



Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État par

Myriam DOUCET

Née le 26/08/1991 à Gennevilliers (92)

IMPACT DES EMBOLES LYMPHOVASCULAIRES SUR LE PRONOSTIC DU CANCER VULVAIRE

Présentée et soutenue publiquement le **25 octobre 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Gilles BODY, Gynécologue-Obstétricien, Professeur Émérite, Faculté de médecine - Tours

Membres du Jury :

Docteur Emilie RAIMOND, gynécologue obstétricienne, MCU, Faculté de médecine - Reims

Docteur Sofiane BENDIFALLA, gynécologue obstétricien, MCU, Faculté de médecine - Paris

Docteur Julie DELVALLEE, gynécologue obstétricienne, PH, Faculté de médecine - Tours

Directeur de thèse : Professeur Ouldamer, Gynécologue obstétricienne - Tours

RÉSUMÉ

Impact des embolies lymphovasculaires sur le pronostic du cancer vulvaire

Introduction : Les connaissances actuelles concernant les facteurs pronostiques du cancer vulvaire sont modestes par une faible représentativité dans la population féminine. Il semblerait que la présence d'embolies, dont la recherche systématique sur les coupes d'anatomopathologie est récente, soit un facteur important pour la survie des patientes. L'objectif principal de cette étude était d'identifier l'impact des embolies lymphovasculaires dans le pronostic du cancer vulvaire.

Matériel et méthodes : Étude rétrospective et multicentrique de toutes les patientes prises en charge pour cancer épidermoïde de la vulve entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2019 dans 10 centres hospitaliers français. Les patientes incluses étaient séparées en deux bras d'étude : groupe avec embolies et groupe sans embolies. Les analyses statistiques réalisées portaient sur le risque de récurrence locale, à distance et la survie globale.

Résultats : Sur la période d'étude, 673 patientes ont été incluses. La présence d'embolies était retrouvée dans 14% (N=96/673) des cas. En analyse univariée, les embolies étaient associées à la survie sans récurrence locale et à distance, ce facteur n'était pas retrouvé lors de l'analyse multivariée. La survie globale n'était pas impactée par la présence d'embolies tandis que l'atteinte clitoridienne, la récurrence et le stade FIGO 4 étaient des facteurs indépendants impactant la survie globale.

Conclusion : La présence d'embolies sur la pièce opératoire pourrait faire envisager l'utilisation d'un traitement de deuxième ligne afin d'éviter la survenue de récurrence. Une attention particulière doit être portée aux facteurs de récurrences, les stades localement avancés et l'atteinte clitoridienne pour améliorer la survie des patientes.

Mots clés : Embolies lymphovasculaires, cancer vulvaire, survie globale (SG), récurrence locale et récurrence à distance.

ABSTRACT

Impact of lymphovascular space invasion on the prognosis of vulvar cancer

Introduction: Current knowledge concerning the prognostic factors of vulvar cancer is modest due to its low representativeness in the female population. It seems that the presence of lymphovascular space invasion (LVSI), for which systematic research on anatomic pathology sections is recent, is an important factor in recurrence. The main objective of this study was to identify the impact of LVSI on the prognosis of vulvar cancer.

Material and methods: Retrospective and multicenter study of all patients treated for squamous cell cancer of the vulva between January 1, 2000 and December 31, 2019 in 10 French hospitals. The included patients were separated into two study arms: group with LVSI and group without LVSI. The statistical analyzes carried out focused on the risk of local and distant recurrence and overall survival.

Results: Over the study period, 673 patients were included. The presence of LVSI was found in 14% (n=96/673) of cases. In univariate analysis, LVSI were associated with a risk of local and distant recurrence, this risk was not found during multivariate analysis. Overall survival was not impacted by the presence of LVSI while clitoral involvement, recurrence and FIGO stage 4 were independent factors impacting overall survival.

Conclusion: The presence of lymphovascular space invasion on the surgical specimen makes it possible to classify patients at high risk of recurrence. Second-line treatment must be combined with surgical management and rigorous monitoring with a monitoring schedule is to be favored. Particular attention should be paid to the factors of recurrence, locally advanced stages and clitoral involvement to improve patient survival.

Key words: Lymphovascular space invasion (LVSI), vulvar cancer, overall survival (OS), local recurrence and distant recurrence.

Remerciements

En premier lieu j'aimerais remercier ma directrice de thèse, le Professeur Lobna Ouldamer, pour sa rigueur, son investissement et son accompagnement dans mon travail de recherche. Sa présence m'a permis de réaliser et de mener ce travail à terme.

Au Professeur Body qui me fait l'honneur d'être président de mon jury de thèse, je le remercie.

A Madame Émilie Raimond et Monsieur Sofiane Bendifallah qui me font l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A mon amie Julie Delvallée, pour son enthousiasme, sa bienveillance et ses grandes qualités pédagogiques qui m'ont accompagné tout au long de mon cursus. Je la remercie de faire partie de mon jury.

Ma rencontre avec le Professeur Marret au cours de mon internat a été déterminante. Il m'a donné l'opportunité de découvrir la gynécologie-obstétrique et de trouver ma voie. Je le remercie chaleureusement.

Je remercie les gynécologues, obstétriciens, échographistes et chirurgiens qui m'ont appris mon métier.

A ma famille, les Canals et les Doucet, qui m'ont inlassablement soutenue et encouragé pendant ce long parcours d'internat. Qu'ils sachent à quel point je les aime, avec une pensée particulière pour mes parents et mon frère, si présents même en étant loin.

A Camille, Clémentine, Sarah, Eva et Claire, parce que sans elles mon quotidien ne serait pas aussi savoureux. A mes amis de Bichat, l'équipe de Tahiti, les parisiens, les tourangeaux et les rambolitains, à mes coinernes, merci pour votre présence et vos sourires.

A Dolors et Joan, Maggy et Christian.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis.....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Table des matières

RÉSUMÉ	2
LISTE DES ABRÉVIATIONS :	11
INTRODUCTION.....	12
MATERIEL ET METHODES	15
1. SCHEMA D'ETUDE	15
2. CRITERES D'INCLUSION	15
3. CRITERES D'EXCLUSION.....	15
4. DONNEES RECUEILLIES.....	16
5. ANALYSES STATISTIQUES.....	20
RESULTATS	21
1. ANALYSE DES DONNEES DES PATIENTES.....	21
2. MODE DE REVELATION DU CANCER VULVAIRE.....	23
3. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	25
a. Bilan préopératoire	25
b. Prise en charge chirurgicale de la tumeur	25
c. Prise en charge ganglionnaire	27
d. Traitements adjuvants	28
e. Complications.....	29
f. Évolution de la maladie.....	30
4. SURVIE SANS RECIDIVE LOCALE	31
5- SURVIE SANS RECIDIVE A DISTANCE	33
5. SURVIE GLOBALE	35
DISCUSSION	41
PRINCIPAUX RESULTATS.....	41
FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE	42
DISCUSSION GENERALE	43
CONCLUSION.....	47
DECLARATION D'INTERET.....	47
BIBLIOGRAPHIE	48
ANNEXES.....	51

Liste des abréviations :

ASA :	American society of anesthesiologists
APHP :	Assistance publique des hôpitaux de Paris
CRO :	Compte rendu opératoire
CHU :	Centre hospitalier universitaire
ESGO :	European society of gynaecological oncology
FIGO :	Fédération internationale de Gynécologie Obstétrique
HPV :	Human Papilloma Virus
HAS :	Haute autorité de santé
HR :	Hazard ratio
HTA :	Hypertension artérielle
INCa :	Institut National du cancer
InVS :	Institut national de veille sanitaire
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
IMC :	Indice de masse corporel
LSA :	Lichen scléreux atrophique
LVSI :	Lymphovascular space invasion
OR :	Odds ratio
OMS :	Organisation mondiale de santé
TDM TAP:	Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TNM :	Tumeur, Node, Metastasis
TEP :	Tomographie par Emission de Positons
THM :	Traitement hormonal de la ménopause
RCP :	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RTC :	Radio-chimiothérapie
RCP :	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SG :	Survie globale
VIN :	Néoplasie intra épithéliale vulvaire

INTRODUCTION

La vulve est une région anatomique féminine comprenant les petites et les grandes lèvres, le clitoris, le bulbe du vestibule vaginal, les glandes de Skène et de Bartholin. Le cancer de la vulve est un cancer rare avec moins de 1000 cas par an en France, il représente environ 6% des cancers féminins (1). L'âge médian au diagnostic est de 77 ans avec une incidence stable. Du fait de sa faible fréquence, il n'existe pas de programme de dépistage organisé pour ce cancer. Le diagnostic est évoqué après biopsie à l'emporte-pièce devant des lésions souvent ulcérées, prurigineuses, blanches ou érythémateuses de la vulve.

Les principaux types histologiques sont les tumeurs épithéliales de type épidermoïde à 90%, les mélanomes, les adénocarcinomes et les sarcomes. Il existe deux facteurs de risque principaux selon l'âge de la patiente : chez les patientes jeunes, les lésions sont généralement viro-induite par l'Human Papilloma Virus (HPV) responsable de néoplasie intra épithéliale (VIN) dont l'incidence est en augmentation ; chez les femmes plus âgées, les lésions cancéreuses se développent sur des hyperplasies atypiques secondaires à une inflammation chronique provoquée généralement par du lichen scléro-atrophique (SLA) avec une incidence stable. Les autres facteurs de risques notables sont l'âge avancé, le tabagisme, l'immunodépression et le cancer du col de l'utérus. Seuls 20% des cancers se développent sans lésion précancéreuse sous-jacente (1–4).

La démarche diagnostique proposée par l'European society of gynaecological oncology (ESGO) (5) repose sur un examen clinique détaillé, une colposcopie et une échographie inguinale qui pourra être complété par une IRM pelvienne et/ou un TEP TDM a la recherche d'une atteinte ganglionnaire. Si la suspicion d'atteinte métastatique est forte alors le bilan sera complété par une TDM thoraco-abdomino-pelvienne. En effet, le cancer vulvaire étant très lymphophile une atteinte ganglionnaire inguinale est retrouvée dans 30% des cas et une atteinte pelvienne métastatique dans un cas sur six (1). L'imagerie est importante car l'atteinte ganglionnaire peut passer inaperçue, allant jusqu'à 60% des cas dans la littérature (6).

La prise en charge doit être multidisciplinaire et personnalisée, discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le traitement reste avant tout chirurgical, il consiste en une exérèse de la lésion, plus ou moins large en fonction de sa taille et de son infiltration, avec des marges chirurgicales d'au moins 1 cm si la localisation le permet. Les différents types de vulvectomie sont : la vulvectomie radicale (exérèse large et profonde de la lésion allant jusqu'au tissu osseux et aponévrotique sous-jacent), la vulvectomie superficielle (ablation du derme et de l'hypoderme seulement), la vulvectomie totale (exérèse de l'ensemble de la vulve) et enfin partielle (ablation uniquement de la lésion). Elle est dite antérieure lorsqu'elle intéresse le clitoris, la partie supérieure des petites et grandes lèvres, postérieure lorsqu'il s'agit des glandes de Bartholin, des parois vaginales et de la partie postérieure des lèvres. On parle d'une héli-vulvectomie lorsqu'on procède à l'exérèse de la petite et de la grande lèvre avec le vagin en regard, de façon unilatérale.

