



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Le 23 Octobre 2009

par

Catherine LAMY

INFLUENCE DE L'ÂGE ET DU TYPE HISTOLOGIQUE

SUR LA SURVIE DES PATIENTES

SUIVIES POUR UN CANCER INVASIF DU COL UTERIN :

Résultats de la cohorte prospective de 861 patientes traitées

au Centre Alexis Vautrin de 1990 à 2003

Examineurs de la thèse

M. F. GUILLEMIN
M. P. JUDLIN
M. F. MARCHAL
M^{me} C. CHARRA-BRUNAUD
M. E. DESANDES

Professeur
Professeur
Professeur
Docteur en médecine
Docteur en médecine

Président
Juge
Directeur
Juge
Juge

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Le 23 Octobre 2009

par

Catherine LAMY

INFLUENCE DE L'ÂGE ET DU TYPE HISTOLOGIQUE

SUR LA SURVIE DES PATIENTES

SUIVIES POUR UN CANCER INVASIF DU COL UTERIN :

Résultats de la cohorte prospective de 861 patientes traitées

au Centre Alexis Vautrin de 1990 à 2003

Examineurs de la thèse

M. F. GUILLEMIN

M. P. JUDLIN

M. F. MARCHAL

M^{me} C. CHARRA-BRUNAUD

M. E. DESANDES

Professeur

Professeur

Professeur

Docteur en médecine

Docteur en médecine

Président

Juge

Directeur

Juge

Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. Christophe NEMOS

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Jean BEUREY - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ
Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT
Jacques LACOSTE Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX
Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET
Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN
Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET
Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LÉCOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : oncologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,**

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER
Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

À notre Président,

Monsieur le Professeur François GUILLEMIN

Professeur de Cancérologie, Option Clinique

Vous nous faites l'honneur de présider ce travail et nous vous en remercions. Nous apprécions votre disponibilité, votre écoute et la richesse de votre enseignement. Votre technique et votre rigueur chirurgicale sont les reflets de votre grande expérience et font notre admiration. Nous vous sommes reconnaissante de nous avoir accueillie dans votre établissement et nous vous remercions de votre bienveillance. Nous espérons être à la hauteur de votre confiance. Veuillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect.

À nos Juges,

Monsieur le Professeur Philippe JUDLIN

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse. Nous vous sommes reconnaissante pour votre accueil dans votre spécialité et votre accompagnement au sein de votre service que nous affectionnons tout particulièrement. Votre enseignement et votre profond savoir sont un exemple. Nous espérons être à la hauteur de votre confiance que vous nous avez accordée. Nous vous exprimons ici notre très respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL, Directeur de thèse

Professeur de Cancérologie, Radiothérapie, Option cancérologie (type mixte : clinique)

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail. Nous vous remercions de l'avoir dirigé et de nous avoir apporté une aide précieuse et critique tout au long de sa réalisation. La générosité de votre enseignement, la rigueur de votre raisonnement scientifique et de votre geste chirurgical ont suscité notre admiration. Nous espérons être à la hauteur de votre confiance. Soyez assuré de notre très sincère gratitude.

Madame le Docteur Claire CHARRA-BRUNAUD

Docteur en Médecine

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail. Votre présence dans ce jury est enrichissante et reflète l'importance de la multidisciplinarité en cancérologie. Votre dynamisme et votre sympathie sont pour nous un modèle. Veuillez trouver ici nos respectueux remerciements.

Monsieur le Docteur Emmanuel DESANDES

Docteur en Médecine

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail. Nous vous sommes reconnaissante pour votre disponibilité amicale de tous les instants, pour votre aide précieuse et critique de l'exploitation des données jusqu'à l'analyse statistique. Nous vous exprimons là, notre très profonde gratitude.

À l'ensemble de nos maîtres au cours de notre cursus hospitalier, pour leur enseignement précieux, leur attention et leur accompagnement.

Messieurs les Professeurs J-L. BOUTROY, M. DOMMERMUES, B. FOLIGUET, G. GROSDIDIER, F. GUILLEMIN, P. JUDLIN, F. MARCHAL, M. SCHWEITZER.

Aux Praticiens Hospitaliers et chefs de clinique qui ont participé à ma formation. Mes remerciements pour tout ce que vous m'avez transmis.

Mesdames et messieurs les docteurs F. ABEL, P. BACH, A. BARBARINO, A. BARBIER, P. COLLIN, S. DAHLHOFF, N. DANDACHI, T. DARNAUD, M-O. DELAPORTE, K. DELEPLANCQUE, C. DILIGENT, G. DOLIVET, C. DUCHAMP, P. DROULLE, M-L. ESZTO, M. FAU, N. FERDILUS, T. FORGES, A. FORTIN, J-P FYAD, F. GALLON, F. GUILLET-MAY, M. HARIF, G. HAYEK, S. JAUDI, A. KOEBELE, G. LEFEBVRE, D. LE MERCIER, P. LEMARIE, C. LENOBLE, P. MANINI, C. MASIAS, A. MITON, O. MOREL, M. MUNOZ, J. NIZARD, R. NSEIR, J-B OLIVIER, K. POLET, M. PEREZ, G. POULIZAC, C. RAGAGE, P. RAUCH, N. REIBEL, M. RETTEL, A-M. RIBON, T. ROUTIOT, J. SIAT, O. THIEBAUGEORGES, D. TISSERANT, D. VAUTHIER-BROUZES, J-L. VERHAEGHE, E. WELTER, A. ZACCABRI.

À tous ceux qui m'ont soutenue durant mon internat,

Merci à toutes les équipes soignantes et non soignantes des services qui m'ont accueillie au fil du temps. Vous m'avez accompagnée tout au long de mon internat, j'espère avoir été à la hauteur de votre confiance.

Aux équipes d'anesthésistes-réanimateurs, IDE, IBODE et IADE de tous les blocs où j'ai travaillé et qui m'accompagnent tous les jours.

Aux infirmiers, aides-soignants, ASH et secrétaires des services où je suis passée : particulièrement en CGU et au Centre Alexis Vautrin.

Aux sages-femmes, infirmiers, aides-soignants, ASH et secrétaires des maternités de Nancy, Metz et Thionville, qui m'ont appris l'obstétrique et m'ont fait vivre des moments inoubliables en salle de naissance.

À toute l'équipe d'AMP de la maternité de Nancy pour leur accueil chaleureux...

Au service d'échographie de la maternité de Nancy pour leur enseignement dans la bonne humeur.

À mes co-internes (Gynéco-obstétrique, Chirurgie, Anesthésie, Radiologie...) pour tous ces moments passés à vos côtés de jour comme de nuit.

À toute l'équipe médicale et paramédicale de la maternité de la Pitié-Salpêtrière, ces 6 derniers mois d'internat ont été mémorables...

À ma famille,

À Stéphane, pour l'amour qu'il m'inspire, l'énergie et la force qu'il me communique. Merci pour ton perpétuel soutien et ta patience inépuisable chaque jour. Avec tout mon Amour.

À mes Parents regrettés, en témoignage de mon Amour. Pour tout ce que vous m'avez donné et transmis sans compter. Vous me manquez. J'espère être à la hauteur de vos espérances.

À mon frère, Jean-Christophe, avec toute ma tendresse et mon affection. Merci d'être à mes côtés. Compte sur moi. Je te souhaite que du bonheur.

À Mina et Claude pour leur confiance toujours témoignée et leur aide de chaque instant. Merci pour vos précieux encouragements et la profonde affection que vous me portez.

À toute ma Famille et ma belle Famille : Cochereau, Mallet, Mercier, Grateloube, Fodil, Zuily et à Nicole. Vous m'avez toujours soutenue en toutes circonstances. Je vous témoigne tout mon amour. Veuillez trouver là l'expression de ma sincère reconnaissance.

À tous mes amis, pour tous ces merveilleux moments passés ensemble...

À Adeline, mon transfuseur ou transfusé. À notre belle amitié. Merci pour ton précieux soutien. Moi, aussi je serai toujours là. À tes parents pour leur gentillesse incarnée.

À Ouarda, qui me transporte par son énergie. Merci pour tes conseils prévenants, ta disponibilité à toute heure. Ton amitié est très précieuse.

À Anne-Laure, Clément et Jean. Merci pour votre écoute, votre réconfort et votre présence à mes côtés.

À Julie, Lionel et Léonie pour votre gentillesse à toute épreuve et votre soutien dans les moments difficiles. À nos prochains week-ends strasbourgeois.

À Richard et Marie. Merci à vous 2 pour votre tendre affection.

À mes voisins préférés, Stéphanie, Bernard et Antoine.

À Anne-So, ma fidèle amie d'enfance, Alice et Anne pour ces merveilleux moments passés à Daniélou.

À Nikias pour ton aide précieuse. En souvenir de notre semestre passé à la Maternité.

À Stéphanie pour m'avoir entourée et Nadia pour ses conseils tout au long de mon internat.

Merci Romain pour ces fous rires durant les gardes.

À François, Stéphanie et tous les autres... en souvenir de notre externat.

Et surtout, à toutes celles et ceux qui m'ont entourée et apportée leur amitié et leur soutien jusqu'à ce jour...

« Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours »

Louis Pasteur

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| <u>TABLE DES ILLUSTRATIONS : FIGURES</u> | 19 |
| <u>TABLE DES ILLUSTRATIONS : TABLEAUX & ANNEXES</u> | 20 |
| <u>Liste des abréviations</u> | 21 |
| <u>I. INTRODUCTION</u> | 22 |
| <u>II. ÉTAT DES CONNAISSANCES ET POSITION DU PROBLÈME</u> | 26 |
| A. ÉPIDÉMIOLOGIE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS | 26 |
| 1. INCIDENCE, PRÉVALENCE ET MORTALITÉ | 26 |
| a) Dans le monde | 26 |
| b) Dans l'Union européenne (25 États membres) | 27 |
| c) En France | 28 |
| 2. ÉVOLUTION DES INCIDENCES ET TAUX DE MORTALITÉ | 29 |
| 3. LA SURVIE RELATIVE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS | 30 |
| B. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS | 32 |
| 1. LES LÉSIONS HISTOLOGIQUES CERVICALES | 33 |
| 2. L'INFECTION À PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV) | 36 |
| a) Bases virologiques | 36 |
| b) Mécanismes physiopathologiques | 40 |
| c) Prévalence de l'infection HPV en fonction de l'âge | 44 |
| 3. FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DU COL UTERIN | 45 |
| C. ANATOMOPATHOLOGIE | 46 |
| D. LE DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS EN FRANCE | 46 |
| 1. LE DÉPISTAGE INDIVIDUEL | 48 |
| 2. LE DÉPISTAGE « ORGANISÉ » | 50 |
| E. LA PRÉVENTION DU CANCER DU COL UTERIN : LA VACCINATION | 50 |
| F. L'APPROCHE DIAGNOSTIQUE DU CANCER INVASIF | 52 |
| 1. CIRCONSTANCE DE DÉCOUVERTE | 52 |
| a) Dépistage systématique | 52 |
| b) Les métrorragies provoquées | 52 |
| c) Les leucorrhées | 53 |
| d) Autres signes cliniques | 53 |
| 2. L'EXAMEN CLINIQUE | 53 |
| a) L'examen au spéculum | 53 |
| b) Les touchers pelviens | 54 |
| 3. LE DIAGNOSTIC CYTOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE | 55 |
| 4. L'ÉVALUATION PRÉ-THERAPEUTIQUE | 55 |
| a) L'IRM | 56 |
| b) La tomodensitométrie (TDM) | 60 |
| c) Place de la Tomographie par Émissions de Positons avec FluoroDéoxyGlucose (TEP-FDG) | 60 |
| (1) Bilan d'extension | 60 |
| (2) Évaluation des traitements | 60 |
| (3) Diagnostic et bilan de la récurrence | 61 |
| d) Les autres examens | 61 |
| 5. STADIFICATION DU CANCER DU COL | 61 |
| a) La classification <i>TNM</i> , de l' <i>American Joint Committee on Cancer</i> , 2002 [156] | 62 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| b) | La classification de la Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens (FIGO) [157, 158] | 62 |
| G. | PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CANCERS DU COL UTERIN | 63 |
| 1. | L'EVALUATION GLOBALE DE LA PATIENTE | 63 |
| 2. | TRAITEMENTS DES CANCERS INVASIFS DU COL UTERIN [160, 161] | 63 |
| a) | Le référentiel thérapeutique, selon la Société Française d'Oncologie Gynécologique [160] | 64 |
| (1) | Stades IA2-IB1, sans atteinte ganglionnaire à l'imagerie | 64 |
| (2) | Stades IA2-IB1, N+ à l'imagerie | 65 |
| (3) | Stade IB2, II, III et IVA | 65 |
| (4) | Stades IVB ou carcinose péritonéale | 66 |
| b) | Le référentiel thérapeutique, selon <i>Oncolor</i> [161] | 66 |
| (1) | Cancers strictement limités au col | 66 |
| (2) | Cancers dépassant le col utérin | 68 |
| (3) | Cas particulier | 69 |
| 3. | SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT D'UN CANCER DU COL UTERIN | 69 |
| a) | Rythme de surveillance | 69 |
| b) | Modalités de surveillance | 69 |
| H. | LES FACTEURS PRONOSTIQUES DU COL UTERIN [163, 164] | 70 |
| 1. | LES FACTEURS PRONOSTIQUES RECONNUS | 70 |
| a) | Le stade de la FIGO | 70 |
| b) | Le volume tumoral | 71 |
| (1) | Les stades limités | 71 |
| (2) | Les stades avancés | 72 |
| (a) | Stade IIB | 73 |
| (b) | Stade III | 73 |
| (c) | Stade IVA | 74 |
| c) | L'envahissement ganglionnaire | 74 |
| d) | La profondeur de l'infiltration | 77 |
| e) | L'extension paramétriale | 78 |
| f) | L'envahissement lymphovasculaire | 78 |
| g) | La séropositivité VIH | 78 |
| 2. | LES FACTEURS PRONOSTIQUES DISCUTES | 78 |
| a) | L'âge | 78 |
| (1) | La survie en fonction de l'âge | 79 |
| (a) | L'âge jeune : facteur de mauvais pronostic | 79 |
| (b) | L'âge avancé : facteur de mauvais pronostic | 80 |
| (2) | Stade de la maladie en fonction de l'âge | 85 |
| (3) | Le dépistage en fonction de l'âge | 87 |
| (4) | Le traitement en fonction de l'âge | 88 |
| (5) | Le Traitement de la femme âgée | 91 |
| (a) | La radiothérapie | 91 |
| (b) | La chimiothérapie | 94 |
| (c) | La radio-chimiothérapie | 95 |
| b) | Le type histologique | 96 |
| (1) | Incidence des différents types histologiques | 96 |
| (2) | La survie en fonction du type histologique | 98 |
| (a) | Le type histologique est un facteur pronostique | 98 |
| (i) | L'adénocarcinome | 98 |
| (ii) | L'adénosquameux | 103 |
| (b) | Le type histologique n'est pas un facteur pronostique | 105 |
| (3) | Type histologique en fonction de l'âge | 109 |
| c) | L'anémie | 109 |
| d) | Les facteurs pronostiques biologiques | 110 |
| (1) | Les marqueurs tumoraux | 110 |
| (2) | Le Papillomavirus | 111 |

| | |
|---|-----|
| (3) Présence de cellules immunocompétentes | 111 |
| (4) L'angiogénèse | 112 |
| (5) Présence de cellules tumorales circulantes | 112 |
| (6) Cinétique de prolifération et réponse immunitaire | 112 |
| (7) Radiosensibilité intrinsèque | 113 |
| (8) Oxygénation tumorale | 113 |
| (9) Oncogènes | 114 |
| e) Autres facteurs pronostiques | 117 |
| 3. RECAPITULATIF DES FACTEURS PRONOSTIQUES | 117 |

III. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE **118**

IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES **119**

| | |
|------------------------|-----|
| A. BUT DE L'ETUDE | 119 |
| B. RECUEIL DES DONNEES | 119 |
| C. ANALYSE STATISTIQUE | 122 |

V. RÉSULTATS **124**

| | |
|--|-----|
| A. DESCRIPTION DE LA POPULATION SELECTIONNEE | 124 |
| B. DEVENIR DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU COL UTERIN | 129 |
| C. ANALYSE DES FACTEURS PRONOSTIQUES DU CANCER DU COL UTERIN | 132 |
| 1. LE RISQUE DE DECES | 132 |
| 2. LE RISQUE DE RECIDIVES | 136 |
| D. L'AGE AU DIAGNOSTIC EST-IL UN FACTEUR PRONOSTIQUE ? | 139 |
| E. LE TYPE HISTOLOGIQUE EST-IL UN FACTEUR PRONOSTIQUE ? | 142 |

VI. DISCUSSION **150**

| | |
|--|-----|
| A. RESULTATS PRINCIPAUX DE L'ETUDE | 150 |
| B. VALIDITE EXTERNE | 153 |
| 1. L'AGE | 153 |
| a) Effet du vieillissement sur la survie | 153 |
| b) Des stades plus avancés avec l'âge | 156 |
| c) Des traitements différents avec l'âge | 158 |
| d) Une maladie différente selon l'âge | 160 |
| 2. LE TYPE HISTOLOGIQUE | 161 |
| a) Augmentation de l'incidence des adénocarcinomes | 161 |
| b) Effet du type histologique sur la survie | 163 |
| C. LES LIMITES DE L'ETUDE | 165 |
| D. PERSPECTIVES | 167 |

VII. CONCLUSION **169**

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES **178**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS **205**

TABLE DES ILLUSTRATIONS : FIGURES

| | |
|---|-----|
| FIGURE 1 : TAUX STANDARDISE DE L'INCIDENCE DU CANCER DU COL UTERIN DANS LE MONDE POUR 100 000, D'APRES GLOBOCAN 2002 [1] | 26 |
| FIGURE 2 : TAUX STANDARDISE DE MORTALITE DU CANCER DU COL UTERIN DANS LE MONDE POUR 100 000, D'APRES GLOBOCAN 2002 [1] | 27 |
| FIGURE 3 : TAUX D'INCIDENCE ET DE MORTALITE STANDARDISES (MONDE) DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN EUROPE EN 2004, D'APRES ARBYN <i>ET AL.</i> [35] | 28 |
| FIGURE 4 : TAUX BRUT D'INCIDENCE ET DE MORTALITE PAR AGE EN 2005, EN FRANCE, D'APRES LES DONNEES FRANCIM [3]..... | 29 |
| FIGURE 5 : ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN FRANCE, D'APRES LES DONNEES FRANCIM [3] | 30 |
| FIGURE 6 : SURVIE BRUTE ET RELATIVE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN 2007, D'APRES GUIZARD <i>ET AL.</i> [39] | 31 |
| FIGURE 7 : HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION A HPV JUSQU' AU CANCER INVASIF DU COL UTERIN [57]..... | 34 |
| FIGURE 8 : HISTOIRE NATURELLE DU CARCINOME EPIDERMÔÏDE DU COL DE L'UTERUS [60] | 35 |
| FIGURE 9 : ORGANISATION DU GÉNOME D'UN PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (GÉNOTYPE 16) [31, 62, 63] | 37 |
| FIGURE 10 : HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU COL UTERIN, D'APRES MONSENEGO <i>ET AL.</i> [48] | 42 |
| FIGURE 11 : PREVALENCE DE L'INFECTION A HPV SELON LE RISQUE ONCOGENE (HR, BR) ET L'AGE DE LA FEMME AU ROYAUME-UNI [98] | 44 |
| FIGURE 12 : TAUX DE COUVERTURE DU DEPISTAGE PAR FCU CHEZ LES FEMMES DE 25 A 65 ANS POUR LA PERIODE 2003-2005, D'APRES EPIB POUR LES CAISSE NATIONALE D'ASSURANCE MALADIE DES TRAVAILLEURS SALARIES (CNAMTS) | 48 |
| FIGURE 13 : COUVERTURE DECLAREE PAR FCU CHEZ LES FEMMES DE 20 A 65 ANS, D'APRES L'ENQUETE BAROMETRE CANCER 2005 [127] | 49 |
| FIGURE 14 : CANCER INVASIF DU COL UTERIN, VU EN COLPOSCOPIE, D'APRES L'ATLAS DE LA SOCIETE FRANÇAISE DE COLPOSCOPIE ET DE PATHOLOGIE CERVICO-VAGINALE | 54 |
| FIGURE 15 : CLICHES D'IRM PELVIENNE PERMETTANT D'APPRECIER LE VOLUME TUMORAL | 56 |
| FIGURE 16 : CLICHES D'IRM PELVIENNE PERMETTANT D'ÉVALUER L'EXTENSION TUMORALE..... | 57 |
| FIGURE 17 : CLICHES D'IRM PELVIENNE MONTRANT UN ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE | 59 |
| FIGURE 18 : CLICHES D'IRM PELVIENNE MONTRANT UNE URETERO-HYDRONEPHROSE | 59 |
| FIGURE 19 : SCHEMA DES STADES FIGO DU CANCER DU COL UTERIN [157, 158] (D'APRES FIGO <i>ANNUAL REPORT</i> 2001)..... | 63 |
| FIGURE 20 : REPARTITION DE LA POPULATION PAR TRANCHE D'AGE AU DIAGNOSTIC, SELON LA PERIODE DE DECOUVERTE DU CANCER DU COL UTERIN | 124 |
| FIGURE 21 : REPARTITION DU TYPE HISTOLOGIQUE DU CANCER DU COL UTERIN EN FONCTION DE LA TRANCHE D'AGE DE PATIENTES AU DIAGNOSTIC | 126 |
| FIGURE 22 : REPARTITION DES DIFFERENTS MODES DE DIAGNOSTIC DU CANCER DU COL UTERIN EN FONCTION DE LA TRANCHE D'AGES DES PATIENTES AU DIAGNOSTIC | 127 |
| FIGURE 23 : REPARTITION DU STADE FIGO DU CANCER DU COL UTERIN EN FONCTION DE LA TRANCHE D'AGE DES PATIENTES AU DIAGNOSTIC | 128 |
| FIGURE 24 : REPARTITION DU TRAITEMENT INITIAL DU CANCER DU COL UTERIN EN FONCTION DE LA TRANCHE D'AGE DES PATIENTES AU DIAGNOSTIC..... | 128 |
| FIGURE 25 : REPARTITION DU TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DU COL UTERIN EN FONCTION DE LA TRANCHE D'AGE DES PATIENTES AU DIAGNOSTIC..... | 129 |
| FIGURE 26 : COURBES DE SURVIE SPECIFIQUE D'APRES KAPLAN-MEYER POUR LES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER INVASIF DU COL UTERIN, SELON LA TRANCHE D'AGE AU DIAGNOSTIC | 139 |
| FIGURE 27 : COURBES DE SURVIE SANS RECHUTE D'APRES KAPLAN-MEYER POUR LES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER INVASIF DU COL UTERIN, SELON LA TRANCHE D'AGE AU DIAGNOSTIC | 140 |
| FIGURE 28 : REPARTITION DES DIFFERENTS TYPES HISTOLOGIQUES DE CANCER DU COL UTERIN, SELON LA PERIODE ETUDIEE DE 1990 A 2003 | 145 |
| FIGURE 29 : REPARTITION DES DIFFERENTS MODES DE DIAGNOSTIC, SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE DU CANCER DU COL..... | 146 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS : TABLEAUX & ANNEXES

| | |
|---|-----|
| TABLEAU 1 : SURVIES BRUTE ET RELATIVE (% [IC95 %]) A 1, 3 ET 5 ANS DU CANCER DU COL DE L'UTERUS EN FONCTION DE L'AGE [39]..... | 31 |
| TABLEAU 2 : PROBABILITES MOYENNES DE REGRESSION, DE PERSISTANCE ET D'EVOLUTION DES CIN [61]..... | 36 |
| TABLEAU 3 : RECAPITULATIF DES DONNEES DE LA LITTERATURE LES PLUS RECENTES SUR L'EFFET DE L'AGE SUR LA SURVIE | 84 |
| TABLEAU 4 : RECAPITULATIF DES DONNEES DE LA LITTERATURE LES PLUS RECENTES SUR L'EFFET DU TYPE HISTOLOGIQUE | 108 |
| TABLEAU 5 : DESCRIPTIF DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES, HISTOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU COL UTERIN, SELON LE GROUPE D'AGE | 125 |
| TABLEAU 6 : DEVENIR DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU COL UTERIN, SELON LES DIFFERENTS GROUPES D'AGE..... | 130 |
| TABLEAU 7 : SURVIE GLOBALE, SURVIE SPECIFIQUE ET SURVIE SANS RECHUTE DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU COL UTERIN, SELON LES DIFFERENTS GROUPES D'AGE..... | 131 |
| TABLEAU 8 : RISQUE RELATIF DE DECES PAR CANCER DU COL UTERIN (N=861) EN ANALYSE UNIVARIEE..... | 134 |
| TABLEAU 9 : RISQUE RELATIF DE RECIDIVES APRES LA PRISE EN CHARGE D'UN CANCER DU COL UTERIN (N=861) EN ANALYSE UNIVARIEE | 138 |
| TABLEAU 10 : EFFET DE L'AGE DE LA PATIENTE AU DIAGNOSTIC SUR LE RISQUE RELATIF DE DECES SPECIFIQUES ET DE RECIDIVES DU CANCER DU COL UTERIN (N=861), EN ANALYSE MULTIVARIEE | 141 |
| TABLEAU 11 : DESCRIPTIF DES DIFFERENTS SOUS-TYPES HISTOLOGIQUES DES PATIENTES SUIVIES ET TRAITEES POUR UN CANCER DU COL UTERIN | 143 |
| TABLEAU 12 : DESCRIPTIF DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU COL UTERIN, SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE DE LA TUMEUR | 144 |
| TABLEAU 13 : SUIVI DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU COL UTERIN, SELON LE GROUPE HISTOLOGIQUE | 147 |
| TABLEAU 14 : SURVIE GLOBALE, SURVIE SPECIFIQUE ET SURVIE SANS RECHUTE DES PATIENTES PRISES EN CHARGE POUR UN CANCER DU COL UTERIN, SELON LES DIFFERENTS GROUPES HISTOLOGIQUES | 149 |
| TABLEAU 15 : NOMBRE DE PATIENTES « PERDUES DE VUE », AU BOUT DU SUIVI (5, 7 ET 10 ANS) | 166 |
| TABLEAU 16 : NOMBRE DE PATIENTES « PERDUES DE VUE », AU BOUT DU SUIVI (5, 7 ET 10 ANS), EN FONCTION DE L'AGE AU DIAGNOSTIC..... | 166 |

| | |
|---|-----|
| ANNEXE 1 : COMPTE-RENDU CYTOLOGIQUE DANS LE SYSTEME BETHESDA ACTUALISEE EN 2001 [54] | 171 |
| ANNEXE 2 : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES CANCERS PRIMITIFS DU COL DE L'UTERUS, D'APRES L'INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF DISEASES FOR ONCOLOGY, ICD-O-3 [116] | 172 |
| ANNEXE 3 : RAPPEL SUR LES NIVEAUX DE PREUVE | 173 |
| ANNEXE 4 : CLASSIFICATION <i>TNM</i> DU CANCER DU COL UTERIN (DEVELOPPEE PAR L'AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER) [156] | 174 |
| ANNEXE 5 : STADE FIGO DU CANCER INVASIF DU COL UTERIN REVISE EN 2009 [157, 158, 447]..... | 175 |
| ANNEXE 6 : STADIFICATION : LA CLASSIFICATION FIGO PAR RAPPORT A LA CLASSIFICATION <i>TNM</i> | 176 |
| ANNEXE 7 : LA CLASSIFICATION DES DIFFERENTS TYPES D'HYSTERECTOMIE, SELON PIVER (TYPE I A V) [162] ... | 177 |

LISTE DES ABRÉVIATIONS

| | |
|-----------|--|
| ACS | <i>American Cancer Society</i> |
| ADK | Adénocarcinome |
| ADN | Acide DésoxyriboNucléique |
| AG | Anesthésie Générale |
| AIS | Adénocarcinome <i>In Situ</i> |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ANAES | Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé |
| ChimioTTT | Chimiothérapie |
| CMH | Complexe Majeur d'Histocompatibilité |
| CNAMTS | Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés |
| CPAMTS | Caisse Primaire d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés |
| CSHPF | Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France |
| EGF | <i>Epidermal Growth Factor</i> |
| Epib | Echantillon permanent interrégime des bénéficiaires |
| FCU | Frottis Cervico-Utérin |
| FIGO | Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens |
| HCSP | Haut Conseil de la Santé Publique |
| HLA | <i>Human Leucocyte Antigen</i> |
| HPV | <i>Human Papilloma Virus</i> |
| HPV BR | HPV Bas Risque |
| HPV HR | HPV Haut Risque |
| HSIL | <i>High grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> |
| InVS | Institut de Veille Sanitaire |
| IRM | Imagerie par Résonance Magnétique |
| IST | Infection Sexuellement Transmissible |
| LSIL | <i>Light grade Squamous Intraepithelial Lesion</i> |
| OR | <i>Odds Ratio</i> |
| PCNA | <i>Proliferating Cell Nuclear Antigen</i> |
| PCR | <i>Polymerase Chain Reaction</i> |
| RR | Risque Relatif |
| RTE | RadioThérapie Externe |
| RT-PCR | <i>Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction</i> |
| SCC | <i>Squamous Cell Carcinoma antigen</i> |
| TDM | TomoDensitoMétrie |
| TEP-FDG | Tomographie par Émissions de Positons avec FluoroDéoxyGlucose |
| TPA | <i>Tissue Polypeptid Antigen</i> |
| VIH | Virus de l'Immunodéficience Humaine |

I. INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie majoritairement d'origine infectieuse liée à l'infection par l'*Human Papilloma Virus (HPV)*. Il est au deuxième rang des cancers dans le monde après le cancer du sein chez la femme, en termes d'incidence et au premier rang en termes de mortalité, principalement dans les pays en voie de développement [1]. En France, le cancer du col de l'utérus est le dixième cancer chez la femme par sa fréquence, avec 3 068 nouveaux cas estimés et environ 1 067 femmes meurent chaque année, selon les études épidémiologiques réalisées en 2005 [2, 3]. Dans les pays industrialisés, l'amélioration des conditions d'hygiène et de vie ainsi que l'apparition il y a une cinquantaine d'années d'un test cytologique de dépistage, le frottis cervico-utérin (FCU), ont permis de faire chuter l'incidence et la mortalité de ce cancer. Candidat idéal au dépistage par son évolution lente et l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables, il s'agit d'un cancer pouvant potentiellement devenir, en France, une maladie rare. Cependant, une proportion non négligeable de femmes ne se fait encore peu ou pas dépister.

Un vaccin dirigé contre l'*HPV* a été élaboré et pourrait théoriquement, chez les jeunes filles, prévenir 70 à 80% des cancers du col utérin, non évités actuellement par le dépistage par FCU. En revanche, dans la population « générale » qui inclut des sujets pouvant être déjà infectés par les génotypes contenus dans le vaccin lors de la 1^{ère} injection vaccinale, l'efficacité vaccinale est nettement moindre. Ces vaccins présentent l'avantage d'éviter l'apparition de lésions précancéreuses et cancéreuses (prévention primaire) associées à l'*HPV*, tandis que le dépistage par le FCU permet de détecter les lésions précancéreuses et cancéreuses existantes qui pourront faire l'objet d'un traitement (prévention secondaire).

Par conséquent, le cancer du col de l'utérus est une pathologie qui est aujourd'hui presque totalement évitable. Les connaissances médicales de la physiopathologie sont d'ores et déjà suffisantes pour dépister ce cancer à un stade très précoce et les possibilités thérapeutiques sont multiples et efficaces. Correctement utilisées, elles permettent d'entraver la poursuite évolutive du processus de cancérisation. À l'heure actuelle, cette pathologie est soumise à un dépistage par le FCU, méthode qui est certes imparfaite mais qui a l'avantage d'être peu coûteuse, ce qui a permis son remboursement rapide. Le nombre de frottis pratiqués chaque année offre une couverture théoriquement suffisante. La prise en charge des

patientes ayant un frottis anormal paraît le plus souvent satisfaisante en France, mais cependant un grand nombre de cas de cancers du col de l'utérus à des stades avancés de la maladie est encore observé notamment chez les patientes âgées.

En effet, en France, le pic d'incidence est à 40 ans et le pic de mortalité à 50 ans. Le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer entre 1980 et 2005 avec un taux annuel moyen de décroissance de 2.9%. La survenue de ces cas de cancer ne peut être attribuée exclusivement aux cancers d'intervalle ou aux faux négatifs d'un dépistage qui aurait été correctement exécuté mais également à un défaut de couverture du dépistage en place.

Actuellement, plusieurs facteurs pronostiques du cancer du col utérin sont reconnus par la littérature : le stade de la Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens (FIGO), le volume tumoral et l'envahissement ganglionnaire ; mais d'autres sont encore largement discutés, notamment l'âge de la patiente au diagnostic et le type histologique de la tumeur :

- En effet, Wright *et al.* démontrent que l'âge est un facteur pronostique péjoratif pour le cancer du col utérin [4]. La survie relative diminue avec l'âge jusqu'à atteindre, chez les femmes de 75 ans et plus, 48% à 3 ans et 38% à 5 ans [5]. Mais, l'influence du vieillissement sur le pronostic du cancer du col n'a pas été bien établie [6-9].
- De plus, certains auteurs rapportent qu'à la fois l'adénocarcinome et l'adénosquameux ont un pronostic plus péjoratif que le carcinome squameux du col utérin [10, 11]. Cependant, d'autres auteurs ont publié que ces deux types histologiques, squameux et non squameux, ne sont pas significativement différents dans leur pronostic [12].

Malgré ces résultats, il n'existe pas actuellement de recommandations pour le dépistage des femmes âgées. La majorité des programmes de dépistage dans les pays développés recommande d'arrêter le dépistage du cancer du col à l'âge de 65 ans, car l'incidence du cancer du col est faible après 65 ans et l'évolution de la néoplasie cervicale intra-épithéliale au cancer invasif prend environ 10 ans [13, 14]. Certains auteurs proposent même l'arrêt de dépistage du cancer du col utérin à 50 ans chez les femmes régulièrement contrôlées au préalable [15, 16].

Les recommandations actuelles en France sont de pratiquer aux femmes âgées entre 25 et 65 ans un FCU tous les trois ans, après deux premiers frottis normaux réalisés à un an d'intervalle. Ces recommandations s'appuient sur la conférence de consensus de Lille de 1990 [13] et sur des publications successives de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) [17, 18]. Dans certaines situations épidémiologiques particulières à risque majoré de cancer du col de l'utérus, il est possible de commencer ce dépistage à partir de 20 ans. *L'American Cancer Society (ACS)* recommande de cesser le dépistage du cancer du col utérin après l'âge de 70 ans chez des femmes qui ont eu 3 FCU consécutifs négatifs et aucun FCU anormal au cours de ces dix dernières années [19]. *L'US Preventive Service Task Force* suggère que le dépistage peut s'arrêter à l'âge de 65 ans [20], cependant, l'analyse des données du programme de *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* met en évidence une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus dans la population des patientes de plus de 65 ans comparativement aux patientes plus jeunes [21]. *L'American College of Obstetrics and gynecologist (ACOG)* suggère que la décision de cesser le dépistage du cancer du col doit être évaluée par le médecin en fonction de l'histoire médicale individuelle et des possibilités de suivi de chaque patiente [22].

Cependant, ces recommandations peuvent sembler surprenantes, étant donné les caractéristiques démographiques des femmes vivant en Amérique du nord et en Europe de l'Ouest. En effet, l'espérance de vie de ces femmes augmente, de même la durée de l'activité sexuelle s'allonge. L'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) prévoit que la proportion de femmes âgées de 65 ans et plus atteindra plus de 23.2% de la population féminine en 2030 [23]. Actuellement, l'espérance de vie moyenne d'une française est de 84.3 ans, d'après l'Insee [24]. Ainsi, les femmes vivent environ un tiers de leur vie, après la ménopause. Parallèlement, la répartition des cas de cancer selon l'âge apparaît bimodale, avec des pics à 35-39 ans et 60-64 ans [25]. Récemment, une légère augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les femmes âgées a été signalée en France : plus de 11% surviennent après l'âge de 70 ans [26, 27]. Le vieillissement de la population se traduit alors par une augmentation du nombre de personnes âgées atteintes d'un cancer du col utérin. Ainsi, l'incidence du cancer du col dans la population âgée pourrait continuer à augmenter. Par ailleurs, aux États-Unis, il a été démontré que les probabilités pour que des femmes développent un cancer invasif du col entre 40 et 59 ans (1 de 314 ; 0.32%) et entre 60 et 79 ans (1 de 363 ; 0.28%) n'étaient pas significativement différents [25].

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la distribution du cancer du col de l'utérus dans la population et d'identifier les différences de prise en charge liées à l'âge, afin de comparer la survie des femmes âgées (après l'âge de 65 ans) atteintes d'un cancer du col de l'utérus avec celle de femmes plus jeunes. En effet, l'impact de l'âge au diagnostic sur la survie des patientes reste pour le moment mal défini. Ainsi, notre analyse aura pour but de déterminer si l'âge peut être reconnu comme un facteur pronostique indépendant du cancer du col utérin et s'il existe une surmortalité de cette population âgée, qui pourrait être imputable à un défaut de couverture du dépistage.

Dans un deuxième temps, nous analyserons la survie des patientes atteintes d'un cancer du col utérin en fonction du type histologique de la tumeur, ce qui devrait permettre de déterminer si l'histologie peut être considérée comme un facteur pronostique indépendant du cancer du col utérin.

Enfin, nous décrirons les autres facteurs pronostiques du cancer du col utérin dans notre série : les facteurs de comorbidités des patientes, le mode de diagnostic, le stade FIGO du cancer au diagnostic et les caractéristiques du traitement initial et adjuvant.

II. ÉTAT DES CONNAISSANCES ET POSITION DU PROBLÈME

A. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus

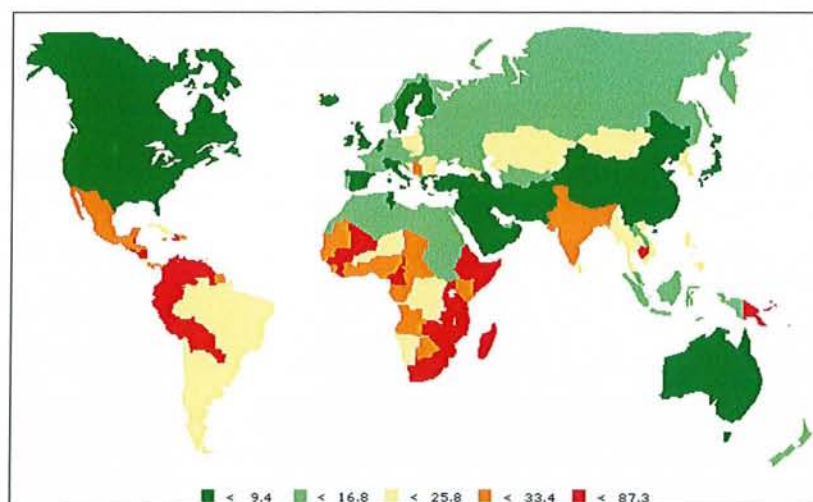
L'épidémiologie du cancer du col de l'utérus est très variable d'un pays à l'autre. Celle-ci dépend essentiellement de la présence ou non de campagnes de dépistage mais aussi du taux de maladies sexuellement transmissibles. La réalisation de FCU a permis une nette diminution de l'incidence et de la mortalité de cette pathologie.

