

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1550

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Ariane WEYL**

le 27 juin 2018

**VALEUR PRONOSTIQUE DES EMBOLES LYMPHOVASCULAIRES**  
**DANS LES CANCERS DU COL DE L'UTÉRUS À UN STADE**  
**PRÉCOCE**

Directeur de thèse : Docteur Stéphanie MOTTON

**JURY**

Monsieur le Professeur Olivier PARANT  
Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD  
Monsieur le Docteur Jacques RIMAILHO  
Madame le Docteur Stéphanie MOTTON  
Madame le Docteur Claire ILLAC  
Madame le Docteur Élodie CHANTALAT

Président  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur  
Suppléant  
Membre invité

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2017**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

**Professeurs Émérites**

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

**P.U. Médecine générale**

M. OUSTRIC Stéphane Médecine Générale

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

**P.U. Médecine générale**

M. MESTHÉ Pierre Médecine Générale

**P.A Médecine générale**

POUTRAIN Jean-Christophe Médecine Générale

# FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

## P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

## P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

### P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve      Médecine Générale

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

Médecine Générale  
Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves  
Dr CHICOULAA Bruno  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre  
Dr ANE Serge  
Dr BIREBENT Jordan  
Dr LATROUS Leila

# REMERCIEMENTS

---

À notre Président du jury

**Monsieur le Professeur Olivier PARANT**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Gynéco-obstétrique

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Merci pour ces années à apprendre l'obstétrique à tes côtés. En garde à toutes heures du jour et surtout de la nuit, tu sais garder ton calme et ta gentillesse. Merci pour ton enseignement.

Sois assuré de l'admiration et du respect que je te porte.

# REMERCIEMENTS

---

A notre Directrice de thèse,

**Madame le Docteur Stéphanie MOTTON**

Praticien Hospitalier

Chirurgie gynécologique

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de ces années dans la construction de ce travail. Tu as toujours été disponible quand j'en avais besoin, poussant les sacrifices jusqu'à transformer ton salon en cabane afin de pouvoir finir les dernières relectures tranquillement...

Merci pour ton rôle dans ma formation de futur chirurgien. Opérer à tes côtés fut un plaisir et un honneur.

Merci de la confiance que tu m'as toujours accordée.

# REMERCIEMENTS

---

**Madame le Professeur Rosine GUIMBAUD**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Oncologie médicale

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Des stages d'externat jusqu'au DESC de cancérologie vous nous avez accompagné dans notre formation et guidé dans nos choix.

Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect.

# REMERCIEMENTS

---

**Monsieur le Docteur Jacques RIMAILHO**

Maître de Conférence des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie général et gynécologique

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de siéger à notre jury et de juger notre travail.

Merci pour votre enseignement, débuté dès nos plus jeunes années de fac, et poursuivi jusqu'à notre dernier semestre d'internat. Merci pour votre patience au bloc opératoire et vos qualités pédagogiques.

Soyez assuré de ma gratitude et de l'estime que nous avons pour vous.

# REMERCIEMENTS

---

**Madame le Docteur Claire ILLAC**

Praticien Hospitalier

Anatomopathologie

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury et juger mon travail.

Travailler avec toi a été un réel plaisir. J'ai pu constater tes qualités professionnelles : ta rigueur, tes connaissances pointues, ton organisation. Les heures passées à chasser les emboles avec toi resteront gravées dans mes souvenirs !

Merci de ta profonde gentillesse et de ta disponibilité.

Je te souhaite énormément de bonheur avec l'heureux événement qui se prépare...

# REMERCIEMENTS

---

**Madame le Docteur Elodie CHANTALAT**

Maître de Conférence des Universités

Praticien Hospitalier

Chirurgie gynécologique

Je suis très heureuse et honorée que tu aies accepté de siéger dans mon jury.

Des blocs opératoires jusqu'au laboratoire d'anatomie, travailler à tes côtés est un plaisir et un honneur, source d'apprentissage infini. Ce nouveau titre qui est le tien est amplement mérité. Tes qualités humaines, personnelles et professionnelles font de toi un médecin exceptionnel.

Sois assurée de mon profond respect et de mon admiration.

# REMERCIEMENTS

---

***Merci à Amélie Lusque, Mélanie Longue et Thomas Filleron,  
biostatisticiens de l'IUCT-Oncopole, pour leur participation plus que précieuse à ce travail.***

***Merci à Eliane Mery de nous avoir aidé à mettre en place ce projet.***

# REMERCIEMENTS

---

## **À ma famille :**

À Cassandra, ma merveilleuse petite fille, la plus belle réussite de ma vie.

À Grégoire, l'amour de ma vie, qui m'accompagne depuis bientôt 11 ans. Merci de m'épauler tous les jours, et d'être là pour m'aider à composer l'alliage, parfois difficile, de la vie professionnelle et personnelle.

À mes parents, Hélène et Jean-Marc, sans qui, il est inutile de le dire, je n'en serais pas là aujourd'hui. Vous m'avez transmis votre goût pour la médecine, et j'essaie de m'inspirer tous les jours de votre générosité et de votre humanité auprès des patients. Merci de m'avoir soutenu à toutes les étapes de mes études et de n'avoir jamais douté de moi.

À ma sœur, « ma p'tite ! », Marine. Tellement proches depuis toujours, même si les kilomètres se sont un peu installés entre nous... Kolon, merci de la rendre heureuse et épanouie comme elle l'est aujourd'hui. Sadio, magnifique petit homme, toujours souriant et ultra cool !

À mon frère, Pierrot, qui mène brillamment sa vie, le plus loin possible de toute aiguille ou stéthoscope ! Avec Marie vous avez fondé un superbe petit nid douillet, avec un premier petit oiseau, le splendide Emile !

À ma belle-famille : Alba, Gilles, Flora, Léo, Victor et Elodie. Merci pour votre accueil et votre soutien.

À Claude, Jacqueline et Monique, mes Grands-parents.

À André, éternellement fringuant quoi qu'il en dise, qui n'a toujours pas terminé son tour du monde avec Françoise malgré tous leurs efforts.

À Toune et Salvadore, Victoria et Salomé, toujours présents pour nous.

A mes oncles et Tantes, mes cousins, mes cousines, grands et petits !

# REMERCIEMENTS

---

## **À mes amis et co-internes :**

À Margaux, mon amie de toujours.

À Claire et Victor, nos chers ch'tis qu'on aimerait voir plus souvent, y arrivera-t-on avant le 1er juin 2019 ??

À Lina et Nico, ces amis hors normes, Arthur mon filleul. Votre famille s'agrandit bientôt avec l'arrivée d'une petite princesse, je vous souhaite plein de bonheur dans cette nouvelle aventure !

À Marie et Mathieu, le meilleur groupe de sous-colleurs de D4... À Vincent B, Charline et Olivier, Aurore Alex et le petit Sacha, toutes ces amitiés nées pendant l'externat pour mon plus grand bonheur.

À Charlotte, quelle chance de t'avoir rencontrée. Une belle amitié est née et ne cesse de grandir. Après l'internat, l'année au labo, les voyages aux 4 coins de la France, le congés maternité et la découverte de ce nouvel univers, je suis très heureuse de débiter bientôt avec toi ces 2 années qui promettent d'être riches en émotions... Une pensée à Romain, Joseph et aux 2 loulous que tu couves ...

À Marie, ma petite Voglito, l'entière, la fouguese, la généreuse, avec qui j'ai également tissé une belle amitié au cours de cet internat. Tu rejoins bientôt le club des familles en or, et tu vas te régaler ! Rendez-vous en novembre (ou un peu plus tard...) !

À Marie Viatge, ma première « chef » ! Une belle amitié a perduré, pour le meilleur et pour le pire !

À Kelig et Bertrand (l'autre Bertrand Kelig!) mes co-internes de choc, quel super semestre passé avec vous !

À Béa et Pierre, le couple parfait.

À Amandine, une personne extraordinaire en tous sens. Bonne route à Paris !

À Fanny et Macha, des filles en or, des pépites de bonne humeur et d'énergie ! Vive les Récameufs.

À Hélène L., te voilà bientôt enfin Madame Jambon !

À Pauline B., exigeante et passionnée dans tout ce que tu fais, tu es quelqu'un d'incroyable et de précieux.

Aux Cadurciens : Camille, Magaly, Eve, Gaëlle, Julie et Fabien, Clémence, Jérôme et Vadim, Alice, Lucie, Sophie. Quel semestre de fou avec vous ! Des souvenirs et toujours de beaux moments avec vous !

À l'équipe du Boussens (je crois qu'on dit comme ça !) : Antoine et Hélène, Vincent et Sarah, Matthieu et Astrid, Jérémy et Linh, Boris et Camille, Romain et Laurianne, Clément et Fanny...

À tous mes autres co-internes, avec qui j'ai traversé l'internat : Camille Lieurade (ma première co-interne !) et nos petites escapades dégustations à Cahors, Ludwig et ses histoires toujours extravagantes, Olivia et Maïté les antillaises, Mélanie F., Sébastien alias Sébichou, Margaux, Lola, Virginie, Donia, Martina, Carlos, Oriane (à qui je dois tout ;-)) et les 2 Camilles, mes dernières co-internes. Victor, pour ces heures étranges passées au labo à disséquer, et pour cette année de master 2 pleine de progestérone !

À tous les autres internes que j'ai croisé durant mon internat, et qui pour certains ne sont plus du tout interne : Anita et Christine (vous ne le savez peut-être pas mais vous êtes pour beaucoup dans mon choix de la GO, de mes yeux d'externes vous sembliez des super women !), Christelle, Marie-Cha, Donatien, Chloé, Cindy, Juliette, Agnès, Paul, Louise, Marine H, Flora, Jérémy, Julie, Nelly, Sophie Hamouda, Hugo, Bretaudal, Héroïse, R-Deudon, Claire S, Florence, Pierre, Camille Poujade et Camille Eychenne, Blandine, Aurianne, Yvonne, Anne-So, Aurélie, Emmeline, Léa, Annaëlle, Camille Painchaux, Anna D, Lucile, et la nouvelle promo ! Sans oublier bien sûr les supers gynéco med : Claire, Alice, Clélia, Mélissa, Marie T, Anna, Mona, Caroline, Marion, Violaine, ...

# REMERCIEMENTS

---

**À mes chefs de clinique :** *en première ligne pour nous booster, nous encourager et souvent rattraper nos bêtises, merci pour tout !*

Marion Grougrou, qui ne nous a jamais laissé tomber. On tremblait mais on t'aimait !

Chacha et Béné, le meilleur binôme qu'on puisse imaginer ! L'électrique et la flegmatique, des chefs comme on en voudrait tous les jours, patientes et attentionnées avec le bébé que j'étais !

Damien, merci pour ton accompagnement en chirurgie digestive.

Thibault, qui m'a beaucoup, mais vraiment beaucoup appris. Merci pour ce semestre difficile mais extrêmement enrichissant, que tu as su me rendre plus simple.

Marine et Juliette, merci pour ce semestre haut en couleur.

Benoît, mon chef de clinique depuis 1 an ½, j'espère que tu n'en as pas trop marre... moi en tous cas je ne m'en lasse pas !

Tiphaine, nous ça fait même 2 ans qu'on gravite pas loin l'une de l'autre... Co-interne, puis ma chef de clinique, nous serons bientôt co-chefs, la boucle sera bouclée !

**À mes chefs :** *Un immense merci à vous tous pour l'enseignement, l'accompagnement, le compagnonnage que j'ai pu trouver auprès de chacun d'entre vous. C'est la plus belle façon d'apprendre la médecine.*

Franck (Monsieur Léonard pardon !), tu m'as donné le goût, la passion, de la chirurgie. Merci pour ce premier semestre passé dans ton service, qui a déterminé beaucoup de mes choix, merci pour ton enseignement, tes conseils, ton amitié.

Les Ranguellois : un grand merci à vous tous, Marc, Steph, Mr Rimailho, Elodie, Charlotte. Apprendre à vos côtés est un plaisir, et je suis très heureuse de continuer pour 2 ans ma formation avec vous !

Marc, la force tranquille, la sénologie avec toi garde toujours sa part de mystère mais j'espère bien les percer à jour d'ici 2 ans !

Chacha ton exigence est un moteur, mais il est parfois difficile de te suivre, à tous points de vue !

Mr Rimailho, le roi de la voie basse, aucun utérus ne vous résiste...

Steph, l'équilibre parfait de la pédagogie, de la patience (mais pas trop longtemps quand même..) et des petits coups de pression...

Elodie, beaucoup de chose ont déjà été dites, merci pour ton engagement et ta disponibilité.

L'équipe de l'oncopole :

Eva, merci infiniment pour ce semestre avec toi. J'aime que tu me dises « Chacun son style » quand tu me vois opérer ! Passé le petit frisson du premier bloc, ta rigueur et ton humour font qu'opérer avec toi a été extrêmement enrichissant et agréable.

Alejandra, merci pour ce semestre à tes côtés qui a été plus que formateur. Tes qualités chirurgicales et humaines sont indéniables et j'espère pouvoir encore en profiter pendant les deux années qui arrivent !

Gabrielle, Lise, Justine, Gwenaël : j'aurais aimé passer plus de temps avec vous au bloc mais l'internat est finalement trop court ! Merci à vous pour vos conseils, votre enseignement et votre compagnonnage.

# REMERCIEMENTS

---

L'équipe de Paule de Viguié :

Yann, Martin, Fabien, Gégé : Merci pour le semestre à Récamier. Opérer avec vous est un plaisir, rythmé par les rythmes endiablés de Martin, les hémostases minutieuses de Fabien et la patience à toute épreuve de Yann. Merci pour votre bonne humeur et votre enseignement ! Gégé, on avait mal choisi notre semestre pour te voir mais j'espère qu'on pourra rattraper ça !

Caro, Edith, Christelle, Anita, Agnès, Marion, Christophe, Olivier, Laure, Béa, Mika : un immense merci à vous tous pour votre enseignement en garde, en simu, dans les services, en cours,... grâce à votre aide, votre écoute, vos conseils, votre bonne humeur et vos compétences j'ai pu avancer sur le chemin parfois difficile de l'obstétrique.

Les chirurgiens digestifs de Purpan : Eric, Nicolas, Charles-Henri, Maël, et l'équipe de « Pyrénées » Laurent, Guillaume, Sylvain : merci de m'avoir accueilli pour ces 6 mois en terre inconnue ! J'ai adoré mon semestre chez vous, quelle belle chirurgie qu'est la vôtre! Avec vos personnalités riches et vos grandes qualités professionnelles j'ai passé un semestre inoubliable.

Nicolas Vazzoler : merci pour ce super semestre passé avec toi dans l'univers de l'urologie. Merci pour ton enseignement et tes histoires toujours incroyables !

Merci aux Castrais : Monsieur Fabriès, Monsieur Mignot, Eric, Tracy, Maxime et Gwenola. C'était toujours un plaisir de prendre des gardes avec vous !

## ***Aux équipes, sans qui on ne ferait rien :***

L'exceptionnelle équipe de Sages-femmes, auxi, AS et infirmières de Cahors ! Je ne citerai pas de nom de peur d'en oublier, mais merci à toutes ! J'ai fait mes tous premiers pas avec vous et appris énormément de chose. Merci de m'avoir accueilli et d'avoir pris le temps de partager avec moi votre savoir.

L'équipe non moins exceptionnelle de Sages-femmes de Paule de Viguié, dans les services, aux urgences, en salle d'accouchement. J'ai adoré travailler avec vous. Petite mention spéciale à Isa, Christine P, Elodie et Emilie qui étaient là et m'ont accompagné avec patience et professionnalisme en ce grand jour...

L'équipe du service de chirurgie gynécologique de Rangueil : Mélissa, les 2 Laura, Eve, Fatima, Coralie, Nathalie, Sabine, Anaïs, ... vous êtes une équipe formidable, hyper investies, à l'écoute avec les patients et soudées entre vous. Restez comme vous êtes ! Merci aussi à Caroline, Florence, et Christelle, les secrétaires de choc.

Les équipes de l'oncopole : encore énormément de monde à remercier pour ces années de formation. L'équipe soignante de chirurgie 1A, du bloc, de chir ambu, de la consult, les secrétaires, ... J'aurais trop peur d'oublier quelqu'un alors un immense merci général à tous et à toutes, pour ces supers moments, parfois difficiles, mais toujours surmontés grâce à vous et avec vous !

Pensées particulière à l'équipe de l'onco 3B avec qui j'ai passé 6 mois riches en émotions. Merci de m'avoir accueilli et d'avoir été indulgents sur mes débuts, d'avoir galéré avec moi, rigolé et pleuré aussi parfois... Grâce à vous ce semestre fut « malgré tout » un plaisir, et j'ai appris énormément de choses à vos côtés.

---

**Valeur pronostique des embolies  
lymphovasculaires dans les cancers  
du col de l'utérus à un stade précoce**

---

# Table des matières

<b>Bréviaire</b> .....	<b>4</b>
<b>I- Introduction</b> .....	<b>5</b>
1- Epidémiologie descriptive du cancer du col de l'utérus .....	6
2- Histoire naturelle de la maladie .....	8
3- Facteurs pronostiques du cancer du col de l'utérus au stade précoce.....	10
4- Traitement des cancers du col de l'utérus.....	15
5- Problématique .....	16
<b>II- Matériels et Méthodes</b> .....	<b>17</b>
<b>III- Résultats</b> .....	<b>21</b>
A. Description de la population étudiée .....	22
a. Caractéristiques générales .....	22
b. Bilan pré-thérapeutique .....	24
c. Traitements reçus par les patientes .....	25
d. Résultats anatomopathologiques .....	27
e. Suivi.....	29
B. Comparaison des populations selon la présence ou non de LVSI.....	30
C. Analyses de survie .....	35
a. Survie globale .....	35
b. Survie sans récurrence .....	38
c. Impact des LVSI sur la survie globale et sans récurrence .....	40
d. Impact des traitements sur la survie des patientes avec LVSI .....	41

<b>IV- Discussion</b> .....	<b>43</b>
1- LVSI facteur pronostique ? Des résultats controversés .....	44
2- LVSI et traitements adjuvants .....	50
3- Difficultés techniques d'identification des LVSI .....	53
4- Pour aller plus loin : LVSI et micrométastases ganglionnaires : les avancées du ganglion sentinelle .....	58
5- LVSI et recommandations dans le monde .....	60
<b>V- Conclusion</b> .....	<b>62</b>
 Bibliographie .....	 <b>65</b>

## **Annexes**

### **Annexe 1**

Référentiel ONCOMIP sur la prise en charge des cancers du col de l'utérus – Actualisation mai 2012

### **Annexe 2**

Synopsis d'un appel à projet évaluant la radiothérapie externe adjuvante dans les cancers du col de l'utérus précoces avec LVSI+.

# Bréviaire

**ADN** : Acide désoxyribonucléase  
**AGUS** : atypical glandular cells of undetermined significance  
**AGO** : Gynecological oncology working Group  
**ASCUS** : Atypical Squamous Cell of Unknown Significance  
**CD-31** : Cluster of Differentiation 31  
**CD-4** : Cluster of Differentiation 4  
**CHU** : Centre hospitalo-universitaire  
**ESGO** : European Society of Gynaecological Oncology  
**ESMO** : European Society for Medical Oncology  
**ESTRO** : European Society for Radiotherapy & Oncology  
**FIGO** : International Federation of Gynecology and Obstetrics  
**HPV** : Human papilloma virus  
**HR** : hazard ratio  
**HSV-2** : herpes simplex virus 2  
**GOG** : Gynecologic Oncology Group  
**IC 95%** : Intervalle de confiance à 95%  
**InCA** : Institut du cancer  
**IRM** : Imagerie par résonance magnétique  
**IUCT** : Institut universitaire du cancer de Toulouse  
**JSGO** : Japan Society of Gynecologic Oncology  
**Ki67** : Antigène Ki67 (marqueur de prolifération)  
**LIEBG** : Lésion intra-épithéliale de bas grade  
**LIEHG** : Lésion intra-épithéliale de haut grade  
**LVSI** : lympho-vascular space invasion = embolies lymphovasculaires  
**N0** : absence d'atteinte ganglionnaire  
**N+** : atteinte ganglionnaire  
**NCCN** : National Comprehensive Cancer Network  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**ONCOMIP** : réseau de cancérologie de midi-pyrénées  
**PECAM-1** : Platelet endothelial cell adhesion molecule-1  
**R0** : résection complète  
**R1** : résection microscopiquement incomplète.  
**SFOG** : Société Française d'Oncologie Gynécologique  
**TNM** : système de classification (T=Tumeur primitive, N=ganglion régionaux, M=métastases)  
**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

---

# **Introduction**

## 1. Epidémiologie descriptive du cancer du col de l'utérus

### ***Incidence et mortalité dans le monde***

Le cancer du col est le quatrième cancer de la femme dans le monde avec 528 000 nouveaux cas en 2012 et 26 600 décès. Ce cancer est très rare avant l'âge de 20 ans et sa fréquence augmente jusqu'à 50 ans puis se stabilise (âge médian au diagnostic pour 2012 est estimé à 51 ans). Il représente 10% des cancers féminins.

Il existe une disparité géographique importante des taux d'incidence du cancer de l'utérus dans le monde. Les taux les plus élevés sont observés dans le sud de l'Afrique, en Amérique centrale, en Amérique du sud (sauf Argentine) et en Inde. Les taux faibles sont observés en Amérique du Nord, en Australie, au Moyen Orient et dans certains pays d'Europe comme l'Espagne, l'Italie et l'Angleterre. Au moins 9 cancers sur 10 (87%) surviennent dans les pays en voie de développement (1).

### ***Incidence et mortalité en France***

Le cancer invasif du col de l'utérus était, en 2012, le 11<sup>ème</sup> cancer chez la femme en France métropolitaine avec 3 028 cas estimés (contre 5 000 en 2000), et le 12<sup>ème</sup> le plus meurtrier avec 1 102 décès estimés (contre 1600 en 2000). Plus de trois nouveaux cas sur quatre, estimés en 2012 sont diagnostiqués chez les femmes de 15 à 64 ans et près d'un cas sur deux chez celles de 15-49 ans.

L'incidence ne cesse de diminuer depuis 1980. Le taux d'incidence standardisé (monde) a baissé en France de 2,5% par an entre 1980 et 2012. Cette baisse est cependant moindre depuis 2000. Elle n'était plus que de 1,3% par an entre 2000 et 2012. La mortalité diminue aussi régulièrement depuis 1980. Le taux de mortalité standardisé (monde) a baissé de 3,2% par an entre 1980 et 2012. Cette baisse est également moindre depuis 2000, puisqu'elle n'était plus que de 2,0% par an entre 2000 et 2012 (2).