La chirurgie vulvaire reste lourde de conséquence physique et psychologique pour les patientes et s'accompagne volontiers d'une reconstruction. Plusieurs techniques existent allant de la greffe cutanée simple au lambeau de recouvrement, elles varient en fonction de la taille clinique et des habilités techniques du chirurgien. Cependant, cette chirurgie s'accompagne de nombreuses complications à type de désunion, de retard de cicatrisation et infection, tant par la localisation anatomique que par les comorbidités des patientes.

La prise en charge ganglionnaire dépend du stade FIGO et TNM (selon l'ESGO) de la maladie et doit être réalisée pour les tumeurs de stade supérieur à pT1a (qui correspond à une lésion de moins de 2 cm avec invasion stromale inférieure ou égale à 1mm). La technique du ganglion sentinelle est recommandée pour les tumeurs touchant la ligne médiane et pour toute tumeur unifocale de taille inférieure à 4 cm sans ganglions suspects. Cette technique permet d'éliminer une atteinte métastatique et ainsi de réduire la morbidité liée au curage ganglionnaire lorsqu'il n'est pas nécessaire. Le curage inguinal est quant à lui recommandé pour les tumeurs supérieures ou égales à 4 cm ou d'atteinte multifocale, et devant toute suspicion d'atteinte ganglionnaire. La chirurgie peut être complétée par une radiothérapie vulvaire, pelvienne ou inguinale en fonction du stade et de l'état général de la patiente, elle est préférentiellement réalisée dans les 6 mois suivant la chirurgie. La

chimiothérapie a une place très limitée dans le cancer vulvaire, elle est réservée aux stades plus sévères (FIGO stade III ou IV).

Ce cancer reste cependant de bon pronostic avec une survie moyenne de 84% à 1 an et 64% à 5 ans (1) tout âge confondu. La survie observée est cependant inférieure à la survie nette à 5 ans (respectivement 46% et 54%), cela pourrait s'expliquer par une population âgée au moment du diagnostic. En l'absence de radiothérapie, les récurrences sont importantes, pouvant aller jusqu'à 19% des cas, surtout chez les patientes avec atteinte ganglionnaire lors du diagnostic initial (31% vs 5%) (7). Seules 10% des récurrences sont rattrapables par la chirurgie et/ou la radiothérapie, et sont de mauvais pronostic avec une survie moyenne de 9 mois. Les facteurs de récurrences les plus reconnus sont le stade FIGO avancé et la présence d'une rupture capsulaire ganglionnaire (8).

Après revue de la littérature, les facteurs pronostiques restent encore discutés. Il semblerait que la présence d'emboles lymphovasculaires (cellules tumorales présentes dans les structures vasculaires, en dehors de la tumeur) sur la pièce opératoire soit un facteur important et indépendant de récurrence (4,8–10). L'impact des emboles dans le pronostic du cancer vulvaire est peu documenté car sa recherche dans les coupes d'anatomopathologie est assez récente et date du début des années 2000. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact de la présence d'emboles lymphovasculaires sur le pronostic du cancer vulvaire de type épidermoïde.

MATERIEL ET METHODES

Étude observationnelle analytique sur une cohorte de patientes prises en charge pour cancer vulvaire de type épidermoïde.

1. Schéma d'étude

Il s'agit d'une analyse épidémiologique, rétrospective, multicentrique sur une cohorte de patientes prises en charge pour cancer vulvaire entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2019 au sein des hôpitaux de Tours, Tenon, Reims, Lyon Sud, Marseille, Créteil, Limoges et Rennes. Nous avons séparé les patientes en deux groupes : celles chez qui nous avons retrouvé des emboles sur la pièce définitive et celles sans emboles. L'objectif principal de notre étude est de comparer le taux de survie des deux groupes.

2. Critères d'inclusion

Toutes les patientes majeures prises en charge pour cancer épidermoïde de la vulve ont été incluses. Le diagnostic de cancer était porté grâce à l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire.

3. Critères d'exclusion

Les patientes devaient toutes bénéficier d'un acte de chirurgie, diagnostic ou thérapeutique.

4. Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies dans le dossier médical pour chaque patiente :

- âge et date du diagnostic
- poids, taille, indice de masse corporelle (IMC)
- âge des ménarches et âge de la ménopause
- prise d'un traitement hormonal de la ménopause (THM)
- gestité et parité
- tabagisme actif
- présence de comorbidité : maladie cardio-vasculaire, diabète, pathologie neurologique, immunodépression, VIH
- prise de médicaments
- évaluation gériatrique

- score anesthésique ASA correspondant à :
 - 1- Patient normal
 - 2- Patient avec anomalie systémique modérée
 - 3- Patient avec anomalie systémique sévère
 - 4- Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
 - 5- Patient moribond
 - 6- Patient déclaré en état de mort cérébrale

- score OMS correspondant à :

- 0- Patient capable d'une activité identique à celle précédant la maladie
- 1- Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail
- 2- Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même mais incapable de travailler et alité moins de 50% du temps
- 3- Capable seulement de quelques activités, alité ou en chaise plus de 50% du temps
- 4- Incapable de prendre soin de soi-même, alité ou en chaise en permanence

-grossesse en cours

-antécédent d'atteinte HPV avec présence de condylome et/ou cancer au niveau : du col, de l'anus, du vagin, ORL

-antécédent vulvaire avec lésion de type : VIN type 1, 2 ou 3, maladie de Bowen

-signes cliniques de l'atteinte vulvaire : prurit, douleur, brûlure

-siège et description des lésions vulvaires : grande ou petite lèvre, vestibule, vagin, glande de Bartholin, atteinte uni ou bilatérale, à droite ou à gauche, médiane (comprenant la fourchette, le clitoris ou le périnée)

-taille clinique de la tumeur

-atteinte ganglionnaire : uni ou bilatérale

Les données histologiques ont été recueillies grâce au compte rendu anatomopathologique des pièces opératoires :

- date de la biopsie
- type de tumeur : type, grade histologique et degré d'invasion
- présence d'un autre contingent cellulaire, en précisant son type et son grade
- présence d'emboles
- présence d'une atteinte ganglionnaire

Les données radiologiques suivantes étaient prises en compte :

- réalisation d'une IRM pré opératoire précisant s'il existait un envahissement des organes de voisinage et des organes à distance de la tumeur
- réalisation d'un PET TDM préopératoire en précisant la présence ou non d'une fixation pathologique à distance
- réalisation d'un TDM préopératoire en précisant la présence d'une atteinte ganglionnaire et métastatique
- réalisation d'une échographie inguinale précisant la présence d'une adénopathie
- classification du statut TDM en fonction des examens radiologiques

L'évaluation du stade clinique initial définit par :

- le type de chirurgie (vulvectomie radicale, partielle, totale, superficielle, antérieur, postérieur, héli-vulvectomie) avec la date opératoire, la présence ou non d'une plastie de construction
- le stade d'opérabilité : d'emblée ou après radiothérapie, curiethérapie ou chimiothérapie
- technique du ganglion sentinelle, par isotope ou colorimétrie, nombre de ganglions prélevés, réalisation d'un examen extemporané
- présence d'un curage inguinal, latéralité

La prise en charge thérapeutique après chirurgie première défini par l'analyse anatomopathologique des pièces opératoires :

- le type histologique et la taille définitive
- le nombre de ganglions atteints
- la présence de micro métastase (<2mm) ou de macro métastase (≥2mm), d'une rupture capsulaire
- les limites d'exérèses, les marges par rapport au VIN/LSA/carcinome in situ
- le grade, la présence d'embolies
- le stade de la maladie selon la classification FIGO 2009

L'évolution de la maladie et de la prise en charge thérapeutique :

- reprise chirurgicale
- association à une radio/curie/chimiothérapie
- complications liées au traitement : désunion, infection, lymphocèle, complications précoces (avant 30 jours) ou tardives (après 30 jours), durée des soins
- récidives locales, à distance, prise en charge de la récurrence (chirurgie, RCT)
- évolution de la maladie
- décès ou date des dernières nouvelles

Les données cliniques, anatomopathologiques et l'imagerie de chaque patiente ont été collectées manuellement à partir des dossiers médicaux puis intégrées dans une base de données informatique et anonymisées secondairement.

5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R 3.1.2 (package Hmisc, Design and survival libraries). Les caractéristiques démographiques et cliniques de base sont résumées par des variables continues et des variables catégorielles. Toutes les variables continues sont présentées avec des intervalles de confiance (IC 95%), toutes les données catégorielles sont présentées sous forme de proportion avec pourcentage (n, %).

La survie globale et sans récurrence ont été analysées en utilisant des courbes de Kaplan-Meier et le test de Log-Rank pour les analyses comparatives. La survie globale étant définie par le temps en mois entre la date de la première chirurgie et la date du dernier contact hospitalier ou du décès. La survie sans récurrence locale ou à distance étant définie par le temps en mois entre la date de la première chirurgie et la date de la récurrence. Les odds ratio (OR) et hazard ratio (HR) ont été rapportés avec leur intervalle de confiance à 95%. Les résultats étaient significatifs si $p < 0,1$ en analyse univariée, $p < 0.05$ en multivariée.

Aucune approbation par un comité d'éthique n'a été requise pour cette étude.

RESULTATS

1. Analyse des données des patientes

Du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2019, 905 patientes ont été prises en charge pour cancer de la vulve et 673 patientes répondaient aux critères d'inclusion de l'étude. Les inclusions dans l'étude étaient comme suit : le centre hospitalier intercommunal de Créteil CHIC (259/673, 38%), le CHU de Tours (140/673, 20%), l'hôpital de Tenon à Paris (78/673, 11%), le CHU de Reims (43/673, 6%), le CHU de Rennes (39/673, 5%), l'hôpital de Lyon Sud (35/673, 5%), le CHU de Marseille (31/673, 4%), le CHU de Limoges (26/673, 3%), l'hôpital Bichat à Paris (16/673, 2%) et enfin l'hôpital de Lariboisière à Paris (6/673, 1%).

La population d'étude a été séparée en deux groupes : les patientes sans embolies (n=505) et les patientes avec embolies (n=96). L'âge moyen était de 68,3 ans, l'IMC moyen était de 25,65 kg/m². Le tabagisme, les comorbidités (telles que les maladies cardio-vasculaires, le diabète, les pathologies neurologiques, l'immunodépression ou l'atteinte par le VIH) et la prise d'un THM étaient plus fréquents dans le groupe avec embolies, tandis que la présence d'un LSA et d'un VIN étaient plus fréquents dans le groupe sans embolies. Il n'existait pas de différences en termes de gestité, de parité, du statut ménopausique, d'une atteinte condylomateuse vulvaire, du score OMS et ASA de façon générale. Les caractéristiques de la population d'étude sont regroupées dans le tableau 1.