1. Incidence, prévalence et mortalité

a) Dans le monde

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme avec près de 493 000 nouveaux cas estimés en 2002 et plus de 500 000 en 2005 [1, 28]. Il s'agit du troisième cancer en termes d'incidence avec un taux de 9.8%, derrière le cancer du sein (21%) et les cancers colorectaux (10.1%) (Figure 1).

Figure 1 : Taux standardisé de l'incidence du cancer du col utérin dans le monde pour 100 000, d'après GLOBOCAN 2002 [1]

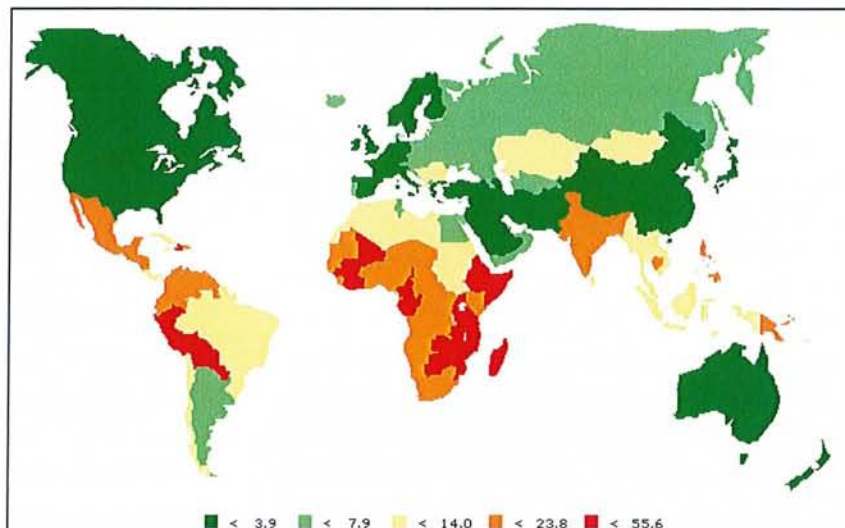


Pour mémoire, un taux standardisé (monde) est un taux que l'on observerait si la structure par âge de la population étudiée était la même que celle de la population de référence, ici la population mondiale estimée par l'OMS en 1976 [29]. Ces taux éliminent les effets de structure d'âge.

Le cancer du col de l'utérus a provoqué en 2005 près de 260 000 décès dont environ 95% dans les pays en développement, pays dans lesquels ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine [28, 30]. Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays, au bénéfice des pays industrialisés, 83% des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. Le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est estimé à 4% dans les pays en voie de développement et inférieur à 1% dans les pays industrialisés [3, 31, 32].

Aux États-Unis, en 2002, 13 000 cancers du col utérin ont été diagnostiqués et 4 000 patientes sont décédées de cette pathologie [33] (Figure 2).

Figure 2 : Taux standardisé de mortalité du cancer du col utérin dans le monde pour 100 000, d'après GLOBOCAN 2002 [1]

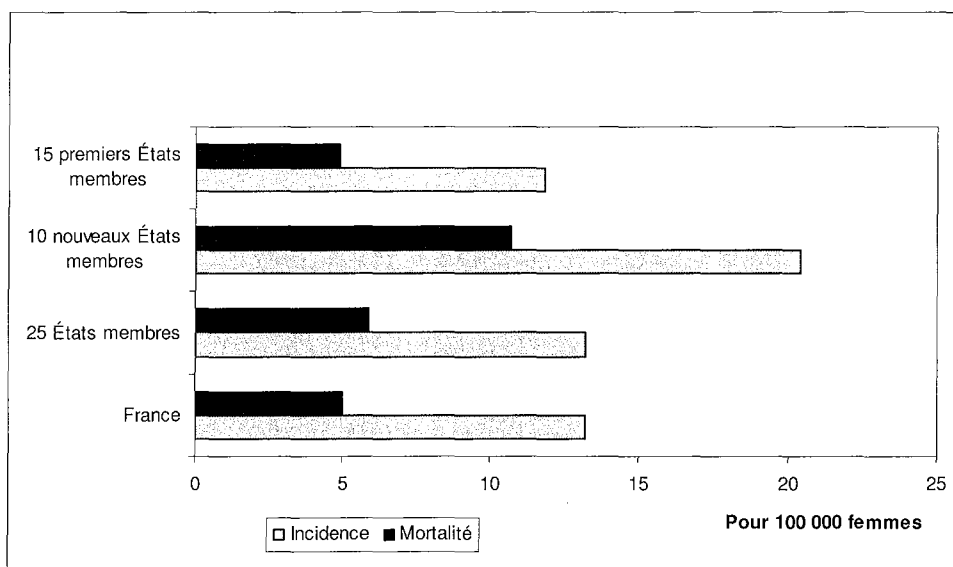


b) Dans l'Union européenne (25 États membres)

En 2004, il a été estimé à près de 30 400 le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus (neuvième cancer chez la femme dans l'Union européenne) et à près de 13 500 le nombre de décès (douzième position chez la femme) [34].

La France est dans une position moyenne en termes d'incidence (onzième position) et de mortalité (neuvième position) parmi les 25 États membres de l'Union européenne [35], (Figure 3).

Figure 3 : Taux d'incidence et de mortalité standardisés (monde) du cancer du col de l'utérus en Europe en 2004, d'après Arbyn *et al.* [35]

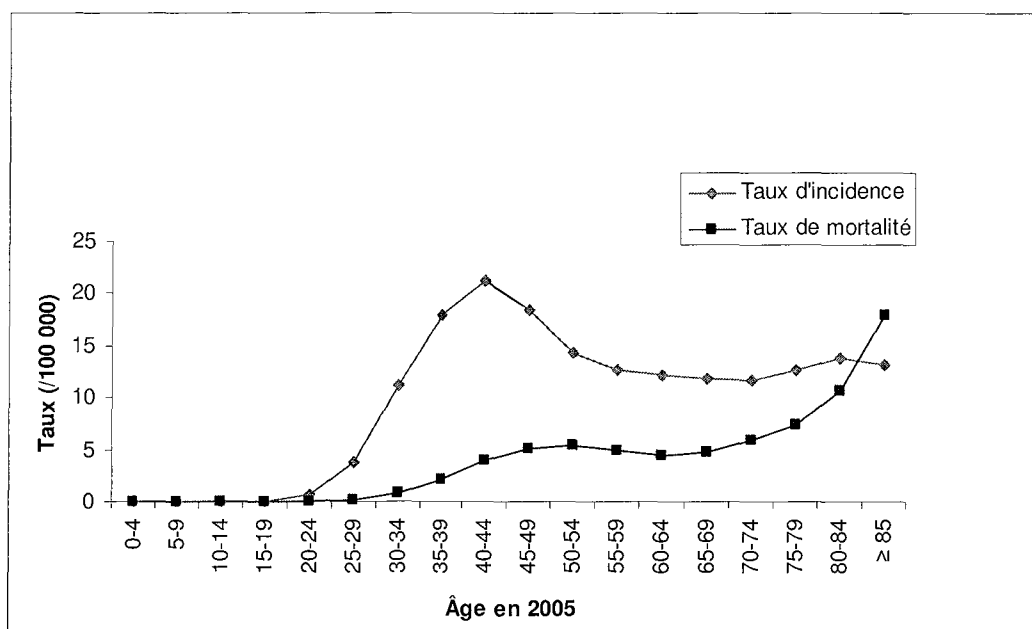


c) En France

En France, le cancer du col de l'utérus est le dixième cancer chez la femme par sa fréquence, avec 3 068 cas estimés pour l'année 2005 [IC95%=2 739-3 399], et le neuvième lorsque l'on considère le taux d'incidence standardisé (monde) qui est estimé à 7.1 pour 100 000 femmes en 2005 [2, 3]. Le pic d'incidence est à 40 ans. En 2005, le cancer du col de l'utérus est le quinzième cancer le plus meurtrier chez la femme avec 1 067 décès estimés, et au douzième rang si l'on considère le taux de mortalité standardisé (monde) qui est estimé à 1.9 pour 100 000 femmes [2, 3]. Le pic de mortalité est à 50 ans.

La répartition est très variable en fonction de l'âge : l'incidence est en augmentation régulière à partir de 20 ans et jusqu'à la tranche d'âge 40-44 ans, suivie d'une diminution jusqu'à l'âge de 50 ans puis d'une stabilisation pour les tranches d'âge les plus élevées (Figure 4). L'âge moyen du diagnostic est de 51 ans [36]. L'augmentation de l'incidence à 40-44 ans témoigne de l'efficacité du dépistage. La différence entre les deux courbes à 65-69 ans reflète le résultat des traitements.

Figure 4 : Taux brut d'incidence et de mortalité par âge en 2005, en France, d'après les données Francim [3]



2. Évolution des incidences et taux de mortalité

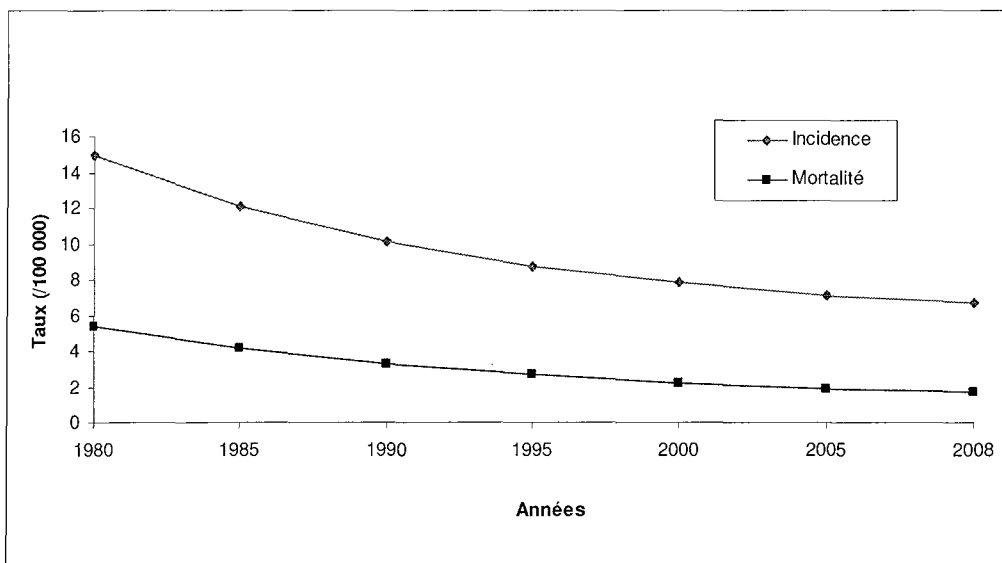
Les données sur les incidences et taux de mortalité dans le domaine de la cancérologie ne sont pas des données statiques. Il est nécessaire d'étudier leur évolution au cours du temps afin de mieux appréhender l'efficacité des différentes méthodes diagnostiques et thérapeutiques mise en œuvre. Les statistiques au niveau mondial concernant le cancer du col utérin restent difficiles à analyser. En effet, les données concernant les décès ne précisent pas toujours la localisation du cancer utérin (col ou corps de l'utérus). Néanmoins, d'une façon générale, il semble y avoir une diminution progressive de la mortalité par cancer du col utérin.

Dans les pays en voie de développement, en 1985, le cancer du col utérin se situait devant le cancer du sein avec 344 000 et 298 000 cas respectivement. Cinq ans plus tard, ces chiffres étaient en diminution de 286 012 et 323 101 cas respectivement. L'incidence du cancer du sein devenait donc supérieure à celle du cancer du col utérin [37].

Dans les pays européens, les données montrent une chute de la mortalité par cancer du col utérin estimée entre 10 et 35% par tranche de 5 ans. En termes d'incidence, le cancer du col utérin a également reculé.

En France, le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus n'a cessé de diminuer entre 1980 et 2005 avec un taux annuel moyen de décroissance de 2.9%. Dans le même temps, le taux de mortalité a diminué en moyenne de 4% par an (Figure 5). Toutefois, cette décroissance a tendance à ralentir depuis l'an 2000. Entre 2000 et 2005, la décroissance moyenne annuelle du taux d'incidence était de 1.8% et celle du taux de mortalité de 3.2% [2, 3].

Figure 5 : Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du col de l'utérus en France, d'après les données Francim [3]



Enfin, le risque cumulé de développer un cancer du col de l'utérus avant 74 ans a considérablement diminué avec l'année de naissance :

- 3.6% chez les femmes nées en 1910
- 0.6% chez les femmes nées en 1950.

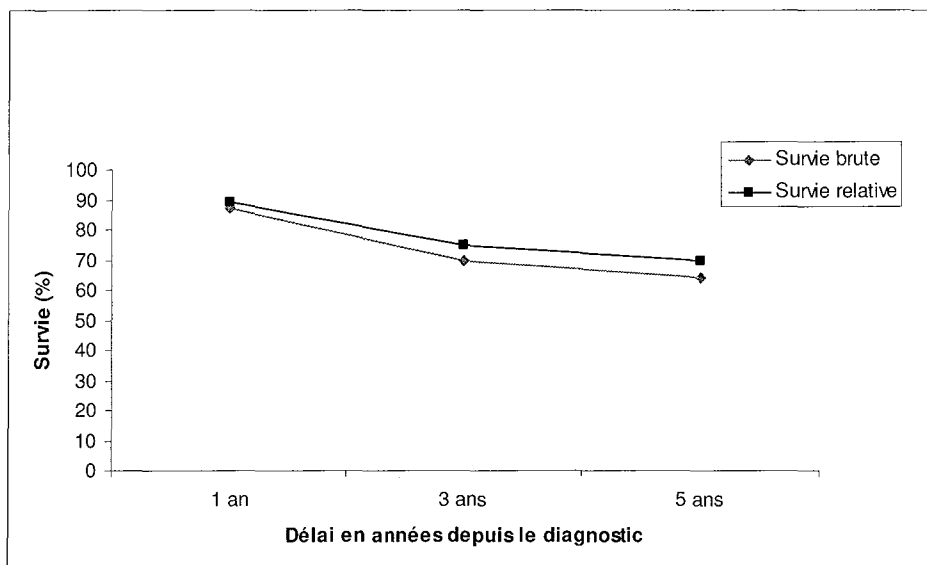
3. La survie relative du cancer du col de l'utérus

Sur une période d'étude entre 1989 et 1997 [5, 38, 39], la survie relative du cancer du col de l'utérus diminue rapidement les trois premières années jusqu'à 75% et plus lentement les années suivantes jusqu'à atteindre 70% à 5 ans (Figure 6).

Pour mémoire, la survie brute (ou survie globale) représente la survie en prenant en compte toutes les causes de décès ; la survie relative correspond à la survie que l'on observerait pour une pathologie donnée au sein d'une population si seule cette cause de décès était présente.

En d'autres termes, la survie relative prend en compte la mortalité due aux autres causes. L'estimation de la survie relative est fondée sur l'estimation de l'excès de mortalité dans la population de patientes atteintes de cancer lorsqu'elle est comparée à la mortalité qu'on attendrait dans une population de personnes semblables n'ayant pas la maladie.

Figure 6 : Survie brute et relative du cancer du col de l'utérus en 2007, d'après Guizard *et al.* [39]



Le cancer du col de l'utérus est un cancer de la femme jeune : 67% des cancers du col de l'utérus ont été diagnostiqués chez des femmes âgées de moins de 65 ans.

La survie relative était de 85% à 3 ans et de 82% à 5 ans chez les femmes les plus jeunes (15-44 ans). Elle diminuait ensuite avec l'âge jusqu'à atteindre, chez les femmes âgées de 75 ans et plus, 48% à 3 ans et 38% à 5 ans [39] (Tableau 1).

Tableau 1 : Survies brute et relative (% [IC95 %]) à 1, 3 et 5 ans du cancer du col de l'utérus en fonction de l'âge [39]

| Age (année) | Effectif (n) | 1 an | | 3 ans | | 5 ans | |
|-------------|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | brute | relative | brute | relative | brute | relative |
| 15-44 | 925 | 95 [94-96] | 95 [94-96] | 84 [82-87] | 85 [82-87] | 82 [79-84] | 82 [80-85] |
| 45-54 | 481 | 90 [88-93] | 91 [88-93] | 76 [72-80] | 77 [73-80] | 72 [68-76] | 73 [69-77] |
| 55-64 | 560 | 86 [84-88] | 86 [84-88] | 70 [66-73] | 71 [67-74] | 61 [57-65] | 64 [60-67] |
| 65-74 | 521 | 86 [83-88] | 88 [85-90] | 68 [64-72] | 71 [67-75] | 60 [56-64] | 66 [61-70] |
| 75 et + | 445 | 66 [62-70] | 72 [68-76] | 37 [33-42] | 48 [43-52] | 25 [21-29] | 38 [33-44] |
| Ensemble | 2038 | 87 [86-88] | 89 [88-90] | 70 [68-72] | 75 [73-76] | 64 [62-66] | 70 [69-72] |

L'évolution en termes de survie dépend essentiellement du stade auquel la maladie est découverte. Plus le stade est précoce, meilleur sera le taux de survie. Globalement, pour des stades précoces, les résultats sont excellents. En Europe, le taux global de survie après cancer du col utérin à 5 ans est supérieur à 50%. Sur la période 1985-1990, le taux moyen de survie à 5 ans était 61.8% [40]. Ce taux de survie est inversement proportionnel à l'âge de la patiente. D'une manière générale, le taux moyen de survie après cancer du col utérin s'améliore mais de façon modérée. En effet, après analyse des études plus anciennes [41], il s'avère que l'amélioration n'est que de 3% sur une période de 10 ans. L'amélioration de ce taux de survie est multifactorielle. Tout d'abord, la prise en charge diagnostique s'améliore. L'éducation des patientes concernant les risques liés à la survenue d'un cancer du col utérin s'est développée. La connaissance des moyens diagnostiques qui sont proposés et les conséquences thérapeutiques d'un dépistage précoce de lésions intra-épithéliales précancéreuses sont également mieux perçues du grand public.

D'un point de vue thérapeutique, les moyens d'actions se sont également améliorés. Le laser, les anses diathermiques ont permis de traiter efficacement et sans trop d'effets secondaires les lésions intra-épithéliales découvertes suffisamment précocement. De même, une radio-chimiothérapie pour les cancers invasifs de stade supérieur à T1 peut être utilisée.

B. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

L'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col utérin en fait un modèle de carcinogénèse. En effet, son étiologie, bien qu'incomplètement élucidée, est liée à l'infection par *Human Papilloma Virus (HPV)*. Il s'agit d'un processus lent : en effet, le stade *in situ* précède d'environ 10-20 ans le cancer invasif [42] ; un cancer *in situ* évolue dans 80% des cas vers un cancer invasif en 30 ans [43]. L'incidence des métastases ganglionnaires est globalement proportionnelle au degré d'invasion locale. Évolué, le cancer touche les paramètres, le vagin, le corps de l'utérus, la vessie, le rectum et la cavité péritonéale. Les métastases à distance les plus fréquentes concernent les poumons, les chaînes ganglionnaires médiastinales et sus-claviculaires, les os et le foie [44].

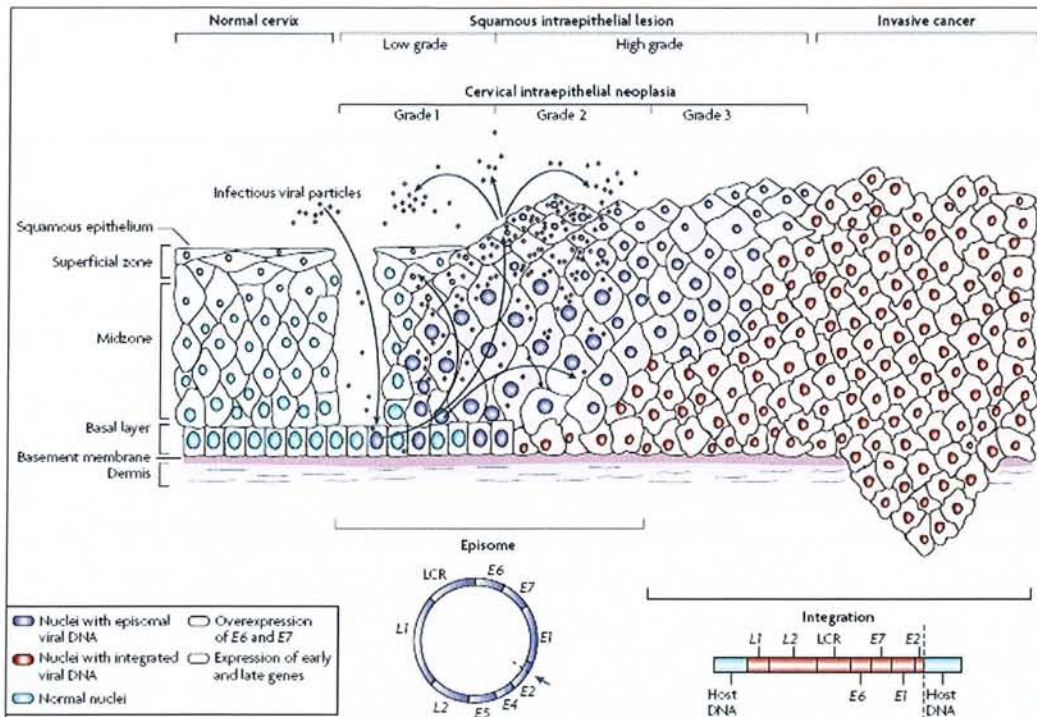
Ainsi, le cancer invasif du col de l'utérus est donc une maladie majoritairement d'origine infectieuse à évolution lente qui met en général plus de quinze ans à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus humain oncogène à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection [35, 45-49].

1. Les lésions histologiques cervicales

Les lésions précancéreuses du col utérin débutent généralement à la jonction entre les muqueuses malpighiennes et glandulaires [50]. Les papillomavirus induisent sur cette zone en remaniement permanent des lésions condylomateuses, pures ou associées à une transformation néoplasique du revêtement. Il semble maintenant clairement établi que le virus *HPV* est un facteur majeur du développement des lésions intra-épithéliales puis des cancers du col utérin. Le risque relatif de cancer du col utérin lié à l'infection *HPV* est évalué entre 300 et 500 (par comparaison, le risque relatif de cancer du poumon est de 10 pour le tabac et de 50 pour le cancer du foie par l'hépatite B) [51].

Ces lésions précancéreuses sont détectables à l'aide du FCU. L'examen cytologique du FCU repose sur la terminologie du système Bethesda proposée par les États-Unis en 1988 [52, 53]. Celui-ci a été actualisé en 2001 (Annexe 1) [54]. Il distingue les FCU satisfaisants (contenant des cellules glandulaires endo et exo-cervicales et/ou des cellules para-basales de remaniement métaplasique) et des FCU non satisfaisants. Ainsi, il est nécessaire que le FCU fasse l'objet d'une description claire : ce système permet de distinguer les lésions histologiques de sévérité croissante. La découverte d'une anomalie cytologique doit conduire à la réalisation d'examens complémentaires. En fonction du degré de sévérité de la lésion, les examens complémentaires peuvent être un simple contrôle cytologique à 6 mois, une consultation de colposcopie plus ou moins complétée de biopsies des zones cervicales présentant des anomalies, ou encore la réalisation d'un phénotypage *HPV*. La classification histologique repose sur le système de Richart [55, 56]. Celle-ci permet de distinguer deux types de lésions malpighiennes intra-épithéliales, selon la sévérité de la lésion : de bas grade (*Light grade Squamous Intraepithelial Lesion* ou *LSIL*) et de haut grade (*High grade Squamous Intraepithelial Lesion* ou *HSIL*). Le grade de la lésion est attribué en fonction de la profondeur de la désorganisation de l'épithélium, de la présence d'atypies nucléaires et de figures de mitoses anormales (Figure 7).

Figure 7 : Histoire naturelle de l'infection à HPV jusqu'au cancer invasif du col utérin [57]



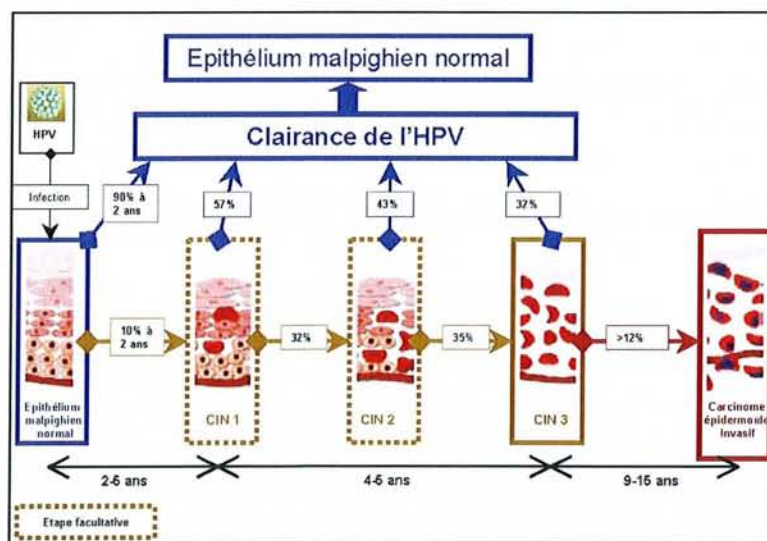
Ainsi, les différentes lésions malpighiennes sont classées selon leur gravité et leur prise en charge en plusieurs groupes :

- Les lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas grade (*Light grade Squamous Intraepithelial Lesion* ou *LSIL*) regroupent les modifications cellulaires liées à l'effet cyto-pathogène des *HPV* (apparition de koïlocytes), les dysplasies légères ou *CIN 1* (*Cervical Intra epithelial Neoplasia*). Plus de la moitié de ces lésions vont régresser spontanément. Environ 2% des FCU réalisés en France vont aboutir au diagnostic de LSIL. Une dysplasie légère correspond à une atteinte sur moins d'un tiers de la hauteur de l'épithélium.
- Les lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (*High grade Squamous Intraepithelial Lesion* ou *HSIL*) regroupent les dysplasies modérées et sévères (*CIN 2* et 3) ainsi que les carcinomes *in situ*. Elles ont un potentiel évolutif plus important si elles ne sont pas traitées, mais certaines vont également régresser spontanément. Une dysplasie modérée correspond à une atteinte des 2/3 de la hauteur de l'épithélium. Les dysplasies sévères, comme les carcinomes *in situ*, présentent des anomalies nucléaires sur la totalité de l'épithélium.

- Les atypies sont des anomalies nucléaires d'origine indéterminées. Le caractère indéterminé vient du fait qu'il existe des modifications cytologiques évoquant des anomalies mais le caractère quantitatif ou qualitatif insuffisant de ces anomalies ne permet pas de conclure de façon définitive. Le terme *ASC* (*Atypical Squamous Cells*) ou *AGC* (*Atypical Glandular Cells*) varie selon l'origine malpighienne ou glandulaire de la lésion. *ASCUS* (*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) correspond à des lésions indéterminées d'origine malpighienne. Ils sont associés à des *CIN 2* ou *3* dans 5 à 10% des cas, exceptionnellement à des cancers invasifs. Les *ASC-H* (*Atypical squamous cells cannot exclude HSIL*) correspondent à des atypies d'origine malpighienne ne permettant pas d'exclure des lésions intra-épithéliales de haut grade [58]. Ils ne représentent que 5 à 10% des *ASC* et sont associés dans environ 40% des cas à des *CIN 2* ou *3*. Les *AGCUS* (*Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance*) correspondent à des atypies d'origine glandulaire.

En résumé, l'histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus (Figure 8) comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses (les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou *CIN*), faisant suite à la persistance de l'infection génitale par un *HPV* à haut risque oncogène, dont certaines sont des stades facultatifs (*CIN 1* et *CIN 2*) [59] et d'autres des étapes nécessaires (*CIN 3*) à l'apparition d'un cancer invasif [31, 46-48].

Figure 8 : Histoire naturelle du carcinome épidermoïde du col de l'utérus [60]



Le cancer invasif du col utérin met en moyenne plus de 15 ans à se développer après une infection persistante par un *HPV* à haut risque oncogène. A tous les stades, hormis celui de cancer, des régressions sont possibles de façon naturelle. Chacune des lésions intra-épithéliales possède des capacités d'évolution ou de régression qui lui sont propres et qui ont été évalués par l'équipe d'Ostor *et al.* [61]. Les résultats de leurs travaux sont résumés dans le Tableau 2. Toute lésion précancéreuse, et même une *CIN 3*, a une probabilité non négligeable (de 32 à 57% selon la lésion) de régresser spontanément [61].

Tableau 2 : Probabilités moyennes de régression, de persistance et d'évolution des CIN [61]

| Lésion | Régression | Persistance | Progression vers une CIN supérieure | Progression vers un cancer invasif |
|--------|------------|-------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| CIN 1 | 57% | 32% | 11% | 1% |
| CIN 2 | 43% | 35% | 22% | 5% |
| CIN 3 | 32% | < 56% | - | > 12% |

En ce qui concerne les carcinomes glandulaires, l'histoire naturelle est moins bien connue. La classification cytologique se fait en 3 catégories : atypies des cellules glandulaires (*AGC : Atypical Glandular Cells*), adénocarcinome *in situ* et adénocarcinome. L'adénocarcinome, en revanche, ne comporte qu'une seule lésion qui précède l'envahissement : l'adénocarcinome *in situ*. Cette lésion, déjà cancéreuse, fait également suite à la persistance de l'infection par un *HPV* à haut risque oncogène mais sa genèse est encore mal comprise.

2. L'infection à Papillomavirus humain (*HPV*)

a) Bases virologiques

Les papillomavirus humains ou *HPV (Human Papilloma Virus)* sont des virus nus (sans enveloppe) de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) appartenant à la famille des *Papovaviridae*. Leur génome est constitué d'ADN double brin de 7 900 paires de bases environ, dont les séquences codant pour les protéines virales sont regroupées sur un seul brin.

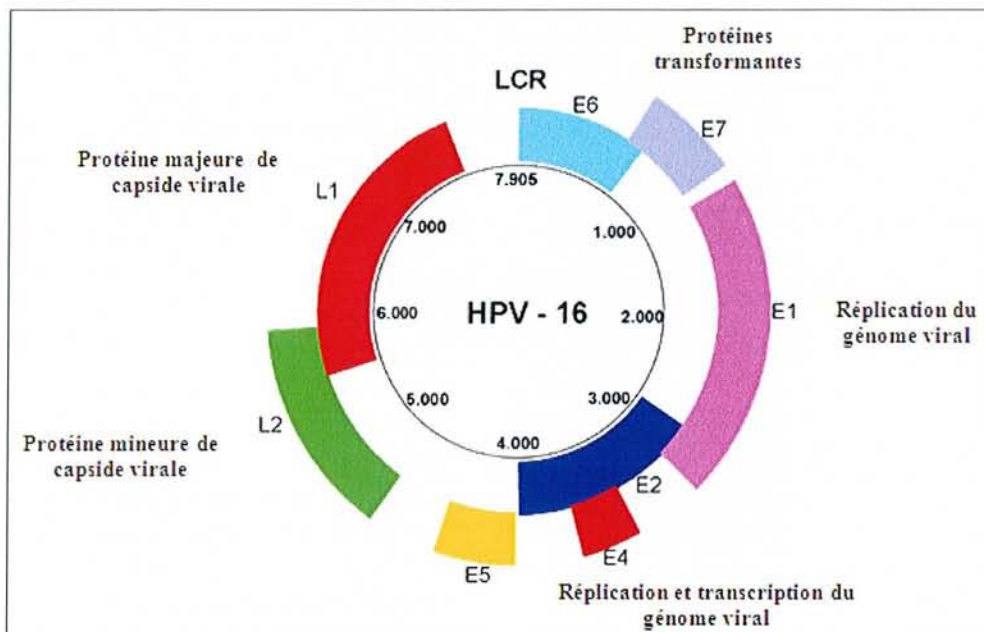
L'organisation génomique distingue trois régions :

- la région *L (Late)* qui code pour les protéines de structure *L1* et *L2* composant la capsid,
- la région *E (Early)* qui code pour des protéines non structurales *E1-E7*,

- la dernière région, non codante, appelée *LCR (Long Control Region)* contient les promoteurs des gènes précoces et des séquences de régulation de la réplication et de la transcription.

La Figure 9 illustre l'organisation du génome du *HPV 16* qui présente huit phases ouvertes de lecture (*E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1, L2*). Le nombre de phases ouvertes de lecture varie d'un génotype à l'autre.

Figure 9 : Organisation du génome d'un papillomavirus humain (génotype 16) [31, 62, 63]



À l'heure actuelle, 118 génotypes de papillomavirus ont été totalement séquencés sur un peu plus de 200 identifiés, parmi lesquels 96 papillomavirus humains (*HPV 1* à *HPV 96*) et 22 papillomavirus animaux [64]. Tous les papillomavirus se distinguent en fonction de leur tropisme (cutané ou muqueux), de leurs propriétés biologiques et de leur potentiel oncogénique (bas risque ou haut risque). Ils infectent les cellules germinales de la couche basale des épithéliums malpighiens [31, 45, 46, 49, 65].

La localisation de l'atteinte cutanéomuqueuse est variable en fonction du type impliqué : cutanée, ano-génitale, oro-pharyngée et laryngée. Les *HPV* infectent les cellules de la couche basale des épithéliums, suite à une probable micro lésion tissulaire. Leur multiplication est corrélée à la différenciation épithéliale, entraînant une production de virions seulement au niveau des kératinocytes différenciés des couches superficielles. L'infection productive se

traduit par une prolifération cellulaire et un effet cellulaire pathologique caractéristique appelé koïlocytose. L'infection virale peut persister à l'état latent, caractérisé par un ADN viral sous épisomal dans la cellule. Des facteurs endogènes ou exogènes peuvent entraîner l'évolution vers une infection productive. L'évolution de la carcinogenèse se fait en 3 étapes successives :

- La phase d'initiation correspond à l'infection des cellules de la couche basale de l'épithélium par les *HPV*. Les cellules infectées deviennent alors potentiellement tumorales et prennent le nom de « cellules initiées ».
- La phase de promotion correspond à la prolifération des cellules initiées, aboutissant généralement à la formation d'une tumeur bénigne (exemple : papillome). Celle-ci peut régresser, persister ou évoluer de façon autonome. Cette évolution dépend essentiellement de l'état immunitaire de la patiente.
- La phase de progression correspond à l'apparition de la tumeur maligne, d'abord localisée à l'épithélium et pouvant ensuite évoluer vers des formes plus agressives, le cancer invasif.

Les protéines virales E6 et E7, exprimées de façon constante au cours du cycle viral, sont impliquées dans le processus tumoral et cette expression est indispensable au maintien du phénotype malin des cellules transformées. Par ailleurs, les cellules provenant du cancer du col utérin et infectées par le *HPV* 16 sont capables de présenter des peptides dérivant des protéines E6 et E7 à des lymphocytes T cytotoxiques. L'ensemble de ces propriétés suggère que ces antigènes viraux puissent servir de cibles privilégiées au cours de stimulations du système immunitaire à visée thérapeutiques dans les cancers du col utérin associés à des séquences de *HPV*.

L'intervention de l'immunité à médiation cellulaire dans la défense contre les lésions associées à l'*HPV* semble cruciale. Il a été montré que les individus sains sont capables de présenter une prolifération de lymphocytes T spécifiques de protéines d'*HPV* 16, notamment la protéine L1 et les onco-protéines E6 et E7. Certains des épitopes reconnus par ces lymphocytes ont été identifiés. Les lésions génitales intra-épithéliales viro-associées qui sont spontanément régressives contiennent plus de lymphocytes T et de macrophages que les lésions qui ne régressent pas. L'infiltrat lymphocytaire, essentiellement constitué de cellules CD4+, intéresse à la fois l'épithélium et le stroma lésionnel. Chez des patientes présentant des lésions *in situ* ou invasives du col utérin associées à l'*HPV* 16, des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques spécifiques des épitopes viraux ont été identifiés, témoignant, au moins dans

certains cas, de la possibilité d'une immunité naturelle anti-*HPV*. Par ailleurs, la clairance de l'infection virale et la régression des dysplasies sont corrélées à une réponse lymphoproliférative spécifique des protéines E6 et E7 de l'*HPV* 16. Enfin, des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques des protéines E6 et E7 sont retrouvées dans le sang de patientes traitées pour dysplasie ou cancer invasif du col utérin. Ces données suggèrent que la régression des néoplasies génitales intra-épithéliales est associée à une forte réaction immunitaire à médiation cellulaire. Des données expérimentales appuient cette hypothèse. Dans un modèle murin, il a été mis en évidence une réponse immune dont les médiateurs sont des lymphocytes T auxiliaires et cytotoxiques présentant une spécificité dirigée contre les protéines E6 ou E7 de l'*HPV* 16. L'immunisation de souris C3H/HeN à l'aide de fibroblastes exprimant, après transfection, le gène E6 de l'*HPV* 16 peut induire la régression de tumeurs transplantables exprimant ce gène. Des populations de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ capables de lyser des cellules exprimant la protéine E6 sont retrouvées dans la rate de souris régressives. L'ensemble de ces observations montre que la croissance de cellules tumorales associées à l'*HPV* 16 peut être inhibée par des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de molécules codées par les gènes E6 ou E7 de l'*HPV* 16. D'autre part, une lignée de lymphocytes T cytotoxiques dirigée contre un épitope dérivant du gène E7 de l'*HPV* 16 est capable d'éradiquer une tumeur établie associée à l'*HPV* 16. Ceci suggère que des lymphocytes effecteurs mono-spécifiques sont capables d'éradiquer une prolifération tumorale.