### ***Le pronostic du cancer du col en France***

La survie des personnes pour lesquelles le diagnostic a été posé entre 1989 et 2004 est de 66% cinq ans après le diagnostic et de 59% dix ans après le diagnostic. Elle varie selon l'âge au diagnostic, passant de 76%, dix ans après le diagnostic chez les femmes de moins de 45 ans à 23% pour celles de 75 ans et plus. Tous âges confondus, le taux de mortalité est maximal à 1 an du diagnostic, puis diminue ensuite. Il faut également noter que la survie à 5 ans diminue avec la période de diagnostic : elle est passée de 68% pour les cas diagnostiqués en 1990 à

64% pour ceux diagnostiqués en 2002. L'hypothèse évoquée pour expliquer ce phénomène est basée sur l'effet du dépistage. On diagnostique moins de cancers au stade invasif, mais ceux qui sont diagnostiqués sont de plus mauvais pronostic (cancers non dépistés, cancers de femmes n'effectuant pas de dépistage (3) (figure 1).

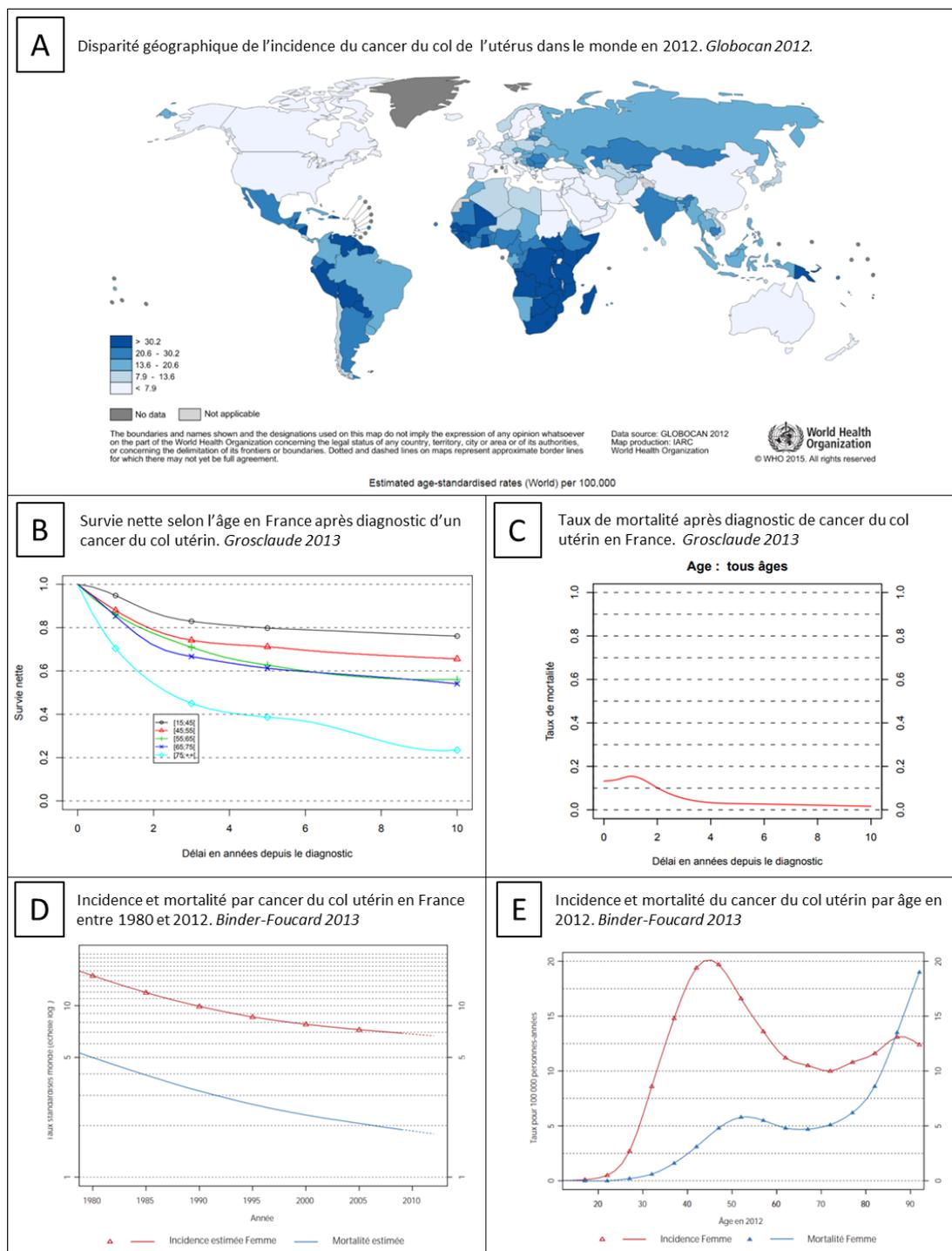


Figure 1: Epidémiologie du cancer du col utérin : Incidence, mortalité et survie.

## 2. Histoire naturelle de la maladie

Le cancer du col de l'utérus est le premier cancer à être reconnu par l'Organisation Mondiale de la Santé comme étant attribuable, dans près de 100% des cas, à une infection virale par un ou plusieurs papillomavirus humains (HPV) (4). À ce jour, une vingtaine d'HPV ont été identifiés comme étant potentiellement oncogènes. Les plus fréquemment en cause en Europe de l'ouest sont les HPV de génotypes 16 et 18, responsables de près de 70% des cancers (5).

L'infection génitale par un HPV est l'infection sexuellement transmissible virale la plus fréquente en population générale et survient surtout avant 30 ans, même si les infections plus tardives ne sont pas rares. Elle est la plupart du temps asymptomatique et disparaît spontanément en un à deux ans sans provoquer de lésions. L'infection par des HPV à haut risque oncogène va persister chez 3 à 10% des patientes, et c'est cette persistance qui va pouvoir entraîner dans un faible pourcentage de cas la formation de lésions précancéreuses dans un délai d'environ 5 ans. Ces lésions précancéreuses peuvent régresser ou progresser vers un cancer dans un délai de 5 à 20 ans.

Le nombre élevé de partenaires, l'âge précoce au premier rapport, des antécédents de maladie sexuellement transmissibles ou un faible niveau socio-économique sont des facteurs de risque d'exposition aux HPV.

Les facteurs favorisant la persistance du virus, et donc le risque de cancer du col utérin sont (6,7) :

- Le tabac : clairement établi pour le type squameux mais moins pour les adénocarcinomes. Les fumeuses actives comparées à celles n'ayant jamais fumé sont plus à risque. Ce sur-risque est également visible en cas de tabagisme ancien sevré ou de tabagisme passif. Enfin cette association est dose-dépendante (quantité de cigarettes et ancienneté de l'intoxication), et d'autant plus importante que la patiente a débuté son tabagisme précocement (8-10).
- Le statut immunitaire, avec en premier lieu l'infection par le VIH. Ces patientes immunodéprimées sont à plus haut risque de cancers ano-génitaux liés à HPV comparés à des patientes « saines ». Le taux de CD4 est le facteur prédictif le plus important de survenue du cancer du col en cas d'infection à VIH, et la mise en place d'un traitement antirétroviral efficace permettant la normalisation des CD4 à plus de 500/µl est associé à une franche diminution du risque (11,12). La prise d'immunosuppresseurs pour les patients transplantés a longtemps été associé à une

majoration du risque de cancer lié à HPV(13–15). Les études plus récentes en revanche ne retrouvent pas de risque majoré de développer un cancer du col, probablement du fait de l'amélioration des recommandations de suivi et de dépistage de ces patientes à risque, avec par conséquent la possibilité de diagnostiquer et traiter plus tôt ces lésions, au stade de lésions intra-épithéliales.

- Les co-infections notamment par *Chlamydia trachomatis* et HSV-2, du fait de l'inflammation chronique induite (16,17),
- La prise de contraceptifs oraux pendant plus de 5 ans. Le risque de cancer du col utérin semble en effet légèrement majoré en cas de prise de contraception hormonale pendant au moins 5 ans, mais toutes les études ne sont pas concordantes. Néanmoins ce faible sur-risque potentiel est à mettre en balance avec le meilleur suivi (y compris par frottis cervico-utérin) rendu possible par la nécessité de renouvellement de ces traitements, et la diminution des grossesses non désirées avec les conséquences médico-économiques qui en découlent. De plus les contraceptions hormonales actuelles sont moins dosées hormonalement. Ainsi il n'est actuellement pas recommandé par l'OMS de déconseiller une contraception hormonale du fait de ce risque.
- La multiparité. Des études anciennes avaient suggéré une corrélation entre risque de cancer du col et grande multiparité (18). Ces études comportent néanmoins de nombreux biais non pris en compte dans les analyses.
- L'exposition au Diéthylstilbestrol (DISTILBENE®). Le risque de cancers du col à cellules claires est effectivement augmenté en cas d'exposition in utero au diéthylstilbestrol (19).

Le cancer du col progresse de deux façons : localement, avec un envahissement des organes de voisinage (paramètre, isthme et corps de l'utérus, vagin, puis vessie et rectum), et régionalement, par diffusion lymphatique de façon prédominante : il s'agit d'un cancer très lymphophile (20). Des études anatomiques avaient permis de démontrer que les premiers relais ganglionnaires du col de l'utérus sont situés quasi exclusivement au niveau des axes iliaques externes, en particulier au niveau de la naissance de l'artère iliaque externe (21). Depuis le développement du ganglion sentinelle, on a pu confirmer que dans la plupart des cas (environ 70%), le premier relais se situe effectivement en ilio-obturateur, mais pouvait également dans de rares cas se situer au niveau des paramètres, en iliaque commun, ou même en lombo-aortique (22,23).

### 3. Facteurs pronostiques du cancer du col précoce de l'utérus :

- **Le stade FIGO**

Il repose sur la classification FIGO 2009, théoriquement uniquement basée sur l'examen clinique (Figure 2).

L'évaluation peut être discordante comparativement aux données de la chirurgie, du fait d'une imprécision de l'estimation de la taille tumorale (tumeur endocervicale en forme de barillet dans les adénocarcinomes, volume important), ou de son extension locale (paramètres, vessie, rectum), ou locorégionale (atteinte métastatique à distance). Ainsi, l'IRM s'est imposée comme l'examen complémentaire de référence dans le bilan d'extension locorégional du cancer du col utérin, avec de très bonnes performances pour l'évaluation de la taille, de l'extension paramétriale ou ganglionnaire (24–27). Certaines études récentes affirment même la capacité de l'IRM à aiguiller le type histologique, le grade de différenciation, le micro-environnement tumoral, en plus de l'amélioration de la stadification par la classification TNM, permettant ainsi de prédire la réponse aux traitements et le risque de récurrence (28).

Dans les stades I, le cancer est strictement localisé au col de l'utérus. Plus précisément le stade IA correspond aux tumeurs non visibles diagnostiquées histologiquement, le stade IB aux tumeurs palpables ou visibles. Les tumeurs IB1 mesurent 4 cm de grand axe au maximum, les tumeurs classées IB2 mesurent plus de 4 cm. Les tumeurs de stade IIA sont étendues au 1/3 supérieur du vagin, sans extension paramétriale (IIA1 4 cm maximum, IIA2 plus de 4 cm). Les tumeurs IIB atteignent les paramètres. Les stades III atteignent le 1/3 inférieur du vagin, la paroi pelvienne ou sont responsables d'un obstacle urétéral. Les stades IV enfin envahissent la vessie ou le rectum (IVA), ou sont métastatiques à distance (IVB) (29,30).

Les stades précoces du cancer du col de l'utérus correspondent aux stades IA1, IA2, IBI et IIA1 sans envahissement ganglionnaire.

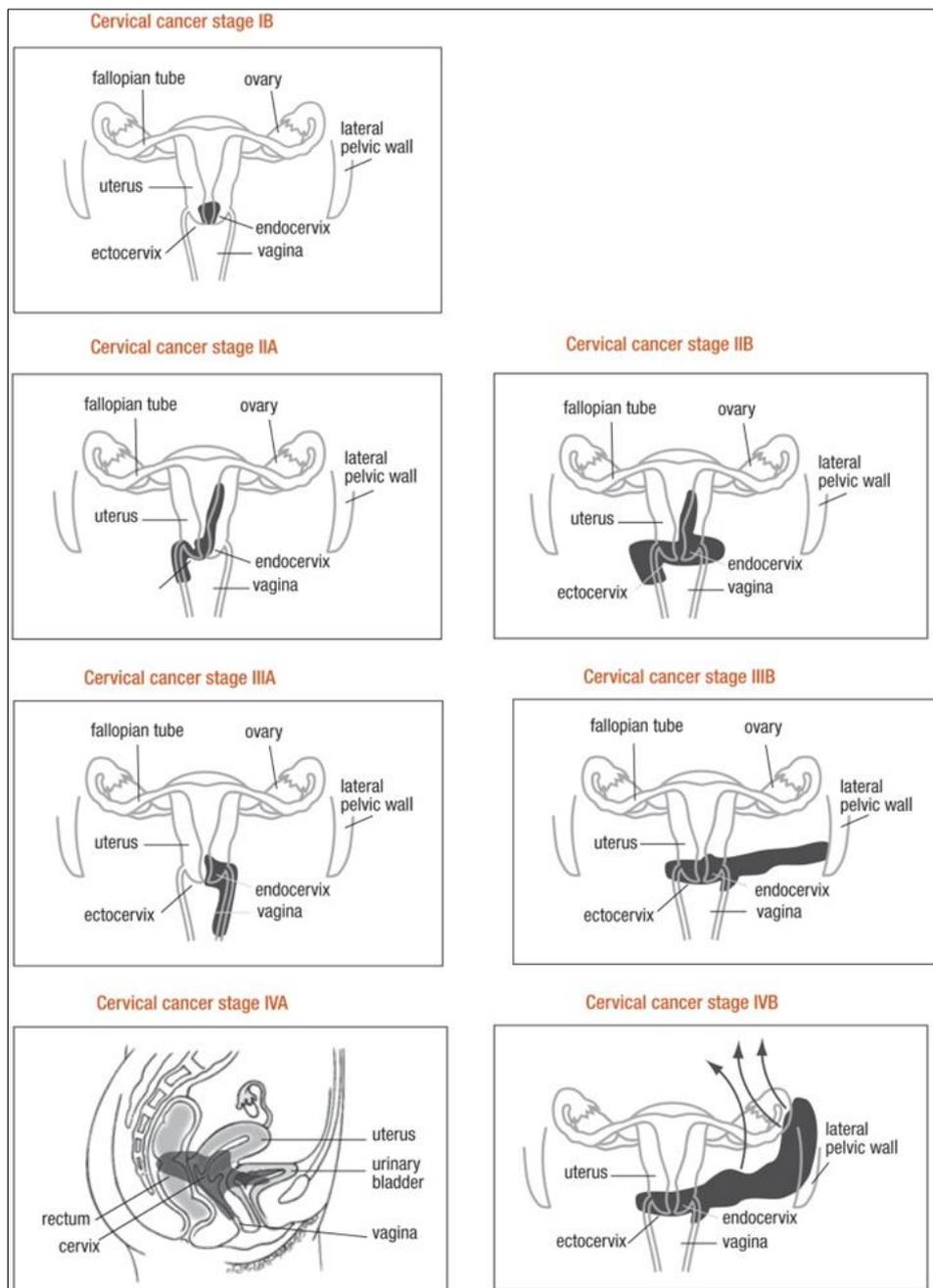


Figure 2 : Illustration des stades FIGO des cancers du col. D'après WHO 2014.

Le stade est le facteur pronostic indépendant le plus important, avec un taux de survie à 5 ans de 97% pour les stades IA, diminuant progressivement jusqu' à 9.3% pour les stades IVB (31–33). De même le taux de récurrence pelvienne augmente avec le stade, de 9.6% pour les stades IB à 75% pour les stades IVA (34). Le risque de métastases à distance augmente également avec le stade, respectivement de 17.5, 30, 42 et 80% pour les stades IB, II, III et IV (35).

- **Le volume tumoral :**

C'est un facteur pronostique indépendant sur les stades limités (35,36). Ce volume est le plus souvent évalué par la mesure du plus grand axe de la lésion à l'examen clinique. Cette donnée est de plus en plus complétée par l'IRM, qui permet même souvent une meilleure évaluation du volume tumoral, notamment pour les tumeurs s'étendant vers l'isthme et donc difficilement accessible à l'examen clinique (37). Dans les recommandations pour le traitement des cancers du col (cf chapitre I-4) un premier seuil limite est à 2 cm sur les tumeurs de stade I, conditionnant la prise en charge par chirurgie exclusive ou après curiethérapie. Une deuxième borne est à 4 cm, correspondant à la limite IB1/IB2, conditionnant également la prise en charge thérapeutique avec un intérêt de la radiothérapie externe pour des lésions de plus de 4 cm.

- **L'envahissement ganglionnaire**

Il apparaît pour les stades limités comme le facteur le plus puissant. Dans la littérature, la survie globale à 5 ans passe globalement de 90% en l'absence d'envahissement ganglionnaire à 65% pour les patientes avec une extension ganglionnaire ( $p < 0,01$ ). De plus, la localisation des ganglions envahis influe sur le pronostic. En effet, le taux de survie à 5 ans était de 84.4% pour les patientes présentant un envahissement ganglionnaire pelvien uniquement, et de seulement 20% en cas d'atteinte lombo-aortique ou iliaque commune ( $p < 0,01$ ). Enfin le nombre de ganglions atteints semble être également un facteur prédictif puisque la survie était de 85% en cas d'atteinte ganglionnaire unique contre seulement 50% en cas d'atteinte multiple ( $p < 0,01$ ) (38,39). L'extension ganglionnaire est un facteur important et n'est pas pris en compte par la classification FIGO ou TNM, il est donc nécessaire de rechercher et quantifier un envahissement ganglionnaire dans un but de stadification. En effet actuellement, la connaissance d'une extension ganglionnaire pelvienne pour un cancer pris en charge à un stade précoce (IA2 à IB1) fera préférer un traitement par radio-chimiothérapie concomitante, comme cela est conseillé actuellement par les référentiels des sociétés savantes (40). En effet, il a été montré dans plusieurs études qu'un traitement chirurgical suivie d'une radiothérapie, ou un traitement par radiothérapie d'emblée avait la même efficacité sur la survie globale ou sans récurrence en cas de cancers du col précoce avec atteinte ganglionnaire (41,42). En revanche la morbidité est supérieure en cas d'addition des traitements chirurgical et radiothérapeutique (43). De même, dans les cas de cancers localement avancés, les champs d'irradiation de la radio-chimiothérapie concomitante pourront être étendus aux aires lombo-aortiques (44,45).

- **La profondeur de l'infiltration**

La profondeur d'invasion stromale est un facteur pronostique majeur, retrouvé à de multiples reprises dans la littérature. Ce paramètre influence la survie qu'il soit exprimé en millimètres (profondeur maximale), en fraction (en général tiers superficiel, moyen ou profond), ou en établissant un seuil (par exemple  $>$  ou  $<$  10mm)(46–48). Ce critère semble de plus avoir un impact pronostique qu'il soit isolé, ou combiné à d'autres facteurs(49–51).

- **Le type histologique**

Sur le plan anatomopathologique, le cancer du col utérin correspond dans 85 à 90 % des cas à des carcinomes malpighiens (ou « squameux »), développés à partir de l'épithélium exocervical et de la jonction cylindro-malpighienne. Dans 10 à 15 % des cas, il s'agit d'adénocarcinomes, développés aux dépens de la muqueuse cylindrique de l'endocol. Enfin il existe des types histologiques plus rares, avec parmi eux le carcinome adénosquameux. D'autres histologies peuvent être visibles au niveau cervical, mais dont le traitement diffère complètement des types précédents : il s'agit du carcinome neuro-endocrine, sarcome, lymphome, mélanome ou certaines tumeurs embryonnaires (52–54).

La valeur pronostique des différents types histologiques est toujours débattue. En effet on retrouve dans la littérature des résultats discordants. Dans certaines études l'adénocarcinome est retrouvé comme facteur pronostique péjoratif indépendant, alors qu'il présente une survie identique aux carcinomes squameux dans d'autres (31,55). Dans l'étude de Nakanishi et al le type adénocarcinome ne semble impacter la survie qu'en cas d'atteinte ganglionnaire(56). La survie est en effet identique entre adénocarcinome et carcinome épidermoïde en l'absence d'atteinte ganglionnaire.

De la même façon le type histologique adénosquameux semble être de plus mauvais pronostique que l'adénocarcinome ou que le carcinome épidermoïde, mais la littérature n'est pas concordante sur le sujet (57–59).

- **L'âge :**

Un âge inférieur à 40 ans semblerait plus favorable. En effet, comme l'ont montré les données issues de la grande série anglaise de plus de 10 000 cas, la survie à 5 ans passe de 69 % pour les moins de 40 ans, à 45% pour les plus de 40 ans (60).

- **Les marges de résection**

Le principal traitement des cancers du col au stade précoce est la chirurgie. Comme dans quasiment tous les cancers, la qualité de l'exérèse est un facteur pronostique majeur (61,62). Ainsi, des marges de résection limites ou positives conduiront à proposer un traitement adjuvant par radiothérapie afin de diminuer le risque de récurrence loco-régionale (62–64).

- **L'envahissement lymphovasculaire**

Les embolus tumoraux lymphovasculaires (ou LVSI) correspondent à la présence d'amas de cellules cancéreuses au sein des lumières vasculaires ou lymphatiques.

La présence d'embolus lymphovasculaires dans les cancers de l'endomètre est un facteur pronostique indépendant majeur. Dans ce contexte, la dernière conférence de consensus réunissant 40 experts de l'ESMO (European Society for Medical Oncology), l'ESTRO (European Society for Radiotherapy & Oncology) et l'ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) a abouti à une nouvelle classification des groupes à risque de récurrence des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre. Un des critères majeurs dans l'élaboration de ces nouveaux groupes est la présence d'embolus lymphovasculaires. Dans la classification actuelle, l'ancien groupe à risque intermédiaire avec présence d'embolus devient un risque intermédiaire haut avec pour conséquence un traitement adjuvant qui devient de la radiothérapie externe au lieu d'une curiethérapie optionnelle dans les anciens risques intermédiaires (65).

Dans les cancers du col de l'utérus, la littérature actuelle retrouve une prévalence des LVSI très variable, allant de 17 à 70%, avec une moyenne à 40% de LVSI dans les stades précoces.

Il n'existe à l'heure actuelle que peu de littérature concernant l'évaluation de la valeur des LVSI comme facteur histopronostique dans ce cancer, avec des études et des résultats très hétérogènes.

L'envahissement capillaire lymphatique semble plus fréquent que l'envahissement capillaire sanguin. Le premier semble plutôt pronostique de l'envahissement ganglionnaire tandis que le second semble plus prédictif de l'envahissement métastatique ovarien (66).