Tableau 1 – Caractéristiques de la population

	n	Sans emboles n = 505	Avec emboles n = 96
Age moyen (ans)	673	71 (56.0-80.0)	73.5 (59.5- 82.0)
IMC en Kg/m ²	567	25.6 (22-30)	25.7 (22.6-30.1)
Ménopause	673	83% (421)	85% (82)
THM	512	10% (40)	16% (10)
Gestité	587	2 (1- 4)	2 (1- 4)
Parité	590	2 (1- 3)	2 (1- 3)
Tabac	648	18% (90)	28%(25)
Comorbidités	667	73% (365)	80% (76)
Immunodépression	662	11 % (53)	10% (9)
VIH	667	3% (13)	5% (5)
OMS :	539		
0		38% (163)	45% (25)
1		42% (178)	32% (18)
2		15% (62)	21% (12)
3		4% (18)	2% (1)
4		1% (4)	0% (0)
ASA :	533		
0		0% (1)	2% (1)
1		23% (98)	16% (10)
2		51% (215)	56% (34)
3		24% (102)	25% (15)
4		1% (5)	2% (1)
Antécédent de condylome	270	5% (10)	5% (3)
Antécédent de LSA	662	30% (150)	19% (18)
Antécédent de VIN	662	17% (86)	3% (3)

Les données sont présentées par moyenne \pm écart-type [minimum-maximum] en % et (nombre), IMC : indice de masse corporelle / THM : traitement hormonal substitutif / OMS : organisation mondiale de la santé / ASA : American Society of Anesthesiologist / LSA : lichen scléro atrophique/ VIN : néoplasie intra-épithéliale vulvaire.

2. Mode de révélation du cancer vulvaire

Dans notre étude, 78% des patientes étaient symptomatiques, douleur et prurit étaient rapportés. L'atteinte était majoritairement unilatérale et unique, sans distinction entre petites ou grandes lèvres. Les signes cliniques étaient similaires dans les deux groupes de l'étude. Dans le groupe avec embolies, la taille de la tumeur était plus importante que dans le groupe sans embolies (en moyenne 37,5mm vs 25mm), la présence d'adénopathies (38% vs 17%) et l'atteinte clitoridienne plus fréquentes (36% vs 26%). Le mode de révélation du cancer vulvaire est résumé dans le tableau 2.

Tableau 2 - Mode de révélation du cancer vulvaire

	n	Sans embolies n = 505	Avec embolies n = 96
Signes fonctionnels	623	78% (372)	78% (65)
Prurit	574	47% (207)	46% (34)
Douleurs	544	33% (149)	46% (34)
Brulures	547	25% (110)	20% (15)
Lésions bilatérales	659	19% (96)	24% (23)
Lésion gauche	645	47% (232)	51% (46)
Lésion droite	645	50% (248)	55% (50)
Lésions multifocales	655	18% (92)	15% (14)
Nombre de lésions :	606		
1		89% (408)	90% (82)
2		9% (40)	10% (9)
3		1% (5)	0% (0)
4		1% (4)	0% (0)
Lésion médiane	659	52% (263)	55% (53)
Grande lèvre	650	51% (253)	62% (58)
Petite lèvre	651	54% (268)	59% (55)
Vestibule	175	23% (28)	30% (13)
Urètre	655	8% (39)	12% (12)
Clitoris	656	26% (132)	36% (34)
Bartholin	656	1% (7)	2% (2)
Taille clinique (mm)	588	25 (15-35)	37,5 (23-50)
Présence de ganglions	632	17% (83)	38% (32)

Les données sont présentées en % et (nombre), les mesures sont en mm.

3. Prise en charge thérapeutique

a. Bilan préopératoire

La plupart des patientes ont eu une imagerie par scanner (à 46% pour le groupe avec embolies, 39% pour le groupe sans embolies) qui pouvait être complétée d'une IRM pelvienne et/ou d'une PET TDM. Il semblerait que la présence d'un bilan d'extension préopératoire soit plus fréquent dans le groupe avec embolies. Le bilan d'imagerie préopératoire est résumé dans le tableau 3.

Tableau 3 - Imagerie préopératoire

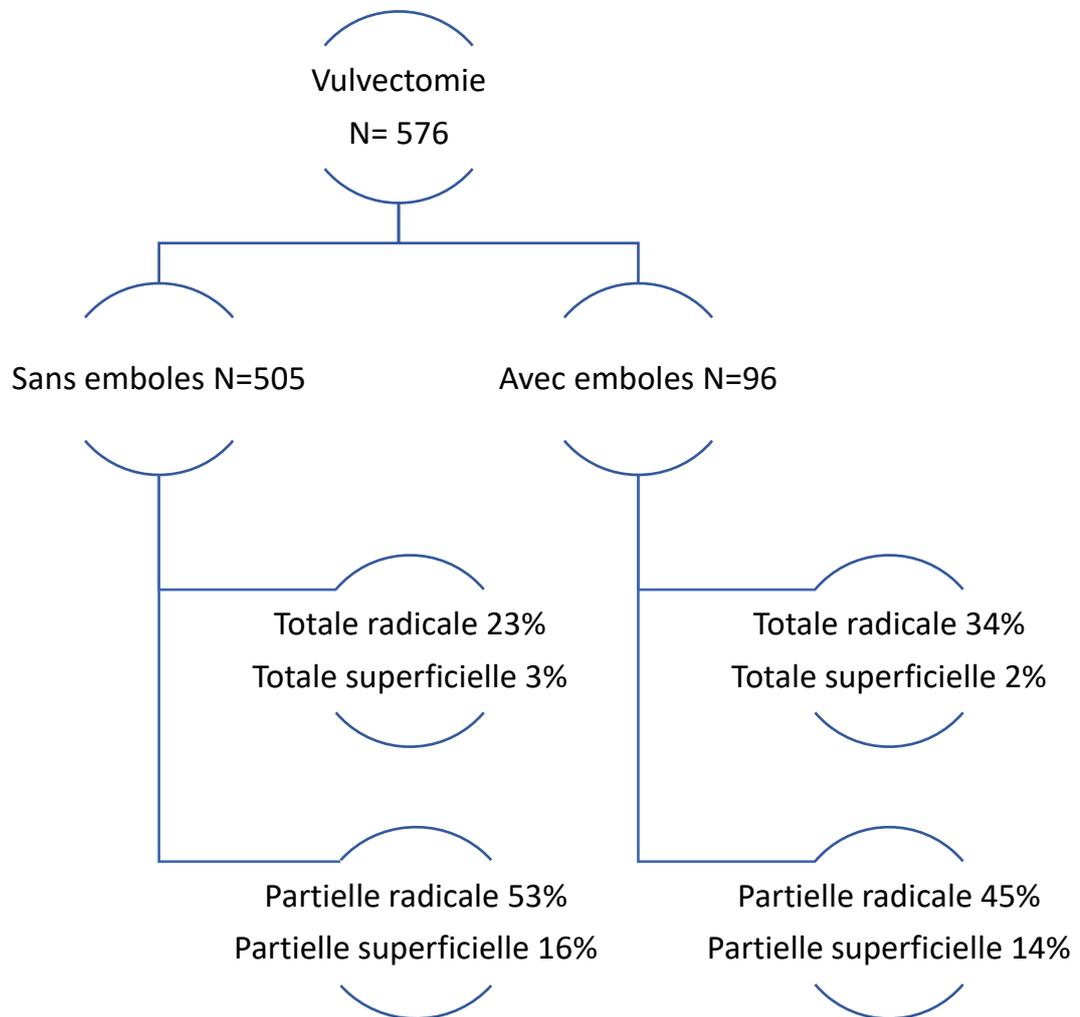
	n	Sans embolies n = 505	Avec embolies n = 96
TDM pré opératoire	659	39% (194)	46% (43)
IRM pré opératoire	660	12% (60)	28% (26)
PET TDM pré opératoire	660	10% (50)	28% (26)

Les données sont présentées en % et (nombre).

b. Prise en charge chirurgicale de la tumeur

La prise en charge du cancer vulvaire est chirurgicale, seules 3% des patientes du groupe sans embolie et 4% du groupe avec embolies avaient une prise en charge palliative d'emblée. Le type de chirurgie vulvaire dépendait de la localisation et de la taille de la lésion. Les différentes techniques opératoires ont été modélisées dans le diagramme de flux suivant.

Figure 1- Diagramme de flux



La chirurgie vulvaire étant délabrante, la plupart des patientes ont eu des plasties de reconstruction. Les différentes plasties pratiquées dans notre étude étaient les VY, les plasties de grand fessier, les lambeaux d'avancement ou de rotation ou de transposition.

Les reprises chirurgicales étaient fréquentes dans les deux groupes, de l'ordre de 12 à 15% et le risque de complications immédiates (60%) et tardives (30%) étaient similaires dans les deux groupes.

c. Prise en charge ganglionnaire

Selon les recommandations, la prise en charge des ganglions inguinaux dépend de la classification FIGO 2009 de la tumeur. Pour le stade IA (tumeur ≤ 2 cm limitée à la vulve ou au périnée et invasion stromale ≤ 1 mm), la recherche d'une extension ganglionnaire n'est pas recommandée. La recherche de ganglion sentinelle doit être réalisée pour le stade FIGO 1B uni focal (tumeur > 2 cm mais < 4 cm limitée à la vulve, sans métastase ganglionnaire). Le curage inguinal doit être réalisé devant les stades supérieurs à IB ou si le ganglion sentinelle est positif à l'examen extemporané. Dans notre population, l'atteinte ganglionnaire métastatique était plus fréquente dans le groupe avec embolies (25% dans les ganglions sentinelles contre 10% dans le groupe sans embolie et 71% des ganglions issus du curage contre 28% dans le 2eme groupe). La prise en charge des adénopathies est résumée dans le tableau 4.

Tableau 4 - Prise en charge des adénopathies

	n	Sans embolies n = 505	Avec embolies n = 96
Ganglion sentinelle :			
Unilatéral	656	37% (189)	32% (31)
Bilatéral	232	66% (124)	71% (22)
Atteinte métastatique	327	10% (25)	25% (16)
Curage inguinal :			
Unilatéral	655	57% (287)	75% (72)
Bilatéral	382	72% (205)	71% (51)
Atteinte métastatique	514	28% (110)	71% (58)
Micro métastase	331	4% (10)	1% (1)
Macro métastase	334	62% (146)	32% (25)
Rupture de capsule	335	79% (190)	65% (51)

Les données sont présentées en % et (nombre), micro métastase < 2 mm, macro métastase ≥ 2 mm.

L'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire ainsi que la prise en charge des adénopathies ont permis de réaliser la classification FIGO des patientes de l'étude. Le stade FIGO 1 était plus souvent retrouvé dans le groupe sans embolie qu'avec embolies, respectivement 61% contre 29%. Les stades FIGO plus avancés étaient cependant plus importants dans le groupe avec embolies. Le tableau 5 résume les stades FIGO 2009 de notre population.