L'approche vaccinale contre des antigènes de l'*HPV* chez l'animal a fait l'objet de différentes investigations expérimentales. Ainsi, le développement des tumeurs viro-associées exprimant les antigènes E6 et E7 de l'*HPV* 16 peut être retardé et prévenu par l'induction d'une immunité cellulaire médiée par des lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre ces antigènes. Les protocoles d'immunisation utilisés ont fait appel soit à des peptides, soit à des vecteurs viraux recombinés avec E6 ou E7, soit enfin à des cellules transfectées avec l'ADNc du gène E6. Dans ces modèles, une efficacité mesurable d'une immunothérapie a été observée sur des tumeurs en place, situation se rapprochant des conditions cliniques rencontrées en cancérologie humaine. Ainsi, l'immunisation à l'aide de cellules transfectées avec les ADNc des gènes E7 de l'*HPV* 16 et de la molécule CD80 (molécule délivrant un signal de co-stimulation aux lymphocytes T) a permis d'obtenir la régression de tumeurs exprimant l'antigène E7. D'autre part, l'injection de vaccine recombinante comportant le gène E7 fusionné à une séquence ciblant l'expression de la protéine dans les lysosomes, et permettant

donc une présentation de peptides tumoraux restreinte par des antigènes *HLA* (*Human Leukocyte Antigen*) de classe II, a montré une efficacité anti-tumorale sur des tumeurs évolutives. L'ensemble de ces travaux expérimentaux suggère donc l'induction d'une réponse immunologique faisant intervenir les lymphocytes T peut représenter une approche thérapeutique efficace des tumeurs du col de l'utérus associées à des séquences d'*HPV*.

Parfois, l'ADN viral s'intègre au génome cellulaire comme dans les lésions cancéreuses et précancéreuses. Cette intégration entraîne une inactivation des protéines p53 et p105Rb, impliquées dans le contrôle de la prolifération cellulaire ou dans l'induction de l'apoptose. Les lésions à *HPV* se présentent sous de multiples formes : verrues de l'enfant et de l'adolescent, lésions oro-pharyngées de l'enfant, lésions des muqueuses ano-génitales de l'adulte jeune. Les *HPV* à tropisme ano-génital sont classiquement regroupés selon leur potentiel oncogène : les *HPV* à haut risque (*HPV HR*) ou *HPV* à bas risque (*HPV BR*). Les premiers sont étroitement liés au cancer épidermoïde du col utérin, tandis que les seconds sont responsables de lésions bénignes (appelées condylomes acuminés). Les principaux *HPV HR* actuellement identifiés sont les *HPV* 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.

b) Mécanismes physiopathologiques

L'infection génitale par un *HPV* est une des trois principales infections sexuellement transmissibles (IST) concernant la population générale, avec les infections à *Chlamydia trachomatis* et à *Trichomonas vaginalis*. C'est également la première IST d'origine virale avant l'herpès génital (*Herpes simplex virus*, de type 2 le plus souvent). Le nombre de nouvelles infections génitales chez la femme par un *HPV* dans le monde est estimé à 30 millions par an. Il est estimé que 50 à 75% des femmes de 15 à 44 ans ont été ou sont exposées aux *HPV* [31, 66, 67].

L'infection persistante par un *HPV* à haut risque (*HPV HR*) oncogène est considérée comme la cause principale du cancer du col utérin [47, 68]. Ce virus est transmis préférentiellement par contact sexuel, souvent lors des premiers rapports [69]. La prévention de la transmission est très difficile : les méthodes de contraception dites de barrière (préservatif par exemple) ne sont que partiellement efficaces car le virus peut être présent sur la plupart de la zone ano-génitale (y compris sur des zones non protégées par le préservatif) et il peut demeurer infectieux pendant des années. Cependant, l'utilisation du préservatif

diminue de façon significative la fréquence des infections cervicales et vulvo-vaginales par les *HPV* [31, 70-73].

Environ 45 génotypes de *HPV* peuvent infecter la sphère ano-génitale [65, 74, 75] ; seuls 18 sont considérés à haut risque oncogène pour le col utérin dont 12 de façon bien établie [65, 74]. Parmi ceux-ci, 8 génotypes (par ordre de fréquence : 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35) sont impliqués dans presque 90% des cancers du col utérin [65, 70]. Les génotypes 16 et 18 sont responsables de 70.7% des cancers du col utérin dans le monde [47, 76, 77] et de 81.8% en France [78, 79], ce qui explique qu'ils aient été choisis comme cible pour les vaccins *HPV*. De plus, les huit *HPV* les plus fréquemment responsables du cancer invasif du col de l'utérus en France sont par ordre de fréquence : 16, 18, 31, 33, 68, 45, 52 et 58 [78].

L'infection persistante à *HPV* oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant : moins de 5% des femmes infectées par l'*HPV* 16 développeront un cancer du col utérin au cours de leur vie [65, 68, 80] ; par ailleurs, il n'existe pas de définition consensuelle de la persistance : en général, elle est définie par deux prélèvements positifs entre 12 et 18 mois d'intervalle [47-49, 69, 81]. Dans la plupart des cas, en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à *HPV* sont transitoires et s'accompagnent de la disparition des anomalies cytologiques et histologiques qu'elles avaient induites [48, 49, 61, 82]. En effet, la clairance virale (élimination de l'infection virale) des *HPV* est assez rapide et fréquente, en moyenne 70% des infections disparaissent en 12 mois et 90% en 24 mois [45, 80, 81]. L'équipe de Schlecht *et al.* [82] a évalué la durée moyenne d'évolution entre la découverte d'une lésion intra-épithéliale de bas grade et l'évolution vers une lésion de haut grade. Cette étude a suivi un total de 2 404 patientes sur une durée de 8 ans. La durée moyenne d'évolution d'une lésion de bas grade vers une lésion de haut grade est estimée à 85.7 mois [IC95%=80.8-90.6]. Cette moyenne descend à 73.3 mois en cas de patiente porteuse d'un *HPV* oncogène. Certaines lésions intra-épithéliales de haut grade peuvent régresser et même retrouver une cytologie cervicale normale. Le délai de cette régression est estimé à 11.6 mois [IC95%=5.7-17.5]. Gustafsson *et al.* [83] avait estimé à partir de modèles mathématiques que le temps moyen d'évolution entre une lésion intra-épithéliale de bas grade et la survenue d'un cancer invasif du col utérin était de 12 à 13 ans.

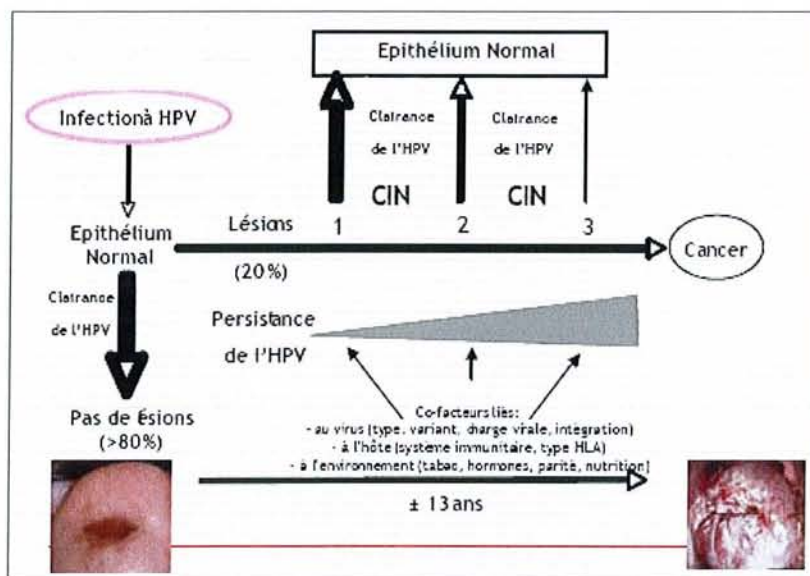
Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection ou sont des cofacteurs de la carcinogenèse (modérés en comparaison à l'infection persistante à HPV oncogène). Ils peuvent être classés en trois catégories (Figure 10) :

- Les facteurs environnementaux ou exogènes :

De nombreux facteurs exogènes ont été identifiés : l'utilisation au long cours (≥ 5 ans) de contraceptifs oraux, le tabagisme actif (> 15 cigarettes par jour) ou passif, l'existence d'autres IST, en particulier à *Herpes simplex* virus de type 2 ou à *Chlamydia trachomatis*, l'existence d'un déficit immunitaire acquis (infection à VIH, transplantation d'organes...) [31, 45, 47, 65, 71, 84, 85].

Récemment, des facteurs nutritionnels ont également été évoqués [86], mais le seul qui semble le plus probablement impliqué est une concentration plasmatique élevée en homocystéine (marqueur d'une carence en vitamines B6, B12 et en folates, en l'absence de tout déficit enzymatique) [65, 84]. En revanche, un régime riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le cancer du col utérin [65].

Figure 10 : Histoire naturelle du cancer du col utérin, d'après Monsenego *et al.* [48]



- Les cofacteurs viraux :

Les cofacteurs viraux sont en rapport avec l'infection à *HPV* : une infection par un *HPV* de génotype 16 voire 18 (les deux génotypes les plus virulents), une charge virale élevée (en particulier s'il s'agit du génotype 16), une infection par certains variants viraux à plus haut risque au sein d'un même génotype (exemple du *HPV* 16 E6-350G) [87, 88].

- Les facteurs endogènes (propres à l'individu) :

Les facteurs endogènes correspondent à certains facteurs génétiques en rapport notamment avec le groupe de gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain qui code pour les protéines présentatrices d'antigène de surface, le système *HLA*. Le statut hormonal de la femme (œstrogènes, parité élevée, statut ménopausique) est également impliqué, de même que les capacités de réponse immunitaire propres à l'individu (déficits immunitaires constitutionnels) [31, 45, 47, 65, 71, 84].

L'âge au premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, l'historique des IST et toute autre caractéristique de la vie sexuelle ne sont pas considérés comme des facteurs favorisant la persistance de l'infection *HPV* ou comme des cofacteurs de la carcinogenèse, mais plutôt comme des facteurs de risque d'infection par les *HPV*.

Enfin, il a été démontré récemment une forte corrélation entre le développement d'une *CIN* suite à la persistance d'une infection *HPV*, l'âge de la femme (> 35 ans) et le génotype viral (en particulier 16 et 18) [59, 89-95].

En conclusion, la responsabilité de certains papillomavirus humains dans la genèse et le développement du cancer du col de l'utérus semble maintenant bien établie. La présence d'un papillomavirus est une condition nécessaire mais non suffisante au développement du cancer invasif du col utérin. Il s'agit donc d'une des tumeurs solides dont l'origine viro-induite est prouvée, de même que le lymphome de Burkitt et le virus Ebstein Barr ou le carcinome hépato-cellulaire et l'hépatite B. Parallèlement, se sont développées les méthodes de diagnostic des *HPV*.

c) Prévalence de l'infection HPV en fonction de l'âge

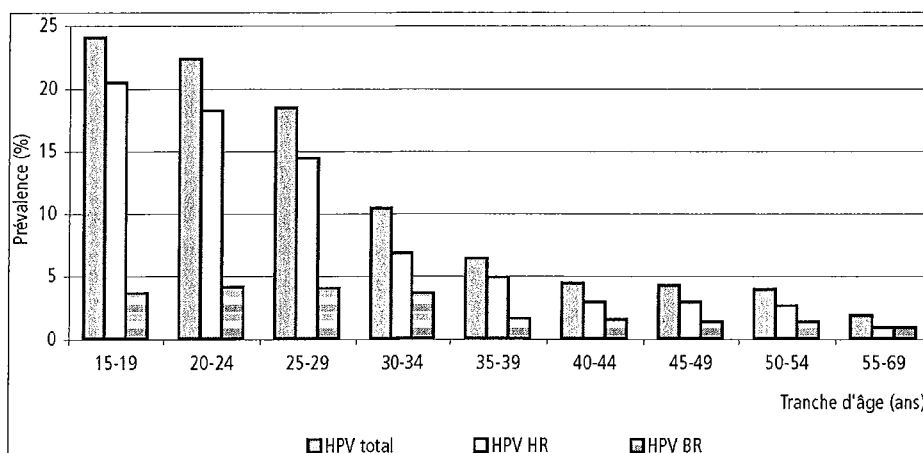
Les estimations actuelles montrent que 70 à 80% des patientes seront exposés au virus *HPV* au cours de leur vie. La prévalence de l'*HPV* oncogène en France est évaluée à 15% [96], mais ce chiffre est variable en fonction de la population choisie.

En effet, la prévalence de l'infection à *HPV* à haut risque oncogène est dépendante de l'âge : élevée avant 30 ans, elle diminue ensuite progressivement avec parfois un pic vers 45-49 ans [97-99] (Cas du Royaume-Uni : [Figure 11](#)). Toutefois, il existe des variations de la prévalence selon l'âge entre les pays [100] : En France le pic de prévalence serait à 20-24 ans (19.4%) [96], comme aux États-Unis [101, 102] et au Canada [103].

Ces statistiques de prévalence sont relativement stables dans ces différentes études réalisées dans des pays développés, par contre, les chiffres sont beaucoup plus importants dans les pays en voie de développement. Ainsi, Womack *et al.* [104] décrivaient au Zimbabwe des taux atteignant 42.7% dans la population.

La prévalence du portage *HPV* diminue ensuite progressivement au fur et à mesure du vieillissement de la population, jusqu'à parvenir à une phase de plateau à 35-40 ans. La prévalence des patientes porteuses d'un *HPV* oncogène au delà de 60 ans reste encore supérieure à 8% [96], tandis que d'autres estiment que la décroissance de la prévalence de l'*HPV* se ferait plus rapidement pour atteindre des taux variant entre 1.5% et 5.3% pour les populations de plus de 50 ans [105, 106].

Figure 11 : Prévalence de l'infection à *HPV* selon le risque oncogène (HR, BR) et l'âge de la femme au Royaume-Uni [98]



3. Facteurs de risque du cancer du col utérin

L'infection à *HPV* est une maladie sexuellement transmissible : les facteurs de risque sont donc en rapport avec le comportement sexuel (âge précoce au premier rapport, nombre élevé de partenaires, grossesses multiples, bas niveau socio-économique) [107]. Les *HPV* oncogènes les plus fréquents sont les types 16, 18, 31 et 33 [108].

De nombreux autres facteurs modifient également la fréquence du portage à *HPV*. Ainsi, le tabac, qui était connu depuis longtemps comme facteur de risque pour le cancer du col utérin, semble aussi avoir une influence sur la prévalence du portage *HPV* oncogène. Boulanger *et al.* [96] trouvent une différence fortement significative entre les fumeuses et les non fumeuses ($p < 0.00001$). L'activité sexuelle et le nombre de partenaires sexuels seraient également des facteurs de risque majeurs de portage *HPV* oncogène [59, 109]. L'âge du premier rapport n'aurait quant à lui pas d'impact sur la fréquence du portage de l'*HPV* oncogène [96]. Par conséquent, le tabagisme et l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ainsi que d'autres causes d'immunodépression sont aussi des facteurs de risque [110, 111].

L'adénocarcinome à cellules claires du col ne répond pas à la même carcinogenèse ; l'exposition *in utero* au Distilbène® en augmente la fréquence [112]. L'âge au moment du diagnostic est plus précoce (entre 10 et 30 ans, moyenne de 19 ans). Le Distilbène® ayant été retiré du marché en 1977 en France, les cancers lui étant imputables ne devraient bientôt plus exister.

Enfin, un lien entre contraception orale et cancer du col n'a pas pu être établi [113, 114] bien que, chez l'animal, le cancer du col puisse être induit par application d'hormones. Cependant, une étude récemment publiée suggère que le risque relatif de cancer invasif du col utérin est augmenté chez les patientes utilisatrices d'une contraception hormonale orale après une durée supérieure ou égale à 5 ans. Ce risque diminue avec le temps à l'arrêt de la contraception orale et redevient similaire à celui des non-utilisatrices, au bout de 10 années. Il existe aussi une légère augmentation du risque de cancer invasif du col chez les femmes utilisatrices de progestérone injectable, après une durée de 5 ans [115].

C. Anatomopathologie

La classification anatomo-pathologique des cancers primitifs invasifs du col utérin de référence est *l'International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O-3*, dont la dernière date de 2003 [116]. Elle distingue trois types de tumeurs épithéliales (Annexe 2) [116, 117] :

- les carcinomes épidermoïdes,
- les adénocarcinomes,
- les autres types histologiques de tumeurs épithéliales sont exceptionnels : carcinomes mixtes (adénosquameux...), tumeurs neuroendocrines...

Au sein de cette classification, il existe deux principaux types histologiques de cancer du col utérin : les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes :

- Les carcinomes épidermoïdes représentent 85 à 90% des cancers du col et se développent généralement sur une zone de métaplasie, à la jonction endocol-exocol. Ils comprennent les carcinomes épidermoïdes classiques (kératinisant et non kératinisant), les carcinomes basaloïdes (ou à cellules basales), verruqueux (ou condylomateux), papillaires, lympho-épithéliaux et à cellules transitionnelles.
- Les adénocarcinomes représentent 10 à 15% des carcinomes du col utérin mais leur incidence est en hausse, notamment chez les femmes jeunes. 15% des adénocarcinomes ont un développement intra cervical. Ils comprennent les adénocarcinomes simples (mucineux), endométrioïdes, à cellules claires, séreux et mésonéphroïdes.

D. Le dépistage du cancer du col de l'utérus en France

Le cancer du col de l'utérus est un bon candidat au dépistage, selon les critères définis par Wilson et Jungner en 1968 [118]. Il constitue notamment une menace évitable pour la santé publique. Comme nous l'avons vu son histoire naturelle de la maladie est bien connue et passe par plusieurs phases précancéreuses dépistables. De nos jours, il existe des tests de dépistage acceptables par la population et des tests de diagnostic ainsi que différentes stratégies de traitement disponibles.

Le test de dépistage de référence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus repose sur un examen cytologique : le FCU. La procédure décrite en 1943 par Papanicolaou consiste à prélever des cellules du col de l'utérus [119]. Le matériel prélevé est ensuite étalé et fixé sur une lame, dans le cas d'un frottis dit conventionnel ou mis en suspension dans un flacon contenant un milieu de conservation dans le cas d'un frottis en phase liquide (aussi appelé frottis en couche mince). Ces prélèvements sont ensuite interprétés dans une structure d'anatomo-cytopathologie, qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie cytologique éventuelle.

L'interprétation du FCU par les anatomo-cytopathologistes se base actuellement sur le système de Bethesda 2001 (Annexe 1) [54], le seul recommandé en France. Selon ce système, un compte-rendu de frottis doit comporter trois parties. La première partie témoigne du caractère interprétable du frottis. La seconde partie rapporte les éventuelles anomalies des cellules malpighiennes (par ordre de gravité croissante : *ASC-US*, *ASC-H*, *LSIL*, *HSIL*, évocateur de carcinome épidermoïde) et/ou glandulaires (*AGC*, évocateur d'*AIS*, évocateur d'adénocarcinome invasif). La troisième partie peut apporter des recommandations et des précisions.

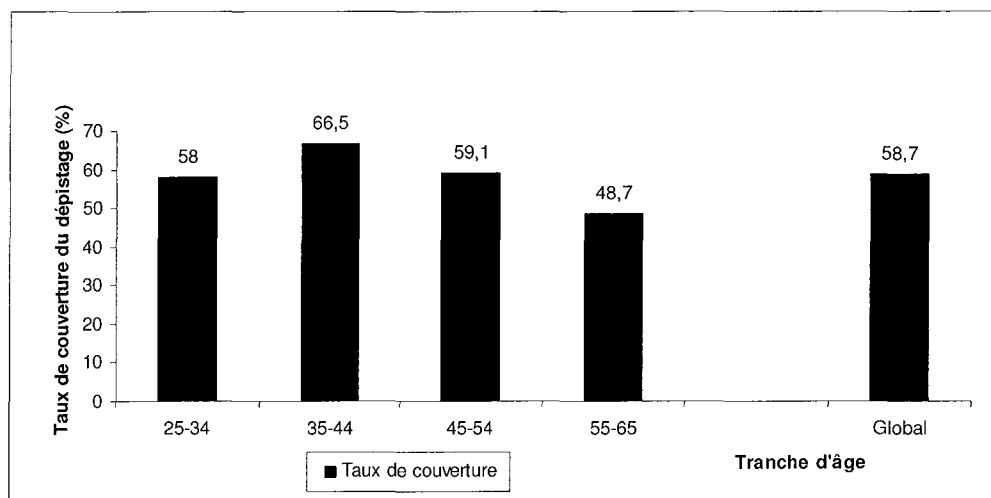
En France, il est recommandé aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un FCU tous les 3 ans après 2 premiers frottis normaux réalisés à un an d'intervalle. Ces recommandations s'appuient sur la conférence de consensus tenue à Lille en 1990 [13] et sur des publications successives de l'ANAES [17, 18]. Dans certaines situations épidémiologiques particulières à risque majoré de cancer du col de l'utérus, il est possible de commencer ce dépistage à partir de 20 ans.

En cas de frottis anormal (présence d'anomalies cytologiques), il est nécessaire de réaliser des tests diagnostiques : FCU de contrôle, test *HPV*, colposcopie avec biopsies dirigées, curetage de l'endocol, conisation diagnostique, biopsies. Les arbres décisionnels en fonction des anomalies cytologiques ont été publiés par l'ANAES en 2002 [17]. Ainsi, tout frottis anormal doit être suivi d'investigations diagnostiques en fonction du résultat de la cytologie.

1. Le dépistage individuel

Le dépistage individuel du cancer du col de l'utérus est une pratique bien développée en France. Le taux de couverture global est estimé à 58.7% sur la période 2003-2005 pour les femmes de 25 à 65 ans. Entre 25 et 54 ans, la couverture de dépistage est supérieure à 60% avec, chez celles de 35 à 44 ans, une couverture de 66.5%. La couverture chute en dessous de 50% après 55 ans (Figure 12).

Figure 12 : Taux de couverture du dépistage par FCU chez les femmes de 25 à 65 ans pour la période 2003-2005, d'après Epib pour les Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS)



Le taux de couverture de la population générale reste donc insuffisant : en France, une femme sur trois ne bénéficie pas du dépistage et 4 femmes sur 5 au-delà de l'âge de 60 ans [120]. Ainsi, la non-participation est le plus souvent observée dans les milieux défavorisés et chez les femmes de plus de 50 ans [121, 122], ce qui laisse supposer que le désintérêt progressif pour le traitement hormonal de la ménopause induise une moindre participation au dépistage après la ménopause.

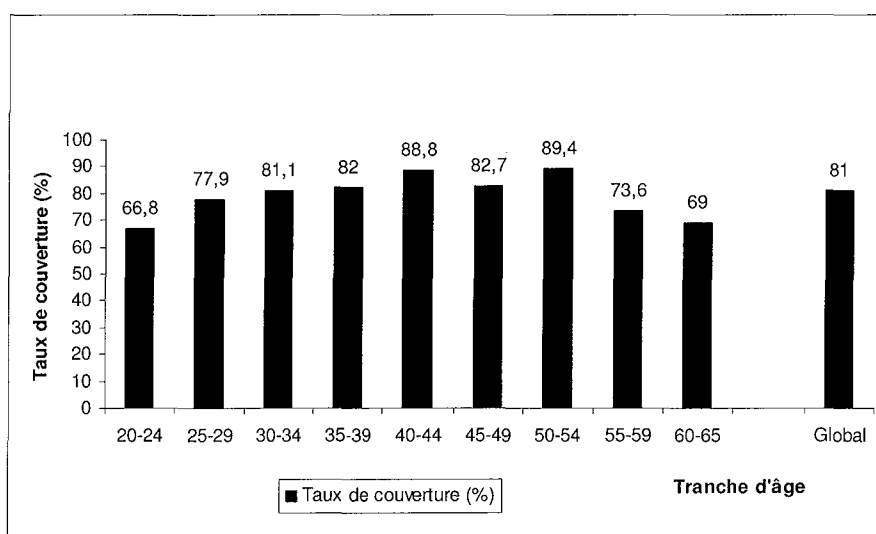
En revanche, la couverture déclarée par les femmes lors d'enquêtes en population générale permet d'avoir une estimation de la « fourchette » haute de la couverture. Les enquêtes déclaratives comportent deux biais conduisant à une surestimation de la couverture de dépistage des cancers :

- la non-réponse des personnes les plus précaires ou gravement malades [123],
- un biais de sur-déclaration des conduites de dépistage des personnes interrogées dans ces études [123-127].

Les enquêtes permettent le calcul de la couverture en fonction de critères sociodémographiques [128]. Le Baromètre cancer 2005 [127] est l'enquête en population générale la plus récente pour le calcul de la couverture déclarée sur trois ans de dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes de 25 à 65 ans.

Parmi les femmes de 25 à 65 ans interrogées dans le Baromètre cancer 2005 [127], 81% ont déclaré avoir eu un FCU au cours des trois dernières années. La proportion de femmes de cette tranche d'âge déclarant ne jamais avoir eu un frottis est de 5.8%. Le recours déclaré au FCU au cours des trois dernières années varie avec l'âge : il dépasse 80% entre 30 et 54 ans et est inférieur à 74% dans les autres tranches d'âge (Figure 13). Cette enquête a montré des disparités dans la pratique du dépistage du cancer du col de l'utérus selon l'âge et la catégorie socioprofessionnelle. Les femmes en activité professionnelle et dont l'âge est inférieur à 60 ans, dont le ménage a un revenu mensuel par unité de consommation supérieur à 1 500 euros, ayant un diplôme supérieur au baccalauréat déclarent effectuer plus souvent un FCU que les autres. Les femmes dépourvues de couverture médicale complémentaire déclarent moins fréquemment avoir pratiqué un FCU dans les trois ans. Il est à noter que les disparités sociales dans la pratique du FCU semblent moins marquées pour les femmes de plus de 50 ans.

Figure 13 : Couverture déclarée par FCU chez les femmes de 20 à 65 ans, d'après l'enquête Baromètre Cancer 2005 [127]



2. Le dépistage « organisé »

En France, depuis les années 90, cinq départements (Isère, Martinique, Bas-Rhin, Haut-Rhin et le Doubs) ont mis en place un dépistage dit « organisé » du cancer du col de l'utérus. Il s'agit d'initiatives locales. L'organisation comprend une structure de gestion chargée de la coordination au niveau local. Chaque structure de gestion a adopté une organisation différente (mode d'invitation, recueil des frottis, tranches d'âges...) étant donné qu'il n'y avait pas de cahier des charges national publié [129-131].

En 2008, seuls quatre départements continuent le dépistage « organisé » du cancer du col de l'utérus : l'Isère, l'Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin) et la Martinique. En effet, le Doubs a arrêté son programme fin 2004.

Une évaluation du dépistage « organisé » a été réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) qui a montré :

- une augmentation de la couverture globale nette chez les plus de 50 ans,
- une bonne qualité de prélèvement et de lecture des frottis,
- le poids important des lésions précancéreuses dans la pathologie cervicale,
- un contexte particulier de l'épidémiologie du cancer du col de l'utérus et des lésions cervicales précancéreuses en Martinique.

Au total, l'évaluation montre que les structures de gestion du dépistage du cancer du col de l'utérus ont un rôle majeur à jouer : d'une part, pour augmenter le taux de couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus et d'autre part, pour contribuer à la surveillance prospective de l'évolution des lésions précancéreuses et cancéreuses, en particulier dans le contexte de la mise sur le marché des vaccins dirigés contre les papillomavirus humains oncogènes.

E. La prévention du cancer du col utérin : la vaccination

Deux vaccins prophylactiques recombinants dirigés contre certains papillomavirus humains ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France :

- un vaccin recombinant quadrivalent dirigé contre les *HPV* de génotypes 6, 11, 16 et 18 (Gardasil[®], développé par le laboratoire Merck et commercialisé et distribué en Europe par le laboratoire Sanofi-Pasteur MSD),

- un vaccin recombinant bivalent dirigé contre les *HPV* de génotypes 16 et 18 (Cervarix[®], développé par le laboratoire Glaxo-Smith-Kline (GSK)).

Administrés à une population de jeunes filles naïves concernant l'infection à *HPV* et avec une couverture vaccinale de 100%, ils pourraient théoriquement prévenir un peu plus de 70 à 80% des cancers du col utérin, non évités actuellement par le dépistage par FCU (et plus de 90% des condylomes acuminés pour le Gardasil[®]). En revanche, dans la population « générale » qui inclut des sujets qui peuvent être déjà infectés par les génotypes contenus dans le vaccin lors de la 1^{ère} injection vaccinale, l'efficacité vaccinale est nettement moindre. D'après une étude préliminaire du laboratoire GSK, l'adjuvant original du vaccin, l'ASO4 (qui potentialiserait l'immunité humorale), favoriserait des réactions croisées avec d'autres génotypes oncogènes (notamment les *HPV* 31 et 45, génétiquement proches des types 16 et 18) [132-143], cependant, les données sur les indicateurs d'efficacité reconnus, les infections persistantes et les lésions ne sont pas disponibles actuellement. À ce jour la tolérance locale et générale de ces vaccins a été jugée satisfaisante.

Naturellement, ces vaccins présentent l'avantage d'éviter l'apparition de lésions précancéreuses et cancéreuses (prévention primaire) associées aux *HPV* de génotypes 16 et 18, tandis que le dépistage permet de détecter les lésions précancéreuses et cancéreuses existantes qui pourront faire l'objet d'un traitement (prévention secondaire) [144-147].

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent chez les jeunes filles de 14 ans avec un rattrapage possible chez celles de 15-23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.

Ces recommandations vaccinales se basent sur l'état des connaissances à la date des avis :

- Le Gardasil[®], commercialisé depuis le 23 novembre 2006, a été recommandé par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) en mars 2007 [145, 148-150] ;
- Le Cervarix[®] a reçu un avis du HCSP le 14 décembre 2007 [146, 151] et a été commercialisé le 17 mars 2008.

Les recommandations sont amenées à évoluer avec l'avancée des connaissances (notamment sur la durée de l'immunité, sur l'existence de protections croisées et sur des résultats d'essais chez des femmes d'autres tranches d'âge), la pharmacovigilance (vaccin administré seul ou en association avec d'autres vaccins), les résultats de la surveillance des lésions cervicales précancéreuses et cancéreuses et la surveillance de l'écologie des *HPV*.

F. L'approche diagnostique du cancer invasif

1. Circonstance de découverte

Il faudra souvent attendre l'apparition de certains symptômes servant d'alarme pour amener la consultation qui sera révélatrice.

a) Dépistage systématique

Grâce à la pratique du dépistage, on ne devrait découvrir le cancer qu'à un stade précoce asymptomatique, mais le cancer du col peut être évoqué devant des signes d'appel cliniques.

b) Les métrorragies provoquées

C'est le maître symptôme du cancer du col. Typiquement, c'est une perte de sang rouge, en dehors des règles, pas très abondante, isolée et dont le caractère essentiel, presque pathognomonique, est d'être provoquée. Elles surviennent à la suite d'un traumatisme ayant en général pour origine un rapport sexuel (post-coïtal), mais peuvent aussi être provoquées par la canule d'une injection vaginale, par une toilette intime, la pose d'un préservatif féminin... La corrélation entre traumatisme et hémorragie est parfois moins évidente, notamment en l'absence de rapports sexuels, et la confusion est fréquente avec les hémorragies fonctionnelles de la période d'ovulation et les métrorragies de la pré-ménopause qui, en raison de leur banalité, ne provoquent pas toujours l'inquiétude de la patiente et parfois, ce qui est plus grave, celle du médecin qui néglige de rechercher le résultat du dernier frottis de contrôle. La perte sanguine peut être brutale et considérable si l'ulcération néoplasique a érodé un vaisseau cervical. Elle aura alors le mérite de provoquer la consultation médicale et les investigations nécessaires qui s'ensuivront.

Ainsi, toute métrorragie provoquée devra être explorée par un examen au spéculum, un frottis et éventuellement une colposcopie avec biopsies.

c) Les leucorrhées

Constituant le deuxième symptôme capital du cancer du col, elles peuvent être associées à des métrorragies ou se présenter isolées. Elles inquiètent davantage les femmes en période d'activité génitale que celles plus âgées. Ces leucorrhées, jaunâtres ou brunâtres si elles sont imprégnées de sang, parfois nauséabondes (révèlent en général une tumeur nécrotique) doivent conduire le médecin à l'examen au spéculum qu'il complètera par un frottis et éventuellement des biopsies.

d) Autres signes cliniques

Dans les formes avancées, il peut s'agir de douleurs pelviennes, fessières ou lombosacrées par atteinte de la chaîne nerveuse lombosacrée.

Il peut s'agir de troubles urinaires (cystite, hématurie, pollakiurie) et/ou rectaux (ténésme, épreintes, faux besoins).

Un saignement chronique peut être à l'origine d'anémie, fatigue et perte de poids.

2. L'examen clinique

Les facteurs de risque sont recherchés à l'interrogatoire ; la date et le résultat du dernier FCU sont à faire préciser.

La palpation abdominale vérifie l'absence d'ascite et de masse abdominale. La palpation des aires ganglionnaires (Troisier, ganglions inguinaux) recherche des adénopathies.

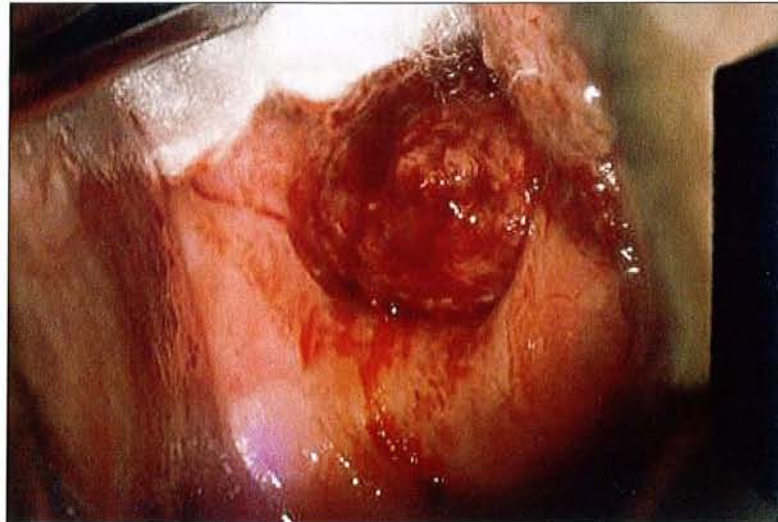
L'examen général évalue l'état général de la patiente (Score ASA, de Charlson...).

a) L'examen au spéculum

Il fait partie de l'examen gynécologique. On retrouve une lésion bourgeonnante ou ulcéreuse développée à partir du massif cervical mais plus ou moins étendue, saignant au contact. La taille de la lésion est mesurée (Figure 14). À un stade précoce, on pourra observer un aspect de « cervicite » simple. La recherche d'un cancer endo-cervical sera faite par la pratique systématique d'un frottis de l'endocol. L'épaississement profond du col amenant la rétraction d'une lèvre pourra également le faire soupçonner. Au terme de ces examens, le

cancer est soit indubitablement localisé et la biopsie s'ensuivra, soit seulement suspecté et les examens para-cliniques devront être entrepris pour diriger le prélèvement histologique.

Figure 14 : cancer invasif du col utérin, vu en colposcopie, d'après l'atlas de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale



b) Les touchers pelviens

Le toucher vaginal et le toucher rectal permettent d'évaluer l'extension locale :

- Le toucher vaginal apprécie le volume, la mobilité et la régularité de la surface du col, la souplesse des culs de sac vaginaux et recherche un envahissement du vagin, des paramètres...
- Le toucher rectal apprécie la présence d'une infiltration des paramètres.
- Le toucher combiné permet d'évaluer l'extension latérale le long des ligaments utéro-sacrés.

L'hémorragie constatée sur le doigtier et la dureté du col font suspecter une lésion cervicale. Au terme de l'examen clinique, un schéma de la lésion est établi.

Parfois, la douleur impose un examen sous Anesthésie Générale (AG).

3. Le diagnostic cytologique et histologique

Le FCU est actuellement l'outil diagnostique le plus efficace de nos jours pour dépister les cancers du col infra-clinique et les lésions précancéreuses. Pour être interprétable, il ne doit pas être réalisé à moins de 48 heures d'un rapport sexuel, ni en période menstruelle, en l'absence de métrorragies et doit être contrôlé après traitement d'une éventuelle infection cervico-vaginale. Le climat hormonal (phase du cycle, contraception orale, traitement hormonal substitutif) doit être précisé lors de la demande d'analyse anatomo-pathologique, de même que les éventuels antécédents de dysplasie ou de conisation. Les cellules endocervicales doivent être représentées dans le recueil effectué.

En cas d'anomalie au frottis (dysplasies), un examen sous colposcopie, complété par des biopsies des zones suspectes, doit être réalisé. La jonction endo-cervicale doit être vue de manière satisfaisante. L'ANAES a édité un dossier de recommandations [17, 18]. Le diagnostic histologique d'une lésion macroscopique s'obtient par des biopsies dirigées du col, voire du vagin emportant suffisamment de matériel en profondeur. La demande d'analyse anatomo-pathologique doit faire figurer un schéma lésionnel et les antécédents de la patiente. Il arrive parfois que le frottis et la colposcopie soient mis en échec devant un cancer du col à développement endo-cervical ; le diagnostic est alors fait lors d'une hystéroscopie complétée par des biopsies dirigées et étagées.

Dans les formes précoces (*HSIL* ou carcinome *in situ*), une conisation est recommandée pour la caractérisation histologique précise et complète, les mensurations de la lésion et la recherche d'embols lymphatiques.

4. L'évaluation pré-thérapeutique

Les examens complémentaires ont pour objectif d'établir le bilan pré-thérapeutique. En effet, ils permettent d'apprécier le volume tumoral, l'extension au-delà du col, l'extension ganglionnaire et l'extension à distance.

a) L'IRM

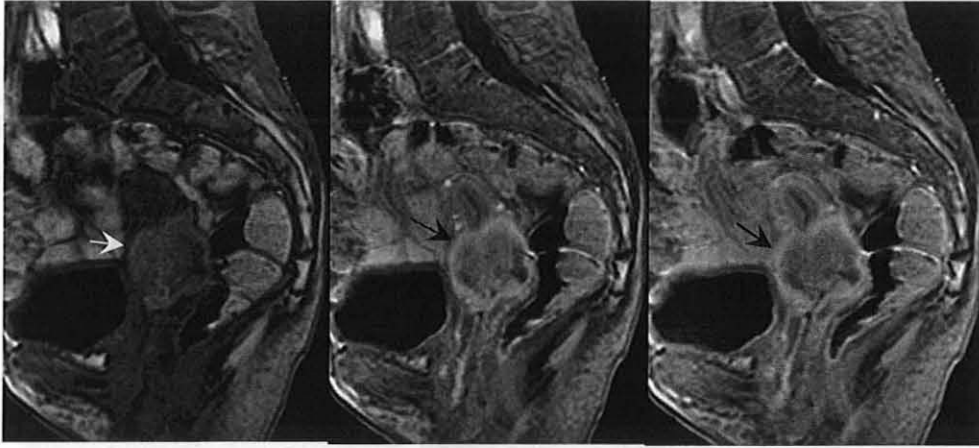
L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est l'examen de référence.