**Ces données n'ont actuellement aucun impact sur la prise en charge thérapeutique et ne font pas l'objet de recommandation particulière en France.**

#### 4. Traitement des cancers du col précoces

Le traitement du cancer du col de l'utérus dépend de l'extension tumorale et du stade de la maladie. Dans les cancers de stade précoce, de taille inférieure à 4 cm, aucun standard n'est défini. En France, chez les patientes ayant une tumeur de moins de 2 cm nous avons pris l'option d'un traitement par chirurgie élargie aux paramètres, qui pourra être conservatrice ou non du corps utérin et des ovaires, en fonction de la présence de certains critères histopronostiques, et de leur désir de grossesse. Lorsque la tumeur à une taille comprise entre 2 et 4 cm, nous avons pris l'option d'une curiethérapie utéro-vaginale première suivie d'une chirurgie de clôture.

Plus précisément, ONCOMIP (réseau de cancérologie de Midi-Pyrénées formé par un groupe d'experts qui se basent sur les recommandations de l'INCA et de la Haute Autorité de Santé) préconise pour les stades IA1 un bilan initial par conisation et IRM. Si la résection n'est pas in sano et qu'il n'existe pas de volume résiduel à l'IRM, une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale peut-être proposée. Pour les stades FIGO IA2 ou IB1 de moins de 2 cm, N0 radiologique, si la stadification ganglionnaire ilio-obturatrice ne retrouve pas d'envahissement ganglionnaire, un traitement chirurgical par hystérectomie élargie aux paramètres sera proposé. En cas de tumeur de stade IB1 entre 2 et 4 cm ou IIA1 de moins de 4 cm, pN0 après curages ilio-obturbateurs, le traitement proposé sera une curiethérapie utéro-vaginale suivie d'une chirurgie de clôture.

La chirurgie peut consister en une hystérectomie élargie, c'est-à-dire avec une paramétrectomie plus ou moins étendue latéralement et résection d'une collerette vaginale. On utilise la classification de Querleu et Morrow afin de préciser le type d'hystérectomie élargie effectuée : type A (hystérectomie extra-fasciale), B (section du paracervix au niveau de l'uretère), C (section du paracervix au niveau de la jonction avec l'artère iliaque interne) ou D (résection jusqu'à la paroi latérale pelvienne) (67).

Il existe d'autres options qui peuvent être proposés en fonction des critères histopronostiques, de l'âge des patientes et de leur éventuel désir de préservation de la fertilité. La trachélectomie élargie, ou amputation du col utérin avec paramétrectomie et résection d'une collerette vaginale, peut ainsi être discutée en cas de désir de préservation de la fertilité dans les stades IA1, IA2 et IB1 de moins de 2cm pN0. La classification de Querleu et Morrow est également appliquée pour qualifier le degré d'élargissement de la trachélectomie (67).

## 5. Problématique

La prise en charge du cancer du col de l'utérus ne fait pas l'objet d'une prise en charge standardisée. La valeur de l'envahissement lymphovasculaire en terme de pronostic de la maladie est peu décrite dans la littérature actuelle. Les quelques études disponibles sont décevantes du fait de l'hétérogénéité des critères de sélection, des traitements et des résultats.

L'objectif primaire de notre étude est d'essayer de démontrer la valeur pronostique des embolies lymphovasculaires sur la survie globale des patientes ayant eu un cancer du col de l'utérus pris en charge à un stade précoce et traitées selon les options thérapeutiques disponibles. En objectif secondaire, nous avons voulu étudier la valeur pronostique de la présence de ces embolies sur la survie sans récurrence. Nous avons par ailleurs voulu déterminer les facteurs de risque d'embolies lymphovasculaires.

---

## **Matériels et méthodes**

### ***Critères d'inclusion***

Les patientes incluses présentaient un cancer du col de l'utérus de stade IA1, IA2, IB1 ou IIA1 de la classification de la FIGO 2009, sans extension aux paramètres ou aux organes de voisinage en dehors des 2/3 supérieurs du vagin. Cette stadification était obtenue par l'examen clinique initial, complété par les données de l'imagerie, en particulier IRM.

Les types histologiques de carcinome épidermoïde, adénocarcinome ou carcinome adénoquameux ont été inclus.

### ***Critères d'exclusion***

Ont été exclues d'emblée les patientes pour lesquelles le compte-rendu anatomopathologique ne précisait pas la présence ou l'absence de LVSI et/ou pour lesquelles nous ne disposions d'aucun matériel anatomopathologique pour relecture. De même, en l'absence de tout traitement chirurgical (conisation, hystérectomie ou trachélectomie) les patientes étaient exclues car il était impossible d'établir la présence ou non d'emboles lymphovasculaires.

Les patientes étaient exclues d'emblée également si nous ne disposions d'aucun suivi car perdues de vue dès la fin du traitement.

### ***Centres***

Notre étude est multicentrique et s'appuie sur l'analyse de dossiers en provenance du service de chirurgie gynécologique du CHU de Purpan Paule-de-Viguier, du service de chirurgie générale et gynécologique du CHU de Rangueil, et service de chirurgie oncologique de l'Institut Claudius Régaud. Ces 3 centres sont situés à Toulouse.

### ***Base de données***

Différentes sources ont été utilisées afin de constituer la base de données de notre étude :

- Patientes enregistrées en anatomopathologie du site de l'Institut Claudius Régaud de 1996 à 2013 pour une conisation ou une hystérectomie retrouvant un carcinome épidermoïde ou un adénocarcinome du col utérin.
- Patientes enregistrées en anatomopathologie des sites des CHU Rangueil et Purpan de 2000 à 2013 pour une conisation ou une hystérectomie retrouvant un carcinome épidermoïde ou un adénocarcinome du col utérin.

- Patientes présentées en réunion de concertation pluridisciplinaire sur la plateforme ONCOMIP pour une « tumeur maligne de l'endocol », « tumeur maligne du col de l'utérus, sans précision », « tumeur maligne de l'exocol », ou « tumeur maligne du corps de l'utérus sans précision » entre le 31/12/2007 et le 31/12/2011.

Les inclusions ont été effectuées de façon rétrospective.

### ***LVSI***

La présence ou l'absence de LVSI était recherchée dans les comptes rendus anatomopathologiques des analyses de biopsies ou des pièces opératoires (conisation, hystérectomie ou trachélectomie).

Si les LVSI n'étaient pas spécifiés dans les comptes rendus disponibles, les blocs et les lames étaient désarchivées et relues par une seule anatomopathe afin d'en rechercher la présence ou absence : les lames colorées à l'Hémalun-éosine qui correspondaient à la pièce tumorale (hystérectomie, trachélectomie ou conisation) étaient relues systématiquement au microscope optique, au grossissement x50, x100 puis x200. La présence d'un embolo était affirmée quand un amas de cellules atypiques était repéré au sein d'une lumière vasculaire ou lymphatique.

### ***Classifications***

La classification utilisée pour déterminer le stade du cancer est la classification FIGO de 2009.

La classification utilisée pour caractériser le degré d'élargissement au niveau des paramètres de la chirurgie tumorale (hystérectomie ou trachélectomie) est la classification de Querleu et Morrow de 2008.

### ***Dimensions tumorales***

Si la tumeur était retrouvée au niveau de plusieurs pièces opératoires (conisation et hystérectomie par exemple), les dimensions tumorales anatomopathologiques étaient calculées de la façon suivante :

- La profondeur d'invasion correspondait à la profondeur maximale retrouvée sur les pièces,
- La largeur correspondait à la largeur maximale d'infiltration tumorale retrouvée sur les pièces,

- La hauteur correspondait à la somme des hauteurs de l'infiltration tumorale des pièces opératoires.

Pour les analyses de survie, la taille tumorale prise en compte correspondait à la taille maximale retrouvée cliniquement à l'examen initial ou à l'imagerie pré-opératoire ou à l'analyse anatomopathologique (cf. ci-dessus).

### ***Définition du type de traitement reçu***

Dans notre étude, en dehors des patientes avec atteinte ganglionnaire, le traitement standard des patientes consiste en une chirurgie (stade IA1, IA2, IB1 de < 2cm), éventuellement associée à de la curiethérapie (stade IB1 de > 2 cm, stade IIA1). La radiothérapie externe associée à la chirurgie ne fait pas partie du traitement standard.

### ***Analyses statistiques***

Les données étudiées concernent les caractéristiques initiales de la population ainsi que les antécédents, les données du bilan de stadification pré-thérapeutique, les traitements reçus, les résultats anatomopathologiques et les éléments du suivi : récurrences, décès, dernières nouvelles.

Les données sont décrites dans un premier temps en fonction des emboles lymphatiques. Les données sont résumées par la médiane, le minimum, le maximum et le nombre de données manquantes pour les variables quantitatives et par la fréquence, le pourcentage et le nombre de données manquantes pour les variables qualitatives. Les différences entre les deux groupes ont été évaluées grâce au test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives et grâce au test du Chi-2 ou au test exact de Fisher pour les variables qualitatives.

Nous avons ensuite effectué des analyses de survie. Les données de survie sont estimées par la méthode de Kaplan-Meier et présentées avec leurs intervalles de confiance à 95%. L'analyse univariée est réalisée à l'aide du test du Log rank. La survie globale est définie par le délai entre la date de diagnostic et la date de décès ou la date de dernières nouvelles (données censurées). La survie sans récurrence est définie par le délai entre la date de diagnostic et la date du premier événement ou la date de dernières nouvelles (données censurées). Les événements pris en compte pour la survie sans récurrence sont les récurrences locales, ganglionnaires, métastatiques et le décès toutes causes confondues.

---

# Résultats

## A. Description de la population étudiée

Des 3 sources décrites dans le paragraphe « Matériels et méthodes », 839 cas au total ont été rétrospectivement analysés sur la période s'étalant de 1996 à 2013. Six cent quatre-vingts dossiers ont été exclus pour les raisons évoquées précédemment (perdus de vue en fin de traitement, absence de matériel pour analyse).

Au total, 158 patientes ont été incluses selon les critères de sélection définis pour l'analyse.

Toutes les patientes présentaient un cancer du col de l'utérus de stade FIGO IA, IB1 ou IIA1 et ont été traitées par chirurgie, associée ou non à un traitement par radiothérapie (curiethérapie et/ou radiothérapie externe).

### a. Caractéristiques générales (tableau 1).

Les patientes avaient une médiane d'âge de 42 ans au moment du diagnostic (min : 23 ans, max : 79 ans). Dans 80.9% des cas, les patientes avaient eu au moins une grossesse avec un nombre médian de grossesse de 2 par patiente (min : 1, max : 8). Dans 29.3% des cas, les patientes étaient ménopausées. Le statut tabagique était connu pour 116 patientes. Parmi elles, 57.8 % étaient non fumeuses, et 42.2 % présentaient un tabagisme actif (37.1 %) ou sevré (5.2 %).

Dans 76.1% des cas, les patientes avaient un suivi gynécologique régulier. Le dernier frottis cervico-utérin était anormal dans 78.3% des cas, avec par ordre de fréquence : LIEHG dans 62 cas (72.9 %), AGUS dans 8 cas (9.4 %), cancer dans 6 cas (7.1 %), ASCUS dans 5 cas (5.9%) et LIEBG dans 4 cas (4.7%).

Onze patientes (7.0%) étaient immunodéprimées (une patiente avec une infection par le VIH, une patiente transplantée sous immunosuppresseurs, deux patientes avec un diabète de type 1, deux patientes avec une cirrhose hépatique d'origine alcoolique, deux patientes sous corticothérapie au long cours, une patiente sous Interféron pour une hépatite C, un cancer du col survenant au cours d'une grossesse, une patiente toxicomane).

Treize patientes (8.3%) avaient un antécédent de dysplasie cervicale.

Caractéristiques des patientes	n (%)
<b>Age au diagnostic (n=159)</b>	
< 50	110 ( 69.6%)
≥ 50	48 ( 30.4%)
<b>Résultat dernier FCU (n=129)</b>	
normal	28 ( 21.7%)
anormal	101 (78,3%)
ND	29
Si anormal (n=101)	
LIEBG	4 (4,7%)
LIEHG	62 (72,9%)
Cancer	6 (7,1%)
AGUS	8 (9,4%)
ASCUS	5 (5,9%)
missing	16
<b>Suivi gynécologique régulier (n=143)</b>	
non	34 ( 23.9%)
oui	108 ( 76.1%)
missing	16
<b>Grossesse (n=137)</b>	
non	26 ( 19.1%)
oui	110 ( 80.9%)
missing	22
<b>Statut ménopausique (n=158)</b>	
Non ménopausée	111 ( 70.7%)
Ménopausée	46 ( 29.3%)
missing	1
<b>Tabagisme (n=57)</b>	
Non fumeur	67 ( 57.8%)
Actif/ sevré	49 ( 42.2%)
missing	42

Tableau 1 : caractéristiques générales des patientes.

b. Bilan pré-thérapeutique (tableau 2)

Concernant la taille tumorale, celle-ci était mesurée cliniquement ou à l'imagerie avec une médiane de 10 mm (min : 0, max : 60 mm). En plaçant une limite à 2 cm, environ 2/3 des patientes avaient une tumeur de moins de 2cm.

Dans 3/4 des cas, les patientes avaient un cancer de stade FIGO IB1.

Presque 14% étaient diagnostiqués à un stade IA1, 5.1% à un stade IA2 et 5.7% à un stade IIA.

Un envahissement ganglionnaire était suspecté sur le bilan d'extension paraclinique dans 3 cas au niveau pelvien, et 1 cas au niveau lombo-aortique. A noter que dans 17% des cas il n'avait pas été effectué d'imagerie ganglionnaire.

Bilan pré-thérapeutique	n (%)
<b>Dimension max Clinique/IRM (mm)</b>	
<2 cm	101 (65.2%)
≥ 2 cm	54 (34.8%)
missing	3
<b>Stade</b>	
IA1	22 (13.9%)
IA2	8 (5.1%)
IB1	119 (75.3%)
IIA1	9 (5.7%)
<b>Statut Ganglionnaire Pelvien (imagerie)</b>	
négatif	128 (97.7%)
positif	3 (2.3%)
missing	27
<b>Statut Ganglionnaire lombo-aortique (imagerie)</b>	
négatif	129 (99.2%)
positif	1 (0.8%)
missing	28

Tableau 2 : Bilan pré-thérapeutique

c. Traitements reçus par les patientes (tableau 3 et 4)

Dans près de 95% des cas, une stadification ganglionnaire a été effectuée (87.3% des cas au niveau pelvien et dans 7.6% des cas au niveau pelvien et aortique). Dans seulement 5.1% des cas, les patientes n'ont eu aucune chirurgie ganglionnaire.

Concernant le traitement chirurgical, dans 74.1% des cas, les patientes ont été opérées par hystérectomie élargie. Dans  $\frac{3}{4}$  des cas, il s'agissait d'une hystérectomie de type B de la classification de Querleu et Morrow.

Dans 19% des cas, un traitement chirurgical conservateur de la fertilité par trachélectomie élargie a été effectué. Dans 3 cas, une reprise chirurgicale par hystérectomie a cependant été nécessaire.

Finalement, 76% des patientes ont eu une hystérectomie, 17.1% une trachélectomie élargie et 7% des patientes ont eu une conisation seule.

Traitement chirurgical	n (%)
<b>Lymphadénectomie</b>	
non	8 (5.1%)
pelvienne	138 (87.3%)
pelvienne + lombo-aortique	12 (7.6%)
<b>Type de chirurgie tumorale initiale</b>	
Conisation	84 (53.5%)
Hystérectomie élargie	117 (74.1%)
	Type A
	22 (18.8%)
	Type B
	90 (76.9%)
	Type C
	5 (4.2%)
Trachélectomie élargie	30 (19.0%)
<b>Annexectomie bilatérale</b>	
non	77 (48.7%)
oui	81 (51.3%)
<b>Reprise Chirurgicale</b>	
non	151 (95.6%)
oui	7 (4.4%)
<b>Type de chirurgie tumorale finale</b>	
Conisation seule	11 (7.0%)
Hystérectomie élargie	120 (76.0%)
Trachélectomie élargie	27 (17.0%)

Tableau 3 : Traitement chirurgical

Concernant les traitements par radiothérapie, 34,8 % soit 1/3 des patientes ont reçu une curiethérapie, et presque 1/3 également une radiothérapie externe (31,6 %).

En étudiant la combinaison des traitements reçus par chaque patiente, on peut voir que le traitement le plus souvent réalisé consiste en une stadification ganglionnaire suivie d'une chirurgie élargie exclusive.

Dans 31.7% des cas, la chirurgie est associée à de la radiothérapie externe +/- curiethérapie.

Dans 8.2% des cas seulement, il associe chirurgie et curiethérapie seule.

Traitement adjuvant	n (%)
<b>Curiethérapie</b>	
Non	103 (65.2%)
Néo-adjuvante	30 (19.0%)
Adjuvante	25 (15.8%)
<b>Radiothérapie Externe</b>	
Non	108 (68.4%)
Néo-adjuvante	28 (17.7%)
Adjuvante	22 (13.9%)
<b>Combinaison de traitements</b>	
Chirurgie tumorale	8 (5.1%)
Chirurgie tumorale + lymphadénectomie	87 (55.1%)
Chirurgie + curiethérapie	13 (8.2%)
Chirurgie + radiothérapie	8 (5.1%)
Chirurgie + curiethérapie + radiothérapie	42 (26.6%)
<b>Type de traitement</b>	
Standard (chirurgie +/- curiethérapie)	108 (68.4%)
Standard + radiothérapie	50 (31.6%)

*Tableau 4 : Traitements adjuvants.*

#### d. Résultats anatomopathologiques (tableau 5)

Un carcinome épidermoïde est retrouvé dans 68.4% des cas, un adénocarcinome dans 26.6% des cancers, un carcinome adénoquameux dans 5.1% des cas.

La profondeur d'invasion médiane est de 5 mm (min : 0 mm, max : 20 mm), la hauteur et la largeur maximale médiane de 8 mm. Si l'on retient la plus grande mesure retrouvée cliniquement ou à l'IRM ou à l'analyse anatomopathologique, l'axe tumoral maximal médian est de 20 mm (min : 1mm, max 60 mm).

Il s'agissait d'un carcinome bien différencié dans 48.5% des cas, moyennement dans 32% des cas, et peu différencié dans 17.5% des cas. Dans plus d'un tiers des cas, cette donnée n'était pas précisée.

Les marges tumorales finales étaient in sano pour 93% des patientes.

Enfin 12.1% des patientes présentaient un envahissement ganglionnaire pelvien et/ou lombos-aortique.

Dans 31 cas (environ 20%), il n'était pas précisé sur les comptes rendus d'anatomopathologie, la présence ou l'absence d'embole lymphovasculaire. Pour ces 31 dossiers, il a été procédé à une relecture des lames. Celle-ci ayant permis, l'identification de LVSI pour 11 cas (35%).

Au total, des embolies lymphovasculaires étaient présents dans 45,6% des cas (72/158).

Données anatomopathologiques	
<b>Type Histologique</b>	
Carcinome épidermoïde	108 (68.4%)
Adénocarcinome	42 (26.6%)
Carcinome adénoquameux	8 (5.1%)
<b>Profondeur max (mm)</b>	
median	5
range	0 - 20,0
missing	11
<b>Dimension max (Clinique, IRM ou Anapath)</b>	
median	20
range	1,0 - 60,0
<b>Dimension max (Clinique, IRM ou Anapath)</b>	
<2 cm	68 (43.0%)
≥ 2 cm	90 (57.0%)
<b>Grade de différenciation (n = 97)</b>	
non gradable	2 (2.1%)
bien	47 (48.5%)
moyennement	31 (32.0%)
peu	17 (17.5%)
missing	61
<b>Emboles lympho-vasculaires</b>	
non	86 ( 54.4%)
oui	72 ( 45.6%)
<b>Marge d'exérèse</b>	
R0	147 (93.0%)
R1	11 (7.0%)
<b>Résultat Ganglions (Pelviens +/- LAO)</b>	
Négatif	131 (87.9%)
Positif	18 (12.1%)
missing	1

Tableau 5 : Résultats anatomopathologiques

e. Suivi (tableau 6)

Dans 20.3%, des cas, les patientes ont présenté une récurrence :

- dans 62.5% des cas la récurrence était locale,
- dans 50% ganglionnaire,
- dans 56.3% métastatique à distance.

Sept patientes ont présenté au cours de leur suivi une autre lésion tumorale. Il s'agissait d'une tumeur de la granulosa adulte, d'un cancer du sein, d'un carcinome épidermoïde de la base de langue P16+, d'un cancer du côlon, d'un sarcome de Kaposi, d'une tumeur desmoïde de la paroi abdominale et d'un astrocytome fibrillaire cérébral.

Dans 11.4% des cas, les patientes sont décédées. Dans tous les cas, sauf un, ce décès était lié au cancer.

Suivi	n (%)
<b>Récurrence</b>	126 (79.7%)
non	32 (20.3%)
<b>Localisation récurrence</b>	
locale	20 (62.5%)
Ganglions pelviens	14 (43,8%)
Ganglions inguinaux	1 (3,1%)
Ganglions lombo-aortiques	6 (18,8%)
à distance	18 (56.3%)
<b>Type de 1er événement</b>	
Récurrence Locale	14 (8.9%)
Récurrence Ganglionnaire	8 (5.1%)
Récurrence Métastatique	10 (6.3%)
Décès	1 (0.6%)
<b>Autre cancer</b>	
non	151 (95.6%)
oui	7 (4.4%)
<b>Etat de la patiente aux dernières nouvelles</b>	
vivante	140 (88.6%)
évolutive	8 (5.8%)
non évolutive	131 (94.2%)
missing	1
décédée	18 (11.4%)
lié au cancer	17 (100.0%)
missing	1

Tableau 6 : Données du suivi.

## B. Comparaison des populations selon la présence ou non de LVSI.

Les facteurs tels que l'âge, le statut ménopausique, le tabagisme ou l'immunodépression ne sont pas des facteurs de risque statistiquement significatif de LVSI ( $p > 0.05$ ). Seule la grossesse est significativement associée à la présence de LVSI. En effet, 90.8 % des patientes qui présentent des LVSI ont eu au moins une grossesse, contre seulement 71.8 % en l'absence de LVSI ( $p=0.005$ ) (tableau 7).

Dans le bilan pré-thérapeutique, aucun facteur, tels que la dimension clinique ou IRM, ou le stade FIGO n'étaient prédictifs de la présence ou non de LVSI (tableau 8).

Les données anatomopathologiques montrent que les carcinomes épidermoïdes sont plus souvent associés à des LVSI que les adénocarcinomes ou carcinomes adénosquameux ( $p = 0.0075$ ) (tableau 8).