Tableau 5 - Stade FIGO 2009

	Sans embolie n = 505	Avec embolies n = 96
FIGO 1	61% (300)	29% (28)
FIGO 2	14% (70)	4% (4)
FIGO 3	21 % (105)	55% (53)
FIGO 4	4% (20)	11 % (11)

Les données sont présentées en % et (nombre).

d. Traitements adjuvants

La radiothérapie pouvait être réalisée devant des stades avancés, avec ou sans chimiothérapie. Elle était indiquée devant la présence d'embolies, les berges d'exérèses positives (ou < 8mm) ou une infiltration en profondeur (> 5mm). Dans notre étude, l'utilisation d'un traitement adjuvant était plus fréquente dans le groupe avec embolies. Les traitements adjuvants utilisés sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 - Traitements adjuvants

	n	Sans embolies n = 505	Avec embolies n = 96
Radiothérapie	643	18% (89)	45% (42)
Chimiothérapie	640	2% (11)	19% (17)
Radio-chimiothérapie	641	3% (16)	25% (23)
Curiethérapie	639	1% (3)	2% (2)

Les données sont présentées en % et (nombre).

e. Complications

La localisation anatomique de la vulve en fait une chirurgie compliquée et a fort risque de complications. Les reprises chirurgicales étaient fréquentes dans les deux groupes, entre 12% et 15%. Le risque de complications immédiates, survenant dans le mois suivant la chirurgie était élevé, de l'ordre de 60%. Les complications tardives survenant plus d'un mois après la chirurgie étaient présentes chez un tiers des patientes. Les complications les plus fréquentes étaient la désunion de cicatrice et les infections. Le risque de lymphocèle n'était pas majeur avec un risque de 1/5. Les complications post chirurgicales sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 - Complications post chirurgicales

	n	Sans embolies n = 505	Avec embolies n = 96
Immédiates	627	61% (297)	62% (59)
Infection	600	33% (156)	38% (34)
Désunion	597	43% (202)	53% (48)
Lymphocèle	598	21% (97)	20% (18)
Épanchement	598	2% (7)	2% (2)
Tardives	636	32% (159)	36% (34)

Les données sont présentées en % et (nombre).

f. Évolution de la maladie

Le cancer vulvaire est lymphophile avec un risque d'extension ganglionnaire connu de l'ordre de 30%. Dans l'étude, le risque de récurrence à 5 ans était de 34% dans le groupe sans embolie et de 36% dans le groupe avec embolies. Les récurrences étaient le plus souvent locales de l'ordre de 30% avec dans la majorité des cas une atteinte des grandes lèvres. La récurrence vaginale et clitoridienne était de 5% dans les deux groupes. La récurrence ganglionnaire était de l'ordre de 13 à 14%, similaire dans les deux groupes. Le risque de métastase à distance était faible avec dans la majorité des cas une atteinte pulmonaire (4% dans le groupe sans embolies, 14% avec embolies). L'évolution de la maladie est résumée dans le tableau 8.

Tableau 8 - Évolution de la maladie

	n	Sans embolies n = 505	Avec embolies n = 96
Récurrence	673	34% (173)	36% (35)
Locale	673	28% (143)	32% (31)
Grande lèvre	527	16% (66)	21% (16)
Clitoris	525	5% (21)	4% (3)
Vagin	528	6% (26)	7% (5)
Périnée	528	13% (55)	14% (10)
Ganglionnaire	591	13% (60)	14 % (12)
A distance	591	7% (35)	12% (12)
Pelvienne	673	4% (6)	12% (6)
Centro pelvienne	219	2% (3)	12% (6)
Métastase :			
Os	514	2% (8)	7% (5)
Pulmonaire	515	4% (16)	12% (9)
Foie	513	1% (6)	3% (2)

Les données sont présentées en % et (nombre).

4. Survie sans récurrence locale

En analyse univariée, la présence d'embolies HR= 1.55 [1.05- 2.29] p=0.02, l'âge HR =1.01 [1.01-1.02] p=0.03, le VIH HR= 2.44 [1.38- 4.3] p=0.002, le statut OMS HR= 1.37 [1.14- 1.63] p<0.001, les lésions multifocales HR=1.42 [1.01- 2.01] p= 0.04, l'atteinte des petites lèvres HR= 1.39 [1.04- 1.86] p=0.02, l'atteinte ganglionnaire HR=2.63 [1.91- 3.62] p<0.001, les macro métastases HR=1.98 [1.45- 2.71] p<0.001, la rupture capsulaire HR= 2.01 [1.55- 2.61] p<0.001, la taille définitive HR= 1.01 [1.01- 1.02] p<0.001, le stade FIGO 3 HR= 2.56 [1.84- 3.57] p<0.001, FIGO 4 HR= 3.65 [2.02- 6.59] p<0.001, la radiothérapie HR= 1.85 [1.35- 2.54] p<0.001 et la chimiothérapie HR= 1.93 [1.09- 3.41] p=0.02 étaient des facteurs significativement associés à la survenue d'une récurrence locale.

En analyse multivariée, après contrôle selon l'âge, l'infection par le VIH, l'atteinte multifocale, la lésions des petites lèvres, l'atteinte ganglionnaire, la rupture capsulaire, la taille définitive, le stade FIGO, la radiothérapie vulvaire et la présence d'embolies, seuls l'âge HR=1.02 [1.001-1.04]p=0.03, l'infection par le VIH HR=3.81 [1.15-12.58]p=0.02, la rupture capsulaire HR= 1.52 [1.06- 2.17] p=0.02 et la taille définitive HR= 1.01 [1.007- 1.02] p<0.001 étaient des facteurs statistiquement associés à la récurrence locale. La survie sans récurrence locale est résumée dans le tableau 9.

Tableau 9 - Survie à 5 ans sans récurrence locale, analyse univariée et multivariée

	ANALYSE UNIVARIEE		ANALYSE MULTIVARIEE	
	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p
Emboles	1.55 [1.05- 2.29]	0.02	0.87 [0.49- 1.55]	0.65
Age	1.01 [1.01-1.02]	0.03	1.02 [1.001-1.04]	0.03
VIH	2.44 [1.38- 4.3]	0.002	3.81 [1.15-12.58]	0.02
OMS	1.37 [1.14- 1.63]	<0.001	-	-
Lésion multifocale	1.42 [1.01- 2.01]	0.04	1.45 [0.82- 2.58]	0.19
Petite lèvre	1.39 [1.04- 1.86]	0.02	1.12 [0.69- 1.82]	0.63
Ganglion sentinelle	0.63 [0.46- 0.86]	<0.001	-	-
Atteinte ganglionnaire	2.63 [1.91- 3.62]	<0.001	1.36 [0.31- 5.84]	0.67
Macro métastase	1.98 [1.45- 2.71]	<0.001	-	-
Rupture capsulaire	2.01 [1.55- 2.61]	<0.001	1.52 [1.06- 2.17]	0.02
Taille définitive	1.01 [1.01-1.02]	<0.001	1.01 [1.007- 1.02]	<0.001
STADE FIGO				
Stade 1	Référence		Référence	
Stade 2	1.23 [0.78- 1.96]	0.36	0.84 [0.22- 3.08]	0.79
Stade 3	2.56 [1.84- 3.57]	<0.001	0.99 [0.21- 4.60]	0.99
Stade 4	3.65 [2.02- 6.59]	<0.001	1.11 [0.21- 5.77]	0.89
Radiothérapie :				
Adjuvante	1.85 [1.35- 2.54]	<0.001	-	-
Inguinale	2.29 [1.61- 3.26]	<0.001	-	-
Vulve	0.37 [0.97-2-17]	0.06	1.31 [0.74- 2.32]	0.34
Chimiothérapie adjuvante	1.93 [1.09- 3.41]	0.02	-	-

Les données sont présentées en HR [IC 95%], p significatif si < 0.1 en analyse univariée, p significatif si < 0.05 en multivariée.

5- Survie sans récurrence à distance

En analyse univariée, la présence d'embolies HR=2.33 [1.20-4.51] p=0.01, la ménopause HR=3.49 [1.08-11.22] p=0.03, l'IMC HR=0.94 [0.89-0.99] p=0.03, une lésion médiane HR=1.93 [1.08-3.45] p=0.02, le curage inguinal HR= 2.73 [1.32-5.64] p<0.001, le curage inguinal bilatéral HR= 3.83 [1.49-9.82] p<0.001, l'atteinte métastatique du ganglion HR= 7.58 [3.92-14.67] p<0.001, la présence d'une macro métastase HR= 5.02 [2.49-10.12] p<0.001, la rupture capsulaire HR=2.57 [1.77-3.73] p<0.001, la taille définitive HR= 1.02 [1.01-1.03] p<0.001, le stade FIGO 3 HR= 8.39 [4.26-16.52] p<0.001, le stade FIGO 4 HR=9.38 [3.25-27.05] p<0.001, la radiothérapie adjuvante HR= 4.03 [2.30-7.05] p<0.001, la radiothérapie inguinale HR= 7.29 [3.92-13.59] p<0.001, la radiothérapie pelvienne HR= 3.45 [1.76-6.77] p<0.001, la récurrence locale HR=3.54 [1.98-6.31] p<0.001 étaient significativement associées à une récurrence à distance.

En analyse multivariée, après contrôle selon la ménopause, l'IMC, l'immunodépression, l'atteinte clitoridienne, l'atteinte métastatique du ganglion, la rupture capsulaire, la taille clinique, le stade FIGO, la radiothérapie adjuvante, la récurrence locale et la présence d'embolies, seule la récurrence locale HR=3.70 [1.71- 8.02] p < 0.001 était un facteur statistiquement associé à une récurrence à distance. Le tableau 10 résume ces données.

Tableau 10 - Survie sans récurrence à distance, analyse univariée et multivariée

	ANALYSE UNIVARIEE		ANALYSE MULTIVARIEE	
	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p
Emboles	2.33 [1.20-4.51]	0.012	7.50 [0.33-1.67]	0.48
Ménopause	3.49 [1.08-11.22]	0.03	1.22 [0.27- 5.37]	0.78
IMC	0.94 [0.89-0.99]	0.03	9.71 [0.91- 1.03]	0.35
Immunodépression	0.15 [0.02-1.11]	0.06	3.23 [0.04 - 2.52]	0.28
Lésion médiane	1.93 [1.08-3.45]	0.026	-	-
Clitoris	1.72 [0.97-3.07]	0.063	1.97 [0.92- 4.23]	0.07
Petites lèvres	1.66 [0.94-2.93]	0.07	-	-
Recherche de ganglion sentinelle	0.53 [0.28-1.01]	0.05	-	-
Curage :				
Inguinal	2.73 [1.32-5.64]	<0.001	-	-
Bilatéral	3.83 [1.49-9.82]	<0.001	-	-
Atteinte métastatique du ganglion	7.58 [3.92-14.67]	<0.001	1.43 [0.00-inf]	0.99
Macro métastase	5.02 [2.49-10.12]	<0.001	-	-
Rupture capsulaire	2.57 [1.77-3.73]	<0.001	1.22 [0.67- 2.21]	0.50
Taille définitive	1.02 [1.01-1.03]	<0.001	1.00 [0.98- 1.01]	0.75
Stade FIGO:				
FIGO 1	Référence		Référence	
FIGO 2	1.62 [0.52- 5.05]	0.40	3.47 [0.00- inf]	0.99
FIGO 3	8.39 [4.26-16.52]	<0.001	4.82 [0.00- inf]	0.99
FIGO 4	9.38 [3.25-27.05]	<0.001	1.72 [0.00- inf]	0.99
Radiothérapie :				
Adjuvante	4.03 [2.30-7.05]	<0.001	9.64 [0.39- 2.34]	0.93
Vulvaire	1.97 [0.99-3.95]	0.05	-	
Inguinale	7.29 [3.92-13.59]	<0.001	-	
Pelvienne	3.45 [1.76-6.77]	<0.001	-	
Récurrence locale	3.54 [1.98-6.31]	<0.001	3.70 [1.71- 8.02]	<0.001

Les données sont présentées en HR [IC 95%], p significatif si < 0.10 en analyse univariée, p significatif si < 0.05 en multivariée.