Il permet de préciser les critères suivants :

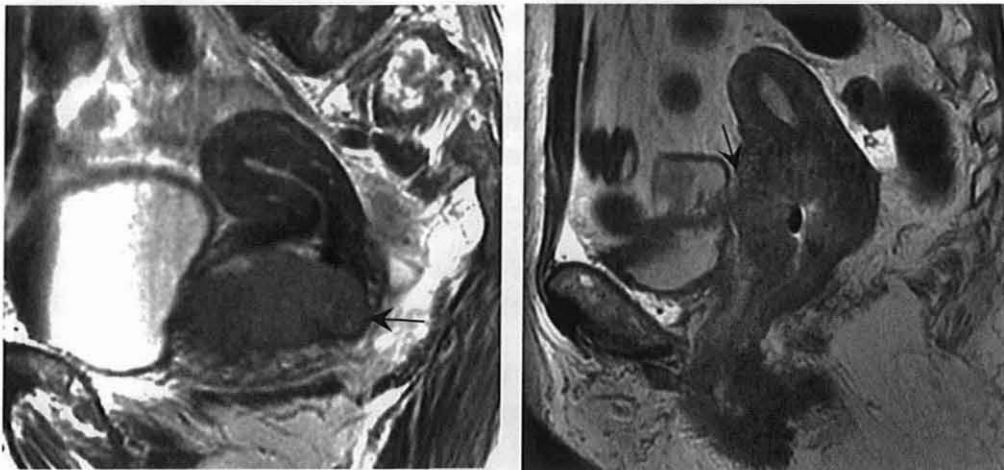
- Mesure de la taille du col (Figure 15),

Figure 15 : Clichés d'IRM pelvienne permettant d'apprécier le volume tumoral

Séquences sagittales T₁ Fat Sat sans injection de Gadolinium pour le cliché de gauche puis après injection de Gadolinium pour les 2 clichés de droite



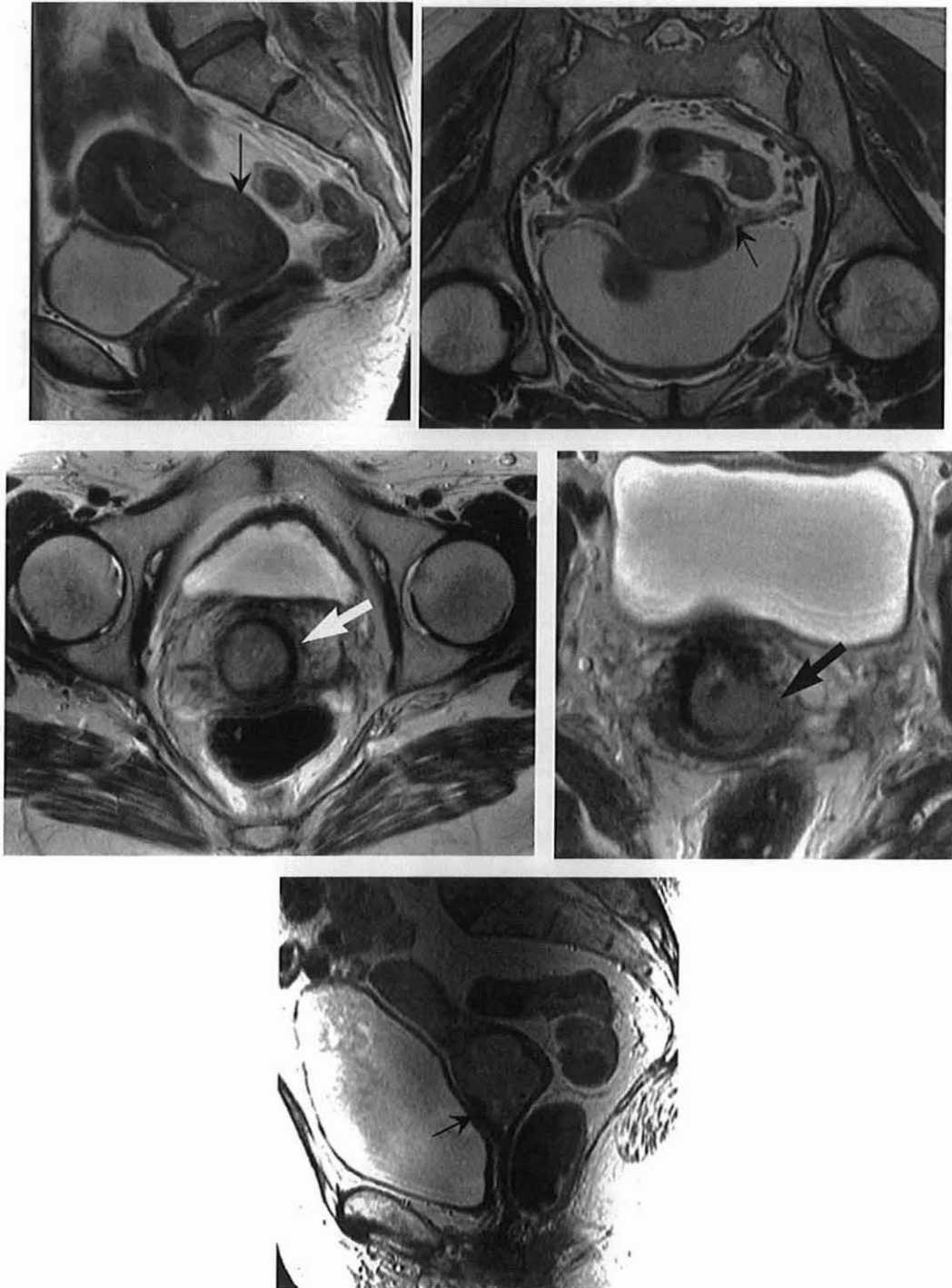
Séquences sagittales T₂



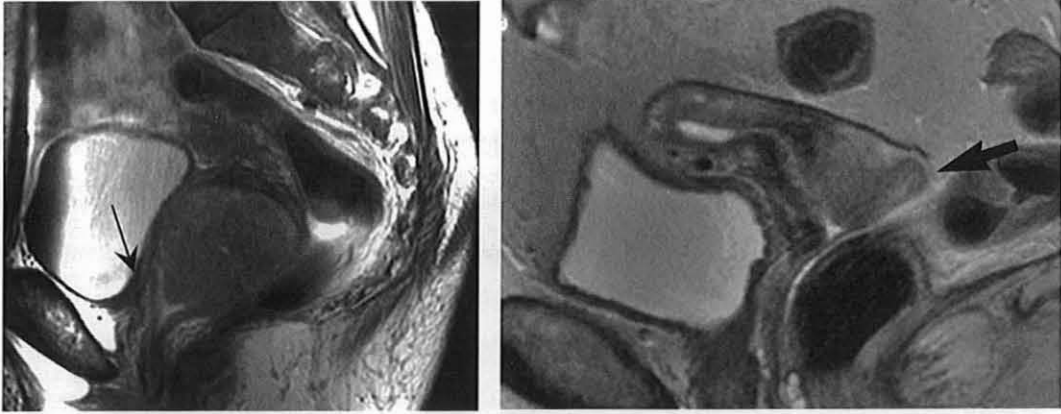
- Évaluation de l'extension loco-régionale tumorale : l'envahissement du corps utérin, des paramètres et l'extension aux cloisons recto-vaginale et vésico-vaginale (Figure 16),

Figure 16 : Clichés d'IRM pelvienne permettant d'évaluer l'extension tumorale

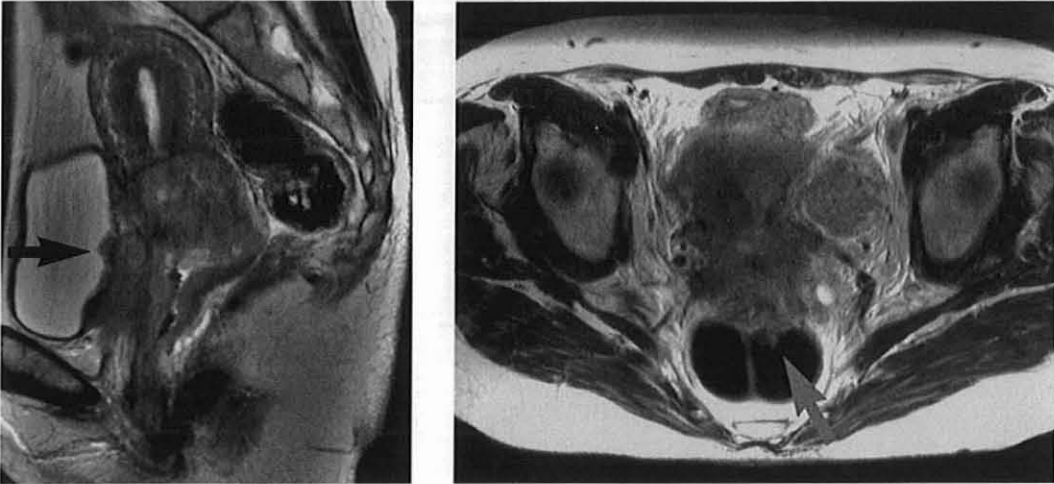
Extension aux paramètres (séquences sagittale, coronale, axiale, axiale et sagittale T₂)



Extension au vagin (séquences sagittales T₂)



Extension vésicale et rectale (séquences sagittale et axiale T₂)



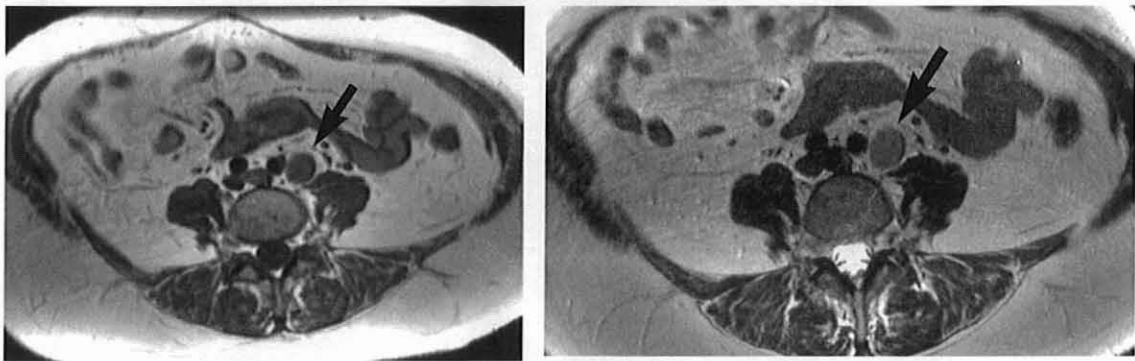
Extension à la paroi (séquence axiale en T₁ Fat Sat avec injection de Gadolinium)



- Recherche d'un envahissement ganglionnaire (atteinte pelvienne, iliaque commune, aortique) (Figure 17)

Figure 17 : Clichés d'IRM pelvienne montrant un envahissement ganglionnaire

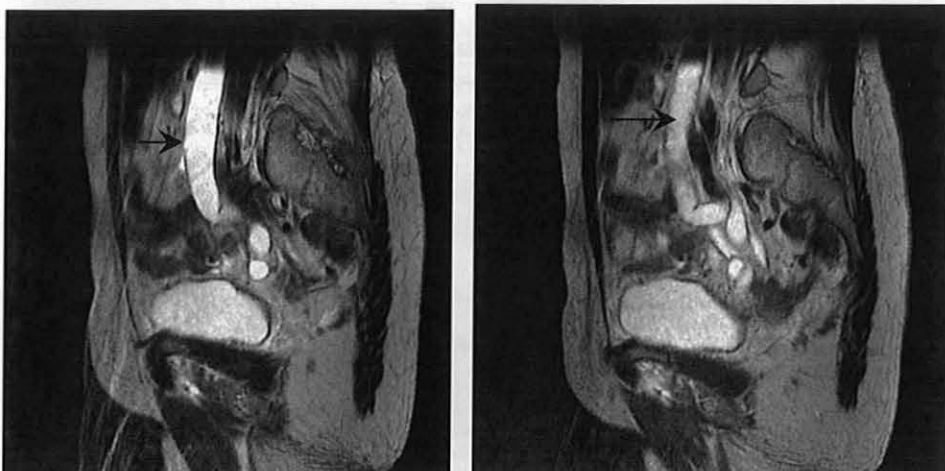
Séquences axiales en T₁ sur le cliché de gauche et T₂ sur le cliché de droite



- Recherche d'un retentissement rénal (dilatation pyélo-urétérale) (Figure 18).

Figure 18 : Clichés d'IRM pelvienne montrant une urétéro-hydronéphrose

Séquences sagittales en T₂



Avec une sensibilité de 60%, l'IRM est peu performante pour l'analyse des ganglions, le scanner a une performance un peu meilleure.

La visualisation de l'appareil urinaire peut être réalisée par des clichés d'urographie post-scanner, une échographie rénale et vésicale, une tomодensitométrie ou une IRM [152].

Une étude complémentaire du foie recherche une ou plusieurs métastases éventuelles.

b) La tomодensitométrie (TDM)

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien peut être proposé en option, après l'IRM abdomino-pelvienne. Il aura trois objectifs principaux :

- l'évaluation des nœuds lymphatiques,
- l'étude des voies urinaires,
- l'exploration abdominale et hépatique,
- l'exploration thoracique.

c) Place de la Tomographie par Émissions de Positons avec FluoroDéoxyGlucose (TEP-FDG)

(1) Bilan d'extension

La TEP-FDG peut être proposée pour améliorer le bilan de l'extension ganglionnaire des cancers du col de l'utérus, à partir des stades IB1. Il s'agit d'un niveau de preuve B2 (Annexe 3). Elle permet en effet le bilan d'extension ganglionnaire pelvien et lombo-aortique et la recherche des métastases viscérales. Le facteur limitant est représenté par le seuil de détection [153-155].

(2) Évaluation des traitements

L'évaluation de la maladie résiduelle en fin de traitement et la détection des récives sont pour l'instant des indications à confirmer dans le cadre de protocoles évalués (niveau de preuve C) [153-155].

(3) Diagnostic et bilan de la récurrence

L'examen de la TEP-FDG peut être utilisé en cas de récurrence suspectée du cancer du col utérin, notamment pour décider de la stratégie thérapeutique (niveau de preuve B2) ou dans le cadre de protocoles cliniques prospectifs (niveau de preuve C) [153-155].

d) Les autres examens

La cystoscopie et la rectoscopie ne sont réalisées que sur signes d'appel : dans les stades avancés, elles permettent des biopsies de la muqueuse vésicale ou rectale nécessaires pour l'établissement des stades IVA ou IVB et l'indication thérapeutique.

La radiographie pulmonaire est systématique à la recherche de métastases pulmonaires, partir des stades IB1 et souvent remplacée par le scanner thoraco-abdomino-pelvien.

Des examens biologiques peuvent être réalisés :

- Le bilan biologique pré-opératoire (hématologique, hépatique et rénal),
- Les marqueurs tumoraux sont peu utilisés :
 - o le marqueur « *Squamous Cell Carcinoma antigen* » (SCC) est positif dans 30 à 100% des cas des carcinomes épidermoïdes invasifs du col utérin et permettra, quand il est positif, un suivi biologique de l'évolution de la tumeur.
 - o Le marqueur CA 125 est pratiqué dans le cas des adénocarcinomes.

Il n'y a pas d'indication pour la réalisation d'un typage *HPV* en pratique courante.

5. Stadification du cancer du col

Les classifications présentées (*TNM* et *FIGO*) ne concernent que les carcinomes du col de l'utérus. La classification la plus utilisée est celle de la *FIGO*.

Ces classifications ont une valeur pronostique et orientent les choix thérapeutiques.

a) La classification *TNM*, de l'American Joint Committee on Cancer, 2002 [156]

La lettre « *T* » (*Tumor*) suivie d'un chiffre allant de 0 à 4 décrit la taille de la tumeur et son extension au vagin.

La lettre « *N* » (*Node*) suivie d'un 0 ou d'un 1 indique si le cancer s'est étendu aux ganglions lymphatiques régionaux (para-cervicaux, iliaques externes, paramétriaux, hypogastriques, iliaques primitifs, pré-sacrés et latéro-sacrés).

La lettre « *M* » (*Metastasis*) suivie d'un 0 ou d'un 1 indique si le cancer s'est étendu ou non à des organes distants ou aux ganglions lymphatiques qui ne sont pas près du col de l'utérus (à partir des ganglions lombo-aortiques).

Ce système *TNM* (Annexe 4) pour les cancers du col de l'utérus se subdivise en deux :

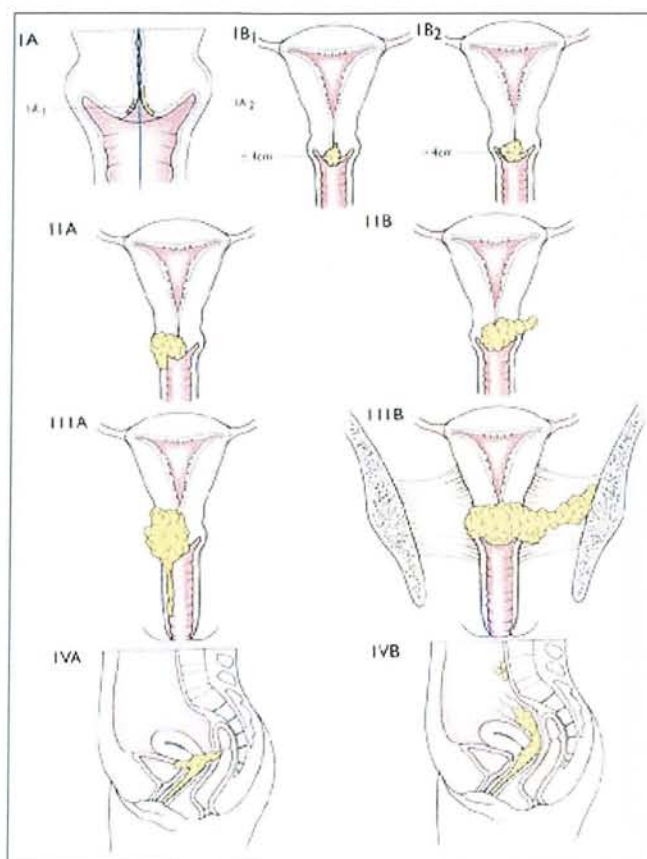
- Le stade clinique pré-thérapeutique désigné par « *cTNM* » (aspect à l'examen clinique),
- Le stade anatomo-pathologique et post-chirurgical désigné par « *pTNM* ».

b) La classification de la Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens (FIGO) [157, 158]

Elle comporte 4 stades principaux développés à partir du système *TNM*. Cette classification est la plus utilisée. Il s'agit d'une classification clinique qui inclut l'examen histologique de l'amputation ou la conisation du col (Figure 19, Annexe 5 et Annexe 6).

On distingue les formes limitées (IA, IB, IIA) des formes avancées (IIB, III, IV).

Figure 19 : schéma des stades FIGO du cancer du col utérin [157, 158] (d'après FIGO *annual report* 2001)



G. Prise en charge thérapeutique des cancers du col utérin

1. L'évaluation globale de la patiente

L'état général de la patiente sera apprécié par des scores de comorbidités (ASA, Karnofski, Charlson [159]...)

2. Traitements des cancers invasifs du col utérin [160, 161]

Le traitement des cancers invasifs du col utérin dépend de l'âge des patientes, du stade tumoral, de la taille tumorale, de la présence ou non d'embolies lymphatiques, du statut ganglionnaire et enfin de l'état général des patientes.

L'extension de la chirurgie est fonction du stade initial, de la séquence thérapeutique et de l'étendue des lésions résiduelles en cas de traitement initial par radiothérapie.

Certaines équipes proposent la réalisation d'une stadification pré-thérapeutique par curage pelvien et lombo-aortique par cœlioscopie. Les modalités thérapeutiques sont alors adaptées à l'extension ganglionnaire de la maladie.

Dans une première partie, le référentiel de traitement des cancers du col utérin, selon la Société Française d'Oncologie Gynécologique [160] sera détaillé. Cependant, certains le discutent. Dans une seconde partie, sera décrit le référentiel « *Oncolor* » [161] basé sur les « Standards, Options et Recommandations » (SOR) établis en partenariat avec la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), les Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer (CRLCC) et des partenaires des secteurs public (CHU, CHG), privé et certaines sociétés savantes.

Les différentes stratégies thérapeutiques présentées ci-dessous s'appuient sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles et le jugement argumenté des experts au sein d'un groupe de travail pluridisciplinaire, particulièrement pour les recommandations du réseau *Oncolor*. L'existence de plusieurs référentiels témoigne d'argumentaires différents fondant les choix thérapeutiques.

a) Le référentiel thérapeutique, selon la Société Française d'Oncologie Gynécologique [160]

(1) Stades IA2-IB1, sans atteinte ganglionnaire à l'imagerie

La prise en charge dépend du statut ganglionnaire. Certains protocoles proposent une lymphadénectomie pelvienne diagnostique laparoscopique dans un 1^{er} temps :

- Si pN0 : il existe deux options en fonction de la taille de la lésion ($<$ ou \geq 2 cm) et de la présence d'embols lymphatiques :
 - o Si la lésion cervicale est $<$ à 2 cm et qu'il n'existe pas d'embols lymphatiques, certaines équipes proposent en fonction de l'âge de la patiente ($<$ 40 ans) et de

son désir de grossesse, soit un traitement chirurgical conservateur par une trachélectomie élargie, soit un traitement chirurgical radical par une colpo-hystérectomie élargie avec une lymphadénectomie pelvienne si celle-ci n'avait pas été réalisée.

- Si la lésion cervicale est ≥ 2 cm ou qu'il existe des embols lymphatiques, le traitement est le plus souvent une curiethérapie utéro-vaginale première, suivie d'une colpo-hystérectomie élargie avec une lymphadénectomie pelvienne si celle-ci n'avait pas été réalisée.
- Si pN1 : en cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne, certaines équipes étendent la lymphadénectomie à l'étage lombo-aortique (25% de risque de localisations à ce niveau en cas de N+ pelvien). La chirurgie au niveau de l'utérus (hystérectomie élargie) est discutée. Le traitement de référence est la radiothérapie externe (45 Gy) associée à une chimiothérapie concomitante (Cisplatine® 40 mg/m²/semaine) suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale de complément. Cette radiothérapie sera pelvienne (en l'absence d'envahissement des ganglions lombo-aortiques). En cas de N+ en lombo-aortique, le traitement sera discuté au cas par cas.

(2) Stades IA2-IB1, N+ à l'imagerie

L'atteinte ganglionnaire doit être prouvée par cytologie ou histologie. Le traitement de référence est la radiothérapie externe (45 Gy) associée à une chimiothérapie concomitante (Cisplatine® 40 mg/m²/semaine) suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale de complément. Cette radiothérapie sera pelvienne (en l'absence d'envahissement des ganglions lombo-aortiques). En cas de N+ en lombo-aortique, le traitement sera discuté au cas par cas.

(3) Stade IB2, II, III et IVA

Le traitement standard est la radiothérapie externe (45 Gy) associée à une chimiothérapie concomitante (Cisplatine® 40 mg/m²/semaine), suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale de complément (éventuellement associée à une chimiothérapie concomitante à la curiethérapie). Cette radiothérapie sera pelvienne (en cas d'absence d'envahissement des ganglions lombo-aortiques). Certaines équipes réalisent un surdosage latéro-pelvien chez les patientes ayant une atteinte paramétriale et/ou ganglionnaire pelvienne (importance de l'imagerie initiale).

Le statut ganglionnaire lombo-aortique pourra être déterminé grâce à l'imagerie initiale (IRM/TDM ou PET-scan), complétée selon les équipes par une lymphadénectomie lombo-aortique qui peut être réalisée initialement ou en clôture. En cas de N+ en lombo-aortique, le traitement sera discuté au cas par cas et dépendra du type de chirurgie (lymphadénectomie lombo-aortique complète) et de sa voie d'abord (laparotomie ou laparoscopie, voie trans-ou rétro-péritonéale). En cas de N+ en lombo-aortique diagnostiqué lors de l'imagerie initiale (IRM ou TDM), la plupart des équipes sursoient à la lymphadénectomie et les champs d'irradiation de la radio-chimiothérapie pourront être étendus en lombo-aortique (selon l'état général de la patiente).

La place et les modalités de la chirurgie pelvienne de complément après radio-chimiothérapie sont discutées en fonction de la réponse au traitement (déterminée grâce à un examen clinique et une IRM) et aussi du protocole adapté par les équipes :

- en cas de persistance d'un reliquat tumoral à la fin de la radio-chimiothérapie, la chirurgie est souvent réalisée bien que son intérêt ne soit pas démontré ;
- si la réponse est à priori complète, la place de la chirurgie de complément est en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai prospectif randomisé.

(4) Stades IVB ou carcinose péritonéale

Le traitement proposé est une chimiothérapie et/ou radiothérapie palliative, associée à des traitements symptomatiques.

b) Le référentiel thérapeutique, selon *Oncolor* [161]

(1) Cancers strictement limités au col

Lorsque les lésions situées sur le col sont infra-cliniques (Stade IA), le diagnostic et la prise en charge thérapeutique reposent sur l'examen histologique de la pièce de conisation :

- Stade IA1 : un traitement chirurgical par une hystérectomie totale de type Piver I (Annexe 7 : Classification de Piver [162]) +/- annexectomie bilatérale selon l'âge de la patiente est proposé. Une conisation seule pourra être suggérée en option thérapeutique, si les berges de la pièce d'exérèse sont saines avec des marges ≥ 5 mm et qu'il n'existe pas d'embols lymphatiques.

- Stade IA2 : il existe deux options en fonction de l'opérabilité de la patiente :
 - Pour les patientes médicalement opérables : une colpo-hystérectomie totale élargie avec annexectomie de type Pyver II, associée à une lymphadénectomie pelvienne sont réalisées.
 - Pour les patientes médicalement inopérables : une curiethérapie et une radiothérapie externe sont proposées.

Pour les lésions cancéreuses macroscopiques du col utérin, le traitement institué dépend du volume tumoral (\leq ou $>$ 4 cm) et donc du stade FIGO :

- Stade IB1 (Tumeur de taille \leq 4 cm) : il existe deux options en fonction de l'opérabilité de la patiente :
 - Pour les patientes médicalement opérables : une curiethérapie utéro-vaginale première, suivie 6 semaines plus tard d'une colpo-hystérectomie totale élargie avec annexectomie de type Pyver II ou III, associée à une lymphadénectomie pelvienne sont proposées. Si la lymphadénectomie pelvienne est positive, un traitement complémentaire par radiothérapie externe pelvienne +/- lombo-aortique (en fonction du statut ganglionnaire), associée à une chimiothérapie concomitante est proposé. Si la lymphadénectomie pelvienne est négative ou si le curage pelvien est non contributif ou non réalisé, un traitement complémentaire par radiothérapie externe pelvienne est proposé.
 - Pour les patientes médicalement inopérables : une curiethérapie utéro-vaginale, suivie d'une radiothérapie externe (50 Gy) sur les aires ganglionnaires iliaques sont instituées.
- Stade IB2 (Tumeur de taille $>$ 4 cm) : il existe deux options en fonction de l'opérabilité de la patiente :
 - Pour les patientes médicalement opérables : une radiothérapie externe de 40 Gy sur la tumeur, 46 Gy sur les aires ganglionnaires iliaques, associée à une chimiothérapie concomitante sont réalisées. Ensuite, une curiethérapie utéro-vaginale est proposée, suivie d'un traitement chirurgical par colpo-hystérectomie totale élargie avec annexectomie bilatérale de type Pyver III et lymphadénectomie pelvienne +/- lombo-aortique (si N+ pelvien).

- Pour les patientes médicalement inopérables : une radiothérapie externe de 40 Gy sur la tumeur, 50 Gy sur les aires ganglionnaires iliaques, associée à une chimiothérapie concomitante, suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale sont instituées.

(2) Cancers dépassant le col utérin

- Stade IIA limité au 1/3 supérieur du vagin : le traitement consiste en une radiothérapie externe pelvienne (40 Gy sur la tumeur, 50 Gy sur les aires ganglionnaires iliaques), associée à une chimiothérapie concomitante, suivi d'une curiethérapie utéro-vaginale, puis d'un traitement chirurgical par colpo-hystérectomie totale élargie avec annexectomie bilatérale de type Piver III et lymphadénectomie pelvienne +/- lombo-aortique.
- Stade IIA avec une extension vaginale au-delà du 1/3 supérieur du vagin, IIB et III : le traitement consiste en une radiothérapie externe pelvienne (jusqu'à la limite inférieure du vagin en cas d'atteinte vaginale, 40 Gy sur la tumeur, 50 Gy sur les aires ganglionnaires iliaques), associée à une chimiothérapie concomitante, puis éventuel complément d'irradiation sur les adénopathies présentes à l'imagerie, suivi d'une curiethérapie utéro-vaginale +/- interstitielle s'il existe une extension vaginale volumineuse ou une atteinte paramétriale.
- Stade IVA :
 - En l'absence de métastase ganglionnaire pelvienne et d'envahissement des paramètres, le traitement consiste en une radiothérapie externe pelvienne, associée à une chimiothérapie concomitante puis un traitement chirurgical par une exentération pelvienne.
 - En cas d'atteinte ganglionnaire (N+) ou d'envahissements des paramètres : le traitement proposé est une radiothérapie externe, associée à une chimiothérapie concomitante et des traitements symptomatiques non spécifiques.
- Stade IVB : le traitement proposé est une radiothérapie externe, associée +/- à une chimiothérapie et des traitements symptomatiques non spécifiques ou des soins palliatifs.

(3) Cas particulier

Pour des patientes ayant une tumeur de stade très précoce (IA1 ou IA2) et ayant encore un désir de grossesse, un curage per-cœlioscopique premier suivi d'une tachélectomie élargie s'il n'existe pas d'atteinte ganglionnaire (pN0) peut être proposé.

La conservation ovarienne est possible pour les stades \leq IB1. Elle nécessite une transposition ovarienne si une curiethérapie utéro-vaginale pré-opératoire est prévue. Elle s'envisage jusqu'à l'âge de 40 ans ; au-delà les risques de non fonctionnement après transposition ovarienne sont importants.

3. Surveillance après traitement d'un cancer du col utérin

Les récurrences surviennent le plus souvent dans les deux ans mais 10% surviennent après un délai de 5 ans.

a) Rythme de surveillance

Il est de tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois les 3 années suivantes, puis 1 fois par an.

b) Modalités de surveillance

La surveillance consiste en un interrogatoire et des examens cliniques, gynécologique et général. La réalisation systématique d'examens radiologiques n'est pas un standard ; les examens complémentaires seront utilisés uniquement en cas de symptôme et en fonction des signes d'appel cliniques (imagerie, biopsie).

Le dosage du marqueur tumoral *SCC* peut être utilisé dans le suivi post-thérapeutique en cas d'élévation initiale uniquement dans les carcinomes épidermoïdes.

En cas de trachélectomie élargie chez une femme jeune, il est recommandé de réaliser un frottis du dôme vaginal au moins une fois par an. L'IRM peut être réalisée en option.

Les frottis ont une valeur très limitée après radio-curiethérapie (diagnostic différentiel difficile entre cellules dystrophiques et cellules tumorales). Il est préférable de réaliser d'emblée des biopsies en cas de lésion suspecte.

L'hormonothérapie substitutive de la ménopause n'est pas contre-indiquée.

H. Les facteurs pronostiques du col utérin [163, 164]

L'identification de facteurs pronostiques permet de mieux comprendre l'évolution de la maladie et fournit des éléments importants d'aide à la décision.

La validation d'un facteur pronostique pour son utilisation en pratique clinique nécessite :

- que la ou les technique(s) puisse(nt) satisfaire aux critères habituels de contrôle de qualité ;
- que la valeur pronostique du facteur soit confirmée en analyse multivariée ; la valeur pronostique doit être indépendante des facteurs déjà identifiés ;
- que la valeur pronostique soit cliniquement importante (impact sur la décision thérapeutique).

L'hétérogénéité des résultats pour certains des facteurs étudiés est liée à la variation des populations de malades et des traitements étudiés, aux facteurs analysés (toutes les études n'analysent pas les mêmes variables) ainsi qu'aux méthodes utilisées [163].

1. Les facteurs pronostiques reconnus

a) Le stade de la FIGO

Le stade de la FIGO est le facteur pronostique indépendant le plus important corrélé au contrôle pelvien, à la survie et à l'évolution métastatique de la maladie [165-170].

Il existe une corrélation entre le stade de la FIGO, le risque d'échec pelvien, l'apparition de métastases à distance et le taux de survie : selon des données de la littérature, les taux de survie à 5 ans (patientes traitées essentiellement par radiothérapie exclusive) sont :

- autour de 85% pour les stades IB avec des échecs pelviens chez environ 10% des patientes [169, 171, 172] ;
- de 70 à 85% pour les stades IIA, les échecs pelviens allant de 8 à 20% [169, 171] ;
- de 60 à 65% pour les stades IIB [169] ; certains décrivent un taux autour de 75% et 76% [171, 173] avec des échecs pelviens de 20 à 30% ;

- inférieurs ou égaux à 50% pour les stades IIIB. Les données de la littérature décrivent des taux de survie très variables, de 25 à 52% avec des échecs pelviens dans environ 40% des cas [169]. Selon les données de la *Pattern of Care Study*, les plus grandes institutions obtenaient déjà 51% de survie à 5 ans en 1978 [168] ;
- de 0 à 20% pour les stades IVA avec des échecs pelviens chez plus de 75% des patientes [169, 172].

Enfin, le risque de métastases à distance augmente aussi avec le stade, respectivement de 16%, 26%, 39% et 75% pour les stades I, II, III et IV (probabilité actuarielle à 10 ans) [174].

Cependant, plusieurs auteurs rapportent que pour les stades IB et II, le volume tumoral ainsi que l'envahissement ganglionnaire ont plus d'incidence pronostique que le stade de la FIGO. En effet, dans l'étude de Trattner *et al.*, les lésions IB2 ont un volume plus important et un pronostique plus défavorable que les lésions IIA [175]. Burghardt *et al.* observent que les cancers IB et IIB ont un taux de survie statistiquement non différent (respectivement 82.2% et 76.9%) [176].

b) Le volume tumoral

Le volume tumoral est un facteur pronostique indépendant pour les formes limitées [166, 177], notamment dans sa dimension invasive, avec une corrélation entre profondeur tumorale, atteinte ganglionnaire, survie sans récurrence à 2 ans, récurrences pelviennes [178], risque de métastases à distance [179] et survie globale [180].

Le volume tumoral peut être exprimé en fonction de la taille de la tumeur (la plupart des auteurs retiennent un seuil de 5 cm) [167, 169, 181], mais des valeurs allant de 3 à 6 cm sont retrouvées dans la littérature.

Toutes les études ont montré logiquement un rôle défavorable de l'augmentation de la taille de la tumeur, aussi bien pour les formes limitées, sans envahissement au-delà de la partie interne du paramètre, que pour les formes plus évoluées [167, 169, 174, 181-185].

(1) Les stades limités

Pour les stades limités, le volume tumoral a été identifié comme facteur pronostique indépendant [165-167, 177, 181, 185, 186].

Une analyse multivariée des facteurs pronostiques de 366 patientes de stade I et II montre un risque relatif de décès de 1.7 pour les tumeurs de taille supérieure à 6 cm [185].

L'augmentation du volume tumoral a une influence péjorative sur le contrôle pelvien, l'évolution métastatiques et la survie.

En effet, le volume tumoral est le plus souvent évalué par la mesure du plus grand axe de la lésion à l'examen clinique, avec un seuil compris entre 2 et 5 cm au-delà duquel le pronostic devient plus péjoratif [165, 169, 187]. Cette notion de taille clinique permet de distinguer plusieurs sous-groupes de pronostic différent au sein des stades IB (FIGO). Kristensen *et al.* en 1999 [187] retrouvent une première limite de 2 cm comme facteur pronostique sur une série de cancers épidermoïdes de stade IB traités par chirurgie. La combinaison taille tumorale-profondeur d'invasion apparaît comme facteur pronostique indépendant [187]. Une deuxième borne à 4 cm environ [165, 169], correspondant à la limite IB1/IB2, peut être retenue. Ces éléments influencent largement la stratégie thérapeutique de ces cancers de stade I.

Trattner *et al.* en 2001 [175] ont montré un effet péjoratif significatif du volume tumoral sur le risque de métastases ganglionnaire et la survie. Le volume tumoral était établi sur des coupes histologiques géantes avec un analyseur d'images semi-automatique. Cette étude retrouve un volume tumoral supérieur (et un pronostic plus défavorable) pour les lésions IB2 par rapport aux lésions IIA. Cependant, en analyse multivariée, le volume tumoral n'apparaît pas indépendant contrairement au statut ganglionnaire.

Dans une série d'adénocarcinomes de stade I, Covens *et al.* en 1999 [188] retrouvent le volume tumoral ($> 600 \text{ mm}^3$) comme facteur pronostique le plus important sur la survenue de récidives pelviennes et de métastases.

(2) Les stades avancés

La notion de volume tumoral inclut en outre l'extension au vagin et au corps utérin, de même que l'extension paramétriale uni ou bilatérale pour les stades II, III et IV [169, 189, 190].

Cependant, selon une revue de la littérature parue en 1995 [166], le volume tumoral n'est pas retrouvé par tous les auteurs comme étant un facteur pronostique indépendant pour les stades avancés :

(a) Stade IIB

Une influence péjorative de l'extension paramétriale (uni ou bilatérale) et de l'extension distale sur la survie sans récurrence n'est pas statistiquement significative dans toutes les séries [167, 169, 181, 182, 184] :

Suivant les études, le taux de survie sans récurrence à 10 ans en fonction de l'extension uni ou bilatérale de la tumeur est de 70% *versus* 52% ($p=0.001$) [182], 64% *versus* 60% (différence non significative) [169], de 70% *versus* 60% (différence non significative) [167] et de 68% *versus* 52% (différence non significative) [184].

Une influence péjorative de l'extension paramétriale (uni ou bilatérale) et de l'extension distale sur le contrôle pelvien est observée de façon statistiquement significative par plusieurs auteurs [167, 169, 182, 191] :

Lanciano *et al.* observent un taux de contrôle pelvien à 4 ans de 83% *versus* 69% ($p=0.001$) pour les tumeurs avec extension uni ou bilatérale respectivement, ainsi qu'un taux de contrôle local de 85% *versus* 74% ($p=0.01$) pour les tumeurs avec extension proximale ou distale [182]. Deux autres équipes retrouvent également une différence importante en termes de contrôle pelvien à 10 ans pour l'extension proximale ou distale (83% *versus* 70%) [169], (69% *versus* 55%) [167], mais ne trouvent pas de différence en fonction de l'uni ou bilatéralité de la tumeur.