La profondeur maximale d'infiltration est légèrement plus importante dans le groupe avec LVSI (médiane : 5 mm vs 4 mm,  $p = 0.0429$ ), mais il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le plus grand diamètre tumoral ( $p = 0.1893$ ). Par ailleurs, les patientes en résection microscopiquement incomplète (R1) sont plus nombreuses dans le groupe avec LVSI ( $p = 0.0123$ ).

Enfin, le grade de différenciation ou l'atteinte ganglionnaire ne sont pas des facteurs significativement associés aux LVSI dans notre étude (tableau 8).

Concernant le traitement chirurgical reçu, il n'y a pas de différence en fonction de la présence ou non de LVSI. On peut cependant noter, même si ce résultat n'est pas significatif, que les patientes avec LVSI avaient moins de chirurgies conservatrices ( $p = 0.0571$ ) (tableau 9).

En revanche, les patientes avec embolies recevaient plus de radiothérapie externe ( $p<0.0001$ ) et plus de curiethérapie ( $p=0.008$ ) par rapport aux patientes sans embolies.

Si l'on considère le traitement standard, il a été réalisé dans 86% en l'absence de LVSI versus 47.2% lorsqu'ils étaient présents. En effet, une radiothérapie externe était associée au traitement standard dans 52.8% lorsque des LVSI étaient identifiés versus 14% lorsqu'ils étaient absents. Ces résultats sont statistiquement significatifs ( $p < 0.0001$ ).

Dans 20.3% des cas, les patientes ont récidivé : 20 patientes (23%) dans le groupe sans LVSI, et 12 (16.7%) dans le groupe avec LVSI. Concernant la localisation des récurrences, en présence de LVSI, les patientes récidivaient plus souvent localement (75% versus 55%), à distance (75% versus 45%) et en ganglionnaire aortique (60% versus 27.3%). (Tableau 10).

	Emboles : non n = 86	Emboles : oui n = 72	p
<b>Age au diagnostic</b>			NS
< 50	62 ( 72.1%)	48 ( 66.7%)	
≥ 50	24 ( 27,9%)	24 ( 33.3%)	
<b>Grossesse</b>			<b>p = 0.0050</b>
non	20 ( 28.2%)	6 ( 9.2%)	
oui	51 ( 71.8%)	59 ( 90.8%)	
ND	15	7	
<b>Statut ménopausique</b>			NS
Non ménopausée	61 ( 70.9%)	50 ( 70.4%)	
Ménopausée	25 ( 29.1%)	21 ( 29.6%)	
ND	0	1	
<b>Tabagisme</b>			NS
Non fumeur	38 ( 59.4%)	29 ( 55.8%)	
Actif/ sévère	26 ( 40.6%)	23 ( 44.2%)	
ND	22	20	
<b>Immunodépression</b>			NS
non	80 ( 93.0%)	67 ( 93.1%)	
oui	6 ( 7.0%)	5 ( 6.9%)	
<b>Antécédent de dysplasie cervicale</b>			NS
non	79 ( 91.9%)	66 ( 91.7%)	
oui	7 ( 8.1%)	6 ( 8.3%)	

Tableau 7 : Facteurs de risque de LVSI - caractéristiques générales

	Emboles : non n = 86	Emboles : oui n = 72	p
<b>Bilan pré-thérapeutique</b>			
<b>Dimension max (clinique / IRM)</b>			NS
Median (mm)	6	10	
Range (mm)	0,0 - 60,0	0,0 - 60,0	
missing	1	2	
<b>Dimension max (clinique / IRM)</b>			NS
< 2 cm	56 ( 65.9%)	45 ( 64.3%)	
≥ 2 cm	29 ( 34.1%)	25 ( 35.7%)	
missing	1	2	
<b>Stade</b>			NS
IA1/IA2	16 ( 18.6%)	14 ( 19.4%)	
IB1/IIA1	70 ( 81.4%)	58 ( 80.6%)	
<b>Résultats anatomopathologiques</b>			
<b>Profondeur d'infiltration</b>			<b>p = 0.0429</b>
Médian (mm)	4	5	
Range (mm)	0 - 20	0 - 17	
missing	4	7	
<b>Type histologique</b>			<b>p = 0.0075</b>
Carcinome épidermoïde	51 (59.3%)	57 (79.2%)	
Adénocarcinome/carcinome adénoquameux	35 (40.7%)	15 (20.8%)	
<b>Dimension max (clinique / IRM/ Anapath)</b>			NS
<2 cm	41 (47.7%)	27 (37.5%)	
≥ 2 cm	45 (52.3%)	45 (62.5%)	
<b>Degré de différenciation</b>			NS
Bien	27 (55.1%)	20 (43.5%)	
Moyennement/peu	22 (44.9%)	26 (56.5%)	
missing	37	26	
<b>Marge d'exérèse</b>			<b>p = 0.0123</b>
R0	84 (97.7%)	63 (87.5%)	
R1	2 (2.3%)	9 (12.5%)	
<b>Statut ganglionnaire</b>			NS
négatif	71 (91.0%)	60 (84.5%)	
positif	7 (9.0%)	11 (15.5%)	
missing	1	0	

Tableau 8 : Facteurs prédictifs de LVSI

	Emboles : non n = 86	Emboles : oui n = 72	p
<b>Lymphadénectomie</b>			<i>NS</i>
non	7 (8.1%)	1 (1.4%)	
pelvienne	75 (87.2%)	63 (87.5%)	
pelvienne + lombo-aortique	4 (4.7%)	8 (11.1%)	
<b>Annexectomie bilatérale</b>			<i>NS</i>
non	41 (47.7%)	36 (50.0%)	
oui	45 (52.3%)	36 (50.0%)	
<b>Type de chirurgie tumorale finale</b>			<i>NS</i>
Conisation seule	5 (5.8%)	6 (8.3%)	
Hystérectomie élargie	62 (72.1%)	58 (80.6%)	
Trachélectomie élargie	19 (22.1%)	8 (11.1%)	
<b>Curiethérapie</b>			<i>p = 0.0008</i>
Non	67 (77.9%)	36 (50.0%)	
Néo-adjuvante	12 (14.0%)	18 (25.0%)	
Adjuvante	7 (8.1%)	18 (25.0%)	
<b>Radiothérapie Externe</b>			<i>p &lt; 0.0001</i>
Non	74 (86.0%)	34 (47.2%)	
Néo-adjuvante	10 (11.6%)	18 (25.0%)	
Adjuvante	2 (2.3%)	20 (27.8%)	
<b>Combinaison de traitements</b>			
Chirurgie tumorale	7 (8.1%)	1 (1.4%)	
Chirurgie tumorale + lymphadénectomie	58 (67.4%)	29 (40.3%)	
Chirurgie + curiethérapie	9 (10.5%)	4 (5.6%)	
Chirurgie + radiothérapie externe	2 (2.3%)	6 (8.3%)	
Chirurgie + curiethérapie + radiothérapie externe	10 (11.6%)	32 (44.4%)	
<b>Type de traitement</b>			<i>p &lt; 0.0001</i>
Standard (chirurgie +/- curiethérapie)	74 (86.0%)	34 (47.2%)	
Standard + radiothérapie externe	12 (14.0%)	38 (52.8%)	

Tableau 9 : Traitements reçus selon la présence ou non de LVSI.

	Emboles : non n = 86	Emboles : oui n = 72
<b>Récidive</b>		
non	66 (76.7%)	60 (83.3%)
oui	20 (23.3%)	12 (16.7%)
<b>Localisation récidive</b>		
locale	11 (55.0%)	9 (75.0%)
Ganglions pelviens	10 (50,0 %)	4 (33,3 %)
Ganglions inguinaux	1 (5,0 %)	0 (0 %)
Ganglions lombo-aortiques	3 (15,0 %)	3 (25 %)
à distance	9 (45.0%)	9 (75.0%)
<b>Type de 1er événement</b>		
Récidive Locale	9 ( 10.5%)	5 ( 6.9%)
Récidive Ganglionnaire	7 ( 8.1%)	1 ( 1.4%)
Récidive Métastatique	4 ( 4.7%)	6 ( 8.3%)
Décès	1 ( 1.2%)	0 ( 0.0%)
<b>Autre cancer</b>		
non	81 (94.2%)	70 (97.2%)
oui	5 (5.8%)	2 (2.8%)
<b>Etat de la patiente aux dernières nouvelles</b>		
vivante	74 (86.0%)	66 (91.7%)
évolutive	3 (4.1%)	5 (7.7%)
non évolutive	71 (95.9%)	60 (92.3%)
missing	0	1
décédée	12 (14.0%)	6 (8.3%)
lié au cancer	11 (100%)	6 (100%)
missing	1	0

Tableau 10 : Récidives et décès en fonction de la présence ou non de LVSI.

## C. Analyses de survie

### a. Survie globale.

Dans 11.4% des cas, les patientes sont décédées, soit 18 patientes, après un suivi médian de 65.08 mois (IC 95% = 60.32 ; 70.64).

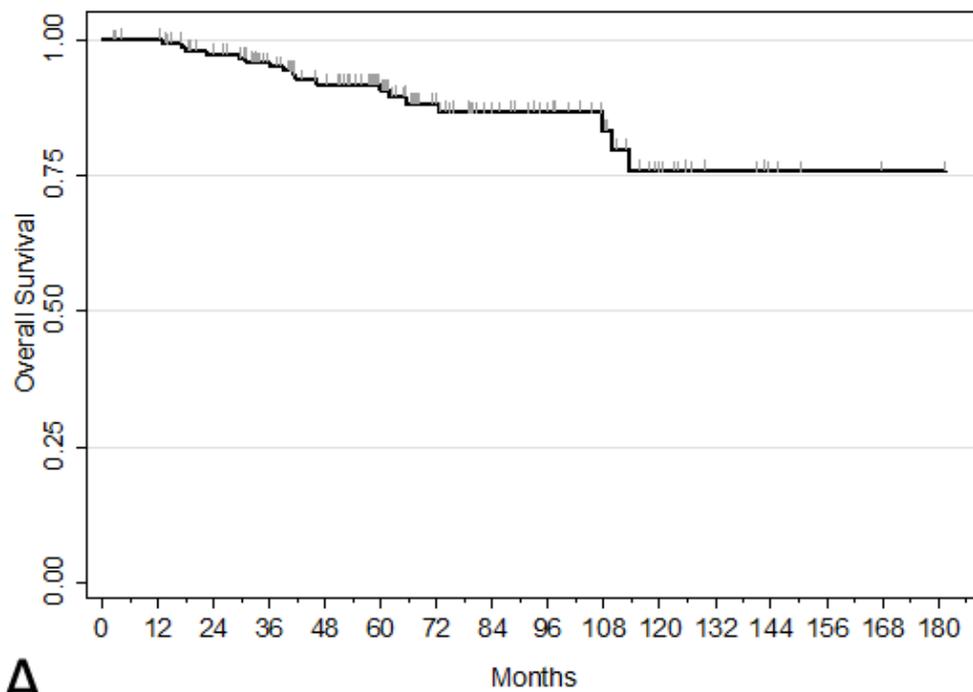
La survie globale (SG) était de 90.69 % à 5 ans (IC 95% = 84.08 ; 94.65), et de 75.74% à 10 ans (IC 95% = 59.74 ; 86.08) (figure 3).

En analyse univariée, la survie globale est significativement influencée par

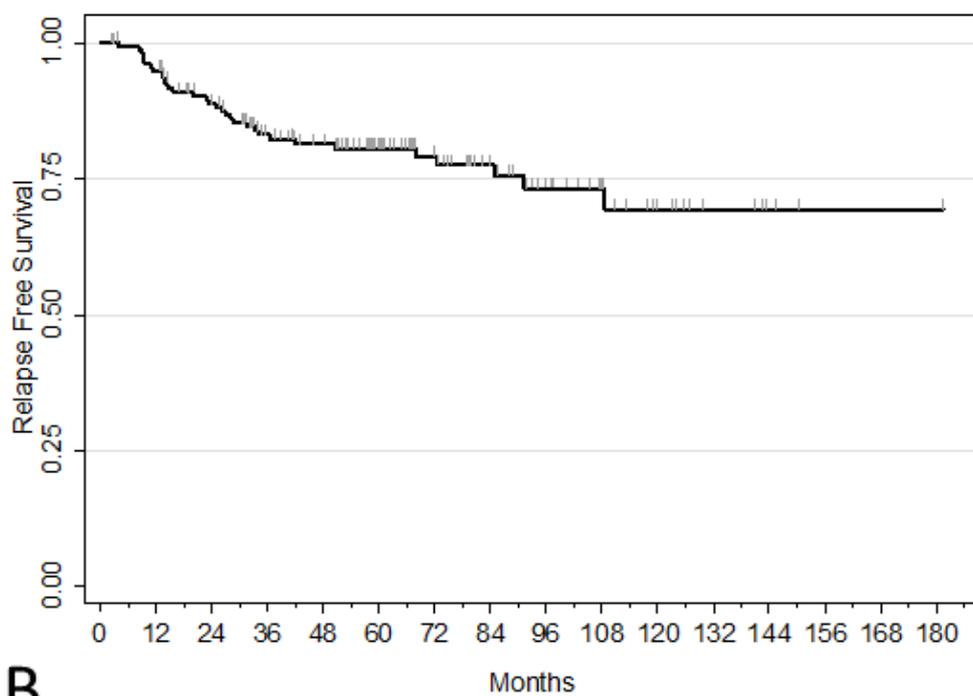
- La profondeur d'invasion stromale (HR = 1.16 , p = 0.003)
- La dimension maximale tumorale, obtenue par l'examen clinique, l'IRM ou l'anatomopathologie, en valeur continue (HR = 1.05, p < 0.001), ou en prenant le seuil de 2 cm (SG à 5 ans : 94.82 % si < 2 cm vs 87.41 % si  $\geq$  2 cm, p = 0.0157).
- Le stade FIGO (SG à 5 ans de 100% si stade FIGO IA1 ou IA2, vs 88.55% si stade FIGO IB1 ou IIA1, p = 0.0272).
- L'atteinte ganglionnaire pelvienne ou lombo-aortique (SG à 5 ans : 92.67% si N-, vs 70% si N+, p = 0.0422).

Du fait du trop faible nombre d'événement (n=18), une analyse multivariée des facteurs de risque n'a pu être effectuée.

Les courbes de survie selon la taille tumorale, le stade FIGO et l'atteinte ganglionnaire sont présentées dans la figure 4.



**A**



**B**

Figure 3 : Survie globale (A) et survie sans récidence (B) de la population globale.

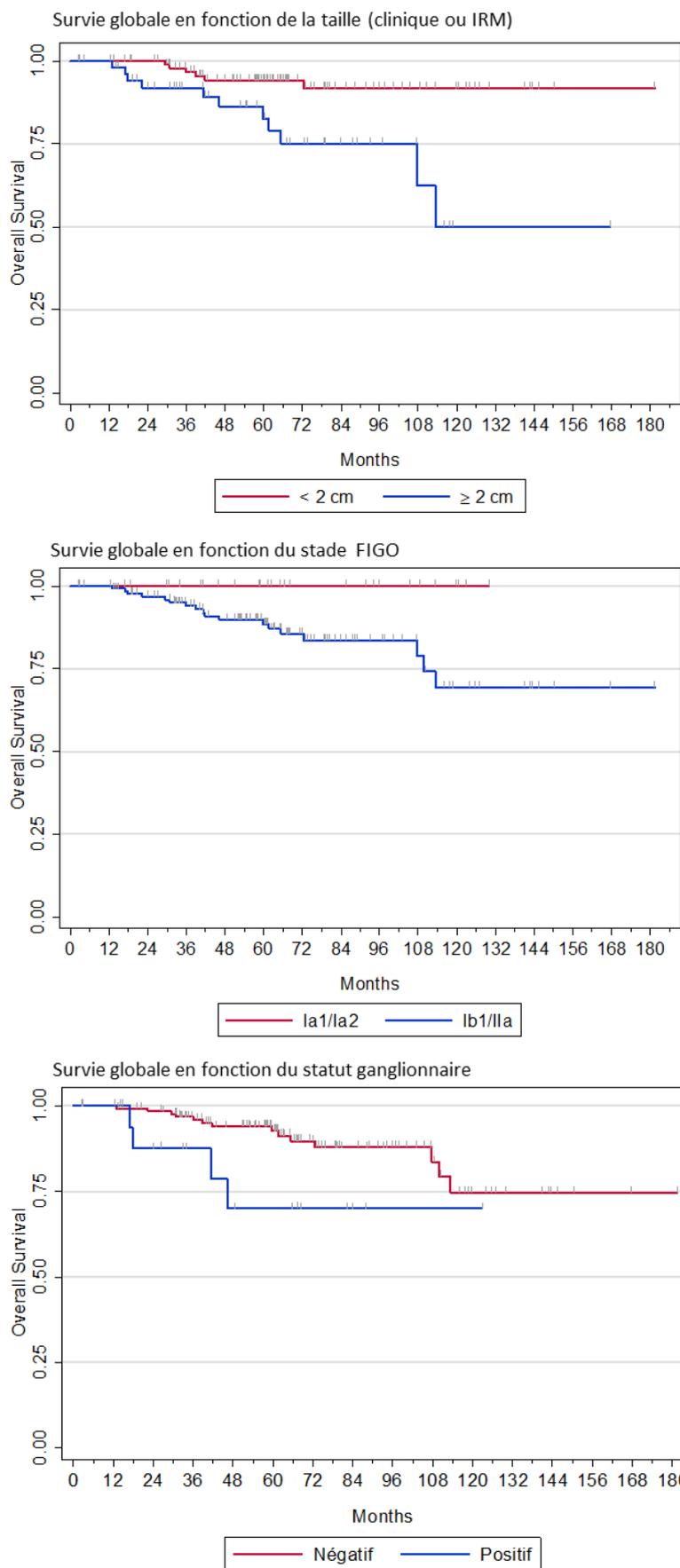


Figure 4 : La survie globale des patientes est influencée par la taille tumorale, le stade FIGO et la présence ou non de métastases ganglionnaires.

## b. Survie sans récurrence

Dans 20.9% des cas, les patientes ont présenté une récurrence, soit 32 patientes.

Par ordre de fréquence le premier site de récurrence sera local dans 8.9% des cas, métastatique dans 6.3% des cas et ganglionnaire dans 5.1% des cas.

Le taux de survie sans récurrence (SSR) à 5 ans était de 80.60 % (IC 95% = 73.08 ; 86.21), et à 10 ans de 69.45 % (IC 95% = 56.49 ; 79.23) (figure 3).

En analyse univariée la survie sans récurrence était significativement influencée par :

- La profondeur d'invasion stromale (HR = 1.112, p = 0.003)
- La dimension maximale tumorale, obtenue par l'examen clinique, l'IRM ou l'anatomopathologie, en valeur continue (HR = 1.03, p = 0.003), ou en prenant le seuil de 2 cm (SSR à 5 ans : 87.03 % si < 2 cm vs 75.65 % si  $\geq$  2 cm, p = 0.0307).
- Le type histologique (SSR à 5 ans : 64.6 % si adénocarcinome ou carcinome adénoquameux, vs 87.4 % si carcinome épidermoïde, p = 0.0018).
- L'existence de facteurs d'immunosuppression (SSR à 5 ans : 64 % vs 81.56 %, p = 0.0294).

Les courbes de survie selon la taille tumorale, le type histologique et la présence de facteurs d'immunosuppression sont présentées dans la figure 5.

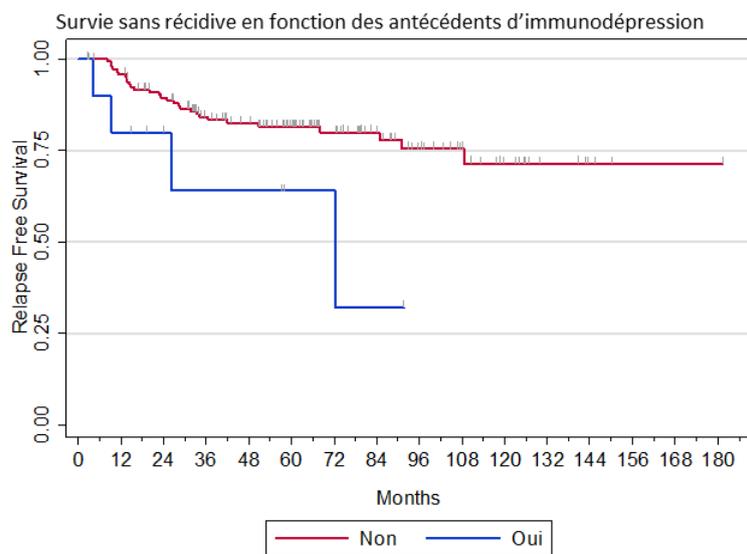
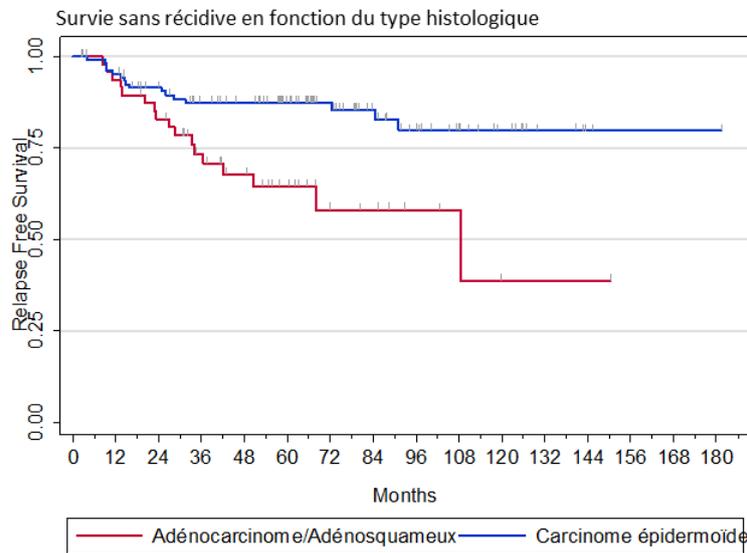
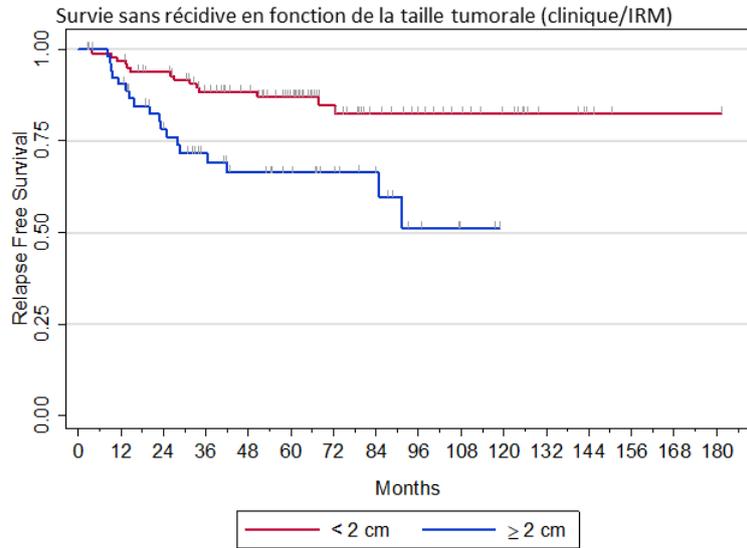


Figure 5 : La survie sans récurrence est influencée par la taille tumorale, le type histologique et les antécédents d'immunodépression.

c. Impact des embolies lymphovasculaires sur la survie globale et sans récurrence.