5. Survie globale

En analyse univariée, l'âge OR= 1.02 [1.006-1.03] p=0.005, l'atteinte bilatérale OR=1.72 [1.06-2.79] p=0.02, l'atteinte clitoridienne OR=1.73 [1.09-2.72] p<0.005, la vulvectomie totale radicale OR= 1.73 [1.03-2.66] p=0.03, la présence d'une macro métastase OR=3.03 [2.10-4.36] p<0.001, la rupture capsulaire OR=2.64 [1.93-3.62] p<0.01, la taille définitive OR=1.02 [1.01-1.03] p <0.01, le stade FIGO 3 OR=2.90 [1.71-4.92] p <0.001, le stade FIGO 4 OR= 9.00 [4.54-17.84] p <0.001, la radiothérapie adjuvante OR=3.09 [1.94-4.92] p<0.001, la radiothérapie vulvaire OR=2.22 [1.23-4.02] p<0.001, la radiothérapie inguinale OR=4.04 [2.38-6.83] p<0.001 et la récurrence locale OR=3.54 [2.14-5.84] p<0.001 et à distance OR=6.37 [4.03-10.08] p<0.001 sont des facteurs significativement associés à la survie globale.

En analyse multivariée et après contrôle selon l'âge, l'atteinte clitoridienne, l'atteinte ganglionnaire métastatique, la rupture capsulaire, la taille définitive, le stade FIGO, la radiothérapie et la récurrence, seuls l'atteinte clitoridienne OR=2.40 [1.13- 5.10] p=0.02, le stade FIGO 4 OR=11.74 [1.03- 133.00] p=0.04, et la récurrence OR=10.26 [3.36-31.28] p<0.001 étaient des facteurs statistiquement associés à la survie globale. Le tableau 11 résume ces données.

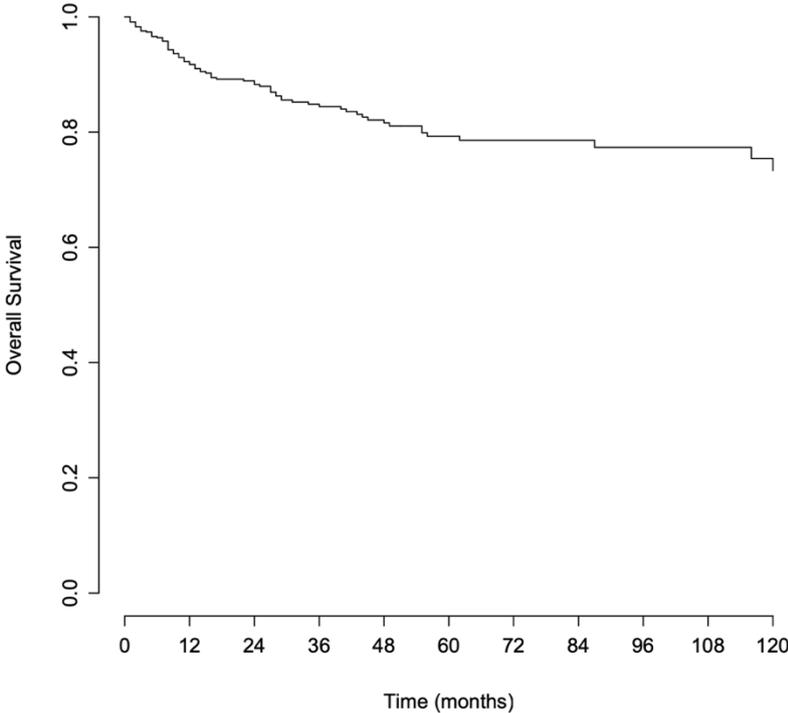
Tableau 11 - Survie globale à 10 ans, analyse univariée et multivariée

	ANALYSE UNIVARIEE		ANALYSE MULTIVARIEE	
	HR [IC 95%]	p	HR [IC 95%]	p
Emboles	1.77 [0.98-3.19]	0.05	0.7 [0.30-1.65]	0.42
Age	1.02 [1.006-1.03]	0.005	1.00 [0.97- 1.03]	0.61
Lésion bilatérale	1.72 [1.06-2.79]	0.02	-	
Clitoris	1.73 [1.09-2.72]	<0.005	2.40 [1.13- 5.10]	0.02
Vulvectomie totale radicale	1.73 [1.03-2.66]	0.036	-	
Ganglion sentinelle	0.61 [0.37-1.03]	0.06	-	
Ganglion métastatique	4.15 [2.45-7.03]	<0.001	0.85 [0.09-7.00]	0.85
Macro métastase	3.03 [2.10-4.36]	<0.001	-	
Rupture capsulaire	2.64 [1.93-3.62]	<0.001	1.58 [0.92- 2.73]	0.09
Taille définitive	1.02 [1.01-1.03]	<0.001	1.00 [0.98- 1.01]	0.61
Stade FIGO:				
FIGO 1	Référence		Référence	
FIGO 2	1.48 [0.70- 3.15]	0.30	0.84 [0.08- 8.38]	0.88
FIGO 3	2.90 [1.71-4.92]	<0.001	4.62 [0.48- 43.94]	0.18
FIGO 4	9.00 [4.54-17.84]	<0.001	11.74 [1.03- 133.00]	0.04
Radiothérapie :				
Adjuvante	3.09 [1.94-4.92]	<0.001	1.02 [0.42- 2.47]	0.95
Vulve	2.22 [1.23-4.02]	<0.001	-	
Inguinale	4.04 [2.38-6.83]	<0.001	-	
Récidive	3.54 [2.14-5.84]	<0.001	10.26 [3.36-31.28]	<0.001
Locale	2.05 [1.31-3.20]	<0.001	-	
A distance	6.37 [4.03-10.08]	<0.001	-	

Les données sont présentées en OR [IC 95%], p significatif si < 0.10 en analyse univariée, p significatif si < 0.05 en multivariée.

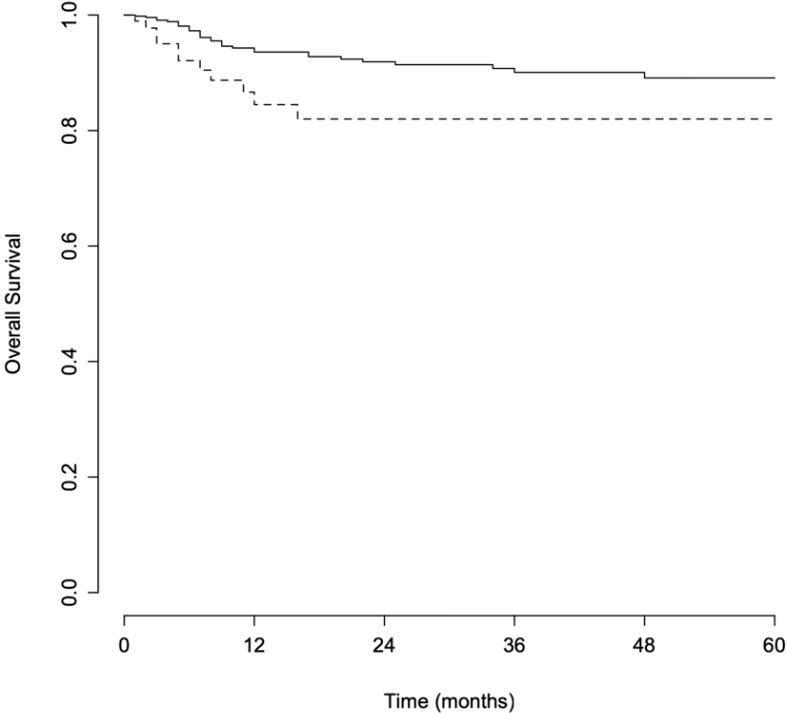
Dans notre étude, la survie globale toute population confondue (Figure 1) à 3 ans était de 84%, à 5 ans de 79% et à 10 ans de 73%.

Figure 1 - Courbe de survie globale



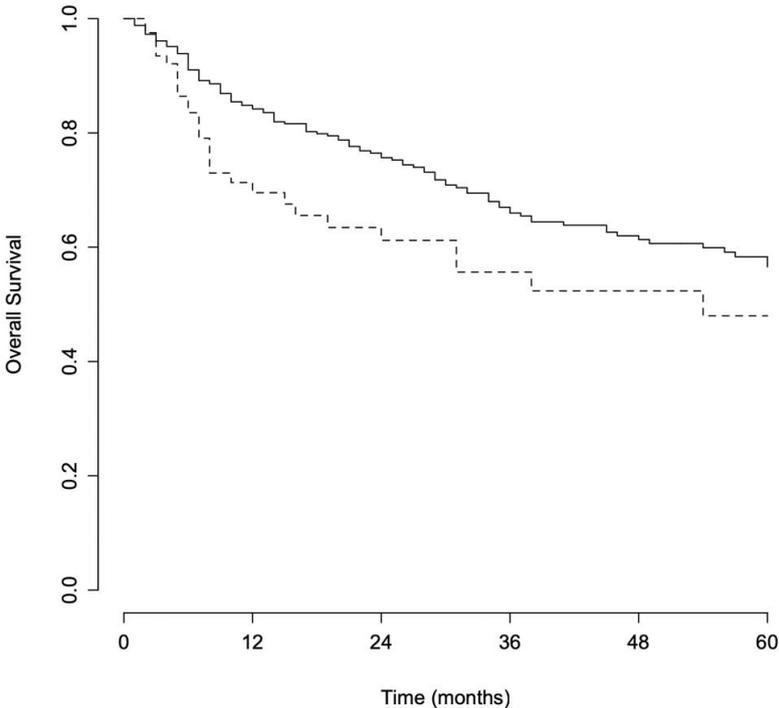
La survie globale dans le groupe avec embolies (Figure 2) à 3 ans était de 75% et à 5 ans 75%. Dans le groupe sans embolies, la survie globale à 3 ans était de 87% et à 5 ans de 81%, $p=0.05$.

Figure 2 - Courbe de survie selon la présence ou non d'embolies, $p=0.05$



La survie sans récurrence locale dans la population générale à 3 ans était de 63%, à 5 ans de 53% et à 10 ans de 34%. La survie sans récurrence locale (Figure 3) dans le groupe avec embolies à 3 ans était de 52% et à 5 ans de 48%, dans le groupe sans embolies elle était de 66% à 3 ans et de 56% à 5 ans, $p=0.02$.

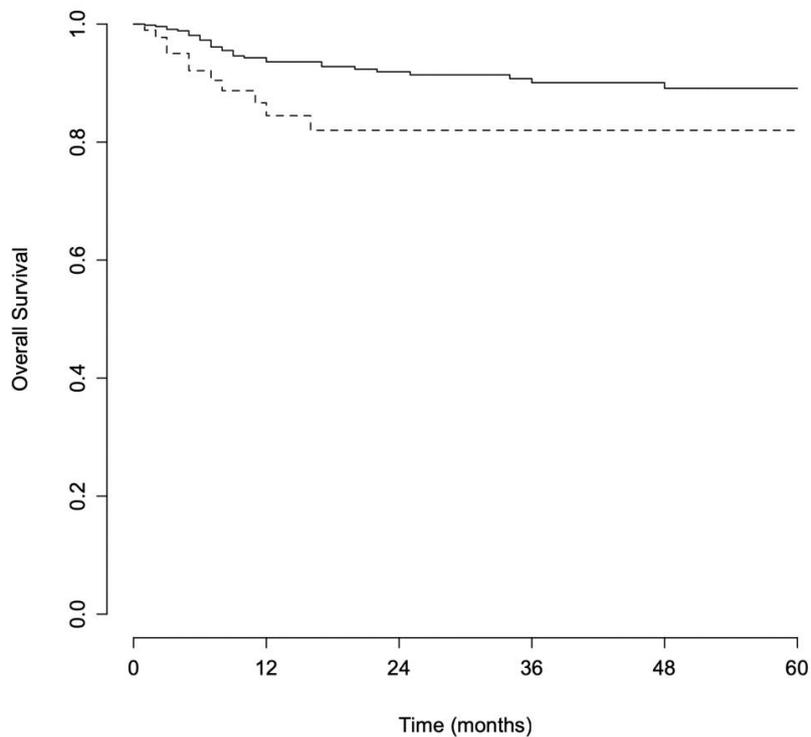
Figure 3 - Courbe de survie sans récurrence locale, selon la présence ou non d'embolies, $p=0.02$



La survie sans métastase dans la population globale à 3 ans était de 88%, à 5 ans de 87%, et à 10 ans de 78%.