Aussi, la valeur pronostique de la taille tumorale pour le contrôle pelvien et l'évolution métastatique n'est pas statistiquement significative dans toutes les séries [167, 169, 174, 181].

(b) Stade III

Une influence péjorative de l'extension paramétriale uni ou bilatérale sur la survie, la survie sans récurrence et le taux d'échec pelvien des patientes atteintes de tumeurs de stade III est retrouvée par la majorité des auteurs et ceci de façon statistiquement significative [167-169, 184, 192, 193].

La valeur pronostique de la taille tumorale pour la survie, la survie sans récurrence et l'évolution métastatique des patientes atteintes de tumeurs de stade III ne sont pas statistiquement significative dans toutes les séries [167, 169, 174, 184]. Les patientes atteintes de tumeurs supérieures à 5 cm ont un risque d'échec pelvien plus important [165, 167, 169, 184].

(c) Stade IVA

Pour les patientes de stade IVA, l'atteinte paramétriale massive ou bilatérale a une influence péjorative sur le taux de survie [189].

En pratique, le volume tumoral pourra être apprécié par la mesure du volume à l'imagerie (IRM). En effet, la mesure du volume tumoral à l'IRM est plus précise que l'estimation clinique et apparaît mieux corrélée au risque d'extension paramétriale et lymphatique [194].

De plus, l'IRM permet de surveiller de façon précise l'efficacité d'un traitement par radiothérapie sur la réduction du volume tumoral [195].

c) L'envahissement ganglionnaire

Il n'existe pas de données récentes sur ce sujet, seules des études datant de plus de 10 ans sont présentées dans ce chapitre. Par ailleurs, ces études ont fait l'objet de critiques concernant les méthodes d'évaluation tant sur le plan diagnostique que méthodologique.

L'envahissement lymphatique est un facteur pronostique indépendant [166, 196], en particulier dans les formes limitées des cancers du col utérin, ainsi que le nombre de ganglions atteints, le niveau supérieur de l'envahissement et la bilatéralité de l'atteinte [197]. En effet, il apparaît comme le facteur le plus puissant dans les stades limités [165, 186, 198-200].

L'évaluation de l'envahissement ganglionnaire se fait de façon extrêmement variable en fonction des équipes et des décisions thérapeutiques, par chirurgie ou des examens para-cliniques (lymphographie, tomодensitométrie ou IRM). L'envahissement ganglionnaire n'est pas pris en compte dans la classification de la FIGO.

L'existence d'un envahissement ganglionnaire a un impact péjoratif statistiquement significatif sur la survie dans les séries chirurgicales et non chirurgicales [165, 171, 185, 186, 201-205]. Le risque d'envahissement ganglionnaire augmente avec le stade [171, 206] : Dans une série portant sur 1 383 patientes traitées par radiothérapie exclusive, les auteurs décrivent une différence de survie de l'ordre de 30% à l'intérieur d'un même stade selon que

la lymphographie soit négative ou positive [171]. Dans les stades I, la survie à 5 ans est de 92%, lorsque la lymphographie est négative et de 66% lorsqu'elle est positive.

Dans la série de Gerbaulet *et al.* [198] dans laquelle 441 patientes ayant un cancer de stade I et II étaient traitées par l'association radio-chirurgicale, un envahissement ganglionnaire pelvien a été retrouvé dans 12.6% des cas. La survie à 5 ans était de 89% en l'absence d'envahissement ganglionnaire et de 55% en cas d'envahissement ganglionnaire ($p < 0.0001$).

Dans une série de 401 patientes atteintes de cancer du col de stade IB traitées par chirurgie première, 12% présentaient un envahissement ganglionnaire pelvien et 1% un envahissement lombo-aortique [186]. La survie à 5 ans était de 90% en l'absence d'envahissement ganglionnaire et de moins de 70% en cas d'envahissement ganglionnaire.

En outre, la localisation des ganglions envahis influe sur le pronostic :

En 1999, sur une série de 421 patientes traitées par colpo-hystérectomie élargie avec un curage lombo-aortique systématique, Morice *et al.* ont montré que le taux de survie à 3 ans était de 94% pour les patientes pN0, 64% pour les patientes pN1 pelviens et seulement 35% en cas d'atteinte lombo-aortique ($p < 0.0001$) [199].

Une analyse des dossiers de 626 patientes de stade I à IVA, entrées dans les protocoles thérapeutiques successifs du *Gynecological Oncology Group (GOG)*, décrit un envahissement ganglionnaire chez 14.7% des patientes (99% ont eu une exploration chirurgicale des ganglions lombo-aortiques) [185].

De même, Stehman *et al.* [185] ont montré un risque relatif de décès 6 fois plus grand en cas d'extension lombo-aortique par rapport à une extension ganglionnaire limitée au pelvis.

Le nombre, le niveau et la bilatéralité de l'atteinte sont également des facteurs pronostiques, mais ne sont pas retrouvés de façon systématique [202, 203, 205, 207-212] :

En effet, le nombre de ganglions atteints joue aussi un rôle. Kamura *et al.* en 1999 [213] montrent une différence significative des taux de survie en cas d'atteinte d'un seul site ganglionnaire ou d'aucune atteinte ganglionnaire par rapport à deux sites ou plus atteints ($p < 0.0001$) sur une série de 483 patientes traitées chirurgicalement pour des cancers de stades IB à IIB.

D'une façon similaire, une étude publiée en 1991 [205] a montré que le taux de survie à 5 ans passe de 79% à 33% pour ≤ 3 ganglions envahis par rapport à > 3 ganglions dans une série de 345 patientes atteintes d'un cancer du col de stade IB avec 17% d'envahissement ganglionnaire.

Dans une série de 97 patientes de stades IB à IIB avec envahissement ganglionnaire, le taux de récurrence est de 35% chez les patientes ayant un ganglion envahi, de 59% pour 2 ou 3 ganglions envahis et de 69% quand plus de trois ganglions sont envahis [214].

Dans une autre série de 293 patientes opérées pour un cancer du col de stade IB après curiethérapie, le taux de survie à 5 ans est inférieur à 30% quand plus de trois ganglions sont métastatiques [215].

Dans une série de 330 patientes traitées par l'association radio-chirurgicale comportant un curage lombo-aortique, le risque relatif de décès, si le curage lombo-aortique est positif, s'avère égal à 4.66 par rapport à un curage négatif ($p < 0.001$) ; le risque relatif de décès, en cas d'envahissement de deux ganglions ou plus, est de 2.61 par rapport à un envahissement de moins de deux ganglions ($p < 0.01$) [208, 210].

Ainsi, bien que capitale, la notion d'envahissement ganglionnaire n'est pas prise en compte par la classification de la FIGO. La recherche d'un envahissement ganglionnaire dans le but de stadification pourrait donc s'envisager [216]. En effet, la connaissance d'une extension ganglionnaire ferait préférer une radio-chimiothérapie à un traitement chirurgical de première intention pour un cancer limité [217]. De même, dans le cas de cancers plus avancés (stades IB2 et au-delà) prévus pour une radio-chimiothérapie, le champ d'irradiation pourrait être étendu aux aires lombo-aortiques en cas d'envahissement ganglionnaire pelvien connu au préalable [218].

Pour réaliser ce bilan ganglionnaire pré-thérapeutique, les moyens d'imagerie actuels apparaissent insuffisants. L'IRM et la tomographie assistée par ordinateur ont une sensibilité trop faible, soit à 62% dans l'étude de Subak *et al.* [219]. L'imagerie par scintigraphie au ^{18}F FDG semble plus performante [220], mais les micro-métastases ganglionnaires (< 2 mm) apparaissent hors de portée pour cette technique. Dans une étude plus récente, Van Trappen *et al.* [221] observent une augmentation du risque de récurrence locale en cas de présence de micro-métastases ganglionnaires. À ce jour, seul l'examen anatomo-pathologique permet de déterminer précisément le statut ganglionnaire. La pratique de coupes sériées et de techniques d'immunohistochimie augmente la sensibilité de l'analyse histologique en mettant en évidence des micro-métastases non détectées par l'examen standard en coloration Hématoxyline-Éosine-Safran. Ces techniques de recherche de micro-métastases pourraient idéalement être appliquées au ganglion sentinelle (premier ganglion à drainer la tumeur). Comme pour le cancer du sein, plusieurs études ont montré la faisabilité de la biopsie du ganglion sentinelle dans le cancer du col, en utilisant la technique de détection colorée [222] ou combinée, par injection cervicale d'un colorant bleu et d'un colloïde marqué au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [217, 223]. Les taux

de détection sont compris entre 85% et 100% et les taux de faux négatifs proches de 0. De plus, la recherche du ganglion sentinelle peut être entreprise de façon mini-invasive par cœlioscopie [222, 223].

L'évaluation du statut ganglionnaire à un intérêt majeur dans les cancers utérins, tant sur le plan diagnostique que pronostique ou thérapeutique. En effet, elle est d'autant plus importante qu'elle peut modifier la prise en charge thérapeutique des cancers du col de l'utérus.

Sedlis *et al.* [224] ont étudié l'intérêt d'une radiothérapie pelvienne en post-opératoire d'une hystérectomie radicale associée à une lymphadénectomie pelvienne, chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire secondaire à un cancer du col de stade IB. Le risque de récurrence est diminué de 47% chez les patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie complémentaire par comparaison à l'absence de traitement (RR=0.53 ; p=0.008).

Pieterse *et al.* [225] ont évalué le rôle du nombre de ganglions enlevés après une hystérectomie radicale associée à une lymphadénectomie pelvienne dans le cadre du traitement du cancer du col de stade précoce. Ils ont montré une relation significative entre le nombre de ganglions enlevés et le taux de survie sans récurrence chez les patientes présentant un envahissement ganglionnaire (p=0.014). Ces résultats suggèrent que ces patientes ont un intérêt à bénéficier d'une lymphadénectomie pelvienne la plus complète possible. La signification clinique du ganglion sentinelle reste à préciser : quelle attitude adopter en cas de positivité ? En toute logique, en se basant sur les résultats de l'étude de Pieterse *et al.*, un complément de curage pelvien et lombo-aortique devrait être réalisé afin de compléter la stadification ganglionnaire et l'exérèse ganglionnaire [225, 226].

Enfin, Chen *et al.* [227] ont montré que les patientes traitées par une chimiothérapie néoadjuvante présentaient une diminution significative du taux d'envahissement ganglionnaire (25.0% *versus* 42.9%, p=0.025) et que leur taux de survie sans récurrence était significativement plus élevée (p=0.041), comparé au groupe de patientes traitées par chirurgie en première intention.

d) La profondeur de l'infiltration

Celle-ci est retrouvée comme facteur pronostique pour les lésions précoces par plusieurs études [177, 187, 228, 229]. La valeur limite généralement admise est de 10 mm [187, 228]. Pour les cancers traités initialement par chirurgie avec une infiltration stromale

supérieure à 10 mm, un traitement complémentaire par radiothérapie serait indiqué, indépendamment d'autres caractéristiques [228].

e) L'extension paramétriale

Elle est retrouvée comme facteur pronostique indépendant par Takeda *et al.* en 2002 [230] sur une série de patientes traitées chirurgicalement pour des cancers de stades IB à IIB.

Cet élément est régulièrement retrouvé dans plusieurs autres études avec une incidence sur la survie [175, 228, 231, 232], l'extension ganglionnaire [213] et le risque de récurrence [232]. L'examen de coupes histologiques géantes issues de pièces d'hystérectomies radicales montre que l'extension paramétriale est essentiellement représentée par l'atteinte des ganglions paramétriaux et non par la progression de la tumeur vers les paramètres [176, 232].

f) L'envahissement lymphovasculaire

Facteur indépendant dans l'étude de Takeda [230], il influe sur la survie en cas de lésion histologiquement limitée à l'utérus, sans atteinte paramétriale, ni ganglionnaire.

L'envahissement capillaire lymphatique est plus fréquent que l'envahissement capillaire sanguin dans les stades IB et II ($p < 0.0001$) [233]. L'envahissement capillaire lymphatique semble plutôt un facteur pronostique de l'envahissement ganglionnaire, tandis que l'envahissement capillaire sanguin semble augmenter le risque d'extension métastatique aux ovaires [233].

g) La séropositivité VIH

La séropositivité VIH s'accompagne d'un fort risque de récurrence et de décès, que le cancer soit *in situ* ou invasif [234].

2. Les facteurs pronostiques discutés

a) L'âge

La signification pronostique de l'âge dans le cancer du col de l'utérus a fait l'objet de plusieurs études depuis le début des années 1970. Les différentes études sur l'incidence de

l'âge au moment du diagnostic comme facteur pronostique n'ont pas toujours été dans le même sens. La valeur pronostique de l'âge des patientes reste discutée et les revues de la littérature donnent des résultats contradictoires [166, 235].

(1) La survie en fonction de l'âge

La plupart des études anciennes concernent principalement le pronostic péjoratif lié aux femmes jeunes. Ainsi, fréquemment, la question soulevée était de savoir si les jeunes patientes ont un moins bon pronostic que les patientes âgées [9, 236-239]. L'hypothèse était que le cancer est biologiquement plus agressif chez les patientes plus jeunes. Bien que certaines études suggèrent que le cancer du col de l'utérus a le même pronostic chez les jeunes et les femmes âgées [240], certains travaux ont montré que le jeune âge est un facteur de pronostic défavorable, en particulier dans les stades les plus avancés [241, 242] tandis que d'autres ont indiqué de meilleurs résultats chez les patientes jeunes par rapport aux patientes plus âgées [238, 243-245] :

Dans neuf études, un âge jeune (< à 40 ans) est un facteur de mauvais pronostic pour l'évolution locale et métastatique, tandis que dans d'autres études, notamment une série rétrospective de 10 000 patientes sur la base d'un registre de cancer, une valeur pronostique favorable est trouvée pour un âge inférieur à 40 ans [166, 235, 238].

D'autres études [7, 246] ont établi un lien entre l'âge avancé au diagnostic et un pronostic plus péjoratif, en se basant sur le fait que les patientes âgées reçoivent des traitements moins agressifs, et donc inappropriés, influençant ainsi leur survie [247]. Plusieurs études sur la survie des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus ou des études sur l'évaluation des programmes de dépistage [6, 12, 243, 245, 248-254] ont inclus l'âge comme facteur pronostique dans l'analyse des survies. Néanmoins, il n'est toujours pas clairement démontré si l'âge est un facteur pronostique indépendant dans le cancer du col de l'utérus.

D'après ce qui précède, plusieurs publications contradictoires ont été éditées sur l'association entre l'âge et la survie chez les patientes atteintes d'un cancer invasif du col de l'utérus.

(a) L'âge jeune : facteur de mauvais pronostic

En effet, Lindell et son équipe [255], en analysant 5 258 patientes suédoises traitées entre 1914 et 1944, ont rapporté que la survie est plus péjorative chez les jeunes femmes (< 31 ans) que chez les femmes plus âgées, après ajustement pour les maladies intercurrentes.

Une étude a été effectuée en Norvège sur une cohorte de 7 429 patientes diagnostiquées avec un cancer du col de l'utérus (période entre 1971 et 1990) [248]. Les auteurs ont constaté qu'il y avait une tendance vers un plus mauvais pronostic chez les femmes plus jeunes, mais l'âge n'était pas un facteur pronostique important ($p=0.08$).

Kottmeiere *et al.* [256], en évaluant 3 509 patientes atteintes d'un cancer du col utérin traitées de 1949 à 1957 dans la même institution, trouvent les plus faibles survies chez les jeunes femmes âgées de moins de 30 ans et les femmes âgées de plus de 60 ans par rapport à celles âgées de 30-59 ans.

En revanche, Russell *et al.* [257] ont montré que le pronostic des femmes jeunes âgées de moins de 35 ans est meilleur (survie globale à 5 ans au stade IB : 93% *versus* 79%) par rapport aux femmes plus âgées dans une étude incluant 2 870 patientes traitées par radiothérapie de 1971 à 1978.

Par contre, Kjørstad *et al.* [258], en évaluant 88% des cas de cancer du col de l'utérus de la Norvège traités entre 1963 et 1968, n'ont trouvé aucune différence liée à l'âge chez les 2 002 patientes traitées.

(b) L'âge avancé : facteur de mauvais pronostic

Baranovsky *et al.* [21] ont mis en évidence une augmentation de l'incidence du cancer du col utérin chez les patientes âgées de plus de 65 ans par rapport à celles âgées de moins de 65 ans après l'analyse des données du programme de *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*. De plus, la survie des patientes âgées apparaît diminuée en comparaison avec les patientes plus jeunes : les patientes âgées de > 65 ans présentent une survie spécifique à 5 ans de 50%, alors que les patientes âgées de moins de 65 ans ont une survie spécifique à 62%.

Deux grandes études basées sur de larges effectifs de population ont évalué la différence de survie, liée à l'âge :

- Meanwell *et al.* [238] ont évalué 10 022 patientes anglaises ayant un cancer diagnostiqué ou traité, de 1957 à 1981, dans une étude rétrospective. En utilisant une analyse multivariée sur l'âge de la patiente, le stade la maladie, le type histologique, l'envahissement lymphatique et le traitement, ils ont trouvé une discrète, mais constante, diminution de la survie à 5 ans à chaque augmentation de tranche d'âge de 5 ans ; les femmes âgées ayant systématiquement la plus mauvaise survie par rapport aux patientes plus jeunes, même après un contrôle des maladies intercurrentes. La survie globale à 5 ans des sous-groupes de femmes âgées de 25-29 ans, 35-39 ans, 45-49 ans, 55-59 ans et 65-69 ans traitées par radiothérapie au stade IB est respectivement égale, pour chaque sous-

groupe, à 71, 70, 69, 67 et 65%. L'analyse univariée a montré une médiane de survie de 54 mois pour tous les groupes. Les taux de survie à 5 ans sont de 69% et 45% pour les femmes âgées de moins et de plus de 40 ans respectivement ($p < 0.0001$).

- Kosary *et al.* [259] ont évalué l'âge et la survie chez 12 824 cas de carcinomes épidermoïdes du col dans le registre de *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*, qui couvre environ 10% de la population américaine entre 1973 et 1987. Cette série comprenait des patientes traitées et non traitées, dans lesquelles 61% des patientes présentaient un stade I, dont 42% avec la maladie de stade IB. Les principales conclusions montrent :

- les femmes âgées de > 69 ans avaient systématiquement une survie plus faible que les autres groupes d'âge pour les stades d'IB à IV,
- une baisse de la survie à chaque tranche d'âge de 10 ans pour le stade IB,
- les taux de survie à 5 ans sont de 87.5% et 46% pour les femmes de moins de 30 ans et de plus de 70 ans respectivement. Ce taux diminue régulièrement avec l'âge. Le risque relatif de décès par cancer du col est de 9.93 chez les femmes de plus de 70 ans ($p < 0.0001$) alors qu'il n'est que de 2.69 entre 40 et 49 ans ($p = 0.01$).

Dans une étude suédoise [6], en 1994, les auteurs ont montré une survie plus faible chez les patientes âgées atteintes de cancer du col utérin que chez les patientes plus jeunes (période située entre 1960 et 1984, $n = 17\,377$), sans que le stade au moment du diagnostic ne soit mentionné.

En 1995, Serur *et al.* [9] ont montré que les femmes âgées de ≥ 70 ans présentaient une survie plus péjorative que les femmes jeunes âgées entre 50 et 69 ans pour les stades IB-III. De plus, les femmes âgées de moins de 50 ans ont aussi une survie inférieure à celle des femmes âgées de 50-69 ans de façon significative pour les stades IIB-III et pour les stades IB-IIA symptomatiques.

Dans une étude rétrospective taïwanaise en 1999, Chen *et al.* [243] ont montré que les patientes âgées au diagnostic présentent un pronostic plus péjoratif que les patientes plus jeunes.

De Rijke *et al.* en 2002 [260] ont étudié la survie des patientes atteintes d'un cancer du col utérin en fonction de l'âge au diagnostic dans 3 régions des Pays-Bas entre 1986 et 1996 et suivies jusqu'en 1998. Les patientes jeunes présentaient des tumeurs à des stades plus précoces, alors que les patientes âgées présentaient des stades plus avancés. Ceci a été également décrit dans d'autres études et il est probable que cela puisse être attribué au retard

de prise en charge du patient, dans la tranche d'âge de patiente âgée [7, 249, 261]. En effet, les patientes âgées ont un plus mauvais pronostic : la survie spécifique à 5 ans était de 81% pour les femmes ≤ 49 ans, 58% pour les femmes de 50-69 ans et de 49% pour les femmes ≥ 70 ans ($p=0.001$). Ces pourcentages sont similaires à d'autres publications [261, 262]. Pour les auteurs, les mauvais résultats en termes de survie des patientes âgées sont en partie liés à leur proportion de stades défavorables : la survie à 5 ans des patientes de stade IB-IIA ne diffèrent pas significativement entre les différents groupes d'âge, alors qu'il existe une différence significative chez les patientes de stades IIB-IVA. En analyse univariée et multivariée, les risques relatifs de décès par cancer du col dans les groupes d'âge 50-69 ans et ≥ 70 ans, après ajustement en fonction du stade et du type histologique, sont significativement plus élevés que dans le groupe d'âge de référence ≤ 49 ans.

L'âge supérieur à 75 ans apparaît un facteur pronostique indépendant dans l'analyse multivariée de Brun *et al.* [263] en 2003, incluant tous les stades (FIGO) de la maladie, les statuts de performance (selon Karnofsky) et des facteurs histologiques (l'apparence et la taille de la lésion cervicale, l'envahissement vaginal, des paramètres et ganglionnaire, le type et le grade histologique...). Il calcule un risque de mortalité 2.3 fois plus par rapport aux femmes âgées de moins de 65 ans. Toutefois, la survie des femmes âgées de plus de 75 ans atteintes d'un cancer du col de l'utérus n'est pas significativement différente de la survie des femmes de la population générale après standardisation indirecte. Cela est probablement lié à l'espérance de vie courte observée à ces âges. Ainsi, les avantages du diagnostic et du traitement de ces femmes semblent limités. Inversement, le taux de mortalité était 4.6 fois supérieur pour les femmes âgées de 65 à 74 ans avec un cancer du col de l'utérus que pour les femmes du même âge dans la population générale. Les courbes de Kaplan-Meier ont montré une survie à 5 ans significativement plus faible pour les femmes âgées de 65 à 74 ans en comparaison avec les femmes âgées de moins de 65 ans. Cependant, le groupe d'âge de 65-74 ans n'ont pas atteint une signification statistique dans le modèle de Cox. Pour les auteurs, cette diminution de la survie serait liée à la découverte de la maladie à des stades plus avancés dans la population âgée et suggèrent ainsi l'intérêt de dépister le cancer du col à des stades précoces dans cette population. Même si une analyse de survie ne peut être la base de l'évaluation de l'impact du dépistage, toutes ces considérations semblent soutenir le maintien du dépistage après l'âge de 65 ans, jusqu'à priori 75 ans d'après l'étude. Ils soulignent l'importance d'évaluer une éventuelle relation entre les antécédents de dépistage (date du dernier FCU) avant le diagnostic et le pronostic du cancer du col de l'utérus en fonction du groupe d'âge.

Une récente analyse, publiée en 2007, s'appuyant aussi sur la base de données issue de la *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* [264], incluant des patientes atteintes d'un cancer invasif du col sur la période de 1973 à 2004, a mis en évidence deux points :

- d'une part, 1/4 à 1/3 des cancers du col utérin se présentent à ≥ 60 ans et la moitié des décès provoqués par le cancer du col utérin ont lieu à ≥ 60 ans,
- et d'autre part, malgré la diminution du nombre de cas diagnostiqués après 60 ans au cours de ces 10 dernières années, la proportion de décès à cet âge tardif reste inchangée depuis les années 1970.

En 2008, selon les résultats d'une étude japonaise [265, 266], les femmes plus âgées auraient une survie à 5 ans après un cancer du col utérin réduite. Cette étude, qui s'est appuyée sur les données du registre des cancers d'Osaka, a évalué, selon la classe d'âge (< 30 ans, de 30 à 54 ans, de 55 à 64 ans et ≥ 65 ans), la survie de 10 048 femmes ayant eu un cancer du col diagnostiqué entre 1975 et 1999, et suivies jusqu'à 5 ans après le diagnostic. Elle montre, après ajustement sur l'année du diagnostic, le stade du cancer et le traitement chirurgical, un excès de risque relatif (RR) de décès par cancer du col chez les femmes âgées de 65 ans et plus (RR=1.24 ; [IC95%=1.13-1.37]). Les auteurs attribuent ce résultat essentiellement au stade avancé du cancer lors du diagnostic.

Mais cette étude est en contradiction avec une étude prospective plus ancienne réalisée entre 1973 et 1994 sur 2 000 patientes. En effet, les auteurs ne retrouvent pas d'influence de l'âge au moment du diagnostic sur la survie à 5 ans (entre les patientes âgées de moins de 35 ans et celles âgées de 40-60 ans) [236]. Par contre, ils observent des stades plus avancés de la maladie dans le groupe des patientes âgées ($p=0.0001$).

Un récapitulatif de ces différents travaux est donné dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Récapitulatif des données de la littérature les plus récentes sur l'effet de l'âge sur la survie

| Références Bibliographiques | Période étudiée Pays Effectif (n) | Groupe d'âge (n) | Survie spécifique | Survie sans rechute | Variables analysées |
|-----------------------------|---|--|--|----------------------|---|
| Serur, E, 1995 [9] | 1967-1988 USA n=1 024 | - 50-69 ans (505) - < 50 ans (421) | à 5 ans : 66.4%/42.4% 52.4%/22.7% (stades IIB/III) (p=0.01/0.003) | - | - ♀ ≥ 70 ans (98) : plus mauvaise survie que les ♀ jeunes pour les stades IB-III |
| Chen, R.J, 1999 [243] | 1977-1994 Taïwan n=3 678 | - < 40 ans (55) - 40-59 ans (2 067) - 60-79 ans (1 015) - > 79 ans (41) | à 5 ans : 82.2% 77.3% 64.5% 14.9% | - | - Après analyse multivariée ^a , l'âge est un facteur pronostique (p=0.0037) |
| De Rijke, J.M, 2002 [260] | 1986-1996 Pays-Bas n=1 176 | - ≤ 49 ans (612) - 50-69 ans (340) - ≥ 70 ans (224) | à 5 ans : 81% 58% 49% (p=0.001) | - | Avec l'âge : - ↑ Stades avancés - Après analyse multivariée ^d , l'âge n'est pas un facteur pronostique indépendant. |
| Brun, J.L, 2003 [263] | 1976-1996 France (Bordeaux) n=308 | - < 65 ans (221) - 65-74 ans (56) - ≥ 75 ans (31) | à 5 ans : 75% 69% 42% (p<0.001) | - | Avec l'âge : - ↑ Stades avancés - HR _{Décès} =2.3 ^c ; [IC95%=1.1-3.9] chez les ♀ ≥ 75 ans (l' < 65 ans) (p=0.022) |
| Wright, J.D, 2005 [4] | 1986-2003 USA n=1 582 | - ≥ 70 ans (197) - < 70 ans (1 385) | HR=1.61 ^a [IC95%=1.05-2.49] chez les ♀ ≥ 70 ans (p=0.030) | Pas de ≠ (p=0.98) | Avec l'âge : - ↑ Stades avancés (III+IV) (p<0.0001) - ↑ Histo (Non squameux) (p=0.0019) - Traitement de 1 ^{ère} intention ≠ : (↑RTE seule/RTE+chimio, ↓chir) (p<0.0001) - Traitement adjuvant ≠ (p=0.0039) |
| Ioka, A, 2005 [266] | 1975-1996 Japon (Osaka) n=8 966 | - < 30 ans (159) - 30-54 ans (4 626) - 55-64 ans (1 920) - ≥ 65 ans (2 261) | à 5 ans : 88.6% 78.1% 67.7% 54.4% | - | Avec l'âge : - ↓ du dépistage (6.3, 9.8, 9.2, 6.0%) - ↓ des stades précoces (83, 67.3, 81, 42.7%) - ↓ Traitement chirurgical (79.2, 83.2, 65.6, 35.2%) |
| Kastritis, E, 2007 [267] | 1996-2005 Grèce (Athènes) n=218 | - < 35 ans (18) - 35-70 ans (n=174) - > 70 ans (n=26) | Médiane (mois) : 9 [5.9-12] 14.5 [11.1-18] 10 [6.9-13.1] (p=0.004) | - | - Devenir des ♀ après chimioTTT dans les stades avancés IV ou les récidives. - ♀ > 70 ans plus souvent récidives pleurales (p=0.034). |
| Ikushima, H, 2007 [268] | 1969-1997 Japon n=727 | - ≤ 64 ans (337) - 65-74 ans (258) - ≥ 75 ans (132) | à 5/10 ans : 60/52% 76/68% 66/57% (p=NS) | - | - Influence de la RTE : bonne tolérance chez la ♀ âgée - L'âge n'est pas un facteur pronostic. |
| Ioka, A, 2008 [265] | 1975-1999 Japon (Osaka) n=10 048 | - < 30 ans (190) - 30-54 ans (5 111) - 55-64 ans (2 161) - ≥ 65 ans (2 586) | à 5ans : 88.3% 77.6% 66.6% 52.8% | - | Avec l'âge : - RR=1.24 ^b [IC95%=1.13-1.37] - ↑ Stades avancés |
| Goodheart, M, 2008 [269] | 1997-2001 USA n=96 | - < 65 ans (69) - ≥ 65 ans (27) | à 5 ans : 70.8% 61.6% (p=0.38) | - | Effet de la radio-chimioTTT [∇] le groupe : - ↓ mortalité (p<0.01), - Pas de ≠ de complications (p=0.70) ♀ âgées : - ↑ histologie non squameux (p< 0.01) - ↓ accès à la radio-chimioTTT (OR=0.35 [IC95%=0.13-0.90]) |
| Fox, K.V, 2008 [270] | 1993-2003 USA (Washington) n=645 | - > 60 ans (100) | - | - | Avec l'âge : - ↑ Stades avancés - les ♀ dont le FCU date ≤ 10 ans ont plus souvent un stade précoce (IA1-IB1) (OR=0.135 ; [IC95%=0.037-0.490]) ⇒ corrélation entre la durée du dernier FCU et le stade de la maladie (p<0.001) |

- ^a : analyse multivariée, selon le modèle de Cox, après ajustement du stade, l'histologie, les comorbidités et le traitement.
- ^b : analyse multivariée, après ajustement sur l'année de diagnostic, le stade et le traitement chirurgical.
- ^c : analyse multivariée, selon le modèle de Cox, après ajustement sur le stade FIGO, statut de performance de Karnofsky et des facteurs histologiques.
- ^d : analyse multivariée, après ajustement stade, traitement, durée du suivi et type histologique.
- ^e : analyse multivariée, selon le modèle de Cox, après ajustement sur le stade (FIGO), le type histologique et le traitement.

(2) *Stade de la maladie en fonction de l'âge*

De nombreuses études ont démontré que la survie à 5 ans du cancer du col utérin est corrélée au stade de la maladie. En effet, la survie à 5 ans des patientes par stade a été publiée [271, 272] :

- entre 80-100% pour les stades IA-IB,
- entre 50-68% pour les stades IIA et IIB,
- entre 37-69% pour les stades III,
- entre 14-34% pour les stades IV.

De plus, la survie des femmes âgées quelque soit le stade est plus faible que celle des femmes jeunes (40-50 ans) [4, 263, 267, 273].

Les résultats rapportés dans la littérature montrent que près de 25% des cancers invasifs du col utérin se présentent chez des femmes âgées de 65 ans et plus et que le risque d'être diagnostiqué avec un stade tumoral avancé est supérieur à cet âge. Cette population âgée compte plus de 40% de décès [263, 274, 275]. Aux États-Unis, le risque de développer un cancer invasif du col utérin est plus élevé lorsque l'âge est compris entre 40 et 59 ans [276]. La proportion de stade avancé de cancer invasif du col est de 30% parmi les femmes âgées de moins de 50 ans, alors qu'il est de 52% parmi les femmes âgées de ≥ 50 ans [277].

Par ailleurs, il est établi que les métastases ganglionnaires sont un facteur pronostique péjoratif dans le cancer du col utérin [230, 278-280]. Plusieurs études ont évalué chirurgicalement des patientes de tous les âges ayant des cancers du col de l'utérus de stades localement avancés : la présence de métastases ganglionnaires est observée dans 26.7% à 71% des cas [278-281]. À notre connaissance, une seule étude a examiné l'incidence des métastases ganglionnaires chez les femmes âgées de 60 ans et plus, atteintes d'un cancer cervical avancé [270]. En effet, cette présente étude [270] a montré que 65.2% des patientes âgées de plus de 60 ans avec un stade IB2-IVB, évaluées chirurgicalement, avaient des ganglions lymphatiques positifs. Il s'agit d'un pourcentage supérieur à celui rapporté dans la plupart des séries incluant les femmes de tous âges. Goff *et al.* ont signalé 52% des métastases ganglionnaires chez les femmes de tout âge ayant une maladie localement avancée [278]. Ceci laisse supposer que les femmes âgées de 60 ans et plus, pourraient avoir une extension lymphatique pelvienne plus précoce dans les formes avancées de la maladie. En outre, certains auteurs pensent que ce groupe d'âge pourrait être à plus haut risque pour les types

d'*HPV* plus virulents, entraînant une forme tumorale histologique plus agressive, secondaire à une altération du col de l'utérus, lié au vieillissement. En effet, Castle *et al.* [282] ont démontré que les changements physiologiques du col de l'utérus liés à l'âge modifient la présence des sous-types d'*HPV* chez les femmes âgées.

Aussi, de multiples études ont démontrées que les femmes âgées présentent malheureusement des stades plus avancées de la maladie au diagnostic :

En France, Leroy *et al.* [283] montrent une augmentation significative des lésions les plus graves avec l'âge et que le cancer invasif du col est encore diagnostiqué à un stade symptomatique dans 69% des cas chez la femme âgée. 41% des patientes atteintes d'un cancer du col utérin avaient plus de 50 ans.

Dans l'étude « collaborative » PETRI [27] de 1996, portant sur 8 574 biopsies cervicales lues dans 62 laboratoires d'Ile de France, 46% des patientes présentant un cancer invasif du col utérin avaient plus de 50 ans.

En France, Brun *et al.* [263] rapportent de façon semblable que les femmes âgées sont atteintes de stades avancés de la maladie plus souvent et affirment qu'une amélioration des pratiques du dépistage dans cette population pourrait diminuer l'incidence et la mortalité [263].

Dans une étude américaine sur des patientes diagnostiquées avec un cancer du col au cours de l'année 1984 (n=5 904), une relation inverse a été observée entre la survie et l'augmentation de l'âge au moment du diagnostic ce qui a été largement attribué à la distribution des stades défavorables chez les personnes âgées [261].

Chen *et al.* [243] montrent également dans une étude rétrospective taïwanaise sur 3 678 cas de cancers invasifs du col utérin diagnostiqués entre 1977 et 1994 que les patientes les plus âgées présentent des stades FIGO plus avancés de la maladie ($p < 0.0001$).

De même, au Japon, d'après Ioka *et al.* [266], les femmes âgées de plus de 65 ans présentent des stades plus tardifs au diagnostic et ont un pronostic plus péjoratif probablement lié à une sous-utilisation du FCU.

Dans le même sens, Spayne *et al.* trouvent que les femmes canadiennes dont l'âge dépasse les recommandations habituelles pour l'arrêt du dépistage présentent plus de stade avancé de la maladie [284].

Parallèlement, dans une récente étude publiée en 2008, Fox KV *et al.* démontrent une corrélation entre la date du dernier FCU et le stade de la maladie [270]. L'augmentation de la durée par rapport au dernier FCU est corrélée avec à un stade plus avancé au diagnostic ($p < 0.001$). Ainsi, les auteurs concluent que continuer le dépistage de routine du cancer du col utérin chez les patientes âgées pourrait contribuer à détecter des stades plus précoces de la maladie.

(3) Le dépistage en fonction de l'âge

Les taux de cancers invasifs du col utérin et les cancers *in situ* ont évolué différemment selon l'âge au cours des dernières décennies.

Au Royaume-Uni, l'incidence du cancer invasif est restée plus ou moins stable entre 1975 et 1994 : 10 à 16 pour 100 000 [285, 286]. Elle a diminué de façon significative chez les femmes âgées de 50 à 65 ans, mais pas chez les femmes de plus de 65 ans. La mortalité a également diminué de façon significative chez les femmes âgées de 50 à 65 ans, et seulement une tendance vers la réduction de la mortalité a été constatée chez les femmes âgées de 75 à 85 ans. Ces réductions de l'incidence et de la mortalité causées par le cancer du col de l'utérus chez les femmes de moins de 65 peuvent être en partie attribuable à l'augmentation de la couverture des programmes de dépistage, qui pourrait aussi être utile chez les femmes âgées donnant des résultats équivalents [286]. La prévalence des cancers *in situ* est passée de 10 pour 100 000 en 1971 à 80 pour 100 000 en 1995 [285]. Cette augmentation concerne surtout les femmes jeunes âgées de moins de 35 ans, mais elle a aussi affecté les femmes plus âgées [287, 288]. La prévalence élevée de cancers *in situ* chez les femmes jeunes est probablement liée au comportement sexuel facilitant l'extension de l'infection par le *HPV* et le taux de tabagisme plus élevé. Toutefois, les femmes âgées sont toujours affectées par le cancer du col utérin (sauf peut-être celles qui ont des examens réguliers) et une augmentation de leur incidence dans le futur n'est pas exclue. Et ceci surtout, par le fait que les femmes âgées conservent une vie sexuelle fournissant une opportunité pour de nouvelles expositions à *HPV*, précurseur nécessaire au cancer du col utérin [68].

En Finlande, où le dépistage organisé a débuté en 1963, l'incidence des cancers invasifs était plus élevée chez les femmes âgées de 55 à 84 ans que chez les femmes âgées de 24 à 54 ans [287].

En France, le pourcentage de femmes âgées de 65 à 74 ans qui sont dépistées n'est pas connu, mais il est probablement inférieur à 15% [13]. En effet, les femmes les plus âgées ont un taux relatif de mortalité plus élevé, ce qui peut être le résultat de diagnostics tardifs de formes évoluées chez des patientes qui n'ont pas bénéficié au cours de leur vie génitale du suivi gynécologique tel qu'il existe depuis la mise en place du dépistage par FCU. En revanche, les femmes ménopausées qui sont régulièrement dépistées, prennent généralement un traitement hormonal substitutif, qui est souvent prescrit par leurs gynécologues. La probabilité de développer un cancer invasif du col est très faible, car elles sont généralement suivies pendant une longue période et le cancer du col de l'utérus généralement diagnostiqué à un stade précoce de lésions pré-invasives. Inversement, la plupart des femmes non dépistées âgées de 65 à 74 ans sont suivies par des médecins généralistes qui traitent les diverses pathologies associées liées à l'âge. En pratique, ces derniers réalisent peu de dépistage par FCU pour la prévention du cancer du col utérin à cet âge.