La présence ou non d'embolies lymphovasculaires ne semble pas influencer la survie globale ( $p = 0.3947$ ) ou sans récurrence ( $p = 0.2743$ ) des patientes dans notre étude en population globale (figure 6).

A long terme il semble même exister la tendance inverse à celle attendue, c'est-à-dire que la survie semble meilleure avec LVSI que sans LVSI.

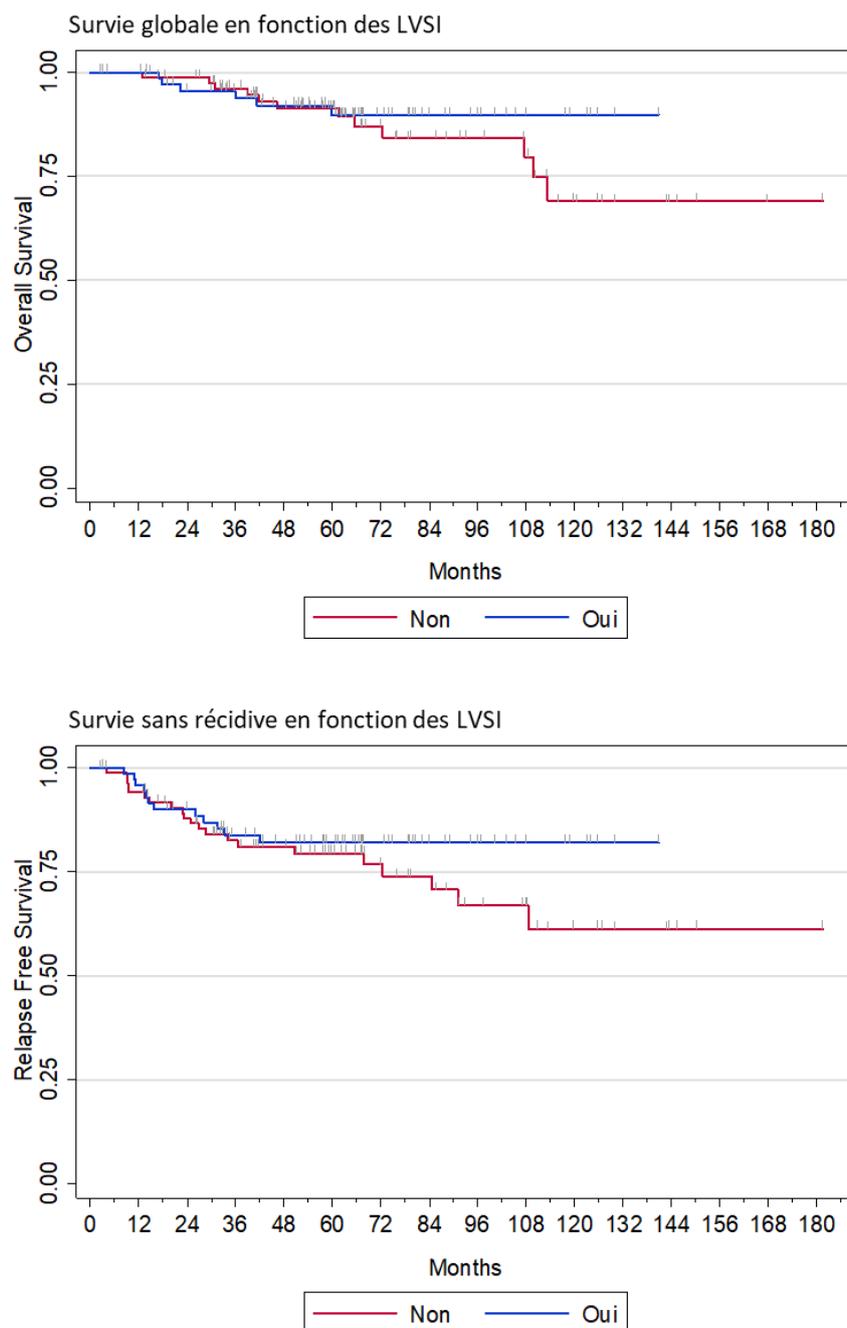


Figure 6 : La survie est semblable entre les groupes avec ou sans LVSI (population totale).

d. Impact des traitements sur la survie des patientes avec embolies lymphovasculaires.

Pour évaluer l'impact des traitements sur la survie des patientes ayant des embolies, nous avons volontairement exclus les patientes sans LVSI et/ou avec un envahissement ganglionnaire. Ainsi 60 patientes ont pu être analysées. Dans 55% des cas (33 patientes), seul le traitement standard a été réalisé, et dans 45 % des cas (27 patientes), une radiothérapie externe a été réalisée en complément.

Pour la survie globale, seul 3 événements ont été répertoriés. La survie globale à 5 ans est de 91,6% pour le groupe traité de façon standard, versus 96% pour le groupe traitement standard plus radiothérapie externe. Du fait du trop faible nombre d'événement les tests statistiques n'ont pu être réalisés (figure 7).

Pour la survie sans récurrence, 8 événements ont été répertoriés. La survie sans récurrence à 5 ans est de 79.8% pour le groupe traitement standard, versus 92.6% pour le groupe traitement standard plus radiothérapie externe. Là encore le nombre d'événement est trop faible pour pouvoir effectuer un test statistique, mais il existe une tendance nette en faveur de la radiothérapie (figure 7).

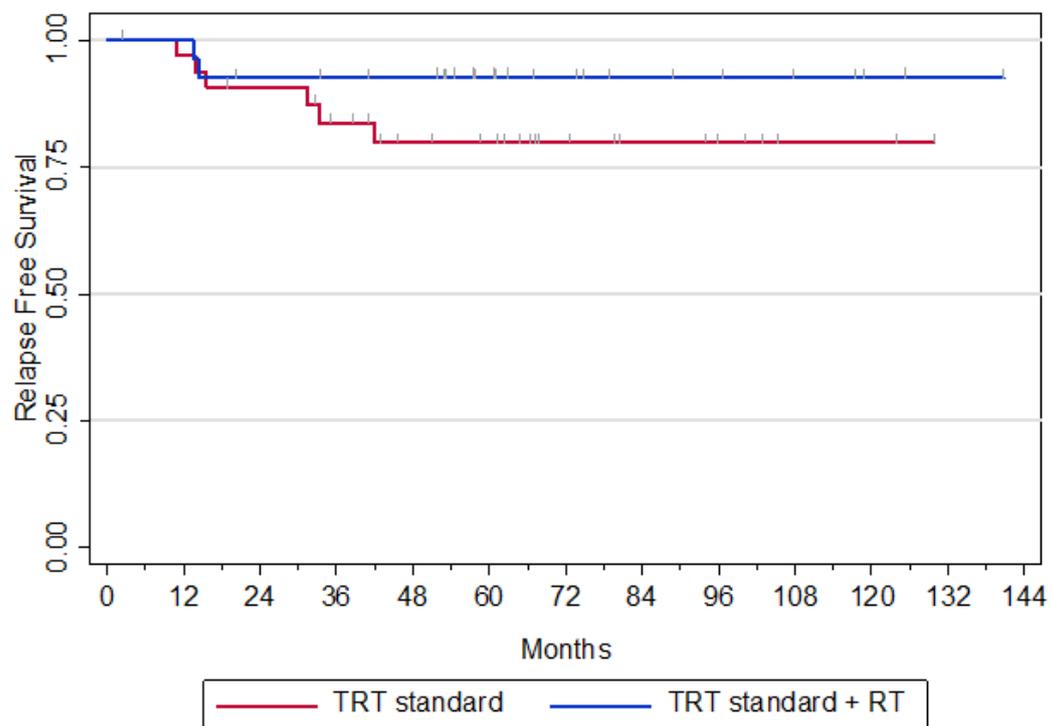
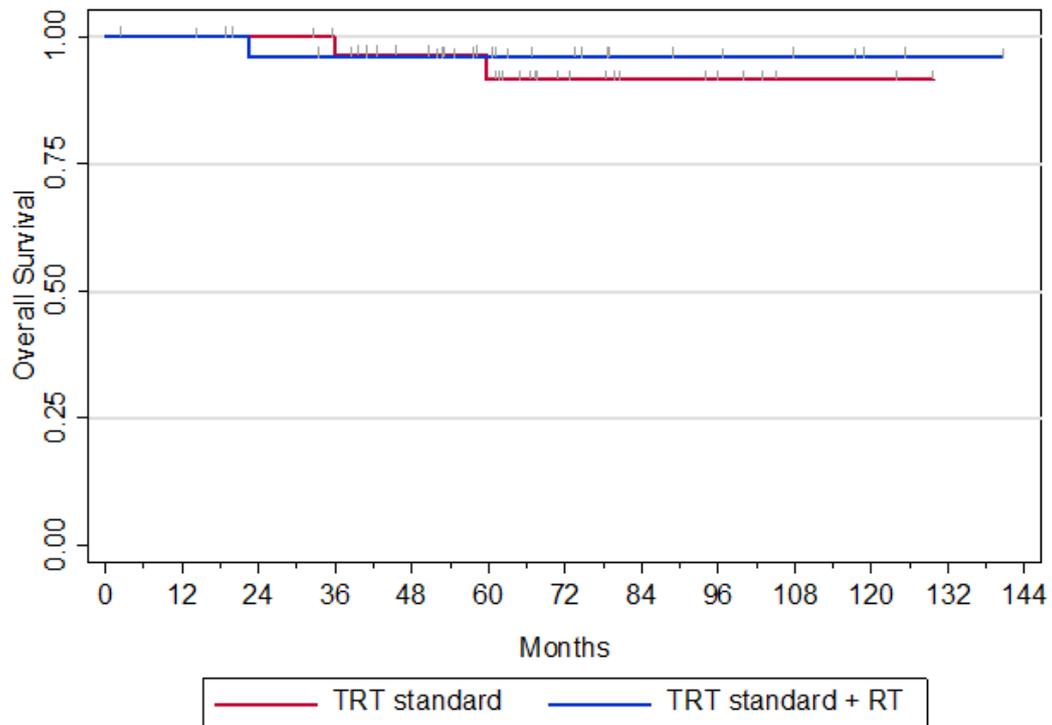


Figure 7 : Sous-groupe des patientes N- LVSI+ (n=60) : survie globale et sans récidence des patientes traitées de façon standard (TRT standard) (n=33) comparées à celles des patientes traitées en plus par de la radiothérapie externe (TRT Standard + RT) (n=27).

---

## **Discussion**

Actuellement dans la prise en charge des carcinomes du col utérin à un stade précoce, les options thérapeutiques reposent essentiellement sur la taille tumorale, le stade FIGO et le statut ganglionnaire. Les autres critères histologiques ou moléculaires comme le grade, le KI67 ou les emboles lymphovasculaires ne sont que très rarement pris en compte pour la décision thérapeutique. Le principe du traitement « à la carte » comme, par exemple, dans le cancer du sein, est peu appliqué dans le cancer du col (68). Dans le cancer de l'endomètre également, la présence ou non d'emboles lymphovasculaires, le grade tumoral et le type histologique sont des critères majeurs dans la décision thérapeutique (65). Dans le cancer du col de l'utérus, le seul critère histologique décisionnel pour le traitement est la présence ou non de LVSI dans les stades IA1 après conisation : en cas d'emboles, le stade sera alors à considérer comme un stade FIGO IA2, et une lymphadénectomie ilio-obturatrice sera nécessaire. Le type histologique, le grade, la différenciation et la présence ou non de LVSI pour les stades au-delà des IA1 ne conditionnent en aucun cas la décision thérapeutique dans nos référentiels (annexe 1).

#### 1- LVSI facteur pronostique ? Des résultats controversés.

*Friedell et Parsons sont les premiers à suspecter au début des années 1960 que la présence d'emboles tumoraux au sein des vaisseaux dans le cancer du col de l'utérus est corrélée à un moins bon pronostic. En effet dans leur série de 33 patientes opérées par hystérectomie élargie, sans atteinte ganglionnaire, la survie à 2 ans est de 87.5% en l'absence de LVSI contre 55.6% en présence de LVSI (69).*

*Par la suite, plusieurs études se sont penchées sur l'impact pronostique (survie sans récurrence ou survie globale) des LVSI dans les cancers du col au stade précoce (figure 8). En 1990 une étude prospective du GOG (Gynecologic Oncology Group) menée par Delgado G et al sur 645 patientes avec un cancer du col de stade FIGO I, avec atteinte ganglionnaire ou non, établit que la survie sans récurrence à 3 ans est influencée de façon indépendante par la taille tumorale, la profondeur d'invasion stromale et la présence de LVSI ( $p=0.006$ ) (46). Par la suite, Takeda et al en 2002 ont inclus 187 patientes en rétrospectif, ayant un cancer du col de stade FIGO IB, IIA et IIB (55). En analyse multivariée, dans le sous-groupe de 126 patientes défini par les auteurs comme ayant un cancer localisé à l'utérus, N-, sans atteinte des paramètres, la présence de LVSI est le seul facteur pronostique ( $p=0.0078$ ) sur la survie globale spécifique (55). A partir de leurs résultats, les auteurs ont suggéré un score pronostique :*

- avec un groupe dit à bas risque dont la survie à 5 ans est de 100% +/-0 : cancer localisé à l'utérus et sans LVSI,
- un groupe à risque intermédiaire dont la survie à 5 ans est de 85.5% +/- 3.9 : cancer localisé à l'utérus avec LVSI, ou carcinome squameux ou adénosquameux avec atteinte paramétriale ou ganglionnaire pelvienne,
- un groupe à haut risque dont la survie à 5 ans est de 25.1% +/- 9.7 : adénocarcinome avec atteinte ganglionnaire ou paramétriale, ou carcinome d'autre type histologique avec atteinte ganglionnaire iliaque ou para-aortique.

En 2004, la survie sans récurrence à 5 ans a été étudiée dans une autre série rétrospective de 197 patientes avec stade FIGO IB à II. En analyse multivariée, les paramètres significativement associés à un risque significatif de récurrence étaient l'atteinte ganglionnaire, l'invasion stromale de > 1/3 de profondeur, et la présence de LVSI ( $p=0.036$ ) (39). Plus récemment en 2017, sur une série rétrospective de 1335 patientes opérées en Chine pour un cancer du col (tous types histologiques) de stade FIGO IB à IIA, un impact pronostique significatif en multivarié des LVSI à la fois sur la survie globale et sans récurrence a été également mis en évidence (70).

**Dans notre étude, la présence ou non de LVSI ne semble pas influencer la survie globale ( $p = 0.3947$ ) ou sans récurrence ( $p = 0.2743$ ) à 5 ans des patientes.**

**A long terme il semble même exister une tendance inverse à celle attendue, c'est-à-dire que la survie semble meilleure en présence de LVSI que sans LVSI.**

Par ailleurs, les LVSI semblent également influencer le risque de métastases ganglionnaires pelviennes démontrées comme facteur pronostic sur les survies. En effet, Delgado G et al en 1989 pour le Gynecologic Oncology Group Study, dans une série prospective de 732 cas de cancer du col épidermoïde de stade I traités chirurgicalement, ont mis en évidence en analyse multivariée que la présence de LVSI était un facteur pronostique significatif d'atteinte ganglionnaire pelvienne ( $p=0.01$ ), de même que la profondeur d'invasion, l'âge, et l'atteinte paramétriale (71). De plus, Roman LD en 1998 ( $n= 105$  patientes), Sakuragi en 1999 ( $n= 208$  patientes) Graflund M en 2002 ( $n=172$ ) ou encore Chandacham en 2005 ( $n=397$  patientes), s'accordaient sur l'hypothèse que les LVSI constituent un facteur pronostique significatif d'atteinte ganglionnaire pelvienne (66,72–74).

*De surcroît, l'association de la présence de LVSI et d'un envahissement ganglionnaire pelvien semble impacter de façon significative les survies. En effet, en 1995, Stock et al établissaient dans leur travail portant sur 143 cas de cancer du col FIGO I ou II, traités par chirurgie et ayant une atteinte ganglionnaire, que la présence de LVSI et le nombre de ganglion positif étaient les seuls critères pronostiques influençant significativement la survie (75).*

Dans notre étude, l'atteinte ganglionnaire n'était pas retrouvée comme étant un facteur prédictif de la présence de LVSI. Nous avons recherché d'autres facteurs possiblement prédictifs de la présence d'embolie lymphovasculaire. Les facteurs tels que l'âge, le statut ménopausique, le tabagisme ou l'immunodépression ne sont pas des facteurs de risque statistiquement significatif de LVSI ( $p > 0.05$ ).

Dans le bilan pré-thérapeutique, aucun facteur, tels que la dimension clinique ou IRM, ou le stade FIGO n'étaient prédictifs de la présence ou non de LVSI. Le grade de différenciation n'était pas non plus un facteur prédictif.

**En revanche, les données anatomopathologiques montrent que les carcinomes épidermoïdes sont plus souvent associés à des LVSI que les adénocarcinomes ou carcinomes adénosquameux ( $p = 0.0075$ ). La profondeur maximale d'infiltration est légèrement plus importante dans le groupe avec LVSI (5 mm vs 4 mm,  $p = 0.0429$ . Et enfin, les patientes en résection microscopiquement incomplète (R1) sont plus nombreuses dans le groupe avec LVSI ( $p = 0.0123$ ).**

*Dans de nombreuses études, les LVSI ne constituent pas un facteur pronostique péjoratif indépendant, comme cela est par exemple soutenu par la revue de la littérature de Creasman et Kohler en 2004 (76). Ces derniers ont sélectionné les études évaluant, entres autres, les LVSI comme facteur pronostique potentiel sur la survie. Les auteurs relèvent parmi ces études une hétérogénéité importante concernant les populations, incluant des stades IB sans précision du sous-stade IB1 ou IB2, N-, N+, ou N- et N+ mélangées. L'utilisation des traitements adjuvants (radiothérapie) est souvent laissée au choix des médecins, et leurs indications sont souvent variables y compris au sein d'un même centre. Parmi les 25 études identifiées, incluant plus de 6500 patientes, seules 3 identifient la présence de LVSI comme un facteur pronostique indépendant (77–79). La méthodologie de ces 3 articles est fortement critiquée dans la revue, mais sans discuter de la qualité des articles affirmant l'hypothèse*

*inverse. Les auteurs concluent que les LVSI ne constituent pas un facteur de risque indépendant dans les cancers du col précoces.*

*En 2005, une étude rétrospective rapporte que sur 306 patientes ayant un cancer du col de stade FIGO IB ou IIA, traitées par chirurgie, seules l'atteinte ganglionnaire, la profondeur d'invasion stromale et l'atteinte des paramètres sont des facteurs de mauvais pronostiques. La présence de LVSI, qui apparaissait comme un facteur de mauvais pronostique en analyse univariée n'est plus significatif en multivariée. Obrzut en 2017 sur sa série de 102 patientes avec stade FIGO IA2 à IIB montre également que la survie globale et sans récurrence à 10 ans n'est pas influencée par les LVSI en analyse multivariée (80). D'autres études n'identifient pas non plus les LVSI comme un facteur significatif de mauvais pronostic en analyse multivariée(81–83).*

*Par ailleurs, l'objectif et les conclusions de ces études doivent être minutieusement examinés. En effet, Tsai en 1999 a étudié les facteurs pronostiques chez 222 patientes traitées pour un cancer du col FIGO IB ou IIA par chirurgie et radiothérapie adjuvante systématique du fait d'une atteinte ganglionnaire, paramétriale, d'une résection incomplète, de LVSI ou d'une invasion >2/3 du stroma (84). Chez ces patientes dites « à haut risque », en analyse multivariée, la présence ou non de LVSI n'était pas un facteur pronostique significatif sur la survie sans récurrence. Dans cette étude, la présence de LVSI était un critère péjoratif, justifiant la réalisation d'un traitement adjuvant type radiothérapie externe. Ainsi les LVSI n'ont pas été récusés comme facteur pronostique, mais comme un facteur prédictif d'échec de cette radiothérapie.*

Actuellement, dans la littérature, peu d'études ont évalué le critère histologique « embole lymphovasculaire » comme critère pronostique. Il n'existe qu'un essai prospectif (46). Les études montrent des populations hétérogènes tant sur le stade de la maladie que sur les traitements. Dans notre étude, malgré une sélection des inclusions strictement aux stades précoces, les traitements reçus par les patientes n'étaient pas homogènes par rapport aux référentiels disponibles.

Dans ce contexte, nous avons évalué les traitements effectués en fonction du critère embole lymphovasculaire. Dans notre étude, concernant le traitement chirurgical reçu, il n'y a pas de différence en fonction de la présence ou non de LVSI. Mais nous pouvons cependant noter, même si ce résultat n'est pas significatif, que les patientes avec LVSI avaient moins de chirurgies conservatrices ( $p = 0.0571$ ) de type trachélectomie élargie.

**En revanche, et de façon très significative, les patientes avec embolies recevaient plus de radiothérapie externe ( $p < 0.0001$ ) et plus de curiethérapie ( $p = 0.008$ ) par rapport aux patientes sans embolies.**

Cette information pourrait être une hypothèse au fait que dans notre étude, la survie globale et sans récurrence à 5 ans sont les mêmes dans les 2 groupes, ce qui ne nous permet pas de conclure au caractère pronostique péjoratif ou non des LVSI.

Afin d'approfondir les analyses, nous avons effectué deux groupes de traitements reçus. Nous avons considéré un traitement dit « standard » dans la prise en charge des cancers du col utérin à un stade précoce, soit une chirurgie associée ou non à une curiethérapie en fonction de la taille tumorale (seuil à 2 cm). Ce traitement a été réalisé dans 86% en l'absence de LVSI versus 47.2% lorsqu'ils étaient présents. En effet, une radiothérapie externe était associée au traitement standard dans 52.8% lorsque des LVSI étaient identifiés versus 14% lorsqu'ils étaient absents. Ces résultats sont statistiquement significatifs ( $p < 0.0001$ ).