La survie sans métastase (Figure 4) dans le groupe avec embolies était de 82% à 3 ans et à 5 ans, dans le groupe sans embolies elle était de 90% à 3 ans et de 89% à 5 ans, $p=0.009$.

Figure 4 - Courbe de survie sans métastase, selon la présence ou non d'embolies, $p=0.009$



DISCUSSION

Principaux résultats

Notre étude s'intéressait à l'impact de la présence d'embolies lymphovasculaires sur le pronostic du cancer vulvaire. Les analyses statistiques réalisées concernaient la survie globale à 3 ans, 5 ans et 10 ans ; la présence d'une récurrence locale et à distance à 3 ans et 5 ans.

La survie globale (SG) entre les deux groupes ne différait pas significativement même si une tendance à une meilleure SG à 5 ans se dessinait dans le groupe sans embolies (81% vs 75%, $p=0.05$).

La survie sans récurrence locale à 5 ans entre les deux groupes était significative et elle était en défaveur du groupe avec embolies (48% vs 56%, $p=0.02$).

La survie sans métastase à 5 ans entre les deux groupes était significative et elle était en défaveur du groupe avec embolies (82% vs 89%, $p=0.009$).

Après analyse des résultats, la présence d'embolies ne semblait pas influencer la survie globale mais elle était statistiquement associée, en analyse univariée, à une récurrence locale (HR=1.55 [1.05- 2.29] $p=0.02$) et à distance (HR=2.33 [1.20-4.51] $p=0.01$) à 5 ans. Cette association n'était pas retrouvée lors de l'analyse multivariée.

Les facteurs indépendants associés à la survenue d'une récurrence locale étaient l'âge (HR=1.02 [1.001-1.04] $p=0.03$), l'infection par le VIH (HR=3.81 [1.15-12.58] $p=0.02$), la rupture capsulaire ganglionnaire (HR= 1.52 [1.06- 2.17] $p=0.02$) et la taille histologique définitive (HR= 1.01 [1.007- 1.02] $p<0.001$). Le seul facteur indépendant impactant la récurrence à distance était la survenue d'une récurrence locale (HR=3.70 [1.71- 8.02] $p < 0.001$).

Les facteurs indépendants influençant la survie globale étaient l'atteinte clitoridienne (HR=2.40 [1.13- 5.10] $p=0.02$), le stade FIGO 4 (HR=11.74 [1.03- 133.00] $p=0.04$) et la récurrence tous stades confondus (HR=10.26 [3.36-31.28] $p<0.001$).

Forces et limites de l'étude

La principale force de cette étude concerne son caractère multicentrique permettant un effectif important dans notre population.

L'examen anatomopathologique, détaillé et codifié pour la prise en charge oncologique en France permet de limiter les biais entre les centres. Ce travail fait partie des premiers à s'intéresser directement à l'impact des embolies vasculaires dans le cancer vulvaire.

Notre échantillon était constitué de 673 femmes prises en charge pour cancer épidermoïde de la vulve, 505 femmes (75%) dans le bras sans embolie et 96 femmes (14%) dans le groupe avec embolies. Elles étaient tabagiques dans moins d'un tiers des cas et présentaient des comorbidités dans plus de sept cas sur dix. L'important taux de comorbidités s'explique par une population d'étude âgée. Les femmes étaient cependant en bon état général avec un statut OMS entre 0 et 1 pour 80% de la population. Notre population d'étude était représentative de la littérature actuellement disponible (1,4,11,12).

Il est à noter que les antécédents de condylome vulvaire étaient retrouvés dans 5% des cas de façon égale dans les deux groupes, les antécédents de LSA et de VIN étaient par contre plus importants dans le groupe sans embolie, respectivement 30% et 19% versus 17% et 3%.

Le caractère rétrospectif de ce type d'étude en fait le biais le plus important. Le deuxième biais réside dans la recherche d'embolies sur les coupes d'anatomopathologies qui est assez récente, avec peu de consensus de quantification, et des données qui sont parfois manquantes dans les comptes rendus. On peut aussi se demander si la présence d'embolies ne dépendrait pas de la qualité de l'échantillonnage péri tumoral (13,14).

Enfin, il faut évoquer un biais concernant la base de données qui a été réalisée via une base épidémiologique, dans 10 grandes centres français, regroupant l'ensemble des cancers de la vulve. Ces données épidémiologiques sont factuelles et laissent

supposer qu'il existe peu de biais de classement, même si plusieurs opérateurs ont eu accès à ce document pour le mettre à jour.

Discussion générale

Dans notre étude, le taux de récurrence (locale et à distance) était de l'ordre de 35%, comme rapporté dans la littérature (8). Près de 30% des patientes présentaient une récurrence locale, majoritairement sur les grandes lèvres et le périnée. Dans 10% des cas, la récurrence était à distance, surtout ganglionnaire.

Le nombre de métastases à distance était très faible, 5% (30/505) dans le groupe sans embolies, 16% (16/96) dans le groupe avec embolies, le plus souvent via une atteinte pulmonaire.

La présence d'embolies était statistiquement associée, en analyse univariée, à un risque de récurrence locale (HR =1.55) et à distance (HR= 2.33). Cependant, cette association n'était pas retrouvée lors de l'analyse multivariée et pourrait s'expliquer par la faible représentativité des embolies, retrouvées chez 14% des patientes de l'étude (96/673 patientes). Cette prévalence est comparable aux données de la littérature, où les embolies sont retrouvées dans 10% à 15% en fonction des séries (8,9,11,12,15–18).

Cette association entre embolies et récurrence a été décrite dans l'étude de Pirot et al.(8) où les embolies étaient présents dans 11% des cas (72/617 patientes). Dans leur étude, le risque de présenter une récurrence locale à 3 ans était de 52% dans le groupe avec embolies contre 33% en l'absence d'embolies, le risque de récurrence à distance à 3 ans était de 40% dans le groupe avec embolies contre 22% sans embolies. Les récurrences survenaient de façon plus précoce chez les patientes avec embolies. La survie globale et sans récurrence à 3 ans était respectivement de 63% et 40% en présence d'embolies, de 82% et 64% pour le groupe sans embolies ($p < 0.005$ dans les deux cas). Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans notre étude même si la différence d'incidence entre les deux groupes semble plus importante. Cet écart

pourrait s'expliquer par un temps de suivi plus long dans notre étude (5 ans concernant la survie sans récurrence, 10 ans pour la survie globale).

Au vu de ces résultats, Pirot *et al.* (7) proposait de classer les patientes avec emboles, ainsi que les patientes avec une atteinte ganglionnaire métastatique, dans un groupe dit à haut risque de récurrence, ceci dans le but d'adapter le suivi pour prévenir les atteintes secondaires. Le schéma proposé comprend un examen clinique détaillé, une vulvoscopie ainsi qu'une imagerie). En effet, l'examen clinique peut être insuffisant pour diagnostiquer des atteintes ganglionnaires secondaires (7,10,11).

Cette proposition de créer des groupes à haut risque de récurrence est partagée par l'étude de Aragona *et al.* (9) où 12% des patientes présentaient des emboles (24/194 patientes) (9). Dans leur étude, le risque de récurrence (locale et à distance) à 5 ans était de 66% dans le groupe avec emboles contre 34% dans le groupe sans emboles ($p < 0.05$). La survie globale à 5 ans était de 70 % vs 62% en défaveur du groupe avec emboles mais cette différence n'était pas statistiquement significative en analyse multivariée. Il existait cependant une différence significative concernant la survie sans récurrence à 5 ans : 24% dans le groupe sans emboles et 20% dans le groupe avec emboles ($p < 0.05$).

Les groupes à haut risque de récurrence selon Aragona *et al.* (8) concernait : la taille tumorale (taille de la tumeur $\geq 6-7,9$ cm avec un degré d'infiltration >4 mm ou alors une taille tumorale >8 cm quelle que soit le degré d'infiltration), l'existence d'une rupture extra-capsulaire ganglionnaire et un nombre de ganglions métastatiques supérieur ou égale à 2. Les emboles ne faisaient cependant pas partie de ce groupe à haut risque.

Les facteurs tels que le VIH et l'âge élevé sont des facteurs de récurrence reconnus dans la prise en charge du cancer vulvaire (4,16,21-25).

En effet, l'immunodépression par l'atteinte du VIH augmente la prévalence liée à l'infection par HPV (15) qui constitue le principal facteur de risque de développer une tumeur épidermoïde vulvaire chez la patiente jeune (23,24,25,26).

L'âge fait aussi partie des facteurs de risques de récurrence connus (12,13). En effet, les pathologies inflammatoires chroniques vulvaires (telles que le LSA) sont plus

fréquentes chez la femme âgée (4–17, 27–29). Sans traitement de la pathologie sous-jacente la probabilité d'une récurrence, même après traitement, est majorée.

La survie globale à 10 ans ne semblait pas être impactée par la présence d'embolies lors du diagnostic initial. En effet, l'analyse univariée et multivariée des embolies sur la survie n'étaient pas statistiquement significative. Les facteurs indépendants retrouvés dans l'étude influençant la survie globale étaient l'atteinte clitoridienne (HR=2.40), le stade FIGO 4 (HR=11.74) et la survenue d'une récurrence (HR=10.26). Comme rapporté dans la littérature (8–10,16,28) les embolies auraient un impact sur la récurrence de la maladie (25) sans influencer directement la survie globale.

Une méta-analyse a été réalisée par Chen *et al.* (10) au Canada sur 327 articles parus entre 2010 et 2020. Quinze facteurs pronostiques majeurs étaient décrits : l'infection par HPV, la présence de VIN ou d'un lichen scléroseux, le stade, le grade et la taille tumorale, l'âge, la profondeur d'invasion, le type histologique, les modifications du stroma, la présence d'embolies, l'invasion péri neurale, les métastases ganglionnaires et les marges chirurgicales. Dans cette méta-analyse, 18 études avaient analysé le lien qu'il pouvait exister entre embolies, survie globale et risque de récurrence. Parmi elles, 9 mettaient en évidence une relation statistiquement significative entre embolies et risque de récurrence, alors que 12 d'entre elles ne retrouvaient pas de relation entre les deux facteurs.

Dans notre étude, l'atteinte clitoridienne était un facteur indépendant impactant la survie globale en analyse univariée (HR=1.73) et multivariée (HR=2.40). Hinten *et al.* (29) s'est intéressé spécifiquement à l'atteinte clitoridienne dans le cancer vulvaire. La localisation clitoridienne de la tumeur était associée, de façon significative, à une taille tumorale plus importante, à la présence d'une atteinte ganglionnaire métastatique plus fréquente, à des marges chirurgicales positives, à la présence d'embolies et à un stade FIGO plus avancé que dans le groupe sans atteinte du clitoris. Cependant, la récurrence à 5 ans et à 10 ans n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (51% vs 42% et 63% vs 59%). La survie globale entre les deux groupes ne différait pas non plus de façon significative. L'atteinte clitoridienne ne semble pas être de mauvais pronostic, la différence réside peut-être par la présence de facteurs anatomiques et histopathologies défavorables liés à la tumeur (29–31).