Ainsi, *l'American Geriatrics Society* a récemment recommandé un dépistage régulier par FCU tous les 1 à 3 ans au moins jusqu'à l'âge de 70 ans ainsi que le dépistage pour les femmes âgées qui n'ont jamais eu de FCU, en tenant compte des facteurs de risques et des circonstances individuelles [289].

Ces recommandations sont proches des nouvelles directives de *l'American Cancer Society* pour le dépistage du cancer du col utérin, qui stipulent que seules les femmes de plus de 70 ans qui ont eu au moins trois FCU normaux et aucun FCU anormal au cours des 10 dernières années pourraient cesser le dépistage [290].

Ainsi, une amélioration des recommandations pour le dépistage pour le cancer du col utérin chez les femmes âgées pourrait mener à détecter la maladie plus précocement et améliorer ainsi le devenir à long terme.

(4) Le traitement en fonction de l'âge

En règle générale, les travaux publiés jusqu'en 1980 incluent des patientes traitées avant 1975 par radiothérapie seule et la radio-chimiothérapie concomitante a fait partie des protocoles standards de traitement du cancer du col dans les années 1996-1999, selon les équipes.

D'après les publications, la survie des femmes âgées est plus mauvaise que celle des femmes jeunes, quelque soit le stade. Mais, la plupart des études ne tient pas compte des écarts éventuels dans les protocoles de traitement standard pour analyser l'âge comme un résultat indépendant.

Dans le choix des stratégies de traitement pour les patientes âgées, un examen attentif est nécessaire parce que le cancer et son traitement aboutissent parfois à des altérations biochimiques et physiologiques graves qui entraînent une détérioration de la qualité de vie du patient. En général, l'âge avancé est considéré comme un facteur pronostique négatif et des structures de soins moins agressives sont généralement mises en place chez les patientes âgées. Cette tendance a été observée pour la chirurgie, la radiothérapie (RTE) et la chimiothérapie [291-294] dans le cas d'autres cancers. Certains auteurs [295-299] ont également rapporté que l'âge n'avait pas d'influence sur les résultats du traitement et n'était pas une contre-indication à un traitement agressif pour différents types de tumeurs, en particulier chez des patientes sélectionnées (avec un état général conservé). Zacharie *et al.* [299] ont montré que 179 (94%) parmi 191 patientes âgées de ≥ 80 ans portant des tumeurs diverses ont terminé leur traitement sans complications graves.

En effet, certaines publications indiquent que les femmes âgées ont un traitement moins complet que celui donné aux femmes jeunes. C'est pourquoi, de nombreuses études ont évalué l'effet du vieillissement sur la survie des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus, en prenant en compte le choix du traitement [4, 240, 300-304].

Wright *et al.* [4] ont étudié les modèles de soins et les résultats du traitement de 197 femmes âgées de ≥ 70 ans ayant un cancer du col. Ils ont signalé que les femmes de cet âge étaient neuf fois plus susceptibles de recevoir aucun traitement ($p < 0.0001$) et que le risque relatif de décès par cancer du col de l'utérus chez ces femmes était de 1,61 ([IC95%=1.05-2.49] ; $p = 0.030$). Toutefois, cette étude a inclus des patientes traitées par chirurgie, radiothérapie, radio-chimiothérapie et celles qui n'ont reçu aucun traitement. Les auteurs ont noté que les patientes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus tolèrent bien le traitement et concluent qu'une thérapie agressive ne doit pas être refusée au seul motif de l'âge.

Sablinska *et al.* [305] ont rapporté que les résultats globaux du traitement chez les patientes âgées de ≥ 70 ans étaient plus médiocres que pour les patientes d'âge différent. Toutefois, la survie à 5 ans chez les patientes âgées n'était pas différente de celle attendue dans la population générale des femmes âgées de 70-79 ans.

Newcomb et Carbone [306] ont montré que les patientes âgées de > 65 ans étaient plus susceptibles de refuser un traitement intensif. C'est pourquoi, d'après les auteurs, il est important que les médecins informent loyalement les patientes contre les fausses idées préconçues sur les traitements en expliquant avec soin les méthodes de traitement et les résultats escomptés.

Nordin *et al.* [307] pensent que l'âge ne doit pas être une raison de renoncer à fournir aux patientes toutes les options de traitement appropriées et que les femmes âgées souhaitent accéder à une chirurgie optimale et guérir de leur maladie.

De Rijke *et al.* [260], en 2002, ont également étudié l'influence de l'âge sur le choix du traitement dans une étude réalisée entre 1986 et 1998. L'âge n'apparaît pas comme un facteur pronostique indépendant, contrairement aux stades (FIGO) du cancer et aux modalités du traitement qui apparaissent comme de très importants facteurs pronostiques. En analyse univariée et multivariée, les risques relatifs de décès par cancer du col dans les groupes d'âge 50-69 ans et ≥ 70 ans, après ajustement en fonction du stade et du type histologique, sont significativement plus élevés que dans le groupe d'âge de référence (≤ 49 ans). Mais, après ajustement sur le choix du traitement, cette différence n'est plus significative. L'âge de la patiente au moment du diagnostic influence fortement le choix du traitement, alors que le stade de la maladie et les traitements sont le plus souvent des facteurs déterminant la survie. L'âge apparaît un facteur pronostic important dans les modèles d'analyse n'incluant pas le traitement, mais il n'apparaît pas avoir une influence significative sur la survie lorsque les auteurs prennent en considération le choix du traitement.

De même, Fox *et al.* [270] ont démontré que les femmes âgées, traitées de façon aussi agressive que les femmes plus jeunes ont des statistiques de survie qui ne sont pas significativement différentes des études basées sur de large effectif de population. Seulement 28.8% des femmes présentant un stade avancé de la maladie et 7.3% des femmes présentant un stade précoce décèdent du cancer du col de l'utérus. Ces données supposent que le devenir médiocre du cancer du col chez les femmes âgées pourrait être lié à un sous-traitement et ne serait pas indépendamment lié à l'âge seul. D'après les auteurs, il existe également d'autres étiologies possibles responsables de la survie médiocre : métastases ganglionnaires précoces, *HPV* plus virulents...

(5) Le Traitement de la femme âgée

Pratiquement toutes les études confirment que les femmes âgées de plus de 65 ans ou 70 ans ont une survie inférieure à celle des femmes plus jeunes, même après une prise en charge des maladies intercurrentes.

Satariano [308], dans une analyse basée sur un registre de patientes âgées atteintes de cancer du sein, a signalé qu'après ajustement pour le stade de la maladie, les facteurs de comorbidités (la présence d'une maladie intercurrente, telle que le diabète et les maladies cardiaques) étaient un facteur prédictif de l'augmentation de mortalité par cancer.

Kucera *et al.* [309] ont rapporté que les patientes souffrant d'un diabète et d'un cancer du col de l'utérus répondent moins bien à la radiothérapie que les patientes sans diabète. Clairement, d'après les auteurs, plusieurs raisons peuvent expliquer le faible taux de survie chez les patientes âgées avec un cancer du col de l'utérus : notamment les facteurs de comorbidités et l'exhaustivité du traitement.

En effet, le fait que les femmes âgées atteintes d'un cancer du col utérin présentent un plus mauvais pronostic, pourrait être essentiellement dû aux facteurs de comorbidités (hypertension, diabète, maladies chroniques cardiaque et respiratoire) et au stade tumoral plus qu'à l'efficacité du traitement. Le problème de la balance entre le bénéfice (efficacité) et le risque (morbidité) du traitement semble plutôt lié à la radiothérapie qu'à la chirurgie. Les stades précoces de cancer du col de l'utérus chez les femmes âgées sélectionnées pourraient bénéficier d'une hystérectomie radicale avec une morbidité acceptable. En effet, dans une étude cas-témoins comparant 62 femmes de plus de 65 ans à 124 femmes de moins de 50 ans, les comorbidités mineures et majeures préexistantes étaient significativement plus élevées chez les femmes âgées [310]. La durée d'hospitalisation était plus longue chez les femmes âgées. Cependant, les complications per-opératoires et post-opératoires n'étaient pas significativement différentes.

(a) La radiothérapie

De nombreux auteurs ont rapporté les résultats de l'utilisation de la radiothérapie chez les patientes âgées atteintes de cancers gynécologiques [4, 300-303, 305, 311, 312]. Certaines publications ont montré que les patientes âgées qui ont subi une radiothérapie pelvienne pour un cancer du col ont besoin de pauses fréquentes de traitement en raison d'une toxicité accrue

[300, 305] et que les résultats escomptés chez les patientes âgées sont inférieurs à ceux observés chez des patientes plus jeunes [4, 305].

Grant *et al.* [300] ont rapporté en 1989 que 10 (32%) des 31 patientes âgées de ≥ 75 ans, ayant reçu une radiothérapie pelvienne dans le cadre du traitement principal de cancers gynécologiques n'ont pas terminé ce traitement et que 4 (13%) sont décédées des complications du traitement. Ils ont noté que ces complications sont survenues indépendamment de l'âge croissant, mais sont étroitement corrélées à l'évaluation de l'état général pré-thérapeutique (par des scores de performance). Depuis cette époque, la radiothérapie a évolué. Ces résultats anciens peuvent être expliqués par la présence, chez les patientes âgées, de facteurs de comorbidités associés tels que le diabète de type 2, responsables d'un statut de performance médiocre. Or, le diabète sucré est considéré comme un facteur de risque important pour le développement de séquelles post-radiques après une radiothérapie externe (RTE) [313].

Pourtant, certains auteurs ont rapporté que les patientes âgées avec un cancer gynécologique ne développent pas plus de séquelles aiguës post-radiques significatives que les patientes jeunes [301, 311, 312].

Par exemple, Pignon *et al.* [312] ont évalué si une limite d'âge pouvait être identifiées au-delà de laquelle la toxicité de la radiothérapie pelvienne est plus fréquente ou plus sévère. Ils ont analysé rétrospectivement les résultats de 1 619 patientes atteintes de cancers pelviens, dont 62 étaient des cancers du col de l'utérus. Ils ont montré que les séquelles post-radiques aiguës et tardives chez les patientes âgées et les patientes jeunes étaient similaires.

Sakurai *et al.* [303] ont analysé rétrospectivement 380 patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus et ont rapporté que les séquelles graves radiques sont survenues chez 6.5% des patientes âgées de moins de 70 ans, 11.3% des 70-79 ans et 7.3% des 80 ans et plus.

Lindegaard *et al.* [311] ont rapporté que la radiothérapie curative chez 114 patientes âgées de ≥ 70 ans (âge médian de 75.5 ans) ayant un cancer du col est réalisée comme prévue dans 68% des cas, retardée dans 29% des cas et arrêtée prématurément chez seulement 3% des patientes. Et, ils ont constaté que l'âge n'était pas une variable significative lorsque les protocoles de traitement standard étaient achevés.

La plupart des études récentes ont fait état d'aucune différence significative dans le taux actuariel de survie spécifique et de survie sans rechute à 5 ans pour les femmes de plus de 70 ans et de moins de 70 ans traitées par radiothérapie [301, 303, 311, 314].

Selon une étude publiée en 1995, le taux de survie à 5 ans pour les femmes âgées de moins de 70 ans et plus de 70 ans, traitées par radiothérapie, sont respectivement de 100% et 100% pour les stades I, 81% et 92% pour les stades II, 73% et 74% pour les stades III et 54% et 32% pour les stades IV [302].

Toutefois, les récidives et les décès dus au cancer du col utérin sont plus importants après 5 ans chez les femmes âgées [301]. Le pronostic des femmes suivies pour un cancer du col semble dépendre des facteurs de comorbidités, qui influencent la prise en charge, en particulier la radiothérapie. En effet, les femmes âgées, qui ne bénéficient pas d'une curiethérapie ou pour lesquels le traitement a été arrêté plus de 3 jours, ont un taux de survie moins élevé que les femmes âgées avec un traitement optimal [301]. L'âge ne semble pas être un facteur pronostique indépendant chez les femmes âgées avec un cancer avancé du col de l'utérus subissant une radiothérapie complète [311, 314]. Dans cette série, l'analyse multivariée n'a pas identifié de variables pronostiques chez les femmes âgées, à l'exception de la taille de la tumeur pour la survie et le stade FIGO pour les complications de grade 2 [311].

Dans une étude japonaise publiée en 2007, Ikushima *et al.* [268] ont évalué les résultats à long terme de la RTE concernant la survie et la morbidité liée à l'irradiation chez les femmes âgées ayant un cancer du col utérin. 727 patientes traitées par radiothérapie entre 1969 et 1997 ont été incluses dans l'étude selon 3 groupes d'âge : ≤ 64 ans ($n=337$), 65-74 ans ($n=258$) et ≥ 75 ans ($n=132$). La médiane de suivi étaient respectivement de 82, 87 et 68 mois ($p=0.002$). Il existait une différence significative en terme de survie globale entre les patientes âgées et les autres groupes d'âge (Survie 5/10 ans : 59/49%, 68/51% et 49/30% ; ($p<0.001$)). En revanche, il n'existait pas de différence significative entre les patientes âgées et les autres groupes d'âges, pour la survie spécifique (Survie à 5 /10 ans : 60/52%, 76/68% et 66/57%). En analyse multivariée, le stade clinique est la seule variable significative pronostique. La RTE apparaît bien tolérée chez les patientes âgées. En effet, il n'existe pas de différence significative avec les autres groupes d'âge pour les séquelles liées à la RTE. Dans cette étude, l'âge n'était pas un facteur pronostique défavorable en matière de survie pour les patientes ayant bénéficié d'une radiothérapie. Au final, la radiothérapie curative a été bien tolérée et a montré une efficacité dans le cancer du col de l'utérus de la patiente âgée de 65 ans et plus.

D'autres auteurs [240, 301-303, 311] ont évalué les résultats de la radiothérapie curative chez des patientes âgées avec un cancer du col de l'utérus et ont montré que la survie spécifique à 5 ans apparaît similaire à celle des patientes plus jeunes. Ils ont conclu que l'âge n'influence pas le contrôle tumoral ou la survie lorsqu'une radiothérapie adéquate a été délivrée.

Ainsi, la radiothérapie curative devrait toujours être une option de traitement expliquée aux patientes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus qui ne présentent pas de comorbidités sévères et qui ont un statut de performances acceptable. Ce traitement peut également être favorable chez les patientes âgées atteintes d'un cancer du col utérin de stade précoce et non opérable.

En ce qui concerne, le traitement adjuvant après hystérectomie radicale, il est souvent recommandée chez les femmes présentant des facteurs de risque pathologiques de récives en fonction la présence de métastases ganglionnaires, de la profondeur d'infiltration, de l'envahissement lymphovasculaire, des marges chirurgicales non saines et de la taille de la tumeur [315-317]. Des études antérieures indiquent que 17 à 22% des femmes reçoivent une radiothérapie adjuvante après une hystérectomie radicale [278, 315, 318].

Choi *et al.* [319] ont analysé de façon rétrospective le traitement chez 23 femmes âgées de plus de 65 ans. Ils ont constaté que les patientes plus âgées recevaient plus souvent un traitement adjuvant, ceci de façon significative, en comparaison avec les patientes jeunes (65.2% *versus* 23.3%).

De même, l'étude de Fox *et al.* [270] ont démontré un taux plus élevé de traitement adjuvant post-opératoire (51.7%) chez les femmes âgées même dans le cas de cancers de stade précoce car elles présentent souvent des facteurs de mauvais pronostic, justifiant le recours à un traitement adjuvant.

(b) La chimiothérapie

Les résultats obtenus pour les patientes âgées après chimiothérapie à base de platine n'ont pas été évalués de façon adéquate, car les patientes âgées présentent habituellement des comorbidités et sont donc sous-représentées dans la plupart des essais cliniques [320].

Dans son étude, Kastritis *et al.* [267], en 2007, montrent que les femmes âgées de moins de 35 ans ou de > 70 ans présentent un pronostic plus péjoratif que les femmes âgées de 35-70 ans (9 et 10 mois de survie respectivement, *versus* 14.5 mois ; $p=0.004$), après un traitement par chimiothérapie à base de platine pour les stades avancés (stade IV de la FIGO) ou les récives d'un cancer du col utérin dans une analyse univariée, et ceci bien que les caractéristiques de la maladie et du traitement ne diffèrent pas. Cependant, cette différence n'est plus significative après ajustement ($p=0.136$) dans une analyse multivariée. Ainsi, l'âge en soi n'est pas un facteur pronostique indépendant pour la survie globale chez les femmes

atteintes d'un cancer avancé ou récidivant du col utérin traitées avec une chimiothérapie à base de platine. Par contre, les femmes âgées de > 70 ans présentent plus souvent des récidives pleurales de leur maladie (p=0.034).

(c) La radio-chimiothérapie

Depuis 1999, la radio-chimiothérapie est devenu un traitement standard pour le cancer du col utérin. Toutefois, les résultats de la radio-chimiothérapie pour le cancer du col de l'utérus chez les patientes âgées apparaissent seulement dans quelques études.

Dans l'étude d'Ikushima *et al.* [268], seulement 8% des patientes âgées de ≥ 75 ans ont bénéficié d'une radio-chimiothérapie concomitante.

Goodheart *et al.* [269], en 2008, ont cherché à déterminer d'une part si le choix des traitements et la survie des femmes atteintes d'un cancer du col utérin étaient différents en fonction du groupe d'âge étudié (< 65 ans ou ≥ 65 ans) et d'autre part si la radio-chimiothérapie augmente la morbidité de ces patientes. Cette étude a montré que les patientes âgées (≥ 65 ans) atteintes d'un cancer du col utérin reçoivent le plus souvent, uniquement de la radiothérapie contrairement aux patientes plus jeunes. En effet, la plupart des patientes âgées de moins de 65 ans (78%) reçoivent un traitement par radio-chimiothérapie contrairement aux patientes âgées de 65 ans et plus (56%) (p=0.03). Le traitement par radio-chimiothérapie est associé à une augmentation de la survie de façon similaire dans les deux cohortes d'âge (< 65 ans *versus* ≥ 65 ans), mais les femmes âgées bénéficient de ce traitement moins souvent (OR=0.35 [IC95%=0.13-0.90] ; p=0.03). La survie spécifique des femmes âgées de 65 ans et plus est de 70.8% et celles des femmes âgées de moins de 65 ans est de 61.6% (p=0.38). Le stade avancé (stade III ou IV) de la maladie (univariée : p=0.02 ; multivariée : p=0.04) et le traitement par curiethérapie associée à la radiothérapie externe (univariée : p<0.01 ; multivariée : p<0.01) sont des facteurs pronostiques significatifs à la fois dans l'analyse univariée et multivariée avec des RR de 4.43 à 3.39 pour les stades avancés et de 0.21 à 0.20 pour le traitement de la radiothérapie externe combinée à la curiethérapie. En revanche, il existe un avantage en termes de survie spécifique pour l'administration de la chimiothérapie associée à la radiothérapie dans l'analyse multivariée (p<0.03) avec un RR à 0.38. Les taux de complications liées à la radio-chimiothérapie sont semblables dans les deux groupes. Ainsi, les auteurs concluent que l'administration de la radio-chimiothérapie concomitante devrait être envisagée chez les patientes âgées atteintes d'un cancer invasif du col utérin, présentant un statut de performance adéquate, car la radio-chimiothérapie a été

associée à une amélioration de la survie chez les patientes âgées sans excès de complications liées au traitement par rapport aux patientes plus jeunes.

Bien que la radio-chimiothérapie concomitante semble supérieure à la radiothérapie seule, l'efficacité et la tolérance de cette approche chez les femmes âgées n'ont pas été précisément évalués et nécessite des investigations complémentaires [321, 322].

b) Le type histologique

Ce facteur pronostique est controversé et les données de la littérature sont très hétérogènes [166].

Le carcinome squameux est le principal type histologique représentant 3/4 des cancers du col utérin. L'adénocarcinome et le carcinome adénoquameux représentent 10 à 15% des cancers du col et les histologies autres ou indéterminées représentent 10 à 15% [323, 324]. Il existe une controverse pour déterminer si ces différents types histologiques ont un effet sur le pronostic [12, 325-327]. Plusieurs auteurs ont montré que le pronostic et la survie ne sont pas affectés par le type histologique de la tumeur [12, 328-338]. Au contraire, quelques auteurs pensent que l'adénocarcinome du col utérin présagent un pronostic plus péjoratif [10, 11, 251, 339-344]. D'autres études ont rapporté que les carcinome adénoquameux ont un pronostic significativement plus mauvais que les carcinomes squameux ou les adénocarcinomes du col [345, 346].

(1) Incidence des différents types histologiques

En effet, de nombreuses publications décrivent une augmentation du nombre d'adénocarcinomes du col, au cours de ces dernières années.

Smith *et al.* [347] ont analysé deux types histologiques du cancer du col utérin, l'adénocarcinome (n=4 650) et le carcinome squameux (n=21 434), en utilisant les données (n=28 975) du registre américain de population *SEER* (qui couvre 9.6% de la population américaine) entre 1973 et 1996. Le taux d'incidence ajusté à l'âge pour 100 000 des cancers invasifs du col de l'utérus a diminué de 36.9% sur 24 ans [12.35 (1973-1977) *versus* 7.79 (1993-1996)]. De même, le taux d'incidence ajusté à l'âge des carcinomes squameux a diminué de 41.9% [9.45 (1973-1977) *versus* 5.49 (1993-1996)]. En revanche, le taux d'incidence ajusté à l'âge de l'adénocarcinome a augmenté de 29.1% [1.34 (1973-1977) *versus*

1.73 (1993-1996)]. La proportion des adénocarcinomes a augmenté de 107.4% par rapport à tous les cancers du col de l'utérus, de 95.2% par rapport aux carcinomes squameux et de 49.3% par rapport à la population des femmes à risque [10.8% *versus* 22.4% ($p<0.001$), 12.4% *versus* 24.0% ($p<0.001$) et 1.40 *versus* 2.09 pour 100 000 femmes ($p<0.001$), respectivement]. Le taux de survie observée pour les adénocarcinomes était significativement plus bas pour les stades II-III (d'après la FIGO) ($p=0.04$) par comparaison avec les carcinomes squameux, mais cette différence n'est pas retrouvée pour les stades I et IV. Au cours des 24 dernières années, l'incidence du carcinome squameux a continué à diminuer. Toutefois, la proportion d'adénocarcinome par rapport aux carcinomes squameux et à tous les cancers du col de l'utérus a doublé et le taux d'adénocarcinome par rapport à la population à risque a également augmenté. D'après les auteurs, ces résultats suggèrent que les pratiques actuelles de dépistage aux États-Unis sont insuffisantes pour détecter une proportion significative de lésions « précurseurs » d'adénocarcinome.

Les registres de cancer des États-Unis, de Finlande et de Norvège ont tous rapporté une augmentation de la proportion d'adénocarcinome par rapport au carcinome squameux sur la même période de 1973-1996 [339, 348-355].

Dans une étude hospitalière comparant 137 cas d'adénocarcinomes à 1 222 cas de carcinomes squameux, Shingleton *et al.* [335] ont montré que le rapport des adénocarcinomes sur le nombre total des cancers du col de l'utérus a augmenté de 7% (1974 à 1978) à 19% (1979 à 1980). En revanche, dans une autre étude publiée en 1995, Shingleton *et al.* [12] ne constatent aucun changement dans l'incidence des types histologiques pendant la période de l'étude de 1984 à 1990.

Dans une étude semblable, Hopkins et Morley [11], en comparant 203 cas d'adénocarcinomes à 756 cas de carcinomes squameux, montrent que la proportion d'adénocarcinomes par rapport aux carcinomes squameux a augmenté de 79% (de 19 à 27%) entre 1970 et 1985, mais le nombre absolu de cas d'adénocarcinomes au sein de chaque période de 4 ans n'a pas varié.

De même, actuellement, une augmentation de la proportion d'adénocarcinomes dans le cancer du col utérin est observée [347, 356]. Le nombre de femmes ayant un adénocarcinome du col utérin a augmenté au cours des dernières décennies. De 1973 à 1998 aux États-Unis, l'incidence ajustée à l'âge des adénocarcinomes du col a augmenté de 29% comparativement à une diminution de 42% des carcinomes squameux [347]. La survie observée chez les patientes atteintes d'un adénocarcinome du col utérin est généralement plus faible, par comparaison avec la survie des patientes présentant un carcinome squameux [347]. Cependant, l'impact de l'histologie de l'adénocarcinome dans le cancer du col de l'utérus reste controversé dans la

littérature. De récentes études sont contradictoires, montrant à la fois un mauvais pronostic ou peu et pas d'importance en tant que facteur prédictif de la survie globale chez les patientes diagnostiquées avec cancer du col de l'utérus [338, 357]. En outre, certains auteurs ont suggéré que seule l'histologie des adénosquameux du col de l'utérus possède un pronostic médiocre, tandis que d'autres auteurs minimisent l'importance de ce type histologique particulier [10, 333, 338, 340, 358, 359].

Par ailleurs, une étude a montré que l'utilisation de contraceptifs oraux est associée à deux fois plus de risque de développer un adénocarcinome du col de l'utérus [360]. Dans le même sens, une autre étude met en exergue le fait que les femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux doivent être considérées comme étant à risque accru de développer un adénocarcinome du col utérin [361].

L'impact pronostique de la nature histologique est donc très discuté. Pour certains auteurs, le type adénocarcinome grève le pronostic [10, 243, 362] tandis que pour d'autres le type histologique ne constitue pas un facteur de risque [12, 325, 331, 363, 364]. En effet, certains auteurs rapportent qu'à la fois l'adénocarcinome et l'adénosquameux ont un pronostic plus péjoratif que le carcinome squameux du col utérin [10, 11]. Cependant, d'autres auteurs ont suggéré que ces deux types histologiques, squameux et non squameux, ne sont pas significativement différents dans leur pronostic [12].

(2) La survie en fonction du type histologique

(a) Le type histologique est un facteur pronostique

Parmi les cancers non squameux, le type à petites cellules serait de moins bon pronostic [338, 365], de même que les carcinomes à cellules en verre dépoli (*glassy cell carcinoma*) [365, 366]. Ainsi, plusieurs études montrent que l'adénocarcinome et l'adénosquameux du col utérin sont des types histologiques de plus mauvais pronostic.

(i) L'adénocarcinome

Dans une étude publiée en 1988, Hopkins *et al.* [341] ont trouvé une diminution significative de la survie à 5 ans pour les patientes avec un adénocarcinome de stade I en fonction du grade tumoral. La survie est de 80% chez les patientes avec des lésions de grade 1, 69% chez les

patientes atteintes de lésions de grade 2 et 41% chez les patientes avec des lésions de grade 3. L'effet péjoratif du grade sur la survie reste significatif dans l'analyse multivariée.

Dans une autre étude réalisée par Hopkins et Morley, 203 patientes avec un adénocarcinome du col et 756 patientes avec un carcinome squameux du col sont analysées. Ils ont trouvé que la survie est significativement plus faible pour les adénocarcinomes que pour les carcinomes squameux, quelque soit le stade FIGO de la maladie. En effet, les adénocarcinomes de stade I ont une survie à 5 ans significativement plus péjorative par rapport aux carcinomes squameux (60% versus 90% ; $p < 0.001$), il en est de même pour les patientes présentant un stade II et III de la maladie (30% versus 65%) [11].

Eifel *et al.* [10, 367] notent également une diminution de la survie associée à une faible différenciation des adénocarcinomes. La survie à 5 ans est de 67% comparativement à 85% ($p = 0.0018$) chez les patientes présentant une tumeur de grade 3, de stade IB1 qui ont une histologie de type adénocarcinome ou un carcinome squameux, respectivement.

Une analyse parue en 2002 sur des patientes ayant un adénocarcinome du col par Lea *et al.* [357] montrent une diminution de la survie avec l'augmentation du grade tumoral. Les grades tumoraux 2 et 3 sont associés à une baisse significative de la survie globale.

Kleine *et al.* en 1989 [342] rapportent un pronostic péjoratif, quelque soit le stade, pour les patientes ayant un adénocarcinome par rapport aux patientes présentant un carcinome squameux. Toutefois, 21% des tumeurs de type adénocarcinome sont d'histologie adéno-squameux et les auteurs n'ont pas différencié ce type d'histologie dans leur analyse de survie. Ces derniers n'ont trouvé aucune différence dans la survie des patientes ayant un adénocarcinome de stade précoce, traitées chirurgicalement. Cependant, parmi les patientes qui ont reçu une radiothérapie, les patientes ayant un adénocarcinome ont une survie significativement diminuée par rapport aux patientes qui ont une histologie de type carcinome squameux (58% versus 85%, respectivement). Kleine *et al.* n'ont pas discuté la taille des adénocarcinomes de stade IB.

Dans une analyse en 1990, Eifel *et al.* [340] rapportent l'analyse de 367 patientes traitées pour un adénocarcinome du col de l'utérus au *MD Anderson Cancer Center*. La survie à 5 ans est de 88% pour les patientes présentant un adénocarcinome de stade IB1, traitées initialement par une radiothérapie, alors que la survie chute à 45% pour les patientes avec un stade IB2. De plus, la survie sans rechute à 5 ans est de 73% (stade I), 32% (stade II) et 31% (stade III/IV).

En 1995, Shingleton *et al.* [12] ont utilisé les données des registres du cancer du col utérin à partir de 703 hôpitaux américains. Ils ont montré que, bien que les patientes présentant un carcinome épidermoïde du col utérin ont des taux de survie plus élevés pour les quatre stades

FIGO (I-IV), par rapport aux patientes présentant un adénocarcinome, cette différence n'est significative que pour les patientes présentant un stade II.

Dans leur analyse multivariée de patientes atteintes d'un cancer de stade IB, Eifel *et al.* révèlent que le type histologique de l'adénocarcinome est un facteur clinique indépendant de pronostic aggravé [10]. Ce sombre pronostic a été démontré par la diminution de la survie spécifique de la maladie et du contrôle tumoral. Cette étude a comparé l'histologie du carcinome squameux du col utérin à l'histologie de l'adénocarcinome. Au total, 1 538 patientes ayant un carcinome squameux du col et 229 patientes présentant un adénocarcinome du col sont de stade IB et ont été initialement traitées par radiothérapie. Les résultats montrent que les patientes ayant un adénocarcinome du col utérin traitées initialement par radiothérapie ont un pronostic inférieur à celles présentant un carcinome squameux de stade et de taille tumorale similaires. Toutefois, ces auteurs n'ont pas séparé l'adénocarcinome mucineux et endo-cervical de l'histologie des adénosquameux. Par conséquent, aucune sous-analyse n'a été effectuée pour comparer les adénosquameux d'une part avec les adénocarcinomes ou les carcinomes squameux d'autre part. En outre, ces auteurs ont limité l'analyse aux tumeurs mesurant ≤ 4 cm de plus grande dimension. En fait, lorsque les auteurs évaluent les patientes présentant un adénocarcinome de stade I précoce, ils trouvent une survie à 5 ans de 82%, ce qui est comparable aux taux de survie des patientes ayant un carcinome squameux dans l'étude et dans la littérature [10, 367]. De plus, la survie est nettement plus faible chez les patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie radicale pour un adénocarcinome du col par rapport à celles traitées par radiothérapie seule ou en combinaison avec une hystérectomie radicale ($p=0.025$).

Dans une étude comparative rapportée par Landoni *et al.* [368] en 1997, le type histologique apparaît comme un facteur qui influence significativement la survie dans les cancers du col de l'utérus.

Une analyse rétrospective publiée en 1999 a été menée par Chen *et al.* [243] sur 3 678 femmes atteintes d'un cancer invasif du col utérin, qui présentaient soit un carcinome épidermoïde, soit un adénocarcinome du col utérin, diagnostiquées et/ou traitées entre 1977 et 1994. Les taux de survie observés ont été estimés en utilisant la méthode Kaplan-Meier et les facteurs pronostiques ont été évalués en utilisant l'analyse de régression selon le modèle de Cox. Après avoir comparé le type histologique à la fois au stade FIGO et à l'âge de la patiente au diagnostic, l'étude révèle une proportion plus élevée de cas d'adénocarcinome aux stades I et II ($p=0.0417$). En outre, la proportion d'adénocarcinome apparaît plus élevée dans le groupe d'âge des jeunes femmes âgée de moins de 40 ans ($p=0.0006$). La survie à 5 ans est

plus faible chez les patientes ayant un adénocarcinome que pour les patientes présentant un carcinome épidermoïde (66.5% *versus* 74.0% ; $p=0.0009$). Les taux de survie à 5 ans pour le carcinome épidermoïde en fonction des stades I, II, III et IV (d'après la FIGO) sont de 81.3, 75.2, 42.7 et 26.1% respectivement, tandis que pour l'adénocarcinome, ils sont de 75.9, 62.9, 29.2 et 0% respectivement. Ces résultats sont similaires aux autres études menées en Amérique du nord [261], au Royaume-Uni [253], en Islande [254] et aux Pays-Bas [245]. La différence des taux de survie entre le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome a été retrouvé principalement pour le stade I ($p=0.0039$) et le stade II ($p=0.0103$), où la radiothérapie a été utilisée comme traitement initial. L'âge a également affecté l'estimation globale de la survie. Le groupe d'âge < 40 ans a le meilleur taux de survie ($p<0.0001$). L'analyse multivariée a confirmé un lien très significatif entre d'une part le taux de survie et le type histologique ($p<0.0001$) et d'autre part le taux de survie et l'âge ($p=0.0037$). Les auteurs concluent que le cancer du col de l'utérus au stade précoce (stades I et II) avec une composante glandulaire, donne un taux de survie à 5 ans plus faible que le carcinome épidermoïde, dans les cas où la radiothérapie a été le traitement initial. Les auteurs pensent que cette différence de taux de survie entre l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde du col est due à la relative inefficacité de la radiothérapie comme traitement initial en cas d'adénocarcinome [369] et s'appuient sur les travaux d'Oka *et al.* [370]. En effet, ces derniers ont montré que les adénocarcinomes du col utérin ont un cycle cellulaire plus lent qui n'est pas modifié pendant la radiothérapie, tandis que les carcinomes squameux présentent une altération du cycle cellulaire au cours de la radiothérapie. Cela implique que l'adénocarcinome du col utérin répond probablement moins facilement à la radiothérapie que le carcinome épidermoïde [370].

Nakanishi en 2000 [364] et Takada [230] aboutissent à des conclusions similaires concernant le type histologique. En effet, d'après les auteurs, le type histologique « adénocarcinome » devient péjoratif en cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne. Nakanishi en 2000 [364] retrouve le type adénocarcinome comme facteur pronostique significatif pour les cancers du col de stade IB avec un envahissement ganglionnaire. La survie globale à 5 ans pour les adénocarcinomes de stade IB avec envahissement ganglionnaire est de 63.2% *versus* 83.6% pour les carcinomes épidermoïdes de stade IB avec envahissement ganglionnaire ($p<0.001$). En revanche, en l'absence d'envahissement ganglionnaire, le pronostic est le même pour les deux types histologiques. L'étude de Takeda en 2002 [230] aboutit à des conclusions similaires, le type d'adénocarcinome devenant péjoratif en cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne.

Dans une étude rétrospective publiée en 2008, Goodheart *et al.* [269] mettent en évidence, après une analyse multivariée, une diminution importante et significative du risque relatif de mortalité par cancer du col pour l'histologie de type squameux par rapport à l'adénocarcinome (RR=0.21 [IC95%=0.07-0.63] ; p<0.01).

De plus, il semble exister une preuve moléculaire : les adénocarcinomes peuvent surexprimer certains oncogènes, d'autant plus qu'ils sont de grandes tailles et qu'ils sont peu différenciés [371-373]. Kihana *et al.* ont trouvé une surexpression de *c-erbB-2* chez 39% des patientes ayant un adénocarcinome du col de stade II et III contre seulement 9% des patientes présentant un adénocarcinome de stade précoce [371]. La surexpression de *c-erbB-2* est associée à un pronostic moins bon chez les patientes ayant un adénocarcinome. Mandai *et al.* ont constaté que la surexpression de *c-erbB-2* est associée à la fois à une forte incidence de l'envahissement ganglionnaire et à un mauvais pronostic chez les patientes présentant un adénocarcinome [373]. Ces auteurs concluent que l'expression accrue de *c-erbB-2* et l'expression réduite de *nm23-H1* ont une valeur pronostique chez les patientes ayant un adénocarcinome du col de l'utérus, alors que ces protéines ne sont pas associées au pronostic des patientes présentant un carcinome squameux.

Dans une récente étude publiée en 2007 [264], dont les données sont issues des registres du *United States Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* de 1973 à 2002, 30 989 dossiers de patientes ont été évalués. De 1973 à 2002, le nombre de cas de cancer du col de l'utérus a diminué de 1 100 nouveaux cas par an à 900 cas par an, mais les adénocarcinomes et les carcinomes adénosquameux ont augmenté, de 100 par an à 235 par an. L'âge médian est de 48 ans. Les variables statistiquement significatives à la fois pour la mortalité globale et la mortalité spécifique sont : l'âge au diagnostic, l'année du diagnostic, l'ethnie, le stade, le type histologique, le grade histologique, l'hystérectomie, la radiothérapie, la taille tumorale et le nombre de ganglions atteints. Il existe une importante différence significative dans la survie globale entre les différents groupes histologiques (p<0.0001) : la survie globale la plus longue est observée pour les carcinomes squameux micro-invasif (90.6% à 10 ans) et la plus courte est observée pour les carcinomes à petites cellules (31.6% à 10 ans). De même, le classement des groupes histo-pathologiques en fonction de la survie spécifique est comparable, de la meilleure survie spécifique pour les carcinomes squameux micro-invasif (98.7% à 10 ans) à la plus mauvaise observée pour les carcinomes à petites cellules (44.5% à 10 ans). Les types histologiques ont été conjointement significatif, p<0.001.

L'excès de risque de décès spécifique dû au cancer du col utérin par rapport au type histologique de référence « carcinome squameux invasif » est de : 0.28 [IC95%=0.20-0.39] pour les carcinomes squameux micro-invasifs, 0.91 [IC95%=0.79-1.04] pour les carcinomes non précisés, 1.06 [IC95%=0.98-1.15] pour les adénocarcinomes non mucineux, 1.35 [IC95%=1.20-1.51] pour les carcinomes adénosquameux, 1.52 [IC95%=1.23-1.88] pour les adénocarcinomes mucineux et 1.94 [IC95%=1.58-2.39] pour les carcinomes à petites cellules. Ainsi, les auteurs concluent que les carcinomes à petites cellules et les adénocarcinomes sont associés à une survie plus réduite. L'observation d'un nombre croissant d'adénocarcinomes du col malgré un déclin général du cancer du col suggère l'inefficacité du dépistage conventionnel pour ce type de tumeurs. Une incidence accrue du nombre d'adénocarcinomes, associés à un pronostic plus défavorable et un plus jeune âge au moment du diagnostic montrent la nécessité d'identifier les femmes à risque. Compte tenu de la tendance à l'augmentation des adénocarcinomes, leur association avec l'*HPV*, leur mauvais pronostic et le jeune âge au moment du diagnostic, les auteurs pensent qu'il est nécessaire d'améliorer le dépistage de ces tumeurs et de proposer une vaccination contre le *HPV* chez les femmes jeunes [137, 374-376].