Auteurs	Année	Pays	N	Stade FIGO	LVSI (%)	LVSI = facteur de risque? (analyse multivariée)
Takeda N et al	2002	Japon	187	IB, IIA, IIB	54	p=0,046 (SG à 5 ans)
Shu T et al	2017	Chine	1335	IB, IIA, IIB	20	p=0,001 (SSR et SG)
Twu NF et al	2016	Taiwan	1132	I et II	27,6	p = 0,002 (SSR)
Chernofsky MR et al	2006	USA	101	IA2, IB, IIA	65	p= 0,049 (SSR à 5 ans)
Ho CM et al	2003	Taiwan	197	IB, II	40	p<0,001 (SG et SSR à 5 ans)
Delgado G et al	1990	USA	732	I	43	p=0,0001 (SSR à 3 ans)
Roman LD et al	1998	USA	105	IA2, IB, IIA	70	p=0,01 (risque de N+)
Chandacham A et al	2005	Thaïland	397	IB1	36,8	p<0,001 (risque de N+)
Graflund M et al	2002	Suède	172	I et II	34	p=0,002 (risque de N+)
Duk JM et al	1996	Pays-bas	653	tous stades	40	p=0,01 (risque de N+)
Sakuragi N et al	1999	Japon	208	IA2, IB, IIA, IIB	46	p<0,0001 (risque de N+)
Stock RG et al	1995	USA	143	I et II	27	p<0,05 (SG et SSR)
Burghardt E et al	1991	All/Autr	1028	IA, IB, IIA, IIB	29,9	p=0,001 ( SG à 5 ans)
Kenter GG et al	1988	Pays-bas	213	IA, IB, IIA	22	p=0,0008 (SG)
Obermair A et al	1998	Autriche	163	IB	27	p<0,002 (SSR et SG)
Atasii T et al	2000	Turquie	200	IA, IB, IIA	83	p<0,05 (SSR)
Lai CH et al	1999	Taiwan	891	IB, II	41	NS
Marchiolé P et al	2005	France	52	IB1, IB2, IIA, IIB	57,5	NS
Obrzut B et al	2017	Pologne	102	IA2, IB1, IB2, IIA, IIB	18,6	NS
Hellebrekers BW et al	1999	Pays-Bas	309	IA, IB, IIA	35	NS
Kim SM et al	2000	Corée	366	IB, IIA	17	NS
Trattner M été al	2001	Autriche	113	IB1, IB2, IIA, IIB	63	NS
Kristensen GB et al	1999	Norvège	125	IB	44,8	NS

Figure 8 : LVSI et pronostic dans la littérature.

## 2- LVSI et traitements adjuvants.

Même si la littérature reste discordante sur le valeur pronostique des LVSI, de nombreuses études récentes se sont néanmoins penchées sur l'intérêt des traitements adjuvants de type radio et/ou chimiothérapie dans les cancers du col précoces, en particulier dans des sous-groupes dits « à haut risque », définis par la présence de certains critères histopronostiques dont les LVSI font souvent partis.

*L'étude la plus importante est celle de Sedlis en 1998, qui a publié avec le Gynecologic Oncologic Group Study un essai de phase III prospectif multicentrique randomisé (GOG #92) (51). C'est la seule étude prospective randomisée étudiant les LVSI dans les cancers du col précoces effectuée à ce jour, même si elle n'étudie pas exclusivement les LVSI. Au total 277 patientes ont été incluses, avec cancers de stade IB (sans plus de précision), et N0. Dans cet essai, plusieurs combinaisons de facteurs de risque comprenant les LVSI ont été évaluées.*

*Les patientes étaient randomisées en radiothérapie adjuvante versus observation. 70.3% des patientes avaient des LVSI. A 2 ans, seulement, 12% des patientes du bras radiothérapie avait récidivé, contre 21% du bras observation, avec une réduction du risque de récurrence après ajustement de 44% ( $p=0.019$ ).*

*Rotman en 2006 a publié une mise à jour des résultats de cet essai, notamment sur les données de survie globale. Après suivi à long terme, les auteurs ont confirmé une réduction du risque de récurrence de 46% ( $p=0.007$ ) dans le groupe radiothérapie. Du point de vue de la survie globale, on observe 27 décès dans le groupe radiothérapie contre 40 dans le groupe observation, soit un HR à 0.70 ( $p=0.074$ ), ce qui n'est pas significatif probablement du fait d'un manque de puissance de l'étude, mais qui montre tout de même une forte tendance en faveur de la radiothérapie. Dans cet essai il est de plus observé une mauvaise compliance à la radiothérapie (dans le groupe radiothérapie 6.7% n'ont reçu aucun rayon et 19.7% une dose non optimale), qui pourrait expliquer également en partie la non significativité des résultats. Les auteurs observent par ailleurs un bénéfice encore plus important de la radiothérapie pour les histologies d'adénocarcinome ou de cancer adénoquameux (85).*

*Les autres études sont toujours des études rétrospectives, évaluant l'intérêt des traitements adjuvants en fonction des facteurs péjoratifs retrouvés à l'analyse anatomopathologique après chirurgie. Les LVSI sont considérés à eux seuls ou de façon combinée à d'autres paramètres comme des facteurs de mauvais pronostic. Par exemple en 2017, Lan et al ont, dans une étude rétrospective unicentrique, étudié dans les cancers du col IB à IIA, l'impact de la radiothérapie et chimiothérapie en cas de facteur de mauvais pronostic : un facteur de*

risque majeur (invasion paramétriale, atteinte ganglionnaire, marges non in sano) ou 2 facteurs de risque intermédiaire (LVSI, diamètre tumoral > 4 cm, invasion stromale profonde, histologie autre que squameux). La conclusion des auteurs est qu'en l'absence de facteur de risque majeur, même en cas de plusieurs facteurs intermédiaires il n'existe pas de bénéfice à l'ajout de la curiethérapie à la radiochimiothérapie concomitante. Dans cette étude, les groupes ne sont toutefois pas tout à fait comparables sur les critères anatomopathologique (statut de résection) et sur les modalités thérapeutiques à notre étude (64).

Matsuo et al en 2017 également, ont établi une étude rétrospective à partir d'une cohorte préexistante de 6003 patientes avec un cancer du col utérin de stade IB à IIB, traitées par chirurgie au Japon. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité de la chimiothérapie en traitement adjuvant. Les auteurs ont sélectionné 555 patientes avec un stade IB, N0, avec au moins un des critères péjoratifs suivants : invasion stromale >50%, LVSI, taille tumorale > 4cm. Toutes les patientes recevaient un traitement adjuvant (radiothérapie, chimiothérapie ou radiochimiothérapie). Les LVSI était le critère péjoratif le plus fréquemment retrouvé (76.9% des patientes). La survie à 5 ans et la survie spécifique étaient comparables entre les groupes de traitement, faisant conclure à une bonne acceptabilité de la chimiothérapie seule en alternative à la radiochimiothérapie. Liu et al, en 2018 ont effectué une étude avec une population très hétérogène (stade FIGO I à III, N+ ou N-) de 98 patientes traitées par radiothérapie adjuvante du fait de la présence d'au moins un critère péjoratif, dont les LVSI. Il n'établit pas de corrélation entre la présence ou absence de LVSI et la survie globale ou sans récurrence. Les LVSI ne sont donc pas pour les auteurs un facteur de risque d'échec de la radiothérapie adjuvante (86). Twu en 2016 avait identifié les LVSI comme facteur pronostique péjoratif sur la survie sans récurrence. Il avait établi un score de risque de récurrence à partir des 4 facteurs de risque identifiés dans leur étude (N+, paramètre +, invasion stromale profonde et LVSI). En fonction de ce score (difficile à calculer en pratique courante), les patientes sont réparties en groupe bas risque ou haut risque. Le seul groupe à bénéficier d'un traitement adjuvant est le groupe des patientes à haut risque et N+.

Enfin, Mahmoud et al en 2016 ont évalué en rétrospectif l'intérêt d'une radiochimiothérapie concomitante (RCC) versus radiothérapie (RT) seule pour les patientes avec un stade FIGO IB à IIA, sans atteinte ganglionnaire et en marges saines après chirurgie, mais présentant des facteurs de risque intermédiaires (LVSI, taille tumorale importante ou invasion stromale profonde) (87). Sur les 869 patientes, il n'est pas observé de différence de survie à 5 ans en cas de RCC versus RT seule. Cette étude a été effectuée en réaction à l'étude prospective randomisée de phase III du Gynecologic Oncology Group en cours (GOG 0263) comparant

*sur le même design la RCC versus la RT pour les cancers du col précoces (I-IIA) avec facteurs de risque intermédiaires (88).*

Dans notre étude nous avons effectué une analyse supplémentaire dans le sous-groupe des patientes indemnes de métastases ganglionnaires mais avec présence de LVSI soit 60 patientes. En comparant la survie des patientes traitées de façon « standard » (chirurgie +/- curiethérapie en fonction de la taille > ou < 2 cm) à celle des patientes ayant également reçu de la radiothérapie externe, nous avons pu montrer une amélioration de la survie sans récurrence à 5 ans (79.8% vs 92.6%).

Ce résultat pourrait suggérer malgré les limites de notre étude, un traitement adjuvant pour les patientes opérées d'un cancer du col précoce avec présence d'embolies lymphovasculaires.

### 3- Difficultés techniques d'identification des LVSI

Les embolies lymphovasculaires correspondent à des amas de cellules cancéreuses visibles au sein de structures vasculaires ou lymphatiques situées en dehors de la tumeur. Leur identification anatomopathologique peut s'avérer difficile. Il existe en effet des « pièges » diagnostiques, qui peuvent être sources de faux-positifs ou au contraire de faux-négatifs.

La difficulté la plus fréquente provient des artéfacts liés à la rétraction des tissus lors des différentes étapes d'inclusion en paraffine. En effet, les différentes structures, composants le tissu cervical tumoral, vont réagir différemment, et le stroma cervical va avoir tendance à se rétracter. Des glandes cervicales ou des massifs tumoraux vont alors se retrouver au milieu d'espaces qui vont être pris pour des lumières de vaisseaux lymphatiques ou capillaires, mimant des embolies tumorales lymphovasculaires (figure 4). A l'inverse en cas de rétraction importante du stroma, la lumière des petits vaisseaux lymphatiques ou capillaires va se retrouver comblée par des embolies lymphatiques, qui ne seront pas détectables avec les colorations usuelles (Hémalun-éosine). Dans les cas douteux, nous pouvons nous aider de marquages supplémentaires, qui permettent de mieux identifier, entre autres, les cellules endothéliales qui constituent la paroi des vaisseaux.

Actuellement, dans le laboratoire d'anatomopathologie des CHU et de l'IUCT, c'est le marquage utilisant les anticorps anti-CD31 qui est utilisé. Le CD31 (Cluster of Differentiation 31, aussi appelé Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 PECAM-1) est une protéine transmembranaire présente au niveau des cellules endothéliales mais aussi des plaquettes, des neutrophiles et des monocytes. Ainsi l'identification de cette protéine permet de mieux identifier les lymphatiques et les capillaires et par conséquent les LVSI, comme, par exemple, dans les cas douteux où la lumière vasculaire n'est plus visible (figure 5).

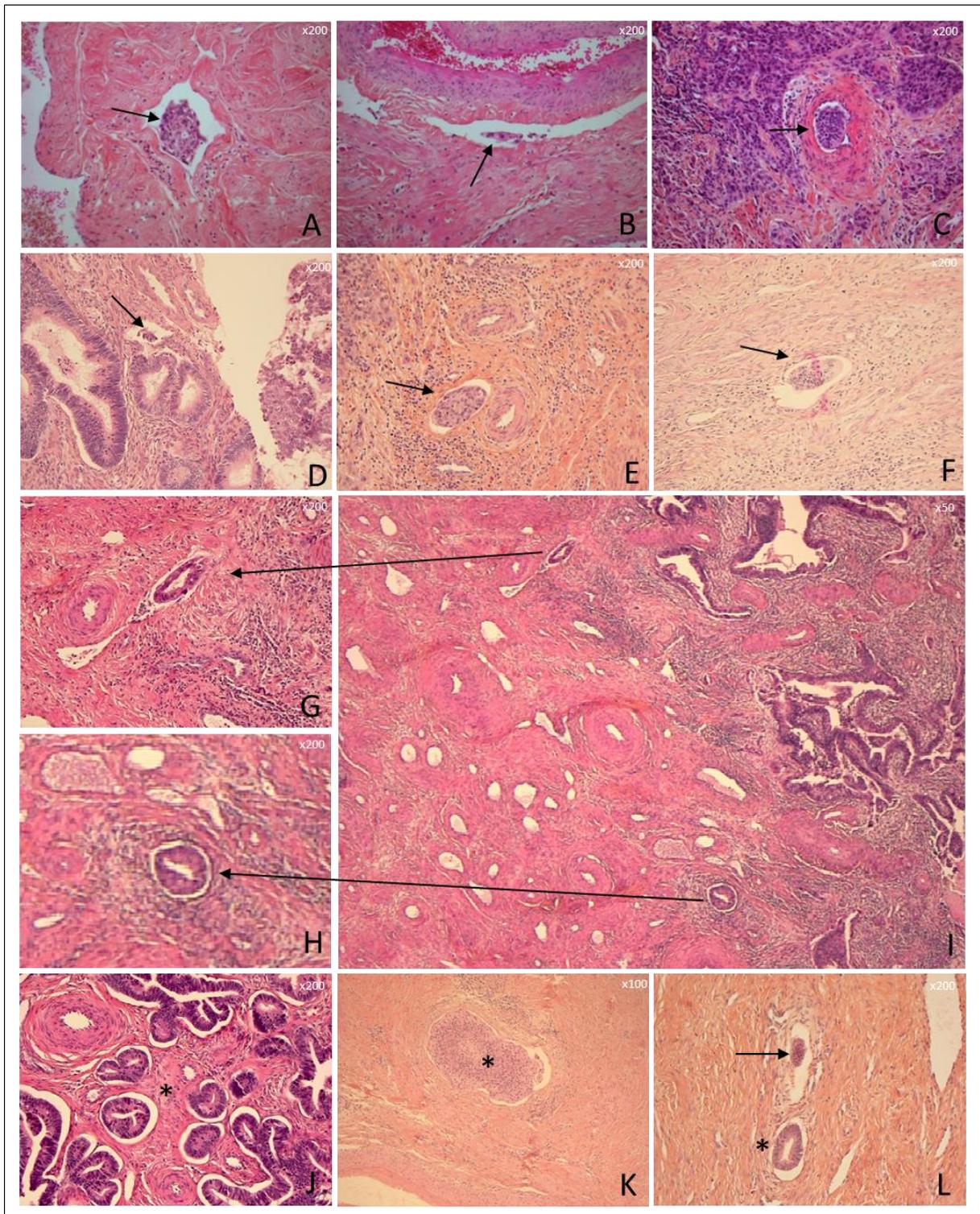


Figure 3 : Embole lymphovasculaires et artefacts de rétraction. → embole \* fente de rétraction.  
 A,B,D,E,F : embolus tumoraux lymphatiques. C : embole tumoral vasculaire. G,H,I : exemple sur la même lame (I) d'un embole lymphatique (G) et d'un artefact de rétraction (H) entre une glande et le stroma (adénocarcinome). L : embole lymphatique et fente de rétraction (carcinome épidermoïde). J : fentes de rétraction autour de structures glandulaires. K : fente de rétraction autour d'un massif carcinomateux.

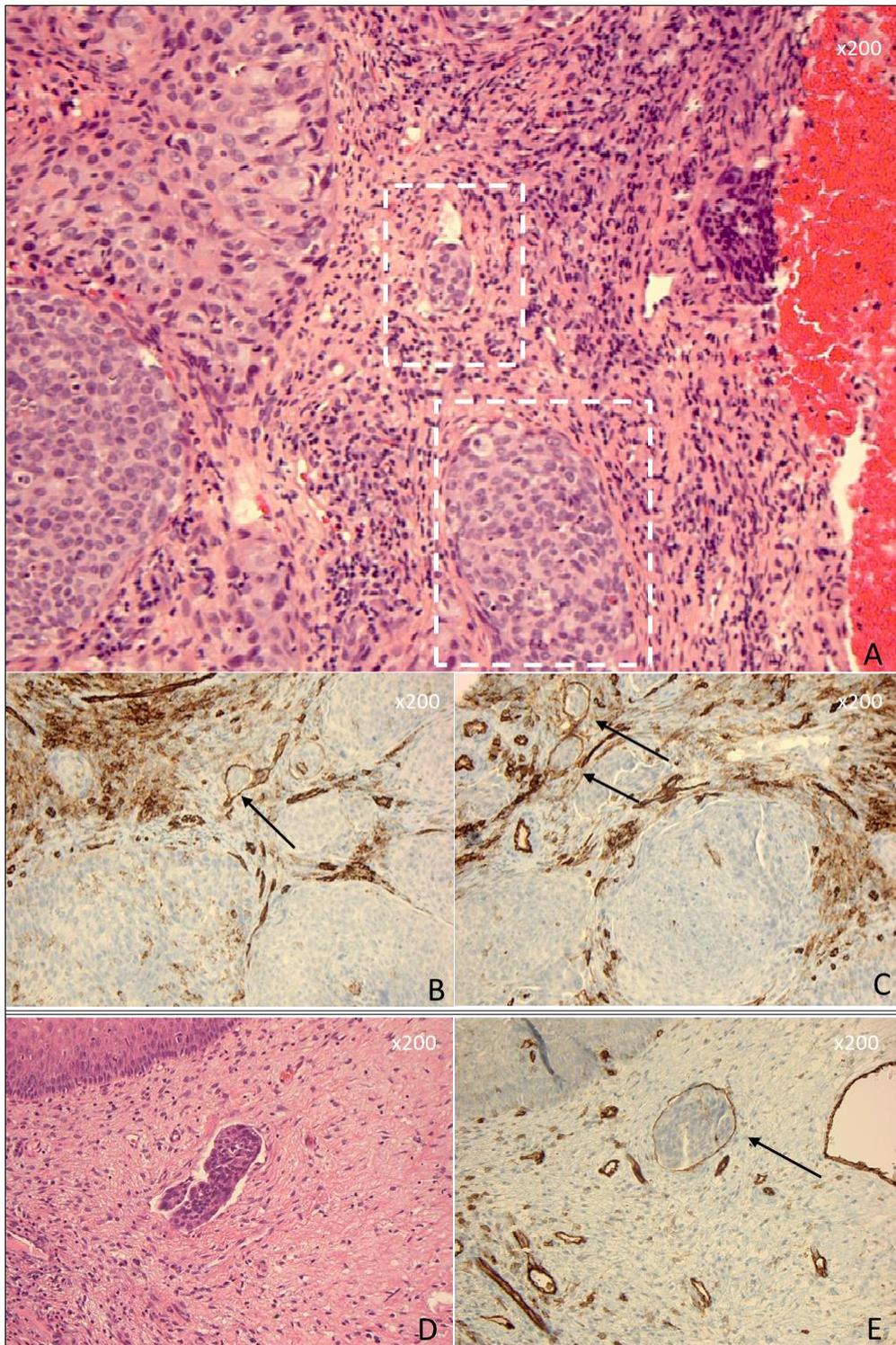


Figure 4 : Identification des emboles lymphovasculaires. A,B,C : 1<sup>er</sup> cas. A : Amas de cellules tumorales visibles au sein du stroma cervical après coloration hémalum-éosine : massifs tumoraux ou emboles lymphatiques ? B et C : marquages par Anticorps anti-CD31 : les cellules endothéliales sont colorées en marron, permettant de différencier emboles (flèches) et massifs tumoraux. D,E : 2<sup>ème</sup> cas. D : coloration hémalum-éosine. Amas de cellules tumorales au sein du stroma : fente de rétraction ou embole lymphatique ? E : marquage anti-CD31. Identification nette de la paroi du vaisseau lymphatique et de l'embolus tumorale visible dans sa lumière.

Certains auteurs ont étudié le taux de détection des LVSI en fonction des marquages utilisés. Ainsi, Ostor et al dans leur série de 200 patientes ont effectué pour 32 cas douteux des marquages supplémentaires à l'Agglutinin I lectin immunoperoxydase, permettant de confirmer 22 cas et d'en infirmer 10 (89). Dans d'autres séries le taux d'identification pouvait être multiplié par plus de 3 (16% vs 54%) avec l'utilisation d'un double marquage immunohistochimique par cytotkératine et CD31 (90).

La significativité de la valeur pronostique des emboles lymphatiques pourrait de plus être différente en fonction du type de marquage utilisé pour les identifier (91–93).

Enfin peut se poser la question de l'intérêt d'une définition quantitative des LVSI et pas seulement en termes de présence ou absence. Dans le cancer de l'endomètre, Bosse et al ont montré qu'une quantité importante de LVSI (en opposition à l'absence de LVSI ou à des LVSI focaux) serait le facteur pronostique indépendant le plus fortement corrélé au risque de récurrence pelvienne, de métastases à distance et à la survie globale, et que seules les patientes ayant une atteinte importante auraient un bénéfice à recevoir un traitement adjuvant (94). Dans le cancer du col de l'utérus, il n'existe à notre connaissance qu'une seule étude, celle de Chernofsky en 2006, qui s'est attaché à déterminer si la quantité de LVSI était corrélée au risque de récurrence. Les 101 patientes incluses avaient été traitées par hystérectomie radicale pour un carcinome épidermoïde de stade précoce (IA2, IB, IIA). Dans le sous-groupe de 66 patientes qui étaient en marge saine mais avec des LVSI, la survie à 5 ans était statistiquement moins bonne si plus de 29% des coupes cervicales était occupées par des LVSI et avec au moins 5 foyers de LVSI au total ( $p=0.05$ ) (95). Il s'agit cependant d'une étude de petit effectif, rétrospective, et dont les conclusions sont assez difficiles à appliquer dans la pratique clinique quotidienne.

Une autre étude s'est cette fois intéressée à la relation entre quantité de LVSI et atteinte ganglionnaire. La taille tumorale et la présence de LVSI dans plus de 45% des coupes cervicales étaient des critères pronostiques indépendants d'atteinte ganglionnaire dans les cancers précoces du col traités par chirurgie (72).