Ces facteurs, qui semblent plus importants que dans l'autres localisations vulvaires pourraient s'expliquer par plusieurs éléments : le diagnostic clinique peut être retardé devant des lésions passées inaperçues car masquées par le capuchon clitoridien ou lié à une pudeur plus importante pour cette région anatomique faisant repousser la consultation, par des facteurs anatomiques rendant la biopsie plus compliquée ou par des causes physiopathologiques (la circulation clitoridienne étant très importante avec de nombreuses terminaisons nerveuses, cela pourrait augmenter l'invasion tumorale). Enfin, la lésion étant médiane, la proximité anatomique des creux inguinaux et un drainage lymphatique bilatéral pourrait expliquer un plus grand nombre de ganglions positifs (32,33). Cette idée est soutenue par l'ESGO qui encourage la recherche du ganglion sentinelle de façon bilatérale dès la présence d'une atteinte de la ligne médiane (quelle que soit la taille et l'infiltration de la tumeur) (5). Très peu d'études s'intéressent à l'atteinte clitoridienne seule dans le cancer vulvaire, une étude à plus grande échelle serait utile pour évaluer la part liée au clitoris et déterminer les facteurs confondants(29–31).

Enfin, dans notre étude, la récurrence était un facteur indépendant influençant la survie globale à 10 ans (OR=10.26), association retrouvée dans l'étude menée par Rouzier *et al.* (19) où le taux de survie sans récurrence était de 78,6 % à 5 ans mais diminuait considérablement lorsqu'il existait une rechute locale avec un taux de survie à 1 an de 58,4 % ($\pm 18,3$ %) et de 70,9 % ($\pm 17,6$ %) à 3 ans. Dans leur étude, les deux principaux facteurs mis en évidence concernant le risque de récurrence étaient le degré d'invasion et les marges chirurgicales positives. Les facteurs indépendants influençant la survie globale étaient l'atteinte ganglionnaire, la taille tumorale, les marges positives et la profondeur de l'invasion. Leur étude, datant de 2002, ne mentionnait pas la présence d'embolies. Leurs résultats concordent avec notre étude concernant les facteurs de survie globale, il faut considérer la taille tumorale ainsi qu'un fort degré d'invasion comme superposables au stade FIGO 4 mentionné dans notre étude (5).

CONCLUSION

Le cancer vulvaire est un cancer de bon pronostic avec une survie moyenne retrouvée dans notre étude à 5 ans de 79% et à 10 ans de 73%. Les récurrences sont cependant importantes, de l'ordre de 30%, et il semblerait que la présence d'emboles sur la pièce opératoire soit associée à une augmentation de ce risque sans pour autant impacter la survie globale. L'association chirurgie-radiothérapie concomitante, déjà décrite dans le référentiel de l'ESGO concernant la prise en charge des cancers vulvaires avec emboles, est à poursuivre. La présence d'emboles paraît être un bon indicateur pour classer les patientes selon le risque de récurrence, une attention particulière doit être menée chez ces dernières concernant leur suivi avec une adaptation du rythme de contrôle.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cette étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Vulve [Internet]. [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-vulve>
2. Malignités vulvaires : une perspective interdisciplinaire [Internet]. [cité 14 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6972795/>
3. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: Changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol*. 1 juin 2008;109(3):340-5.
4. Muangchang M, Suprasert P, Khunamornpong S. Clinicopathological Prognostic Factors Influencing Survival Outcomes of Vulvar Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 1 août 2021;22(8):2541-8.
5. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. mai 2017;27(4):832-7.
6. Figge DC, Tamimi HK, Greer BE. Lymphatic spread in carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol*. juin 1985;152(4):387-94.
7. Azaïs H, Pauphilet V, Belghiti J, Nikpayam M, Gonthier C, Maingon P, et al. [Update regarding the management of vulvar cancer: The guidelines of the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris]. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2019;106(4):371-8.
8. Pirot F, Chaltiel D, Ouldamer L, Touboul C, Raimond E, Carcopino X, et al. Patterns of first recurrence and outcomes in surgically treated women with vulvar cancer: results from FRANCOGYN study group. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. nov 2020;49(9):101775.
9. Aragona AM, Cuneo NA, Soderini AH, Alcoba EB. An analysis of reported independent prognostic factors for survival in squamous cell carcinoma of the vulva: is tumor size significance being underrated? *Gynecol Oncol*. mars 2014;132(3):643-8.
10. Chen J, Ln H. A review of prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva: Evidence from the last decade. *Semin Diagn Pathol*. 22 sept 2020;S0740-2570(20)30088-5.
11. Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, Solima E, Zanaboni F, Vecchione F, et al. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. août 2006;102(2):333-7.
12. Shimm DS, Fuller AF, Orlow EL, Dosoretz DE, Aristizabal SA. Prognostic variables in the treatment of squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. juill 1986;24(3):343-58.
13. Peters EEM, Bartosch C, McCluggage WG, Genestie C, Lax SF, Nout R, et al. Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer. *Histopathology*. juill 2019;75(1):128-36.
14. Ureyen I, Karalok A, Turkmen O, Kimyon G, Akdas YR, Akyol A, et al. Factors predicting recurrence in patients with stage IA endometrioid endometrial cancer: what is the importance of LVSI? *Arch Gynecol Obstet*. mars 2020;301(3):737-44.
15. Tu H, Sun P, Gu HF, Zhang XK, Huang H, Wan T, et al. Clinical significance and prognostic value of femoral lymph node metastasis in FIGO stage III vulvar carcinoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. sept 2017;43(9):1768-75.

16. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol.* juin 1992;26(6):976-90.
17. Muangchang M, Suprasert P, Khunamornpong S. Clinicopathological Prognostic Factors Influencing Survival Outcomes of Vulvar Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 1 août 2021;22(8):2541-8.
18. Long Y, Yao D-S, Wei Y-S, Wei C-H, Chen X-Y. Prognostic significance of perineural invasion in vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2019;11:4461-9.
19. Rouzier R, Haddad B, Plantier F, Dubois P, Pelisse M, Paniel B-J. Local relapse in patients treated for squamous cell vulvar carcinoma: Incidence and prognostic value. *Obstet Gynecol.* 1 déc 2002;100(6):1159-67.
20. Coulter J, Gleeson N. Local and regional recurrence of vulval cancer: management dilemmas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* août 2003;17(4):663-81.
21. Julia CJ, Hoang LN. A review of prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva: Evidence from the last decade. *Semin Diagn Pathol.* janv 2021;38(1):37-49.
22. Te Grootenhuis NC, Pouver A-FW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecol Oncol.* mars 2018;148(3):622-31.
23. Dièye A, Shinga BW, Tendeng JN, Diedhiou M, Seck B, Ndong A, et al. [Vulvar squamous cell carcinoma in a HIV-1 infected patient with first-line antiretroviral therapy failure]. *Pan Afr Med J.* 2020;36:181.
24. Fonseca-Moutinho JA, Coelho MC, Silva DP. Vulvar squamous cell carcinoma. Prognostic factors for local recurrence after primary en bloc radical vulvectomy and bilateral groin dissection. *J Reprod Med.* août 2000;45(8):672-8.
25. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I. Vulvar malignancies: an interdisciplinary perspective. *J Dtsch Dermatol Ges.* déc 2019;17(12):1257-76.
26. Berrébi A, Badiou W, Duclusaud A. [Frequency, persistence and recurrence of HPV lesions of the uterine cervix in HIV-seropositive women]. *Gynecol Obstet Fertil.* mai 2008;36(5):521-4.
27. Gingelmaier A, Grubert T, Kaestner R, Mylonas I, Weissenbacher T, Bergauer F, et al. High recurrence rate of cervical dysplasia and persistence of HPV infection in HIV-1-infected women. *Anticancer Res.* août 2007;27(4A):1795-8.
28. Nicoletto MO, Parenti A, Del Bianco P, Lombardi G, Pedrini L, Pizzi S, et al. Vulvar cancer: prognostic factors. *Anticancer Res.* juin 2010;30(6):2311-7.
29. Hinten F, van den Einden LCG, Cissen M, IntHout J, Massuger LF a. G, de Hullu JA. Clitoral involvement of squamous cell carcinoma of the vulva: localization with the worst prognosis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* avr 2015;41(4):592-8.
30. Masák L, Hudáková G. Comparison of the treatment results in the vulvar and clitoris squamous cell carcinoma. *Neoplasma.* 1998;45(6):377-9.
31. Masák L, Hudáková G. [Is involvement of the clitoris in epidermoid carcinoma of the vulva an adverse prognostic sign?]. *Ceska Gynekol.* oct 1996;61(5):299-301.
32. Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol.* 1 oct 1983;16(2):179-89.

33. Chiesa-Vottero A, Dvoretzky PM, Hart WR. Histopathologic study of thin vulvar squamous cell carcinomas and associated cutaneous lesions: a correlative study of 48 tumors in 44 patients with analysis of adjacent vulvar intraepithelial neoplasia types and lichen sclerosus. *Am J Surg Pathol.* mars 2006;30(3):310-8.

ANNEXES

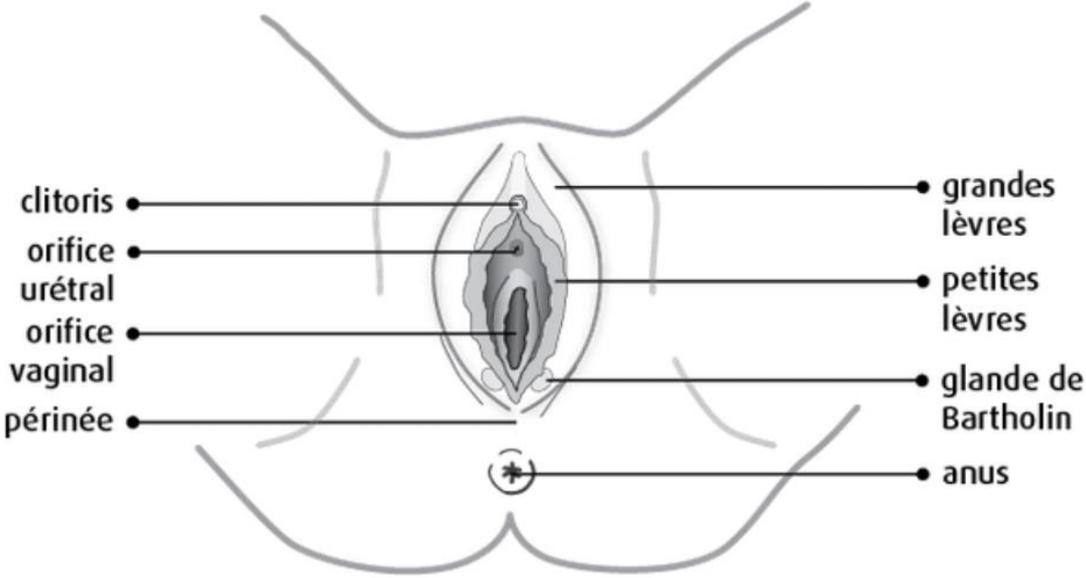
Classification TNM du cancer de la vulve (7^{ème} édition 2009)