(ii) L'adénosquameux

La plupart des études publiées distinguant l'histologie et le stade, montrent un pronostic péjoratif chez les patientes ayant une histologie de type adénosquameux avec un stade avancé de la maladie [10, 325, 329, 333, 337, 338, 340-342, 346, 357, 359, 367, 377-380]. Mais, beaucoup de publications ne séparent pas spécifiquement le type histologique adénocarcinome et adénosquameux dans leurs analyses. Le taux rapporté de la survie à 5 ans des patientes atteintes d'une histologie combinée (adénocarcinomes et adénosquameux) de stade I (d'après la FIGO) et des patientes ayant un cancer adénosquameux de stade précoce, est voisin de 70-80%, bien qu'il existe une tendance à la baisse de la survie pour les patientes avec un adénosquameux. Cependant, lorsque les patientes atteintes d'un cancer du col utérin de stade avancé sont évaluées ensemble, il existe une diminution significative de la survie pour les patientes présentant un cancer adénosquameux, quelque soit le stade, rapportée dans la littérature. Ainsi, les taux de survie à 5 ans pour les femmes ayant un cancer adénosquameux, sont de 27%, 0% et 0% pour les patientes présentant respectivement un stade II, III et IV de la maladie, par rapport à 59%, 14% et 11%, respectivement, pour les patientes

ayant un adénocarcinome et 48, 17 et 4% respectivement pour les patientes avec une histologie combinée à l'adénocarcinome.

Saigo *et al.* en 1986 [380] confirment l'hypothèse selon laquelle la taille des lésions et le stade sont des facteurs cliniques significatifs pour la diminution du pronostic des patientes avec une histologie de type adénoquameux. Ces auteurs ont constaté que le stade était la variable la plus importante pour le pronostic lors d'un stade précoce (stade I et II) de la maladie, alors que la survie des patientes avec une histologie de type adénoquameux n'est pas significativement plus basse que la survie des patientes présentant une histologie de type mucineux.

En 1985, Gallup *et al.* ont constaté une diminution marquée de la survie chez les patientes ayant une histologie de type adénoquameux. Leur survie est de 20% comparativement à 83% et 80%, respectivement, pour les patientes ayant une histologie de type carcinome squameux ou adénocarcinome [346]. Cette diminution de la survie dans le cas de cancer adénoquameux est significative pour tous les stades de la maladie. Cependant, le grade histologique n'a pas été évalué comme variable de la survie.

Dans une étude américaine parue en 2003, Farley *et al.* [381] ont analysé la survie de 273 patientes atteintes d'un cancer invasif du col en fonction du type histologique (adénocarcinome=185 *versus* adénoquameux=88) de 1988 à 1999. L'objectif de cette étude est d'enquêter d'une part sur la différence potentielle de survie entre les patientes ayant un adénocarcinome du col de l'utérus et les patientes présentant un adénoquameux et d'autre part de déterminer si le type histologique est un facteur prédictif indépendant, important pour la survie. Parmi les femmes ayant un adénoquameux, seulement 5% ont une tumeur de grade 1 et 66% une tumeur de grade 3. Par comparaison, les femmes présentant un adénocarcinome, 37% ont une tumeur de grade 1 et 26% une tumeur de grade 3 ($p < 0.001$). Il n'y a pas de différence dans l'incidence des ganglions lymphatiques positifs, ou dans le nombre de patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie radicale comme traitement initial, entre les patientes ayant un cancer adénoquameux et les patientes présentant un adénocarcinome. En revanche, un plus grand nombre de patientes ayant un cancer adénoquameux ont reçu une radiothérapie (51% *versus* 28%) ou une chimiothérapie (29% *versus* 12%) ($p < 0.001$). Les patientes qui présentent un adénoquameux ont une survie à 5 ans significativement plus faible que celle des patientes qui présentent un adénocarcinome (65% *versus* 83% ; $p < 0.002$). Lorsque les patientes atteintes d'un cancer du col utérin de stade précoce (stage I, d'après la FIGO) sont examinées séparément, il n'y a pas de différence statistiquement significative de la survie à 5 ans (adénocarcinome=89% *versus* adénoquameux=86% ; $p = 0.644$). Toutefois,

lorsque les patientes présentant une maladie de stade avancé (stades II, III et IV, d'après la FIGO) sont analysées, les adénosquameux sont associés à une diminution significative de la médiane et de la survie globale ($p=0.01$). Lorsque les résultats sont analysés par grade histologique, les patientes présentant un cancer adénosquameux ont une survie plus courte que celle des patientes qui ont un adénocarcinome, quel que soit le grade. Cependant, la différence ne s'est avérée significative que pour les patientes atteintes de tumeurs de grade 1 : la survie à 5 ans des patientes de grade 1 ayant un adénocarcinome est de 93% comparativement à 50% pour les patientes de grade 1 présentant un adénosquameux ($p<0.01$). Les auteurs concluent que le type histologique adénosquameux semble être un facteur prédictif indépendant de mauvais résultats chez les femmes ayant un cancer du col de l'utérus par rapport aux femmes qui présentent un adénocarcinome. La diminution significative de la survie n'est observée que chez les patientes atteintes de cancer du col utérin de stade avancé. D'après les auteurs, cette diminution de la survie pourrait être liée principalement au grade de l'adénosquameux.

(b) Le type histologique n'est pas un facteur pronostique

D'autres auteurs ne retrouvent pas de différence dans la survie des patientes suivant le type histologique :

Kjorstad *et al.*, dans leur analyse en 1977 des patientes atteintes de cancer du col utérin de stade précoce, ont révélé que les tumeurs cervicales de type adénocarcinome ont un potentiel plus agressif [378]. Cela est basé principalement sur l'observation suivante : après une radiothérapie pré-opératoire seule, 30% des échantillons de l'hystérectomie radicale ont une tumeur résiduelle d'adénocarcinome au moment de la chirurgie, contre 11% de tumeur résiduelle de carcinome épidermoïde. Toutefois, lorsque les auteurs ont évalué la survie globale des patientes ayant un adénocarcinome, ils ne trouvent aucune différence dans le taux de survie à 5 ans (88%), comparativement aux patientes d'une précédente série qui avaient un carcinome épidermoïde.

L'analyse des adénocarcinomes du col utérin de stade précoce (stade I) par Hopkins *et al.* [341] en 1988, montre que le type histologique ne peut être considéré comme un facteur pronostique indépendant.

Dans une analyse des caractéristiques pronostiques sur les adénocarcinomes du col en 1988, Kilgore *et al.* [332] n'ont rapporté aucune différence dans la survie des patientes avec un adénocarcinome, quelque soit le stade, par comparaison avec les carcinomes squameux du col

de l'utérus. Aussi, pour les patientes avec un stade I de la maladie, il n'existe pas de différence statistiquement significative dans l'incidence des métastases ganglionnaires pelviennes ou para-aortiques. Bien que les courbes de survie des patientes avec un stade I et un stade III-IV de la maladie semblaient presque identiques, il est intéressant de noter que la survie à 5 ans pour le stade II des carcinomes squameux (25 patientes) est de 67%, comparativement à environ 43% pour l'adénocarcinome (23 patientes).

En 1993, Harrison *et al.* [359] ont également conclu que pour les patientes avec un stade précoce (stade IB ou IIA) du cancer du col utérin, le type adénosquameux ne donne pas un pronostic moins favorable que le type carcinome squameux pur ou adénocarcinome.

De même, dans une étude parue en 1994 à partir des données *SEER*, il n'existe aucune différence significative de survie entre les carcinomes squameux et les adénocarcinomes [259].

Dans une grande étude américaine parue en 1995 [12] de 11 157 patientes traitées de 1984 à 1990, issues du registre *Patient Care and Evaluation Study* (comprenant 703 hôpitaux américains), les auteurs ont comparé les 3 types histologiques : 9 351 (83.8%) carcinomes squameux, 1 405 (12.6%) adénocarcinomes et 401 (3.6%) carcinomes adénosquameux. Les résultats n'ont montré aucun changement dans l'incidence des types histologiques, au cours de la période étudiée. Une taille > 3cm était observée chez 63.8% des carcinomes squameux, 59.8% des carcinomes adénosquameux et 50.2% des adénocarcinomes. Shingleton *et al.* n'ont trouvé aucune différence significative de survie à 5 ans entre les trois types de tissus, sauf pour le stade II où elle apparaît significative [12]. Après une analyse multivariée des patientes avec un stade IB de la maladie, la taille de la tumeur, les métastases ganglionnaires et les traitements autres que la chirurgie seule sont des facteurs pronostiques indépendants, alors que le type histologique n'a pas d'effet significatif sur la survie. La chirurgie apparaît être le traitement de choix pour les patientes présentant un carcinome squameux ou un adénocarcinome de stade I (meilleur taux de survie). Toutefois, pour les patientes atteintes d'un carcinome adénosquameux, la chirurgie combinée à la radiothérapie semblent donner des taux plus élevés de guérison. Les patientes atteintes d'un carcinome adénosquameux avec des ganglions positifs ont un taux de survie à 5 ans significativement plus réduit (33.3%), comparé à 76.1% et 85.7% pour les patientes ayant un carcinome squameux et un adénocarcinome, respectivement.

De plus, dans une analyse publiée en 2001 à partir du Registre du cancer de la Norvège, 17 sous-types histologiques de carcinomes non squameux du col de l'utérus ont été identifiés : 417 patientes présentaient un adénocarcinome du col. Alfsen *et al.* [338] concluent que ni le

grade histologique, ni le sous-type histologique (à l'exception du carcinome à petites cellules) ne sont des facteurs pronostiques indépendants. En effet, seul le carcinome à petites cellules correspondait à un facteur pronostique important indépendant.

De même, en 2003, Brun *et al.* [263] ne montrent pas de différence significative en termes de survie en ce qui concerne le type histologique de la tumeur cervicale.

Dans une étude rétrospective française publiée en 2004, Recoules-Arche *et al.* [382] ont essayé d'apprécier l'influence du type histologique sur la survie des patientes ayant un cancer du col utérin traité par radiothérapie puis chirurgie radicale. Ils ont ainsi déterminé si la nature histologique (adénocarcinome *versus* carcinome épidermoïde) du cancer du col utérin joue un rôle pronostique ou non chez les patientes traitées par une association radio-chirurgicale. Ils ont analysé les données de survie de 360 patientes présentant un cancer du col utérin classé IB ou II (FIGO), prises en charge entre 1985 et 1998 à l'institut Gustave-Roussy (Paris). L'âge moyen des patientes était de 43 ans (22-78 ans) pour les carcinomes épidermoïdes et de 45 ans (22-74 ans) pour les adénocarcinomes. Concernant le type histologique, 87.5% des tumeurs étaient des carcinomes épidermoïdes (315 cas) et 12.5% des adénocarcinomes (45 cas). Il existait sur la période d'observation une augmentation progressive de la proportion d'adénocarcinome à la limite de la significativité statistique ($p=0.07$). Le grade histologique était plus élevé pour les carcinomes épidermoïdes que pour les adénocarcinomes, sans toutefois atteindre la significativité ($p=0.08$) : 27% des carcinomes épidermoïdes étaient de grade 3 contre 13 % des adénocarcinomes. La taille des adénocarcinomes était plus petite que celle des carcinomes épidermoïdes, mais la différence n'était pas significative ($p=0.14$) : 59% des carcinomes épidermoïdes mesuraient plus de 4 cm contre 44% des adénocarcinomes. Il n'y avait pas de différence entre adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes quant à la répartition des stades FIGO ($p=0.25$). Avec seulement 38% de pièces d'hystérectomie stérilisées contre 52% pour les carcinomes épidermoïdes ($p=0.07$), les adénocarcinomes semblaient moins radio-sensibles. Les envahissements ganglionnaires semblaient plus fréquents en cas d'adénocarcinome mais la différence n'apparaît pas significative ($p=0.37$). Avec un suivi médian de 67 mois, le type histologique n'avait pas d'influence sur la survie. En effet, la survie globale était de 74% à 5 ans : 75% pour les carcinomes épidermoïdes et 74% pour les adénocarcinomes ; la survie globale à 10 ans était de 68% à 10 ans : 69% pour les carcinomes épidermoïdes et 61% pour les adénocarcinomes (différence non significative). La survie sans événement à 5 ans était de 71% : 72% pour les carcinomes épidermoïdes et 66% pour les adénocarcinomes et de 68% à 10 ans : 70 % pour les carcinomes épidermoïdes *versus* 66% pour les adénocarcinomes également sans différence significative entre les deux

types histologiques. Après une analyse univariée et multivariée, le type histologique ne s'est pas révélé être un facteur indépendant prédictif de la survie.

Un récapitulatif de ces différents travaux est donné dans le Tableau 4

Tableau 4 : Récapitulatif des données de la littérature les plus récentes sur l'effet du type histologique

| Références bibliographiques | Période étudiée Pays Effectif (n) | Groupe histologique | survie spécifique | Survie sans rechute | Variables analysées |
|--------------------------------|--|--|--|--|---|
| Shingleton, HM, 1995 [12] | 1984-1990 USA n=11 157 | - C. Squameux (9 351) - ADK (1 405) - Adénosquameux (401) | à 5 ans (stade I, II, III, IV) : 84.1, 67.4, 39,8, 13.1% 83.7, 56.8, 29.5, 5.3% 76.6, 53.6, 12.5, 13.6% (p<0.03, seulement stade II) | - Pas de ≠ | - Survie (stade I et N+) : 76.1% (Squameux), vs 85.7% (Adénosquameux), vs 33.3% (ADK) (p<0.01) - Après analyse multivariée ^b : le type histologique n'a pas d'effet sur la survie. |
| Chen, RJ, 1999 [243] | 1977-1994 Taïwan n=3 678 | - C. Squameux (3 376) - ADK (302) | à 5 ans : 74% 66.5% (p=0.0009) | - | - Survie à 5 ans (stade I, II, III, IV) : 81.3, 75.2, 42.7, 26.1% (Squameux) vs 75.9, 62.9, 29.2, 0% (ADK) (p=0.0409 pour stade I et p=0.0140 pour stade II). - Après analyse multivariée ^c : le type histologique est un facteur pronostique (p<0.0001) |
| Smith, HO, 2000 [347] | 1973-1996 USA (SEER) n=28 975 | - C. squameux (21 434) - ADK (4 650) | - | - | - ↑ des ADK (p<0.001) - Survie des ADK ↓ (Squameux) (stade II-III) (p=0.04) |
| Farley, JH, 2003 [381] | 1988-1999 USA n=273 | - ADK (185) - Adénosquameux (88) | à 5 ans : 65% 83% (p<0.002) ∇ stade | - | - Pas de ≠ de survie à 5 ans (stade I) : 89% (ADK) vs 86% (Adénosquameux) (p=0.644) - Survie à 5 ans (grade I) : 93% (ADK) vs 50% (Adénosquameux) (p<0.01) - Adénosquameux = facteur prédictif péjoratif dans les stades avancés (II-IV) (p=0.01) - Après analyse multivariée ^b : seulement le stade et le grade = facteurs indépendant de survie (p<0.001) |
| Recoules-Arches, A, 2004 [382] | 1985-1998 France (Paris, IGR) n=360 | - C. épidermoïdes (315) - ADK (45) Stade IB à II | à 5/10 ans : 75%/69% 74%/61% (p>0.05) | à 5/10 ans : 72%/70% 66%/66% (p>0.05) | - ↑ des ADK (p=0.07) ⇒ Pas de ≠ de survie entre les 2 types histologiques |
| Vinh-Hung, V, 2007 [264] | 1973-2002 USA (SEER) n=30 989 | - C. Squameux (20 755) - ADK non mucineux (4 015) - ADK mucineux (305) - Adénosquameux (1 120) - C. à petites cellules (196) | à 10 ans : 69.7% [69.1-70.4] 77.9% [76.4-79.3] 62.1% [55.4-68.8] 66.6% [63.5-69.7] 44.5% [36.7-52.4] | - | - ↑ ADK et Adénosquameux - HR ^d = 1 (Réf.) pour le C. Squameux, 1.06 [0.98-1.15] pour l'ADK non mucineux, 1.35 [1.20-1.51] pour l'Adénosquameux, 1.52 [1.23-1.88] pour les ADK mucineux, 1.94 [1.58-2.39] pour le C. à petites cellules. |

- ^a : analyse multivariée, selon le modèle de Cox, après ajustement sur l'âge, le stade, le grade tumoral, l'ethnie et l'histologie.
- ^b : analyse multivariée, selon le modèle de Cox, après ajustement sur l'âge, le stade I, la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire, le type histologique et le traitement.
- ^c : analyse multivariée, selon le modèle de Cox, après ajustement sur le stade (FIGO), le type histologique et le traitement.
- ^d : analyse multivariée, selon le modèle de Cox, après ajustement sur la région, âge, année du diagnostic, le statut marital, l'ethnie, le type histologique, le grade tumoral, le stade de la maladie (localisé, avancé) et le traitement (chirurgie et radiothérapie).

(3) Type histologique en fonction de l'âge

Plusieurs études [4, 269, 301] ont montré que les patientes âgées étaient plus souvent diagnostiquées avec un type histologique non squameux. En effet, en 2008, Goodheart *et al.* [269] ont montré que les patientes jeunes (< 65 ans) présentaient plus fréquemment un type histologique de cancer du col utérin de type squameux de façon significative ($p < 0.01$) par comparaison avec les patientes âgées (≥ 65 ans). Ainsi, 85% des patientes âgées de moins de 65 ans ont été diagnostiquées avec un type squameux contre seulement 52% des patientes âgées de 65 ans et plus, qui présentent plus fréquemment un type non squameux tel que les adénocarcinomes, les adénosquameux, les carcinomes à petites cellules, à cellules claires...

Dans une étude hollandaise, De Rijke *et al.* [260] ont mis en évidence une répartition homogène des différents types histologiques entre les trois catégories d'âge (≤ 49 ans, 50-69 ans, ≥ 70 ans). Dans le groupe d'âge ≥ 70 ans, les patientes présentant un carcinome épidermoïde avaient une meilleure survie à 5 ans que celles ayant un adénocarcinome, soit 54% contre 37%, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0.4$). Les auteurs n'ont pas montré de différence significative en termes de survie entre les différents types histologiques : carcinome épidermoïde et adénocarcinome, globalement et quelque soit le groupe d'âge.

En revanche, dans une étude taïwanaise, Chen *et al.* [243] ont montré que les patientes présentant un adénocarcinome (50.3 +/- 11.5 ans) sont significativement plus jeunes que les patientes avec un carcinome squameux (52.8 +/- 12.0 ans) ($p = 0.0005$).

c) L'anémie

L'hypoxie tumorale est l'une des causes d'échec des traitements par radiations ionisantes. Une faible concentration en hémoglobine pourrait être responsable d'une hypoxie tissulaire [383, 384]. En effet, une hémoglobine à moins de 12 g/dL chez les patientes traitées par irradiation a un caractère péjoratif.

De nombreuses études rétrospectives portant sur des tumeurs du col utérin ont démontré le caractère péjoratif de l'anémie avant le traitement [385-387] ou d'une diminution du taux d'hémoglobine en cours de traitement [388]. La plus significative est celle de Bush [385] publiée en 1978, portant sur 2 803 patientes traitées par irradiation et montrant une survie actuarielle significativement augmentée pour les patientes avec un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dL par rapport à celles ayant un taux inférieur à 12 g/dL ($p = 0.001$). Ces

études rétrospectives ont permis de démontrer que la définition de « l'anémie radiobiologique » correspondrait à un taux de 12-12.5 g/dL et que cette valeur devait être présente en début de traitement et ne pas diminuer en cours de traitement. Une diminution du taux d'hémoglobine est liée à une augmentation du volume tumoral mais à un stade égal, l'anémie reste un facteur pronostique de contrôle local [385].

La seule étude randomisée comparant transfusion sanguine à un bras contrôle (132 patientes, stade IIB-III) a été menée dans les années 1970 par l'équipe de Toronto [385]. Les patientes ayant un taux d'hémoglobine supérieur à 12.5 g/dL spontanément ou après transfusion avaient un risque de rechute pelvienne divisé par un facteur 2 par rapport aux patientes ayant un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12.5 g/dL en début de traitement (taux de rechute pelvienne : 0.20 *versus* 0.44 ; $p=0.0076$). Néanmoins, la survie des deux groupes était identique ($p=0.2$). À travers ces études, le rôle joué par l'anémie sur le contrôle local des cancers du col utérin a été démontré. Du fait des réticences à proposer une transfusion à toute patiente porteuse d'un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL, des études récentes ont porté sur l'utilisation de l'érythropoïétine humaine recombinante.

Ainsi, une revue de la littérature de Fyles [389] retrouve un faible bénéfice à transfuser ou à traiter par érythropoïétine les patientes anémiques avant traitement. L'hypoxie tissulaire étant étroitement corrélée à la taille tumorale, une étude sur un grand nombre de patientes serait nécessaire afin d'isoler l'anémie comme facteur pronostique indépendant.

d) Les facteurs pronostiques biologiques

(1) Les marqueurs tumoraux

Même s'il n'est pas prouvé qu'il s'agisse d'un reflet direct de la masse de tissu tumoral, plusieurs publications montrent que le taux initial pré-thérapeutique et durant le suivi post-thérapeutique de *SCC* (*Squamous Cell Carcinoma antigen*) est l'un des facteurs pronostiques dans les cancers épidermoïdes du col utérin [345, 390-392].

Les taux de *SCC*, de CA 125 et de CA 19-9 sont liés au stade FIGO. Le *SCC* et le CA 125 sont de plus liés à la taille tumorale, à l'atteinte lymphovasculaire et à l'atteinte ganglionnaire. Un index incorporant les deux marqueurs *SCC* et CA 125 apparaît comme un élément pronostique important [393].

En 2000, Gaarenstroom *et al.* [231] ont étudié les taux de cyfra 21-1, de *SCC* et de *TPA* (*Tissue Polypeptid Antigen*). Chaque marqueur est apparu significativement lié à la taille tumorale, au stade et à la profondeur d'infiltration, mais aucun n'est apparu assez fiable pour identifier les patientes à risque d'envahissement ganglionnaire [231].

(2) Le Papillomavirus

La valeur pronostique de la présence ou de la nature du génotype des séquences d'*HPV* dans les cancers infiltrant est controversée. Certains auteurs ont décrit un pronostic défavorable des tumeurs associées à l'*HPV* 18 ou sans séquences d'*HPV* détectables [394]. Les résultats n'ont pas été retrouvés par d'autres auteurs [395, 396].

En effet, la mise en évidence au niveau des cellules tumorales de l'infection par un *HPV* oncogène, 16 et 18 notamment, ne semblait pas avoir de valeur pronostique [187].

Cependant, Pilch *et al.* [397], en 2001, rapportent l'évidence de l'infection *HPV* par PCR chez 73.4% des tumeurs cervicales (150/193), *HPV* 16 dans 45.3% des cas, *HPV* 18 dans 32.6% des cas et *HPV* 33 dans 22.1% des cas. En analyse univariée, la présence d'ADN *HPV* d'une part, ainsi que le génotype *HPV* 16 d'autre part, apparaissent comme des éléments pronostiques. Après une analyse multivariée, seule la présence du génotype *HPV* 16 semble jouer un rôle sur la survie globale indépendamment d'autres facteurs (RR=3.653, p<0.002).

Plus récemment, dans sa série rétrospective de 106 patientes traitées par radiothérapie exclusive, Bachtiry *et al.* [398], en 2002, retrouvent la présence d'ADN *HPV* au niveau de 96 cancers (90.6%) et dans 43.7% des cas, il existe une co-infection par plusieurs génotypes oncogènes. En analyse multivariée, la présence d'une infection *HPV* multiple apparaît comme facteur pronostique indépendant.

(3) Présence de cellules immunocompétentes

L'infiltration tumorale par des cellules dendritiques et des lymphocytes est associée à un meilleur pronostic pour les cancers avancés de stade III et IV [399, 400] comme pour les cancers plus précoces [401].

(4) L'angiogénèse

L'angiogénèse tumorale est considérée comme péjorative et apparaît comme facteur indépendant dans certaines études [402-404].

À l'opposé, une forte densité en micro-vaisseaux lymphatiques est associée à un bon pronostic [405]. Les micro-vaisseaux lymphatiques sont mis en évidence en immunohistochimie à l'aide d'un anticorps anti-podoplanine, marqueur de l'épithélium lymphatique. Les micro-vaisseaux sanguins sont eux repérés après marquage anti-facteur VIII.

(5) Présence de cellules tumorales circulantes

La détection de cellules tumorales circulantes avant le traitement des cancers du col précoces ne semble pas pour l'instant corrélée au pronostic. Une étude a montré la présence de cellules circulantes par *RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction)* (=ARN_m de cytokératine 19) chez 21.4% des patientes, sans relation avec d'autres facteurs pronostiques établis (stade FIGO, envahissement ganglionnaire) [406].

Une autre étude récente rapporte au contraire une relation significative entre la présence de cellules tumorales dans le sang ou dans la moelle (détection de séquence *HPV* par *PCR (Polymerase Chain Reaction)* chez des patientes porteuse d'un cancer du col *HPV +*) et le risque de récidives ($p=0.013$), ainsi qu'avec la survie ($p=0.0054$) [407].

Cependant, les données de la littérature sont encore insuffisantes. De plus, les techniques de recherche de cellules circulantes sont nombreuses et non standardisées.

(6) Cinétique de prolifération et réponse immunitaire

La fraction de cellules proliférantes de carcinomes épidermoïdes du col utérin peut être étudiée par marquage à l'aide d'anticorps de type Ki-67 et la cinétique de prolifération tumorale par l'étude du temps de doublement potentiel après incorporation d'analogues des bases de l'ADN [408]. Dans la plus grande série existante, l'index de marquage médian était de 7.5% et le temps de doublement potentiel de 6.6 jours [409].

La valeur pronostique de la ploïdie tumorale est actuellement controversée [166]. En effet, le rôle de la ploïdie est non établi [166]. Un index d'ADN élevé (> 1.3) serait un facteur pronostique indépendant [410].

Plus récemment, la ploïdie, la fraction de cellules en phase S et la prolifération (marqueur MIB-1) n'ont pas été retrouvés comme facteurs prédictifs sur l'extension lymphatique et la survie [411].

Enfin, la monosomie 11q est associée à des formes de mauvais pronostic [412].

(7) Radiosensibilité intrinsèque

Toujours du domaine de la recherche, l'étude *in vitro* de la radiosensibilité tumorale apporte un élément pronostique important. En effet, la radiosensibilité intrinsèque des cellules tumorales peut être évaluée *in vitro* par la technique de Courtney-Mills (culture sur agar). Sa limite est le temps nécessaire pour obtenir des colonies (5 semaines) ; cet écueil est évité avec d'autres techniques sur milieu plastique mais la spécificité des cellules obtenues est moindre. Par culture sur agar, Davidson et West ont montré une corrélation directe entre la proportion de cellules survivantes à 2 Gy *in vitro* (SF_2) et le contrôle local de la tumeur. Les patientes présentant une tumeur « radio-résistante » ($SF_2 > 0.40$; valeur médiane) avaient une survie à 3 ans plus basse que les patientes avec une tumeur « radiosensible » ($SF_2 < 0.40$; valeur médiane) ($p=0.002$) [413, 414].

La radiosensibilité intrinsèque pourrait être étudiée *via* les cassures chromosomiques (cassures double-brins) après irradiation (migration sur gel) ou par des méthodes d'hybridation *in situ* (*Fluorescent in situ hybridization – FISH*). La complexité technique et leur coût font que ces tests restent actuellement du domaine de la recherche.

(8) Oxygénation tumorale

L'hypoxie tumorale est une cause d'échec du traitement par irradiation. Étudiée par polarographie au moyen d'une électrode à oxygène d'Eppendorf, l'oxygénation tissulaire est inférieure dans les tumeurs par rapport au tissu sain [415].

Les cellules tumorales dites « radiobiologiquement hypoxiques » sont des cellules plus résistantes aux radiations ionisantes que les cellules normalement oxygénées. La présence de cellules clonogènes hypoxiques a été démontrée, tant dans les tumeurs murines que dans les tumeurs humaines hétérotransplantées. Les premiers résultats publiés en 1968 ayant montré l'existence d'un lien entre la pO_2 , évaluée par polarographie, la distance intercapillaire et le contrôle local après radiothérapie étaient cependant peu reproductibles d'une équipe à l'autre.

Le développement d'un nouveau polarographe (KIMOC-6650, Eppendorf) a permis d'obtenir des valeurs reproductibles et de décrire pour les tissus sains des valeurs seuil (toujours supérieures à 0.26 kPa (2 mmHg)) [415]. Pour l'ensemble des tissus sains, la pO_2 médiane était 6.51 kPa (49 mmHg) contre 2.79 kPa (21 mmHg) dans les tumeurs.

Une autre étude a mis en évidence une différence significative en termes de contrôle local et de survie sans récurrence à 2 ans (80% *versus* 30%) pour les tumeurs bien et mal oxygénées respectives selon que la pO_2 tumorale avant traitement soit inférieure ou supérieure à 1.33 kPa (pO_2 médiane avant traitement supérieur ou inférieur à 1.33 kPa (10 mmHg)) [416]. En étude multivariée, seule la pO_2 et le stade tumoral FIGO ressortaient comme facteurs pronostiques de la survie sans récurrence.

Pitson *et al.* [417], en 2001, retrouvent l'hypoxie tumorale comme facteur pronostique sur la dissémination à distance, indépendamment de la taille lésionnelle.

Les techniques de mesure sont actuellement encore du domaine de la recherche du fait de leur prix et de plus grandes séries sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

La pression au niveau du secteur interstitiel intra-tumoral mesurée au moyen d'une aiguille adaptée sous anesthésie générale a également été étudiée. Elle apparaît comme facteur pronostique indépendant, avec une survie sans récurrence significativement augmentée si celle-ci est inférieure à 19 mmHg [418].

(9) Oncogènes

La surexpression de l'oncogène *c-myc* est un facteur de mauvais pronostic pour les formes limitées : plusieurs études ont décrit une valeur pronostique de l'expression de l'oncogène *c-myc*, notamment pour les formes limitées [419-421]. L'activation de l'oncogène *c-myc* (amplification ou surexpression) est plus fréquente dans les cancers de stades évolués que dans ceux de stades limités.

En effet, dans une série de 93 patientes, la survie sans maladie à 3 ans pour les patientes avec un envahissement ganglionnaire était de 44% quand *c-myc* était exprimé normalement et de 15% quand *c-myc* était surexprimé ($p < 0.001$) [419]. Cependant, cette technique reste actuellement du domaine de la recherche et doit être validée cliniquement avant une utilisation en routine clinique.

Par ailleurs, une expression réduite ou absente du gène FHIT, suppresseur de tumeur, est retrouvée dans 66% des cancers du col avancés, avec une influence significative sur la survie à 3 ans (37% versus 74% si le gène est exprimé normalement) [422]. En analyse multivariée, l'expression anormale de ce gène apparaît comme facteur pronostique indépendant ($p = 0.015$) [422].

Une surexpression de la protéine *Id-1*, facteur transcriptionnel inhibiteur de la différenciation, a été retrouvée comme facteur de mauvais pronostic indépendant sur la survie globale ($p = 0.01$) et sans récurrence ($p = 0.01$) pour les cancers de stade précoces pIB [423].

La surexpression de certaines sialyltransférases (ST3Gal III et ST6Gal I) semble en relation avec le risque d'extension lymphatique dans les cancers du col précoces IB [424].

Une étude récente montre l'importance d'un autre facteur moléculaire, la cyclooxygénase-2 (COX 2) : celle-ci est surexprimée dans 28% des cancers épidermoïdes de stade IIB traités par radio-chimiothérapie concomitantes, avec un risque significativement plus élevé de récurrence centro-pelvienne et latéro-pelvienne et une diminution de la survie [425].

De nombreux autres marqueurs ont été étudiés avec pour certains des résultats contradictoires : p53 [426, 427], bcl 2 [428], le récepteur à l'*EGF* (*Epidermal Growth Factor*) [429], la glycoprotéine P et le *PCNA* (*Proliferating Cell Nuclear Antigen*) [430].

Par ailleurs, les adénocarcinomes peuvent surexprimer certains oncogènes, d'autant plus qu'ils sont de grandes tailles et qu'ils sont peu différenciés [371-373]. Kihana *et al.* ont trouvé une surexpression de *c-erbB-2* chez 39% des patientes ayant un adénocarcinome du col de stade II et III contre seulement 9% des patientes présentant un adénocarcinome de stade précoce [371]. La surexpression de *c-erbB-2* est associée à un pronostic moins bon chez les patientes ayant un adénocarcinome. Mandai *et al.* ont constaté que la surexpression de *c-erbB-2* est associée à la fois à une forte incidence de l'envahissement ganglionnaire et à un mauvais pronostic chez les patientes présentant un adénocarcinome [373]. Ces auteurs concluent que l'expression accrue de *c-erbB-2* et l'expression réduite de *nm23-H1* ont une valeur

pronostique chez les patientes ayant un adénocarcinome du col de l'utérus, alors que ces protéines ne sont pas associées au pronostic des patientes présentant un carcinome squameux.

Des pistes de recherche innovantes utilisent de nouvelles techniques de biologie moléculaire permettant d'établir la « carte d'identité » d'une tumeur. Celle-ci est obtenue grâce à l'étude du transcriptome (profil d'expression génique étudié en recherchant l'expression de milliers de gènes par des biopuces à ADNc ou *micro-arrays*) et du protéome (en cours de développement).

Ces techniques permettent :

- de mieux comprendre les mécanismes de la tumorigénèse,
- un classement plus précis de la tumeur : Lesnikova *et al.* [431] ont montré que la présence d'Her-2/neu (c-erbB-2) est significativement associée aux dysplasies cervicales de haut grade (*CIN* 2 et 3) et aux cancers invasifs du col utérin.
- d'évaluer le pronostic en repérant des gènes associés à un bon ou mauvais pronostic : Mehta *et al.* [432] ont étudié les distributions génotypiques sur les loci ERAP1-56 et ERAP1-127. Ces derniers sont significativement associés à la survie dans le cancer du col utérin et sont des facteurs pronostiques indépendants (HR=0.219 ; p=0.014). Ces résultats montrent que l'expression des gènes, en particulier ERAP1, est un facteur important dans la carcinogénèse du cancer cervical, la progression tumorale et la survie.
- de choisir un traitement adapté et dans certains cas de détecter une cible thérapeutique : Yao *et al.* ont montré que le miR-21 jouerait un rôle dans l'oncogénèse du cancer utérin et pourrait servir de cible thérapeutique [433].
- ou suivre un marqueur au cours de l'évolution après traitement (détection de la maladie résiduelle) : dans les stades avancés du cancer du col, Zempolich *et al.* [434] ont étudié le profil d'expression de gènes avant et pendant une radio-chimiothérapie concomitante. Les gènes significativement surexprimés incluent *bax*, *cdk inhibitor 1*, *MMP2* et les molécules d'adhésion *PECAMI*, *VCAM1* et *ICAM2*. Les gènes significativement sous-exprimés sont la topoisomerase II α , *myc*, *H2AX*, *MSH2*, *RAD51*, *RAD53*, *PCNA* et les molécules régulatrices du cycle cellulaire *chk1*, *CDK2*, *cyclin B1*, *cyclin D3*, *cdc2* et *cdc25*. Des études ultérieures sur les conséquences cliniques de la modification du profil d'expression génique restent à réaliser. Ces données mèneront dans quelques années au développement de nouvelles thérapies moléculaires ciblées.

e) Autres facteurs pronostiques

D'autres facteurs pronostiques ont été publiés dans la littérature, sans grand intérêt en pratique clinique, comme la présence d'hypertension artérielle (HTA) [435], le taux plasmatique de polynucléaires neutrophiles [387], la position de l'utérus (anté/rétroversée) [387] ou la présence d'un diabète préexistant [387].

3. Récapitulatif des facteurs pronostiques

Les principaux facteurs pronostiques indépendants reconnus actuellement sont :

- le stade de la FIGO,
- le volume tumoral,
- l'envahissement ganglionnaire,
- la profondeur d'infiltration,
- l'extension paramétriale,
- l'envahissement lymphovasculaire,
- la séropositivité VIH.

D'autres facteurs pronostiques sont toujours discutés :

- l'âge de la patiente au diagnostic,
- la différenciation et le type histologique,
- la présence d'une anémie (le taux d'hémoglobine),
- les facteurs biologiques :
 - o les marqueurs tumoraux,
 - o la mise en évidence de virus *HPV* oncogènes et le type d'*HPV*,
 - o la présence de cellules immunocompétentes,
 - o l'angiogénèse tumorale,
 - o la présence de cellules tumorales circulantes,
 - o la cinétique de la prolifération tumorale,
 - o la radiosensibilité intrinsèque de la tumeur,
 - o l'oxygénation tumorale,
 - o certains facteurs moléculaires actuellement en cours d'études (transcriptome et protéome),
- d'autres facteurs pronostiques non utilisés : HTA, diabète...

III. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Notre étude, en utilisant les données du Centre Régional de Lutte Contre le Cancer de Lorraine (le Centre Alexis Vautrin, Vandœuvre-lès-Nancy) a pour but d'évaluer si l'âge de la patiente au diagnostic et le type histologique de la tumeur cervicale influencent la survie des patientes traitées pour des cancers primitifs invasifs du col utérin entre 1990 et 2003.

En premier lieu, l'objectif principal est d'évaluer si l'âge est un facteur pronostique indépendant dans le cancer du col utérin.

Par conséquent, nous avons étudié la survie et comparé les caractéristiques cliniques, histologiques et thérapeutiques des patientes atteintes d'un cancer invasif du col utérin en fonction de leur âge au diagnostic, afin de définir s'il existe un excès de risque de décès ou de récurrences dans la population âgée. En cas de sur-risque lié à cette population, des facteurs explicatifs seront recherchés : notamment sur le mode de diagnostic (absence de couverture du dépistage par FCU ?) et le choix du traitement (sous-traitement ?), afin d'améliorer nos pratiques et la prise en charge des patientes.

Par ce biais, notre étude actualisée nous permet d'examiner notre modèle de soins et le devenir des patientes âgées atteintes d'un cancer du col utérin.

En second lieu, l'objectif est d'évaluer si le type histologique de la tumeur est un facteur pronostique indépendant dans le cancer du col utérin.