D'autres auteurs ont soulevé un problème encore différent quant à la difficulté et la fiabilité d'étiqueter une tumeur comme étant LVSI+. Ils ont ainsi étudié les variables pré-thérapeutiques prédictives du pronostic, et l'impact des traitements adjuvants sur la survie ont été analysés. Cette étude, rétrospective encore une fois, inclue 891 patientes avec des stades FIGO IB et II, traitées chirurgicalement. La présence de LVSI est un critère pronostique péjoratif significatif en analyse univariée. Les critères significatifs en multivarié

*retenus par les auteurs sont la profondeur d'invasion stromale (évaluée par IRM), le stade FIGO clinique, la taille tumorale, le degré de différenciation et l'index ADN (qui peut être considéré comme un index de prolifération). A partir d'une formule établie à partir de ces 5 critères, tous évaluables en pré-thérapeutique, les patientes sont classées en 3 groupes de risque, en rapport avec leur survie à 5 ans. L'élément intéressant à noter est que les LVSI n'ont pas été intégrés à cette formule d'évaluation pré-opératoire, car les auteurs ont considéré qu'il existait une trop faible corrélation entre les constatations anatomopathologiques biopsiques et sur pièce opératoire définitive (25% de concordance seulement) (96).*

Dans notre étude, nous avons choisi de nous baser sur les comptes-rendus déjà existant disponibles s'ils statuaient sur la présence ou non de LVSI. En l'absence de spécifications (31 dossiers soit 20% des cas), nous avons effectué une relecture centralisée par une anatomopathologiste référente en cancérologie gynécologique. Nous n'avons pas eu besoin d'effectuer des marquages supplémentaires. Dans 11 cas, il a été identifié des LVSI. Nous avons pour notre part décidé de considérer seulement de façon qualitative la présence ou non de LVSI, sans faire d'analyse quantitative.

Au total, des embolies lymphovasculaires étaient présents dans 45,6% des cas (72/158).

Une des limites de notre étude, est que tous les dossiers n'ont pas été analysés par une seule personne, et que cela peut comporter un certain biais. Cependant on peut aussi considérer que cette approche reflète mieux la réalité des pratiques, et que seuls les cas douteux ou incomplets sont relus par des anatomopathologistes experts. Notre taux de LVSI se trouve de plus proche de la moyenne de ceux observés dans la littérature.

- 4- Pour aller plus loin : LVSI et micrométastases ganglionnaires, les avancées du ganglion sentinelle.

Malgré le développement de nouvelles techniques d'imagerie, la lymphadénectomie reste à l'heure actuelle la seule technique permettant de connaître avec certitude le statut ganglionnaire dans le cancer du col (97). Depuis l'avènement du ganglion sentinelle dans le cancer du sein, cette chirurgie est cependant de plus en plus controversée. En effet le ganglion sentinelle permet d'effectuer d'une part une chirurgie moins invasive et donc moins pourvoyeuse de morbi-mortalité qu'un curage complet. D'autres parts, cette technique permet d'améliorer l'analyse des ganglions sentinelles, grâce aux techniques immunohistochimiques et à la possibilité d'effectuer sur une quantité plus faible de ganglions, des coupes sériées plus fines. Grâce à ces techniques, nous avons pu diminuer le taux de faux-négatif en mettant en évidence des micrométastases ou des cellules tumorales isolées au sein des ganglions sentinelles, apportant des informations supplémentaires de stadification (98).

*La littérature concernant les micrométastases dans le cancer du col de l'utérus est discordante, mais ces micrométastases pourraient constituer un élément pronostique supplémentaire, et expliquer un certain nombre de récurrence chez des patientes considérées N-en analyse « standard » car les micrométastases n'avaient pas été détectées. La fréquence de ces micrométastases serait d'environ 10-15% des patientes ayant un statut ganglionnaire négatif histologique (99–101). Certaines études identifient bien les micrométastases comme un facteur pronostique péjoratif dans les cancers du col précoces (101–103). Dans d'autres, comme celle de Stany et al, la présence de micrométastase n'est pas associée à une survie défavorable (104). Mais dans cette étude de petit effectif (129 patientes, dont 26 avec des micrométastases) les patientes avec micrométastases avaient reçu plus de traitement adjuvant.*

Devant l'émergence de ce « nouveau » paramètre pronostique, on peut se poser la question du lien entre LVSI et micrométastases ganglionnaires.

*L'étude française de Marchiolé et al en 2005 a cherché à déterminer si la présence de LVSI ou de micro-métastases ganglionnaires était prédictif d'un risque augmenté de récurrence dans les cancers du col précoces. A partir d'une cohorte de 292 patientes, 26 cas ayant présenté une récurrence sont sélectionnés et 26 témoins qui ne présentaient pas de récurrence à 10 ans sont appareillés. Une relecture avait lieu au niveau des pièces opératoires à la recherche de LVSI, et des ganglions dits négatifs à la recherche de micrométastases. Il existait un risque relatif de récurrence de 2.64 en cas de LVSI, et 2.44 en cas de micrométastases. En revanche, en*

*analyse bivariée seule la présence de micrométastases était un facteur indépendant de risque de récurrence (105). Une autre étude montre également en analyse multivariée que les micrométastases sont bien un critère pronostique indépendant, alors que les LVSI ne le sont pas (101). Juretzka et al en 2003 établissent quant à eux un lien entre micrométastases et LVSI, avec un pourcentage plus élevé de LVSI en cas de micrométastases (75% de LVSI si micrométastases +, contre 26.7% en l'absence de micrométastases). Du fait du très faible nombre de patientes (49 au total, dont 4 seulement avec des micrométastases), aucune analyse statistique de comparaison n'a pu être effectuée. A l'inverse deux autres études ne retrouvent pas de corrélation statistique entre LVSI et micrométastases (99,106).*

Dans notre étude, nous avons analysé les dossiers de patientes diagnostiquées pour un cancer du col de l'utérus jusqu'en 2013 pour les plus récents. Dans la plupart des dossiers examinés, il n'était pas effectué de procédure du ganglion sentinelle, et nous ne disposons donc pas de notion sur la présence ou non de micrométastases ou de cellules tumorales isolées.

Des études supplémentaires seront nécessaires, avec de plus gros effectifs, afin d'établir plus clairement un lien entre LVSI, micrométastases et pronostic.

## 5- LVSI et recommandations dans le monde.

En France, comme nous l'avons déjà vu, les recommandations pour le traitement du cancer du col de l'utérus émanent de la SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique) (107) et de l'INCa (Institut National du Cancer) (108). Dans ces deux référentiels, en dehors du stade IA1, la présence ou non de LVSI n'est pas prise en compte dans l'indication des traitements.

Dans de nombreux autres pays cependant, la décision thérapeutique prend en considération le statut LVSI (Figure 11).

En Allemagne, les recommandations de l'AGO (Gynecological oncology working Group) en 2009 préconisent la réalisation d'une radiochimiothérapie concomitante adjuvante systématique en cas, entres autres, de LVSI extensifs sur la pièce opératoire (109).

Au Japon, pour la JSGO (Japan Society of Gynecologic Oncology), les patientes sont réparties en groupe « haut risque » ou « risque intermédiaire » de récidence selon les données post-opératoires. La présence de LVSI permet de classer les patientes à risque intermédiaire et indique la réalisation d'une radiothérapie adjuvante (110).

Les recommandations américaines du NCCN (National Comprehensive Cancer Network)(111) et européennes (ESMO : European Society of Medical Oncology) (40) se basent quant à elles sur l'étude de Sedlis en 1998 et mise à jour par Rotman en 2006 (51,85). En fonction d'une combinaison de facteurs de risque dits intermédiaires, les patientes sont éligibles à un traitement adjuvant systématique : radiochimiothérapie concomitante pour l'ESMO, radiothérapie externe au minimum +/- chimiothérapie concomitante pour le NCCN.

Allemagne (AGO)		Japon (JSGO)		USA (NCCN)		Europe (ESMO)	
Beckmann MW & Mallmann P		Ebina Y et al		Koh WJ et al		Marth C et al	
2009		2011		2018		2017	
IA1	Conisation ou HST + CIO	IA1 LVSI-	HST simple	IA1 LVSI- RO	HST simple	IA1 LVSI-	HST simple
		IA1 LVSI +	HST élargie + CIO	IA1 LVSI+ ou IA2	HST élargie + CIO +/- Lao	IA1 LVSI +	HST élargie +/- CIO (GS)
IA2 IB1	HST élargie + CIO	IA2	HST élargie + CIO (pas de curage se discute si LVSI-)	IB1 et IIA1	HST élargie + CIO +/- Lao	IA2, IB1, IIA	HST élargie + CIO (GS)
		IB-II	HST élargie + CIO		ou Radiothérapie externe + curithérapie +/- chimio conco		
N+ ou > 4cm ou R+, ou invasion stromale profonde, ou infiltration paramétriale majeure, ou LVSI extensifs ou curages mal réalisés (<15 ganglions)	RCC (sauf si CI au cisplatine : radiothérapie seule)	Haut risque = N+, paramètre+	RCC	N+ ou R+ ou paramètre +	RCC +/- curithérapie	Recommandé si haut risque (N+, R+, paramètre+) ou combinaison de FdR intermédiaires ("GOG criteria")	RCC
		Risque intermédiaire = LVSI+, invasion stromale profonde et/ou taille tumorale importante	Radiothérapie au minimum, voir RCC	Si combinaison de FdR intermédiaires ("GOG criteria")	Radiothérapie +/- chimiothérapie concomitante		

HST = Hystérectomie, CIO = curage ilio-obturbateur, GS = ganglion sentinelle, LVSI = embolus lymphovasculaires, N+ = métastase ganglionnaire, R+ = marges chirurgicales non in sano, P+ = atteinte paramétriale, RCC = radiochimiothérapie concomitante  
 GOG Criteria = a) LVSI+ et invasion stromale profonde ou b) LVSI+, invasion jusqu'au 1/3 moyen et tumeur ≥ 2cm ou c) LVSI+, invasion 1/3 superficielle, tumeur ≥ 5cm ou d) LVSI-, invasion 1/3 moyen ou profond, taille ≥ 4cm.

Figure 5 : Résumé des recommandations internationales concernant la prise en charge des cancers du col de l'utérus précoces.

---

## **Conclusion**

Cette étude met en évidence les limites et les carences des recommandations françaises dans la prise en charge des cancers du col de l'utérus à un stade précoce. En effet, certains critères histopronostiques qui paraissent pourtant importants dans la littérature, tels les LVSI, le grade de différenciation, la profondeur d'invasion stromale, et l'invasion périneurale ne sont pas pris en considération.

Notre étude montre que des embolies lymphovasculaires sont présents dans quasiment la moitié des cas. Dans 20% des cas, le statut des embolies a dû être recherché secondairement.

Notre étude montre par ailleurs que le type histologique, la profondeur maximale d'infiltration, et le statut des marges d'exérèse sont des facteurs prédictifs de LVSI.

Elle met également en évidence que les patientes avec embolies recevaient, de façon statistiquement significative, plus de radiothérapie externe par rapport aux patientes sans embolies.

Seuls la profondeur d'invasion stromale, la dimension maximale tumorale, le stade FIGO et l'atteinte ganglionnaire pelvienne ou lombo-aortique sont des facteurs pronostiques significatifs sur la survie globale.

Concernant la survie sans récurrence, la profondeur d'invasion stromale, la dimension maximale tumorale, le type histologique et l'existence de facteurs d'immunodépression sont des facteurs pronostiques significatifs.

En revanche, la présence ou non d'embolies lymphovasculaires ne semble pas influencer la survie globale ou sans récurrence à 5 ans. A long terme il semble même exister la tendance inverse à celle attendue, c'est-à-dire que la survie semble meilleure avec LVSI que sans LVSI.

Dans le sous-groupe des patientes N-, LVSI+, soit 60 patientes, la survie sans récurrence des patientes traitées par chirurgie (+/- curiethérapie en fonction de la taille > ou < 2 cm) en association à de la radiothérapie externe est supérieure à celle des patientes sans radiothérapie externe (92.6% Vs 79.8%).

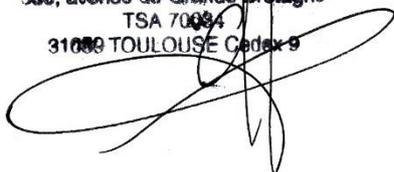
Ce résultat pourrait suggérer, malgré les limites de notre étude, l'intérêt d'un traitement adjuvant pour les patientes opérées d'un cancer du col précoce avec présence d'embolies lymphovasculaires.

Il existe actuellement une étude en cours (GOG 0263) qui permettra probablement d'apporter des réponses supplémentaires quant à l'intérêt des traitements adjuvants en cas de critères dits intermédiaires de mauvais pronostiques comme les LVSI (88). Mais il serait intéressant d'effectuer une étude prospective évaluant plus spécifiquement des LVSI. Nous proposons de soumettre un synopsis lors d'un appel à projet de recherche clinique (annexe 2). Cette étude se déroulerait en 2 phases :

- Une phase observationnelle qui permettrait de définir les critères pronostiques péjoratifs dans les cancers du col précoces.
- Une deuxième phase étudiant l'intérêt d'un traitement adjuvant en présence de facteurs pronostiques péjoratifs.

*Vu, le président  
du jury*

**Professeur Olivier PARANT**  
Hôpital Paul de Viguier  
Service de Gynécologie Obstétrique  
330, avenue de Grande Bretagne  
TSA 70094  
31009 TOULOUSE Cedex 9



*Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Toulouse - Purpan*

  
**Didier CARRIÉ**

---

## **Bibliographie**

1. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Cervical cancer [Internet]. Disponible sur: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
2. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p. [Internet]. [cité 7 avr 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
3. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana C, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 - Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 412 p. 2013.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. sept 1999;189(1):12- 9.
5. Prétet J-L, Jacquard A-C, Carcopino X, Charlot J-F, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer*. 15 janv 2008;122(2):428- 32.
6. Bosch FX, de Sanjosé S. The Epidemiology of Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer. *Dis Markers*. 2007;23(4):213- 27.
7. Rakotomahenina H, Bonneau C, Ramanah R, Rouzier R, Brun J-L, Riethmuller D. Épidémiologie, prévention et dépistage du cancer du col de l'utérus. [Httpswww-Em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitessgy00-57562](https://www-em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitessgy00-57562) [Internet]. 16 juill 2015 Disponible sur: <https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/989449>
8. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 15 mars 2006;118(6):1481- 95.
9. Berrington de González A, Green J, International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 15 févr 2007;120(4):885- 91.
10. International Agency for Research on Cancer, éditeur. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 83, Tobacco smoke and involuntary smoking: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 11 - 18 June 2002. Lyon: IARC; 2004. 1452 p.
11. Mayer KH, Loo S, Crawford PM, Crane HM, Leo M, DenOuden P, et al. Excess Clinical Comorbidity Among HIV-Infected Patients Accessing Primary Care in US Community Health Centers. *Public Health Rep*. 1 janv 2018;133(1):109- 18.

12. Palefsky JM, Holly EA. Chapter 6: Immunosuppression and co-infection with HIV. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):41- 6.
13. Mukthinuthalapati PK, Gotur R, Ghabril M. Incidence, risk factors and outcomes of de novo malignancies post liver transplantation. *World J Hepatol.* 28 avr 2016;8(12):533- 44.
14. Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* oct 2010;30(9):1247- 58.
15. Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, Goodman MT, Engels EA. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* déc 2013;13(12):3202- 9.
16. Smith JS, Muñoz N, Herrero R, Eluf-Neto J, Ngelangel C, Franceschi S, et al. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J Infect Dis.* 1 févr 2002;185(3):324- 31.
17. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 6 nov 2002;94(21):1604- 13.
18. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet Lond Engl.* 30 mars 2002;359(9312):1093- 101.
19. Conlon JL. Diethylstilbestrol: Potential health risks for women exposed in utero and their offspring. *JAAPA Off J Am Acad Physician Assist.* févr 2017;30(2):49- 52.
20. Pujol H, Prade M. [Anatomical extension of invasive carcinoma of the uterine cervix (author's transl)]. *Bull Cancer (Paris).* 1979;66(5):503- 14.
21. Lécuru F, Neji K, Robin F, Darles C, de Bièvre P, Taurelle R. [Lymphatic drainage of the uterus. Preliminary results of an experimental study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1997;26(4):418- 23.
22. Marnitz S, Köhler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A, et al. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* oct 2006;103(1):35- 44.
23. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2011;29(13):1686- 91.
24. Morice P, Petrow P, Pomel C. Radical trachelectomy: a need for a careful preoperative assessment. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2003;189(5):1515; author reply 1515-1516.
25. Sironi S, Villa G, Rossi S, Bocciolone L, Maggioni A, Sonzogni A, et al. [Magnetic resonance imaging in the evaluation of parametrial invasion of carcinoma of the cervix uteri: optimization of the study protocol]. *Radiol Med (Torino).* juin 2001;101(6):477- 84.
26. Fields EC, Weiss E. A practical review of magnetic resonance imaging for the evaluation and management of cervical cancer. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2 févr 2016;11:15.

27. Balleyguier C, Sala E, Da Cunha T, Bergman A, Brkljacic B, Danza F, et al. Staging of uterine cervical cancer with MRI: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* mai 2011;21(5):1102- 10.
28. Dappa E, Elger T, Hasenburg A, Düber C, Battista MJ, Hötcker AM. The value of advanced MRI techniques in the assessment of cervical cancer: a review. *Insights Imaging.* oct 2017;8(5):471- 81.
29. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* mai 2009;105(2):107- 8.
30. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* juin 2010;17(6):1471- 4.
31. Wu SG, Sun JY, He ZY, Chen QH, Zhou J. Early-stage node negative cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma show similar survival outcomes after hysterectomy: a population-based study. *J Gynecol Oncol.* nov 2017;28(6):e81.
32. Perez CA, Grigsby PW, Chao KS, Mutch DG, Lockett MA. Tumor size, irradiation dose, and long-term outcome of carcinoma of uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 1998;41(2):307- 17.
33. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* nov 2006;95 Suppl 1:S43-103.
34. Kosary CL. Figo stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: An analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin Surg Oncol.* 1 janv 1994;10(1):31- 46.
35. Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer.* 1 juin 1992;69(11):2796- 806.
36. Fyles AW, Pintilie M, Kirkbride P, Levin W, Manchul LA, Rawlings GA. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mai 1995;35(2):107- 17.
37. Narayan K, McKenzie A, Fisher R, Susil B, Jobling T, Bernshaw D. Estimation of tumor volume in cervical cancer by magnetic resonance imaging. *Am J Clin Oncol.* oct 2003;26(5):e163-168.
38. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* juill 2000;10(4):305- 12.
39. Ho C-M, Chien T-Y, Huang S-H, Wu C-J, Shih B-Y, Chang S-C. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* mai 2004;93(2):458- 64.

40. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 juill 2017;28(suppl\_4):iv72- 83.
41. Derks M, Groenman FA, van Lonkhuijzen LRCW, Schut PC, Westerveld H, van der Velden J, et al. Completing or Abandoning Radical Hysterectomy in Early-Stage Lymph Node-Positive Cervical Cancer: Impact on Disease-Free Survival and Treatment-Related Toxicity. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2017;27(5):1015- 20.
42. Lapuz C, Kondalsamy-Chennakesavan S, Bernshaw D, Khaw P, Narayan K. Stage IB cervix cancer with nodal involvement treated with primary surgery or primary radiotherapy: Patterns of failure and outcomes in a contemporary population. *J Med Imaging Radiat Oncol*. avr 2016;60(2):274- 82.
43. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet Lond Engl*. 23 août 1997;350(9077):535- 40.
44. Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC, et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. mai 2007;105(2):304- 11.
45. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2013;31(24):3026- 33.
46. Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. sept 1990;38(3):352- 7.
47. Ryu SY, Kim MH, Nam BH, Lee TS, Song ES, Park CY, et al. Intermediate-risk grouping of cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: a Korean Gynecologic Oncology Group study. *Br J Cancer*. 21 janv 2014;110(2):278- 85.
48. Grisar DA, Covens A, Franssen E, Chapman W, Shaw P, Colgan T, et al. Histopathologic score predicts recurrence free survival after radical surgery in patients with stage IA2-IB1-2 cervical carcinoma. *Cancer*. 15 avr 2003;97(8):1904- 8.
49. Li L, Song X, Liu R, Li N, Zhang Y, Cheng Y, et al. Chemotherapy versus radiotherapy for FIGO stages IB1 and IIA1 cervical carcinoma patients with postoperative isolated deep stromal invasion: a retrospective study. *BMC Cancer*. 07 2016;16:403.
50. Okazawa M, Mabuchi S, Isohashi F, Suzuki O, Yoshioka Y, Sasano T, et al. Impact of the addition of concurrent chemotherapy to pelvic radiotherapy in surgically treated stage IB1-IIB cervical cancer patients with intermediate-risk or high-risk factors: a 13-year experience. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. mars 2013;23(3):567- 75.
51. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB

- carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* mai 1999;73(2):177- 83.
52. Santoso JT, Kucera PR, Ray J. Primary malignant melanoma of the uterine cervix: two case reports and a century's review. *Obstet Gynecol Surv.* nov 1990;45(11):733- 40.
53. Baggar S, Ouahbi H, Azegrar M, El M'rabet FZ, Arifi S, Mellas N. [Neuroendocrine carcinoma of the cervix: a case report and review of the literature]. *Pan Afr Med J.* 2017;27:82.
54. el Omari-Alaoui H, Kebdani T, Benjaafar N, el Ghazi E, Erriahni H, el Gueddari BK. [Non-Hodgkin's lymphoma of the uterus: apropos of 4 cases and review of the literature]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* févr 2002;6(1):39- 45.
55. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* déc 2002;81(12):1144- 51.
56. Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y, Inoue T, Nakamura S, Kuzuya K. A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* nov 2000;79(2):289- 93.
57. Lee J-Y, Lee C, Hahn S, Kim MA, Kim HS, Chung HH, et al. Prognosis of adenosquamous carcinoma compared with adenocarcinoma in uterine cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* févr 2014;24(2):289- 94.
58. Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, et al. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* déc 1996;63(3):304- 11.
59. Twu N-F, Ou Y-C, Liao C-I, Chang W-Y, Yang L-Y, Tang Y-H, et al. Prognostic factors and adjuvant therapy on survival in early-stage cervical adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma after primary radical surgery: A Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Surg Oncol.* sept 2016;25(3):229- 35.
60. Meanwell CA, Kelly KA, Wilson S, Roginski C, Woodman C, Griffiths R, et al. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of population based data from 10,022 cases. *Br Med J Clin Res Ed.* 6 févr 1988;296(6619):386- 91.
61. Khanna N, Rauh LA, Lachiewicz MP, Horowitz IR. Margins for cervical and vulvar cancer. *J Surg Oncol.* mars 2016;113(3):304- 9.
62. Estape RE, Angioli R, Madrigal M, Janicek M, Gomez C, Penalver M, et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* mars 1998;68(3):229- 32.
63. Kim S-W, Chun M, Ryu H-S, Chang S-J, Kong TW, Oh Y-T, et al. Long-term results of early adjuvant concurrent chemoradiotherapy for high-risk, early stage uterine cervical cancer patients after radical hysterectomy. *BMC Cancer.* 28 2017;17(1):297.
64. Lan M-L, Yu X, Xiao H, Zhou P, Hu N, Liu Y, et al. Comparison of chemoradiotherapy with and without brachytherapy as adjuvant therapy after radical surgery

in early-stage cervical cancer with poor prognostic factors: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. nov 2017;96(46):e8384.

65. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. janv 2016;27(1):16- 41.

66. Sakuragi N, Takeda N, Hareyama H, Fujimoto T, Todo Y, Okamoto K, et al. A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma. *Cancer*. 1 juin 2000;88(11):2578- 83.

67. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol*. mars 2008;9(3):297- 303.

68. Galant C, Berlière M, Leconte I, Marbaix E. Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. *Imag Femme*. 1 mars 2010;20(1):9- 17.

69. Friedell GH, Parsons L. Blood vessel invasion in cancer of the cervix. *Cancer*. déc 1962;15:1269- 74.

70. Shu T, Zhao D, Li B, Wang Y, Liu S, Li P, et al. Prognostic evaluation of postoperative adjuvant therapy for operable cervical cancer: 10 years' experience of National Cancer Center in China. *Chin J Cancer Res Chung-Kuo Yen Cheng Yen Chiu*. déc 2017;29(6):510- 20.

71. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. déc 1989;35(3):314- 20.

72. Roman LD, Felix JC, Muderspach LI, Varkey T, Burnett AF, Qian D, et al. Influence of quantity of lymph-vascular space invasion on the risk of nodal metastases in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol*. mars 1998;68(3):220- 5.

73. Graflund M, Sorbe B, Hussein A, Bryne M, Karlsson M. The prognostic value of histopathologic grading parameters and microvessel density in patients with early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. févr 2002;12(1):32- 41.

74. Chandacham A. Extent of lymphovascular space invasion and risk of pelvic lymph node metastases in stage IB1 cervical cancer. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 2 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17722314>

75. Stock RG, Chen AS, Flickinger JC, Kalnicki S, Seski J. Node-positive cervical cancer: impact of pelvic irradiation and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 janv 1995;31(1):31- 6.

76. Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol*. févr 2004;92(2):525- 9.

77. Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix (International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IA). *Cancer*. 15 févr 1991;67(4):1037- 45.

78. Kenter GG, Ansink AC, Heintz AP, Delemarre J, Aartsen EJ, Hart AA. Low stage invasive carcinoma of the uterine cervix stage I-IIA morphological prognostic factors. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* avr 1988;14(2):187- 92.
79. Atasii T, Aksu MF, Cetinkaya MB. Prognostic factors that affect survival after the treatment of early stage cervical carcinoma. *Int Surg.* juin 2000;85(2):147- 51.
80. Obrzut B, Semczuk A, Naróg M, Obrzut M, Król P. Prognostic Parameters for Patients with Cervical Cancer FIGO Stages IA2-IIIB: A Long-Term Follow-Up. *Oncology.* 2017;93(2):106- 14.
81. Yuan CC, Wang PH, Lai CR, Yen MS, Chen CY, Juang CM. Prognosis-predicting system based on factors related to survival of cervical carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* nov 1998;63(2):163- 7.
82. Snijders-Keilholz A, Hellebrekers BW, Zwinderman AH, van de Vijver MJ, Trimbos JB. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with early-stage cervical carcinoma (1984-1996). *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mai 1999;51(2):161- 7.
83. Hopkins MP, Morley GW. Stage IB squamous cell cancer of the cervix: clinicopathologic features related to survival. *Am J Obstet Gynecol.* juin 1991;164(6 Pt 1):1520- 7; discussion 1527-1529.
84. Tsai CS, Lai CH, Wang CC, Chang JT, Chang TC, Tseng CJ, et al. The prognostic factors for patients with early cervical cancer treated by radical hysterectomy and postoperative radiotherapy. *Gynecol Oncol.* déc 1999;75(3):328- 33.
85. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mai 2006;65(1):169- 76.
86. Liu Y-M, Ni L-Q, Wang S-S, Lv Q-L, Chen W-J, Ying S-P. Outcome and prognostic factors in cervical cancer patients treated with surgery and concurrent chemoradiotherapy: a retrospective study. *World J Surg Oncol.* 29 janv 2018;16(1):18.
87. Mahmoud O, Hathout L, Shaaban SG, Elshaikh MA, Beriwal S, Small W. Can chemotherapy boost the survival benefit of adjuvant radiotherapy in early stage cervical cancer with intermediate risk factors? A population based study. *Gynecol Oncol.* déc 2016;143(3):539- 44.
88. Radiation Therapy with or without Chemotherapy in Patients with Stage I-IIA Cervical Cancer Who Previously Underwent Surgery - NCT01101451 [Internet]. National Cancer Institute. [cité 29 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/v?id=NCI-2011-02037>
89. Ostör AG. Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* juill 1993;12(3):193- 207.
90. Alexander-Sefre F, Singh N, Ayhan A, Salveson HB, Wilbanks G, Jacobs IJ. Detection of tumour lymphovascular space invasion using dual cytokeratin and CD31 immunohistochemistry. *J Clin Pathol.* oct 2003;56(10):786- 8.

91. Tezuka K, Onoda N, Takashima T, Takagaki K, Ishikawa T, Wakasa T, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion diagnosed by lymphatic endothelium immunostaining in breast cancer patients. *Oncol Rep.* mai 2007;17(5):997- 1003.
92. Arnaout-Alkarain A, Kahn HJ, Narod SA, Sun PA, Marks AN. Significance of lymph vessel invasion identified by the endothelial lymphatic marker D2-40 in node negative breast cancer. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* févr 2007;20(2):183- 91.
93. Obermair A, Wanner C, Bilgi S, Speiser P, Reisenberger K, Kaider A, et al. The influence of vascular space involvement on the prognosis of patients with stage IB cervical carcinoma: correlation of results from hematoxylin and eosin staining with results from immunostaining for factor VIII-related antigen. *Cancer.* 15 févr 1998;82(4):689- 96.
94. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2015;51(13):1742- 50.
95. Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, Morrow CP, Ye W, Groshen SG, et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol.* févr 2006;100(2):288- 93.
96. Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Ng KK, Chang TC, Tseng CJ, et al. Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative adjuvant therapy on the outcomes of Stage IB or II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph node metastases: an analysis of 891 cases. *Cancer.* 1 avr 1999;85(7):1537- 46.
97. Luo Q, Luo L, Tang L. A Network Meta-Analysis on the Diagnostic Value of Different Imaging Methods for Lymph Node Metastases in Patients With Cervical Cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 1 janv 2018;17:1533034617742311.
98. Bats A-S, Buénerd A, Querleu D, Leblanc E, Daraï E, Morice P, et al. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective, multicenter study. *Gynecol Oncol.* nov 2011;123(2):230- 5.
99. Lentz SE, Muderspach LI, Felix JC, Ye W, Groshen S, Amezcua CA. Identification of micrometastases in histologically negative lymph nodes of early-stage cervical cancer patients. *Obstet Gynecol.* juin 2004;103(6):1204- 10.
100. Juretzka MM, Jensen KC, Longacre TA, Teng NN, Husain A. Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol.* avr 2004;93(1):107- 11.
101. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Zikán M, Zaal A, Sevcik L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* mars 2012;124(3):496- 501.
102. Colturato LF, Signorini Filho RC, Fernandes RCM, Gebrim LH, Oliani AH. Lymph node micrometastases in initial stage cervical cancer and tumoral recurrence. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* avr 2016;133(1):69- 75.
103. Horn L-C, Hentschel B, Fischer U, Peter D, Bilek K. Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning:

Frequency, topographic distribution and prognostic impact. *Gynecol Oncol.* nov 2008;111(2):276- 81.

104. Stany MP, Stone PJB, Felix JC, Amezcua CA, Groshen S, Ye W, et al. Lymph Node Micrometastases in Early-Stage Cervical Cancer are Not Predictive of Survival. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* juill 2015;34(4):379- 84.

105. Marchiolé P, Buénerd A, Benchaib M, Nezhat K, Dargent D, Mathevet P. Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study. *Gynecol Oncol.* juin 2005;97(3):727- 32.

106. Lou H, Zhu T, Shao F, Yang Z, Fang X, Feng J. [Detection of micrometastases and its clinical significance in sentinel and non-sentinel lymph nodes from early cervical carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* juin 2013;35(6):434- 8.

107. Reco [Internet]. SFOG. Disponible sur: <http://sfog.fr/reco/>

108. Cancers gynécologiques - Recommandations et outils d'aide à la pratique | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 29 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-gynecologiques>

109. Beckmann MW, Mallmann P, Uterus Commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). Interdisciplinary S2k guideline on the diagnosis and treatment of cervical carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* sept 2009;135(9):1197- 206.

110. Ebina Y, Yaegashi N, Katabuchi H, Nagase S, Udagawa Y, Hachisuga T, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2011 for the treatment of uterine cervical cancer. *Int J Clin Oncol.* avr 2015;20(2):240- 8.

111. Koh W-J, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, Version 2.2015. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* avr 2015;13(4):395- 404; quiz 404.

# Annexe 1 : référentiel ONCOMIP sur la prise en charge des cancers du col de l'utérus – Actualisation mai 2012 (version 3)

## Bilan initial

- examen pluridisciplinaire sous AG (option)
- IRM (abdomino) pelvienne pour évaluation du volume tumoral (le critère est le plus grand diamètre), de l'atteinte paramétriale et ganglionnaire pelvienne (et aortique).
- éventuellement scanner abdominal pour évaluation aortique
- conisation pour les formes infracliniques
- option : imagerie pulmonaire et/ou TEP si stade avancé
- option : marqueur SCC
- option : ganglion sentinelle (bleu + isotopes) au titre de facilitation de l'examen extemporané réalisé sur les seuls sentinelles, ne dispensant pas de la lymphadénectomie complète

### ⇒ Stade IA1

- Conisation in sano, pas d'embolies lymphatiques : *surveillance* clinique, colposcopique et cytologique après 3 mois puis annuelle
- Conisation in sano, embolies lymphatiques : *voir stade IA2*
- Conisation non in sano : *IRM* pour recherche d'un volume tumoral résiduel
  - volume résiduel : *voir stade correspondant*
  - pas de volume résiduel : *hystérectomie*, option *reconisation ou trachélectomie simple* si désir de grossesse
- Découverte incidente sur pièce d'hystérectomie : *lymphadénectomie interiliaque* coelioscopique si embolies lymphatiques

### ⇒ Stade IA2, stade IB1 <= 2 cm, N0 radiologique

- *Lymphadénectomie iliaque coelioscopique, examen extemporané*  
(option : limité au ganglion sentinelle)

**N-** : colpohystérectomie *élargie de type proximal (type II)* par voie coelioscopique, vaginale ou laparotomique ;

- option *trachélectomie élargie* si désir de grossesse et marge tumorale  $\geq 5$  mm
- option *conservation ovarienne* si < 40 ans et type épidermoïde

**N+** : lymphadénectomie *lomboaortique*, association radiochimiothérapique (radiothérapie externe pelvienne ou pelvienne + lombaire selon le statut ganglionnaire, curiethérapie, chimiothérapie par cisplatine hebdomadaire)

- option : chirurgie d'emblée (*hystérectomie élargie avec lymphadénectomie pelvienne*)
- état général incompatible avec le traitement standard : radiothérapie exclusive (radiothérapie externe + curiethérapie)

⇒ Stade IB1 > 2cm, N0 radiologique

- Lymphadénectomie iliaque coelioscopique, examen extemporané  
(option : limité au ganglion sentinelle)

**N-** : transposition ovarienne coelioscopique si < 40 ans et type épidermoïde, radiothérapie externe et/ou curiethérapie utéro-vaginale, colpohystérectomie élargie de type proximal (type II) par voie coelioscopique ou laparotomique

**N+** : lymphadénectomie *lomboaortique*, association radiochimiothérapique (radiothérapie externe pelvienne ou pelvienne + lombaire selon le statut ganglionnaire, curiethérapie, chimiothérapie par cisplatine hebdomadaire)

- Etat général incompatible avec le traitement standard : radiothérapie exclusive (radiothérapie externe + curiethérapie)

⇒ Stades avancés : IB1 N+ pelvien radiologique avec cytologie positive, IB2, MA, MB

*Le PET scan est standard dans les explorations pré-thérapeutiques. La lymphadénectomie iliaque commune aortique endoscopique (laparoscopie ou endoscopie extrapéritonéale) préthérapeutique, chaque fois qu'elle est techniquement possible et raisonnable, est le dernier temps de la stadification si le PET scan ne montre pas de fixation caractérisée dans la région.*



Association radiochimiothérapique (radiothérapie externe pelvienne ou pelvienne + lombaire selon le statut ganglionnaire : 45 Gy si 1.8Gy par fraction ou à 44 Gy si 2 Gy par fraction associée à une chimiothérapie par cisplatine hebdomadaire) et curiethérapie utérovaginale.



**Selon la réponse (clinique et IRM) à la radiochimiothérapie**

- IRM de réévaluation

réponse complète ou > 50% : choix entre hystérectomie extra-fasciale de clôture (par laparotomie ou coelioscopie) après le temps de curiethérapie ou radiothérapie exclusive (curiethérapie de clôture)

réponse < 50% : colpohystérectomie élargie et/ou chirurgie ganglionnaire de nécessité si techniquement réalisable après le temps de curiethérapie.

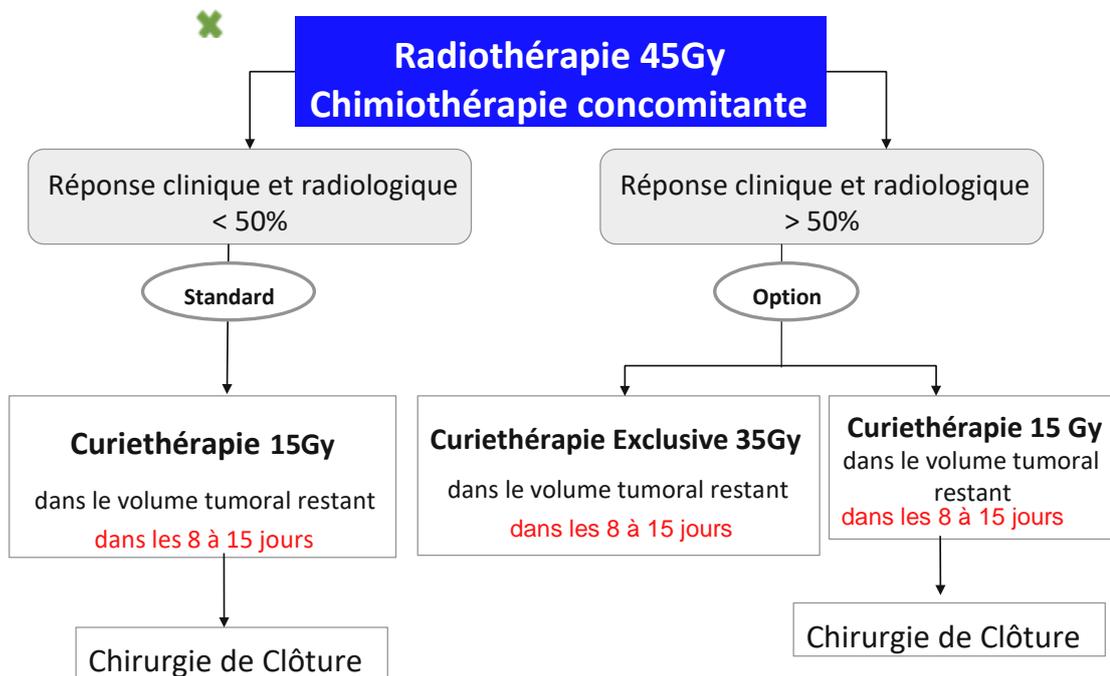
⇒ Stade III, IVA avec atteinte latéro-pelvienne

Association radiochimiothérapique (radiothérapie externe pelvienne ou pelvienne + lombaire (si N+ aortique sans métastase à distance au PET), chimiothérapie concomitante par Cisplatine hebdomadaire) et curiethérapie.

Si la curiethérapie n'est pas envisageable radiothérapie externe exclusive.

Option : chirurgie si réponse incomplète mais accessible à un acte chirurgical »

✘ Corrections Mai 2012



⇒ Stade IVA centro-pelvien

PET et au besoin *cœlioscopie diagnostique transombilicale, lymphadénectomie lomboaortique et iliaque commune* en l'absence de carcinose péritonéale :

**N- aortique** : options : exentération pelvienne  
ou radiochimiothérapie exclusive  
(radiothérapie externe pelvienne)

**N+ aortique** : radiochimiothérapie exclusive  
(radiothérapie pelvienne + lombaire)

⇒ **Stade IVB ou carcinose péritonéale**

Chimiothérapie et/ou radiothérapie palliative

## Surveillance

**Clinique : a minima** tous les 6 mois pendant 5 ans, annuelle ensuite.

Pas d'examen complémentaire hors signes d'appel en général sauf stades I/II traités par radiothérapie exclusive : IRM tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuelle pendant 5 ans.

### **Récidive Centro-pelvienne :**

Discuter exentération, après examen sous AG et vérification (imagerie, PET, coelioscopie) de l'absence de carcinose péritonéale et de métastase ganglionnaire aortique.

✘ Corrections Mai 2012

### **Récidive Latéropelvienne :**

Discuter chirurgie +/- radiothérapie intra-opératoire ou irradiation externe postopératoire

## **Annexe 2 : Synopsis d'un appel à projet évaluant la radiothérapie externe adjuvante dans les cancers du col de l'utérus précoces avec LVSI+.**

### **Première phase observationnelle :**

- objectif : définir les critères pronostiques péjoratifs dans les cancers du col précoces.
- Critères d'inclusion :
  - cancer du col de stade IA2 ou IB1 de moins de 2 cm,
  - Traitement chirurgical exclusif comme recommandé par les référentiels français, consistant en une hystérectomie ou trachélectomie (élargies ou non) avec geste ganglionnaire (comprenant au moins une procédure du ganglion sentinelle, associé ou non à des curages ganglionnaires pelviens).
- Critères d'exclusion :
  - Atteinte ganglionnaire macrométastatique
  - Radiothérapie (externe ou curiethérapie) adjuvante ou néoadjuvante.
- Items anatomopathologiques étudiés :
  - Taille tumorale maximale
  - LVSI : en terme qualitatif (présent / absent) et quantitatif (nombre total de LVSI vus sur toutes les lames, nombre moyen de LVSI par lame occupée par la tumeur, impression de l'anatomopathologiste restituée par +,++ ou +++)
  - Profondeur d'infiltration : en millimètre et en fraction (1/3 superficiel, 1/3 moyen, 1/3 profond)
  - Type histologique
  - Degré de différenciation
  - Indice de prolifération
  - Invasion périneurale
  - Analyse du ganglion sentinelle : présence de cellules tumorales isolées, présence de micrométastases.

- Design :
  - prospective,
  - multicentrique,
  - analyse anatomopathologique centralisée par médecins référents, entraînés à la lecture des LVSI.
  - Suivi de 3 ans minimum, avec visite bi-annuelle : évaluation clinique.
  - Analyse de la survie sans récurrence.

**Deuxième phase interventionnelle** : si les LVSI sont bien identifiés comme un facteur histopronostique péjoratif indépendant, on étudie alors l'intérêt des traitements adjuvants en cas de LVSI. Les LVSI sont définis de façon qualitative ou quantitative également en fonction des résultats de la première étude.

- Objectif : impact de la radiothérapie adjuvante versus surveillance, sur la survie sans récurrence à 3 ans, en cas de LVSI dans les cancers du col précoces (même population que pour la phase observationnelle).
- multicentrique,
- prospective,
- randomisée. La randomisation serait effectuée au moment de l'inclusion, avant la chirurgie.

---

***PROGNOSTIC VALUE OF LYMPHOVASCULAR SPACE  
INVASION IN EARLY-STAGE CERVICAL CANCER***

---

**ABSTRACT :**

The aim of this work is to study the prognostic value of lymphovascular space invasion (LVSI) on the overall survival of patients with early-stage cervical cancer. 158 patients surgically treated between 1996 and 2013 at the Toulouse University Hospital or the Claudius Régaud Institute for stage IA1, IA2, IB1 or IIA1 cervical cancer were included retrospectively. 72 patients (45.6%) had LVSI. Patients with LVSI received significantly more external radiotherapy than patients without LVSI ( $p < 0.0001$ ). The overall survival at 5 years of patients with LVSI (89.79%) is similar to that of patients without LVSI (91.46%) ( $p = 0.3947$ ). Among N-LVSI+ patients, those treated with radiotherapy in addition to standard treatments have better overall survival at 5 years (92.6% vs 79.8%). Patients with LVSI tend to be overtreated, resulting in an overall survival at 5 years identical to patients without LVSI.

---

**KEYWORDS :** cervical neoplasm, lymphovascular space invasion, prognostic factors, overall survival, progression free survival, external radiotherapy, brachytherapy, surgery, anatomopathology.

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Stéphanie MOTTON

---

**VALEUR PRONOSTIQUE DES EMBOLES LYMPHOVASCULAIRES  
DANS LES CANCERS DU COL DE L'UTÉRUS À UN STADE  
PRÉCOCE.**

---

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

L'objectif est d'étudier la valeur pronostique des emboles lymphovasculaires (LVSI) sur la survie globale des patientes ayant un cancer du col de l'utérus à un stade précoce. 158 patientes prises en charge chirurgicalement entre 1996 et 2013 aux CHU de Toulouse ou à l'Institut Claudius Régaud, pour un cancer du col de l'utérus de stade IA1, IA2, IB1 ou IIA1, ont été inclus rétrospectivement. 72 patientes (45.6%) présentaient des LVSI. Les patientes avec LVSI avaient reçu significativement plus de radiothérapie externe que les patientes sans LVSI ( $p < 0.0001$ ). La survie globale à 5 ans des patientes avec LVSI (89.79%) est similaire à celle des patientes sans LVSI (91.46%) ( $p = 0.3947$ ). Parmi les patientes N- LVSI+, celles traitées par radiothérapie en plus des traitements standards ont une meilleure survie sans récurrence à 5 ans (92.6% vs 79.8%). En conclusion, Les patientes présentant des LVSI ont tendance à être surtraitées, avec comme conséquence pour ces patientes une survie globale à 5 ans identique aux patientes sans LVSI.

---

TITRE EN ANGLAIS:

***PROGNOSTIC VALUE OF LYMPHOVASCULAR SPACE INVASION IN  
EARLY-STAGE CERVICAL CANCER***

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLÉS : cancer du col utérin, emboles lymphovasculaires, facteurs pronostiques, survie globale, survie sans récurrence, radiothérapie externe, curiethérapie, chirurgie, anatomopathologie.

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Stéphanie MOTTON