T1	Tumeur limitée à la vulve/au périnée
T1a	<2cm avec invasion stromale ≤ 1 mm
T1b	>2cm ou invasion stromale >1 mm
T2	Tumeur (quelle que soit la taille) avec envahissement du bas urètre et/ou du vagin ou de l'anus
T3	Envahissement tumoral du haut urètre, de la vessie, de la muqueuse rectale ou du pelvis
Nx	Statut ganglionnaire non évaluable
N0	Pas de métastase ganglionnaire
N1a	Métastase(s) d'un ou deux ganglions <5 mm
N1b	Métastase d'un ganglion >5 mm
N2a	Métastases de 3 ganglions ou plus <5 mm
N2b	Métastases de 2 ganglions ou plus >5 mm
N2c	Métastases ganglionnaires avec effraction capsulaire
N3	Métastases ganglionnaires fixes, ulcérées
Mx	Statut métastatique à distance non évaluable
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance

Classification FIGO 2009 du cancer de la vulve

Stade I	Tumeur limitée à la vulve et au périnée. Pas de métastase ganglionnaire
Stade I A	Tumeurs ≤ 2 cm limitées à la vulve ou au périnée et invasion stromale ≤ 1 mm Pas de métastase ganglionnaire
Stade I B	Tumeurs >2 cm limitées à la vulve ou au périnée ou invasion stromale >1 mm Pas de métastase ganglionnaire
Stade II	Tumeur (quelle que soit la taille) avec envahissement de structures périnéales adjacentes (1/3 inf de l'urètre et/ou 1/3 inf du vagin et/ou de l'anus). Pas de métastase ganglionnaire
Stade III	Tumeur (quelle que soit la taille) avec ou sans envahissement de structures périnéales adjacentes (1/3 inf de l'urètre et/ou 1/3 inf du vagin et/ou de l'anus) et métastase ganglionnaire régionale unilatérale
Stade III A	Métastase(s) d'un ou deux ganglions <5 mm ou d'un ganglion >5 mm
Stade III B	Métastases ≥ 3 ganglions <5 mm ou métastases ≥ 2 ganglions >5 mm
Stade III C	Métastases ganglionnaires avec effraction capsulaire
Stade IV	Envahissement tumoral d'autres structures régionales ($> 2/3$ urètre, $> 2/3$ vagin) ou à distance
Stade IV A	Métastases ganglionnaires fixées, ulcérées
Stade IV B	Métastases à distance incluant les ganglions pelviens

ANATOMIE DE LA VULVE



Techniques chirurgicales - les différents types de vulvectomie

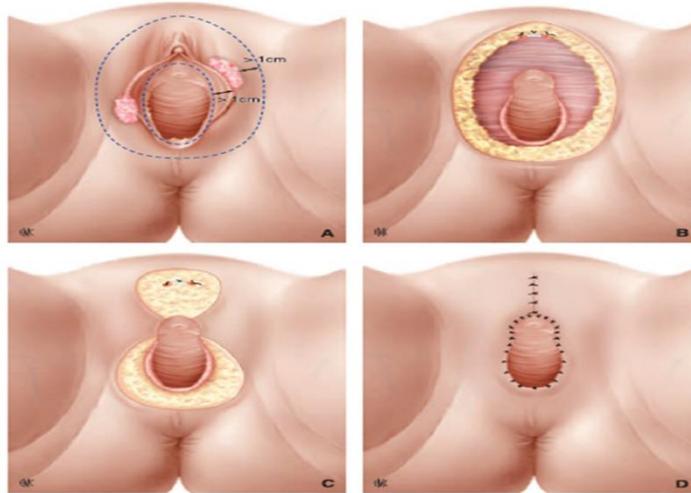


Figure 21: Vulvectomie totale radicale [70].

- A. Le tracé circonscrit la vulve et la (les) tumeur(s) avec des marges d'au moins 1 cm interne (côté vagin), externes (côté périnée), et profondes (plan aponévrotique).
- B. Exérèse terminée, l'aponévrose périnéale superficielle et les ligatures appuyées des racines et du ligament clitoridien sont visibles.
- C. Fermeture après centrage du méat urétral.
- D. Aspect final

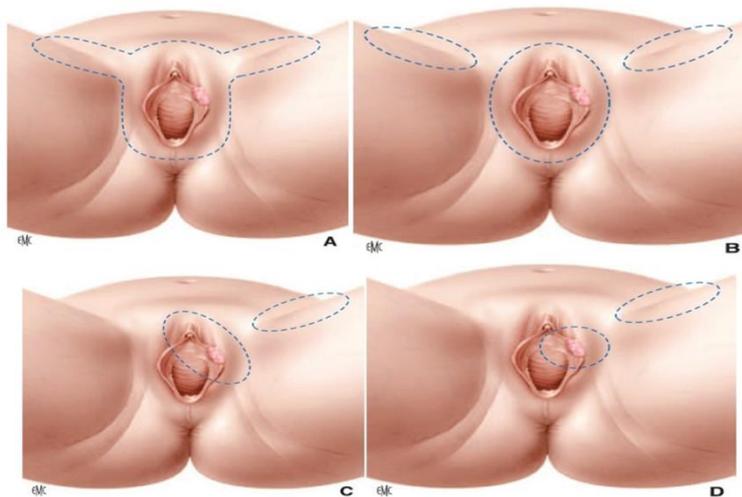


Figure 22: Évolution des techniques chirurgicales dans le cancer vulvaire[70].

- A. Vulvectomie radicale avec lymphadénectomie bilatérale en « bloc ».
- B. Vulvectomie radicale avec triple incision.
- C. Vulvectomie radicale modifiée.
- D. Vulvectomie radicale partielle conservatrice du clitoris.

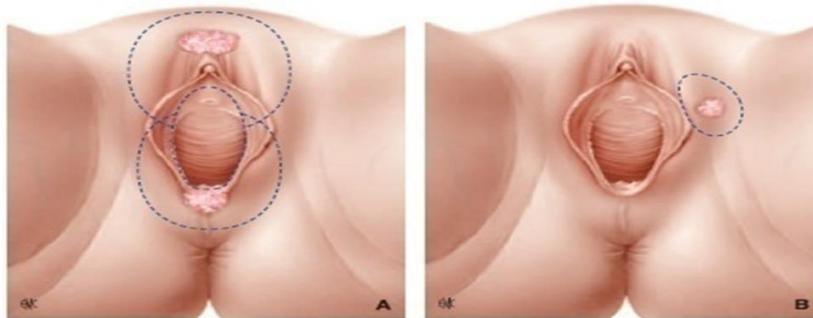


Figure 23: Vulvectomies partielles [70].
A. Hémivulvectomie antérieure et postérieure.
B. Exérèse radicale respectant les marges.

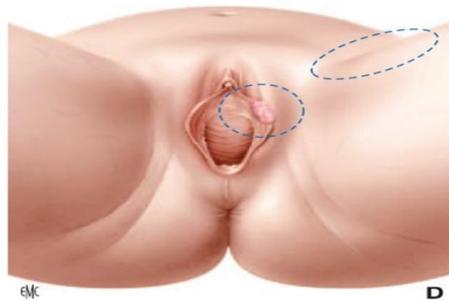


Figure 24: Vulvectomie radicale partielle conservatrice du clitoris [70].

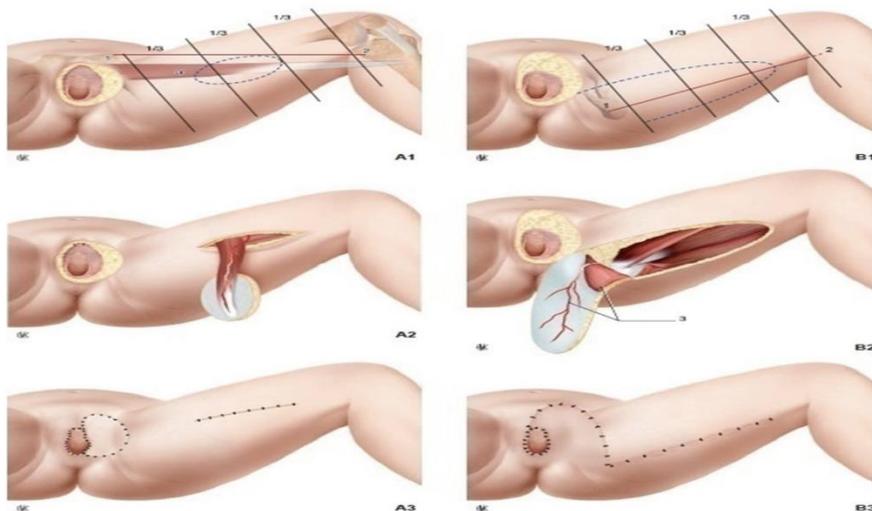


Figure 29: Principes des lambeaux de couverture [70]
A. Droit interne (gracilis). 1. Épine du pubis ; 2. tubercule interne du tibia ; 3. gracilis.
B. Grand fessier (gluteus maximus). 1. Tubérosité ischiatique ; 2. milieu du creux poplité ; 3. muscle fessier entamé et pédicule fasciocutané

Vu, le directeur de thèse.



Pr Lobna OULDAMER
10005170701
CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau
Centre Ovarien de Tours

Vu le Doyen,
De la faculté de Médecine de Tours
Tours, le

Doucet Myriam

58 pages – 11 tableaux – 4 figures – 1 diagramme de flux

Introduction : Les connaissances actuelles concernant les facteurs pronostiques du cancer vulvaire sont modestes en raison de sa faible répartition dans la population féminine. Il semblerait que la présence d'emboles, dont la recherche systématique sur les coupes d'anatomopathologie est récente, soit un facteur important de la survie des patientes. L'objectif principal de cette étude était d'identifier l'impact des emboles lymphovasculaires dans le pronostic du cancer vulvaire. **Matériel et méthodes** : Étude rétrospective multicentrique de toutes les patientes prises en charge pour cancer épidermoïde de la vulve entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2019 dans 10 centres hospitaliers français. Les patientes incluses étaient séparées en deux bras d'étude : groupe avec emboles et groupe sans emboles. Les analyses statistiques réalisées portaient sur le risque de récurrence locale, de récurrence à distance et la survie globale. **Résultats** : Sur la période d'étude, 673 patientes ont été incluses. La présence d'emboles était retrouvée dans 14% (N=96/673) des cas. En analyse univariée, les emboles étaient associés à un risque de récurrence locale et à distance, ce risque n'était pas retrouvé lors de l'analyse multivariée. La survie globale était impactée par l'atteinte clitoridienne, la récurrence locale ou à distance, le stade FIGO 4 et la rupture capsulaire mais pas par la présence d'emboles. **Conclusion** : La présence d'embole sur la pièce opératoire pourrait amener à un traitement de deuxième ligne en prévention des récurrences locales ou à distance. Une attention particulière doit être portée sur les facteurs à forte morbidité que sont la rupture capsulaire, les stades localement avancés et l'atteinte clitoridienne.

Jury :

Président du jury : Professeur Gilles BODY

Directeur de thèse : Professeur Lobna Ouldamer

Membres du jury : Docteur Emilie Raimond

Docteur Sofiane Bendifallah

Docteur Julie Delvallée