Ainsi, nous avons analysé l'effet des trois principaux types histologiques tumoraux sur la survie des patientes traitées pour un cancer du col utérin (carcinome squameux, adénocarcinome et carcinome mixte) et nous les avons comparés par des tests statistiques. Ces données nous permettront de clarifier la valeur pronostique du type histologique, largement discuté dans la littérature, qui pourrait modifier la prise en charge, le traitement et la planification de la surveillance du cancer du col utérin, nouvellement diagnostiqué.

En dernier lieu, nous décrirons les autres facteurs pronostiques du cancer du col utérin dans notre série : les facteurs de comorbidités des patientes, le mode de diagnostic, le stade FIGO du cancer au diagnostic et les caractéristiques du traitement initial et adjuvant.

IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. But de l'étude

Notre étude a pour but d'évaluer si l'âge de la patiente au diagnostic et le type histologique de la tumeur sont des facteurs pronostiques indépendants dans la prise en charge des cancers primitifs invasifs du col utérin.

B. Recueil des données

Les données de l'étude actuelle ont été obtenues par une base de données prospective, recueillant toutes les patientes atteintes d'un cancer du col utérin et traitées au Centre Régional de Lutte Contre le Cancer de Lorraine (« Centre Alexis Vautrin », Vandœuvre-lès-Nancy). Afin de protéger la confidentialité du patient, seules les données codées, sans identification directe du patient ont été utilisées.

Entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 décembre 2003, 861 patientes atteintes d'un cancer invasif du col utérin ont été diagnostiquées et prises en charge au Centre Alexis Vautrin. Seuls les cancers primitifs invasifs du col utérin de type tumeurs épithéliales : carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome mixte ont été inclus dans l'étude. Les autres types de tumeurs ont été exclus (mésenchymateuses, mélaniques, des cellules germinales, lymphoïdes et hématopoïétiques), selon la classification OMS histologique des tumeurs du col utérin [116].

Les caractéristiques concernant les patientes prises en charge et traitées sont décrites et comprennent les comorbidités associées selon la classe du score de Charlson : soit aucune (0), soit modérées (1-2), soit sévères (≥ 3) [159], la période du diagnostic, le type histologique, le mode de diagnostic (clinique, découverte fortuite, dépistage), le type de manifestations cliniques (métrorragies, douleur, leucorrhées, autres signes), le stade de la tumeur défini selon la classification éditée par la Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens (FIGO) en 1989 [436], le traitement initial et le traitement adjuvant.

Les traitements initiaux et adjuvants institués ont été décidés selon le stade de la tumeur à partir de la classification de la FIGO, en utilisant les principes et les recommandations du réseau *Oncolor* (réseau de santé en cancérologie de la région lorraine) [161]. Néanmoins, toutes les patientes n'ont pas été traitées selon le même référentiel : à partir de 1999, la radio-chimiothérapie concomitante a été introduite dans le traitement standard.

Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus dépendent de l'aspect tumoral du col (lésion microscopique ou macroscopique), du volume tumoral (\leq ou $>$ 4 cm), de l'extension du cancer et par conséquent du stade FIGO. Les différentes caractéristiques thérapeutiques sont détaillées ci-dessous :

- Pour les cancers limités au col :
 - Stade IA1 : un traitement chirurgical par une hystérectomie totale +/- annexectomie selon l'âge de la patiente est proposé. Une conisation seule pourra être suggérée en option thérapeutique sous certaines conditions.
 - Stade IA2 : il existe deux options en fonction de l'opérabilité de la patiente :
 - Pour les patientes médicalement opérables : un traitement chirurgical radicale, associée à une lymphadénectomie pelvienne sont réalisées.
 - Pour les patientes médicalement inopérables : une curiethérapie et une radiothérapie externe sont proposées.
 - Pour le stade IB1 (Tumeur de taille \leq 4 cm) : il existe deux options en fonction de l'opérabilité de la patiente :
 - Pour les patientes médicalement opérables : une curiethérapie utéro-vaginale première, suivie d'un traitement chirurgical radical sont proposées. Une radiothérapie externe +/- associée à une chimiothérapie concomitante est proposée en fonction de l'atteinte ganglionnaire.
 - Pour les patientes médicalement inopérables : une curiethérapie utéro-vaginale, suivie d'une radiothérapie externe pelvienne sont instituées.

- Pour le stade IB2 (Tumeur de taille > 4 cm) : il existe deux options en fonction de l'opérabilité de la patiente :
 - Pour les patientes médicalement opérables : une radio-chimiothérapie concomitante, suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale puis d'un traitement chirurgical radical sont proposés.
 - Pour les patientes médicalement inopérables : une radio-chimiothérapie concomitante, suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale sont instituées.
- Pour les cancers dépassant le col utérin :
 - Pour le stade IIA (limité au 1/3 supérieur du vagin) : le traitement consiste en une radio-chimiothérapie concomitante, suivi d'une curiethérapie utéro-vaginale, puis d'un traitement chirurgical radical.
 - Pour les stades IIA (avec une extension vaginale au-delà du 1/3 supérieur du vagin), IIB et III : le traitement consiste en une radio-chimiothérapie concomitante, suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale +/- interstitielle.
 - Pour le stade IVA :
 - Le traitement consiste en une radio-chimiothérapie concomitante, associé à des traitements symptomatiques non spécifiques +/- à un traitement chirurgical radical, en l'absence de métastase ganglionnaire pelvienne et d'envahissement des paramètres.
 - Pour le stade IVB : le traitement proposé est une radiothérapie externe, associée +/- à une chimiothérapie et des traitements symptomatiques non spécifiques ou des soins palliatifs de confort.

Pour l'analyse, trois sous-groupes d'âge ont été établis selon l'âge au diagnostic : moins de 45 ans, 45-64 ans et de 65 ans et plus afin d'évaluer l'effet de l'âge sur la survie globale, spécifique et la survie sans rechute. Cette répartition des groupes d'âge a été établie d'une part, par le fait qu'il existe des recommandations pour le dépistage du cancer du col utérin par le FCU de 25 à 65 ans d'après la conférence de consensus de Lille de 1990 [13] et d'autre part, sur le fait que les femmes avant 45 ans sont en âge de concevoir et donc mieux suivies par l'intermédiaire de leur grossesse.

De même, afin d'évaluer l'effet du type histologique de la tumeur sur la survie des patientes prises en charge pour un cancer du col, trois sous-groupes histologiques ont été formés : les carcinomes squameux, les adénocarcinomes et les carcinomes mixtes.

Afin d'éliminer les biais liés à l'effet période, trois sous-période ont été proposées selon l'année du diagnostic : 1990-1994, 1995-1999, 2000-2003.

L'état de la maladie à la fin du traitement (rémission complète), les récurrences parmi les réponses complètes et le type de récurrences (locale, locorégionale, métastase), l'état de la maladie à la fin du suivi (vivant ou décédée), les causes de décès (cancer du col, complications du traitement, autre cancer, autre maladie), le délai de suivi ont été enregistrés. Les informations concernant le devenir des patientes (rémission complète, récurrences ou rechutes du cancer, décès des complications du traitement lié au cancer ou du cancer lui-même) sont obtenues après une recherche active dans le dossier médical ou par un courrier écrit demandant des nouvelles des patientes auprès des praticiens libéraux.

Les facteurs pronostiques reconnus et potentiels du cancer du col utérin ont été pris en compte : le stade FIGO, facteur pronostique indépendant le plus important, les comorbidités associés, la période du diagnostic, le mode de diagnostic, le traitement initial (chirurgie, curiethérapie, radiothérapie, chimiothérapie et aucun traitement) et le traitement adjuvant (chirurgie, curiethérapie, radiothérapie, chimiothérapie et aucun traitement).

C. Analyse statistique

Pour comparer les caractéristiques du cancer du col utérin entre les différents groupes d'âges et types histologiques, le test de χ^2 a été utilisé pour les variables qualitatives et l'analyse de variance (ANOVA) pour les variables quantitatives. La durée médiane de suivi a été calculée en utilisant la méthode inverse de Kaplan-Meier [437]. La survie globale, la survie spécifique et la survie sans rechute ont été calculées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier [438]. Le suivi a été calculé de la date de la prise en charge à la date du dernier contact ou du décès. L'analyse des survies a été réalisée sur l'ensemble des données contenant toutes les patientes atteintes d'un cancer du col utérin prises en charge au centre Alexis Vautrin entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 décembre 2003 et suivies jusqu'au 1^{er} janvier 2009. La survie globale

prend en compte les décès quelque soit la cause, la survie spécifique pour le cancer du col utérin prend en compte les décès dus au cancer ou aux complications du traitement du cancer, la survie sans rechute prend en compte les décès dus au cancer ou aux complications du traitement du cancer et les récurrences du cancer, avec la date de prise en charge comme point de départ. En ce qui concerne, la survie sans rechute, les patientes ayant une maladie évolutive après une première phase d'induction du traitement sont considérées en échec de traitement à J₀. La comparaison des survies globale, spécifique et sans rechute entre les trois sous-groupes d'âge et de types histologiques est réalisée par le test de Log-Rank.

Les analyses multivariées ont été effectuées en utilisant le modèle de Cox et l'influence de l'âge sur la survie selon les différents groupes d'âges (< 45 ans, 45-64 ans, ≥ 65 ans) ont été estimés par le risque relatif (RR) et son intervalle de confiance à 95 % (IC [95%]). Ces analyses ont permis de comparer la survie spécifique et sans rechute entre les trois groupes d'âge selon trois modèles.

En effet, le modèle n°1 est obtenu en ajustant sur le mode de diagnostic (clinique, découverte fortuite, dépistage), le modèle n°2 est obtenu en ajustant sur le traitement initial et adjuvant et le modèle n°3 est obtenu en ajustant sur l'ensemble des caractéristiques diagnostiques, cliniques et thérapeutiques (score de Charlson par classe, le mode de diagnostic, le stade FIGO, le traitement initial et adjuvant).

La valeur $p < 0.05$ est considéré comme statistiquement significative. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel SAS (Version 8.02 ; SAS Institute, Cary, NC).

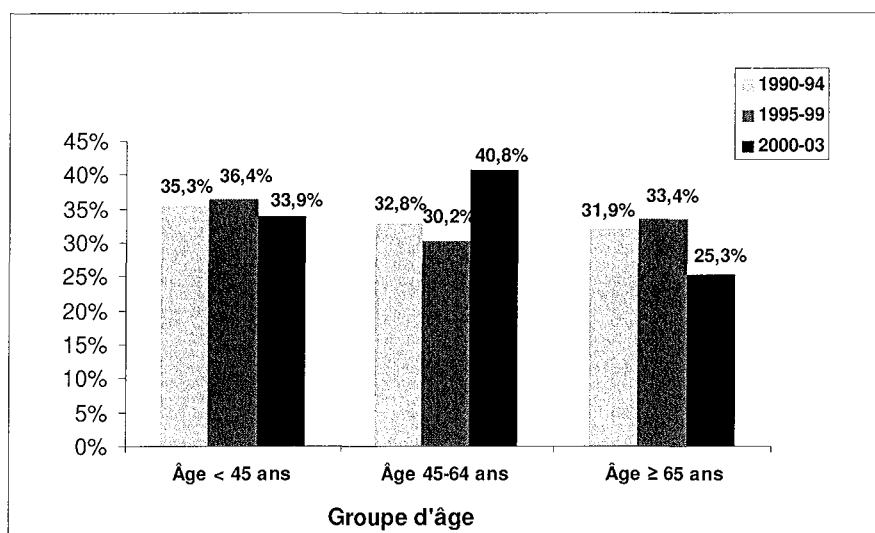
V. RÉSULTATS

A. *Description de la population sélectionnée*

Au total, 861 patientes ont été prises en charge, traitées et suivies pour un cancer du col utérin au Centre Régional de Lutte Contre le Cancer de Lorraine, le centre Alexis Vautrin, entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 décembre 2003. L'âge moyen au diagnostic était de 54.8 +/- 16.1 ans. La patiente la plus jeune avait 24 ans et la plus âgée avait 93 ans. La médiane des âges était située à 52.8 ans.

304 patientes (35.3%) sont âgées de moins de 45 ans, 293 patientes (34%) sont âgées entre 45 et 64 ans et 264 patientes (30.7%) sont âgées de 65 ans et plus sur la période étudiée (Figure 20).

Figure 20 : Répartition de la population par tranche d'âge au diagnostic, selon la période de découverte du cancer du col utérin



Les caractéristiques diagnostiques, cliniques, histologiques et thérapeutiques des patientes atteintes d'un cancer du col utérin selon le groupe d'âge sont données dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Descriptif des caractéristiques cliniques, histologiques et thérapeutiques des patientes atteintes d'un cancer du col utérin, selon le groupe d'âge

| | Groupes d'âge | | | p** |
|---------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------|
| | < 45 ans | 45-64 ans | ≥ 65 ans | |
| <i>Effectif</i> | 304 (35.3 %) | 293 (34 %) | 264 (30.7 %) | |
| <i>Comorbidités</i> | | | | |
| Score de Charlson (m +/- σ) | 0.48 +/- 1.62 | 1.46 +/- 1.74 | 3.66 +/- 1.98 | < 0.0001 |
| <i>Score de Charlson (n, %)</i> | | | | |
| 0 | 276 (90.8 %) | 75 (25.6 %) | 2 (0.8 %) | |
| 1-2 | 4 (1.3 %) | 178 (60.75 %) | 64 (24.2 %) | |
| ≥ 3 | 24 (7.9 %) | 40 (13.65 %) | 198 (75 %) | < 0.0001 |
| <i>Période du diagnostic</i> | | | | |
| 1990-1994 | 114 (37.5 %) | 106 (36.2 %) | 103 (39 %) | |
| 1995-1999 | 111 (36.5 %) | 92 (31.4 %) | 102 (38.6 %) | |
| 2000-2003 | 79 (26 %) | 95 (32.4 %) | 59 (22.35 %) | 0.09 |
| <i>Type histologique</i> | | | | |
| Squameux | 261 (85.9 %) | 264 (90.1 %) | 237 (89.8 %) | |
| Adénocarcinome | 39 (12.8 %) | 23 (7.85 %) | 22 (8.3 %) | |
| Mixte | 4 (1.3 %) | 6 (2.05 %) | 5 (1.9 %) | 0.24 |
| <i>Mode de diagnostic</i> | | | | |
| Clinique | 210 (69.1 %) | 247 (84.3 %) | 241 (91.3 %) | |
| Découverte fortuite | 16 (5.3 %) | 9 (3.1 %) | 11 (4.2 %) | |
| Dépistage | 78 (25.7 %) | 37 (12.6 %) | 12 (4.55 %) | < 0.0001 |
| <i>Diagnostic clinique</i> | | | | |
| Métrorragies | 187 (61.5 %) | 220 (75.1 %) | 212 (80.3 %) | |
| Douleur | 4 (1.3 %) | 9 (3.1 %) | 11 (4.2 %) | |
| Leucorrhées | 10 (3.3 %) | 11 (3.75 %) | 11 (4.2 %) | |
| Autres signes | 9 (3 %) | 7 (2.4 %) | 7 (2.65 %) | < 0.0001 |
| <i>Stade FIGO</i> | | | | |
| I | 180 (59.2 %) | 121 (41.3 %) | 73 (27.65 %) | |
| II | 42 (13.8 %) | 57 (19.45 %) | 85 (32.2 %) | |
| III | 57 (18.75 %) | 83 (28.3 %) | 69 (26.2 %) | |
| IV | 25 (8.2 %) | 32 (10.9 %) | 37 (14 %) | < 0.0001 |
| <i>Traitement initial</i> | | | | |
| Chirurgie | 116 (38.2 %) | 69 (23.55 %) | 38 (14.4 %) | |
| Curiothérapie | 73 (24 %) | 61 (20.8 %) | 40 (15.15 %) | |
| Radiothérapie | 100 (32.9 %) | 146 (49.8 %) | 171 (64.8 %) | |
| Chimiothérapie | 12 (3.95 %) | 13 (4.4 %) | 3 (1.1 %) | |
| Aucun traitement | 3 (1 %) | 4 (1.4 %) | 12 (4.55 %) | < 0.0001 |
| <i>Traitement adjuvant</i> | | | | |
| Chirurgie | 76 (25 %) | 51 (17.4 %) | 22 (8.3 %) | |
| Curiothérapie | 100 (32.9 %) | 111 (37.9 %) | 133 (50.4 %) | |
| Radiothérapie | 30 (9.9 %) | 48 (16.4 %) | 32 (12.1 %) | |
| Chimiothérapie | 39 (12.8 %) | 51 (17.4 %) | 20 (7.6 %) | |
| Aucun traitement | 59 (19.4 %) | 32 (10.9 %) | 57 (21.6 %) | < 0.0001 |

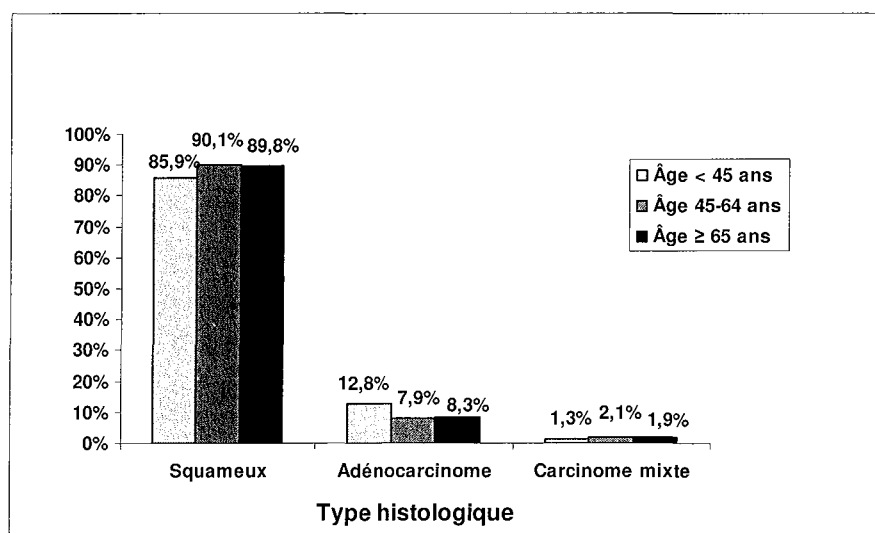
** Test du Chi-deux pour les variables qualitatives, Analyse de variance (ANOVA) pour les variables quantitatives

Le score de Charlson [159] est en moyenne plus élevé (3.66 +/- 1.98) dans le groupe des patientes âgées de 65 ans et plus par rapport aux autres groupes d'âge ($p < 0.0001$). En effet, le score de Charlson augmente avec l'âge. 75% des patientes âgées de 65 ans et plus présentent des comorbidités sévères (c'est-à-dire un score de Charlson ≥ 3), comparées au 7.9% des patientes âgées de moins de 45 ans ($p < 0.0001$).

Sur les trois périodes décrites précédemment (1990-1994, 1995-1999, 2000-2003), autant de patientes ont été pris en charge dans les différents groupes d'âge. Il n'y a donc pas d'effet période. La répartition des différents groupes d'âge reste équivalente à travers le temps ($p = 0.09$).

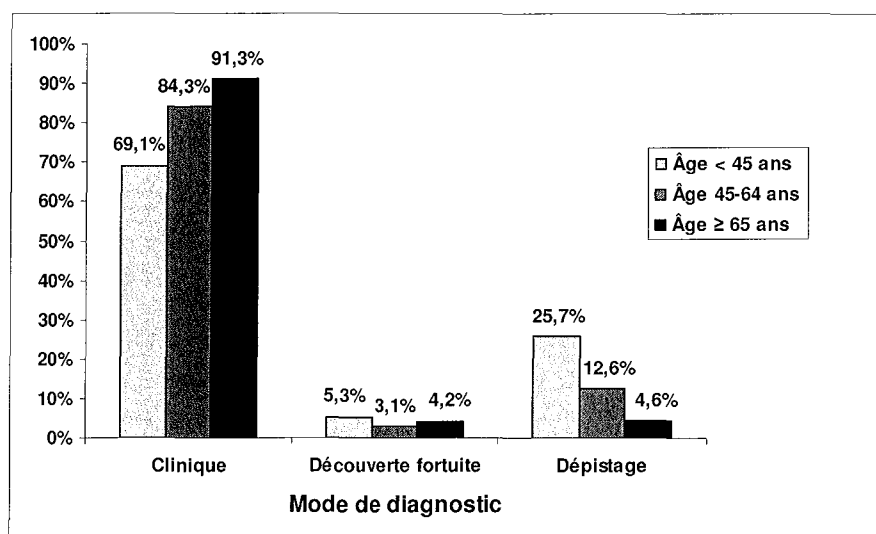
La répartition des différents types histologiques (carcinome squameux, adénocarcinome et carcinome mixte) est identique dans les différents groupes d'âge (Figure 21). Il n'existe pas de type histologique prédominant en fonction de l'âge ($p = 0.24$). Les carcinomes squameux sont le type de tumeur les plus fréquents quel que soit l'âge au diagnostic de la patiente (85.9% pour les femmes âgées de moins de 45 ans, 90.1% pour les femmes âgées de 45 à 64 ans et 89.8% pour les femmes âgées de 65 ans et plus). Les adénocarcinomes représentent respectivement 12.8%, 7.85% et 8.3% selon le groupe d'âge des patientes (< 45 ans, 45-64 ans et ≥ 65 ans). Les carcinomes mixtes sont les moins représentés de 1.3% à 2.05%, selon le groupe d'âge.

Figure 21 : Répartition du type histologique du cancer du col utérin en fonction de la tranche d'âge de patientes au diagnostic



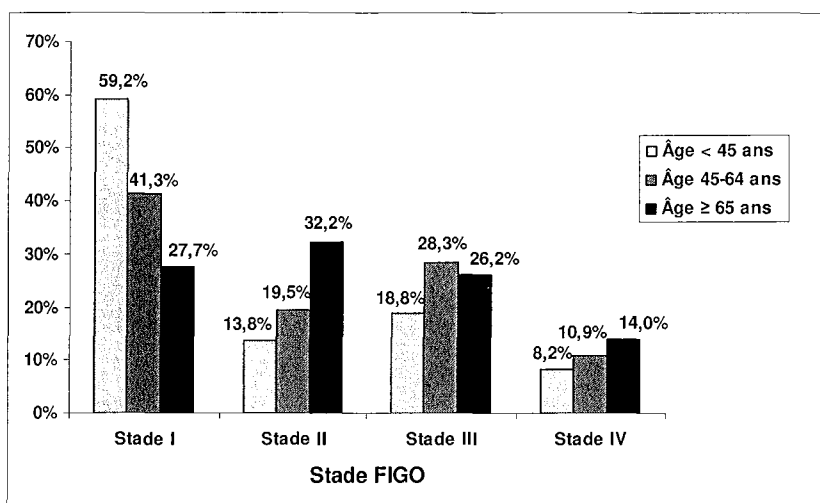
Le mode de diagnostic du cancer utérin est différent selon l'âge : chez 91.3% et 69.1% des patientes âgées respectivement de 65 ans et plus et de moins de 45 ans, le diagnostic de cancer utérin est posé devant l'apparition de signes d'appel cliniques (la plupart des métrorragies post-ménopausiques) ($p < 0.0001$). Concernant le dépistage par le FCU, 25.7% des femmes âgées de moins de 45 ans sont diagnostiquées par cet examen contre seulement 4.55% des patientes âgées de 65 ans et plus ($p < 0.0001$). Donc, le mode de diagnostic sur des signes d'appel clinique augmente avec l'âge des patientes et le mode de diagnostic par le dépistage par FCU diminue de façon significative avec l'âge des patientes (Figure 22).

Figure 22 : Répartition des différents modes de diagnostic du cancer du col utérin en fonction de la tranche d'âges des patientes au diagnostic



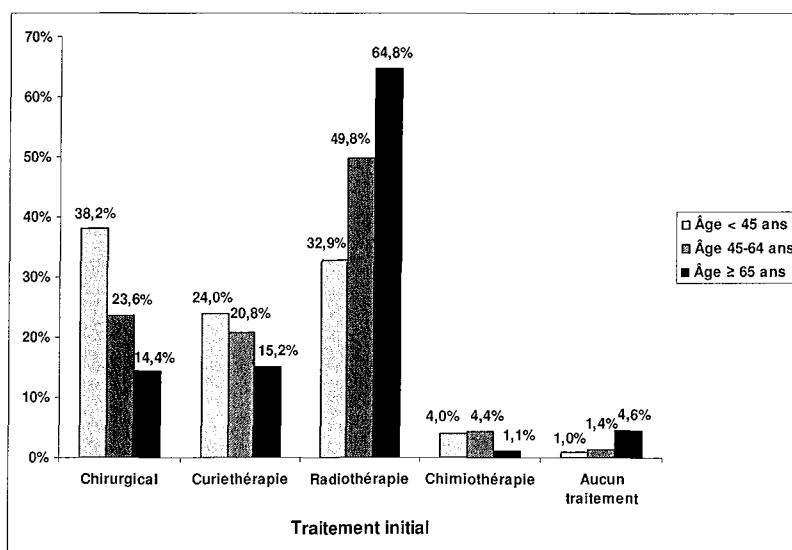
Le stade FIGO [158] de la maladie augmente de façon significative avec l'âge de la patiente ($p < 0.0001$). En effet, pratiquement 60% des patientes âgées de moins de 45 ans présentent un stade I de la maladie contre seulement 28% des patientes âgées de 65 ans et plus. La Figure 23 montre la répartition des différents stades de la maladie en fonction de la tranche d'âge au diagnostic. Plus de 40% des femmes âgées de 65 ans et plus présentent des stades avancés (stade III et IV) de la maladie contre seulement un peu moins de 27% des femmes âgées de moins de 45 ans.

Figure 23 : Répartition du stade FIGO du cancer du col utérin en fonction de la tranche d'âge des patientes au diagnostic



Le type de traitement initial apparaît significativement différent, selon l'âge de la patiente ($p < 0.0001$). En effet, 38,2% des patientes âgées de moins de 45 ans bénéficient d'un traitement chirurgical en première intention, contre seulement 14,4% des patientes âgées de 65 ans et plus. Environ 65% des patientes âgées de 65 ans et plus reçoivent une radiothérapie externe comme traitement de première intention, contre seulement 33% des femmes âgées de moins de 45 ans. 4,6% des femmes âgées de 65 ans et plus ne reçoivent aucun traitement. La [Figure 24](#) montre la répartition des traitements en première intention en fonction de la tranche d'âge :

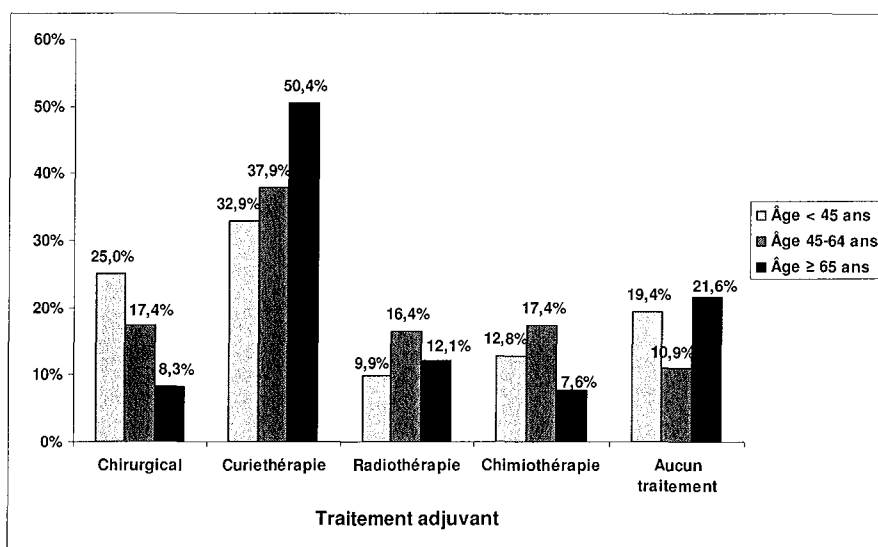
Figure 24 : Répartition du traitement initial du cancer du col utérin en fonction de la tranche d'âge des patientes au diagnostic



Ainsi, nous montrons que l'accès au traitement chirurgical, à la curiethérapie et à la chimiothérapie comme traitement initial diminue avec l'âge de la patiente, alors que l'accès à la radiothérapie externe et l'absence de traitement augmentent avec l'âge de la patiente.

Le type de traitement adjuvant est significativement différent selon l'âge de la patiente au diagnostic ($p < 0.0001$). En effet, d'après la Figure 25, 25% des patientes âgées de moins de 45 ans bénéficient d'un traitement chirurgical, contre seulement 8.3% des femmes âgées de 65 ans et plus. Pratiquement 22% des patientes âgées de 65 ans et plus ne reçoivent aucun traitement adjuvant. Plus de 50% des femmes âgées de 65 ans et plus bénéficient d'un traitement par curiethérapie, contre 33% des femmes âgées de moins de 45 ans. Ainsi, nous montrons que l'accès au traitement chirurgical et la chimiothérapie comme traitement adjuvant diminue avec l'âge, alors que l'accès à la curiethérapie, la radiothérapie et l'absence de traitement adjuvant augmente avec l'âge de la patiente au diagnostic.

Figure 25 : Répartition du traitement adjuvant du cancer du col utérin en fonction de la tranche d'âge des patientes au diagnostic



B. Devenir des patientes atteintes d'un cancer du col utérin

Le Tableau 6 récapitule le suivi des patientes prises en charge pour un cancer du col utérin, selon la tranche d'âge des patientes au diagnostic. Le délai moyen de suivi des patientes varie entre 7.7 années et 8.3 années, selon le groupe d'âge et la médiane de suivi est entre 7.6 et 8.3 années.

Tableau 6 : Devenir des patientes atteintes d'un cancer du col utérin, selon les différents groupes d'âge

| | Groupes d'âge | | |
|--|---------------------|----------------------|---------------------|
| | < 45 ans (n=304) | 45-64 ans (n=293) | ≥ 65 ans (n=264) |
| <i>Délai moyen de suivi en année (m +/- σ)</i> | 8.3 +/- 3.4 | 7.8 +/- 3.8 | 7.7 +/- 3.8 |
| <i>Médiane de suivi en année [min-max]</i> | 8.3 [0-16.3] | 8.3 [0-17.8] | 7.6 [0-15.6] |
| <i>État de la maladie à la fin du suivi</i> | | | |
| Vivante | 225 (74 %) | 181 (61.8 %) | 105 (39.8 %) |
| Décédée | 79 (26 %) | 112 (38.2 %) | 159 (60.2 %) |
| <i>Cause du décès</i> | | | |
| Cancer du col | 68 (86.1 %) | 87 (77.7 %) | 92 (57.9 %) |
| Complications du traitement | 1 (1.3 %) | 3 (2.7 %) | 8 (5 %) |
| Autre cancer | 4 (5.1 %) | 9 (8 %) | 7 (4.4 %) |
| Autre maladie | 6 (7.6 %) | 13 (11.6 %) | 52 (32.7 %) |
| <i>Rémission complète à la fin du traitement</i> | | | |
| Non | 26 (8.55 %) | 45 (15.4 %) | 54 (20.45 %) |
| Oui | 278 (91.45 %) | 248 (84.6 %) | 210 (79.55 %) |
| <i>Récidives parmi les réponses complètes</i> | | | |
| Non | 231 (83.1 %) | 194 (78.2 %) | 153 (72.9 %) |
| Oui | 47 (16.9 %) | 54 (21.8 %) | 57 (27.1 %) |
| <i>Type de rechutes parmi les réponses complètes</i> | | | |
| Récidive locale | 8 (17 %) | 12 (22.2 %) | 12 (21.05 %) |
| Récidive locorégionale | 9 (19.15 %) | 5 (9.3 %) | 8 (14 %) |
| Métastase | 30 (63.8 %) | 37 (68.5 %) | 37 (64.9 %) |

511 (59.4%) patientes sont en vies et 350 (40.7%) sont décédées à la fin de notre période de suivie, dont 259 (30,1%) sont décédées spécifiquement du cancer du col (n=247 ; 70,6%) ou des complications du traitement (n=12 ; 3,4%). 736 (85.5%) patientes ont obtenu une rémission complète à la fin du traitement, parmi lesquelles 158 (21.5%) ont présenté des récidives après une réponse complète aux traitements.

Plus de 60% des patientes âgées de 65 ans et plus sont décédées à la fin du suivi, contre seulement 26% des patientes âgées de moins de 45 ans. En analysant les causes de décès de ces patientes, il s'avère que les patientes âgées de 65 ans et plus meurent dans 58% des cas du cancer du col, dans 5% des complications du traitement et dans 33% d'une autre maladie. Par contre, les patientes âgées de moins de 45 ans meurent dans 86% des cas du cancer du col, dans 1.3% des complications liés au traitement et dans 7.6% d'une autre maladie. Ainsi, les résultats montrent que les patientes âgées meurent plus des complications liées au traitement du cancer du col et d'autres pathologies que du cancer du col par comparaison aux patientes plus jeunes.

Le nombre de patientes en rémission complète à la fin du traitement diminue avec l'âge de la patiente : 91.5% des patientes âgées de moins de 45 ans sont en rémission complète contre

seulement 79.6% des patientes âgées de 65 ans et plus. De même, le risque de récurrences après une réponse complètes aux traitements augmente avec l'âge de la patiente : plus de 27% des patientes âgées de 65 ans et plus présentent une récurrences de la maladie, contre seulement 17% des patientes âgées de moins de 45 ans. Le type de récurrences parmi les réponses complètes est décrit dans le Tableau 6 et semble superposable dans les différents groupes d'âge.

La survie des patientes suivies et traitées pour un cancer du col utérin est résumée dans le Tableau 7.

La survie globale, prenant en compte la mortalité toutes causes confondues, est de 87.5% [IC95%=85.2-89.7] à 1 an, 71.6% [IC95%=68.5-74.7] à 3 ans, 63.2% [IC95%=59.9-66.5] à 5 ans, 58.4% [IC95%=54.9-61.9] à 8 ans, 56% [IC95%=52.4-59.6] à 10 ans, pour tous âges au diagnostic confondus.

La survie spécifique, prenant en compte la mortalité due au cancer du col utérin ou à son traitement est de 89.1% [IC95%=86.9-91.3] à 1 an, 74.5% [IC95%=71.5-77.5] à 3 ans, 69.6% [IC95%=66.4-72.8] à 5 ans, 67.5% [IC95%=64.2-70.8] à 8 ans, 66.8% [IC95%=63.4-70.2] à 10 ans, pour tous âges au diagnostic confondus.

Tableau 7 : Survie globale, survie spécifique et survie sans rechute des patientes atteintes d'un cancer du col utérin, selon les différents groupes d'âge

| | Groupes d'âge | | | | | | p* |
|----------------------------|------------------|-------------|-------------------|-------------|------------------|-------------|----------|
| | < 45 ans (n=304) | | 45-64 ans (n=293) | | ≥ 65 ans (n=264) | | |
| | % | [IC 95%] | % | [IC 95%] | % | [IC 95%] | |
| <i>Survie globale</i> | | | | | | | |
| 1 an | 93.9 | [91.2-96.6] | 89 | [85.3-92.6] | 78.2 | [73.1-83.3] | |
| 3 ans | 81.5 | [77.1-86.0] | 71.8 | [66.5-77.1] | 59.9 | [53.9-65.9] | |
| 5 ans | 76.5 | [71.7-81.4] | 65.6 | [59.9-71.2] | 45 | [38.8-51.2] | |
| 8 ans | 72.6 | [67.3-77.9] | 61.6 | [55.6-67.6] | 39.3 | [33.0-45.6] | |
| 10 ans | 71.9 | [66.6-77.3] | 59.7 | [53.5-65.8] | 33.9 | [27.4-40.3] | < 0.0001 |
| <i>Survie spécifique</i> | | | | | | | |
| 1 an | 94.25 | [91.6-96.9] | 90 | [86.5-93.6] | 81.9 | [77.1-86.6] | |
| 3 ans | 81.8 | [77.4-86.3] | 74 | [68.8-79.2] | 66.5 | [60.5-72.4] | |
| 5 ans | 78.2 | [73.4-83.0] | 69.6 | [64.1-75.1] | 59.1 | [52.7-65.5] | |
| 8 ans | 76.5 | [71.6-81.5] | 66.5 | [60.7-72.2] | 57.7 | [51.1-64.2] | |
| 10 ans | 75.85 | [70.8-80.9] | 65.8 | [59.9-71.7] | 56.7 | [50.0-63.4] | < 0.0001 |
| <i>Survie sans rechute</i> | | | | | | | |
| 1 an | 86 | [82.1-89.9] | 79.5 | [74.8-84.1] | 75 | [69.7-80.3] | |
| 3 ans | 78.1 | [73.4-82.8] | 68.3 | [62.8-73.7] | 61 | [54.9-67.2] | |
| 5 ans | 76.3 | [71.4-81.1] | 66.65 | [61.1-72.2] | 56.2 | [49.8-62.5] | |
| 8 ans | 75.4 | [70.4-80.3] | 65.1 | [59.4-70.8] | 54.95 | [48.5-61.4] | |
| 10 ans | 74.7 | [69.6-79.8] | 64.4 | [58.5-70.2] | 54 | [47.4-60.6] | < 0.0001 |

* Test du Log-Rank

[IC 95%]: intervalle de confiance à 95%

La survie sans rechute, c'est-à-dire la survie sans récurrence du cancer du col utérin ou décès dû au cancer du col ou dû à son traitement, est de 80.4% [IC95%=77.7-83.1] à 1 an, 69.6% [IC95%=66.4-72.8] à 3 ans, 67% [IC95%=63.8-70.2] à 5 ans, 65.1% [IC95%=62.5-69.2] à 8 ans, 66% [IC95%=61.7-68.5] à 10 ans, quelque soit l'âge de la patiente au diagnostic.

Si nous analysons les survies des patientes en fonction de la tranche d'âge au diagnostic, nous constatons que la survie des patientes âgées est significativement plus faible que celle des patientes jeunes ($p < 0.0001$), quelque soit le type de survie (globale, spécifique et sans rechute). Ainsi, la survie diminue de façon significative avec l'âge des patientes. Les femmes plus âgées (≥ 65 ans) ont une survie à 5 ans après cancer du col utérin réduite : en effet, les femmes âgées de moins de 45 ans ont une survie spécifique à 5 ans de 78.2%, alors que les femmes âgées de 45-64 ans et de 65 ans et plus ont des survies à 5 ans de 69.6% et 59.1%, respectivement. Les femmes âgées de moins de 45 ans ont une survie sans rechute à 5 ans de 76.3%, alors que les femmes âgées de 45-64 ans et de 65 ans et plus ont des survies à 5 ans de 66.7% et 56.2%, respectivement.

C. Analyse des facteurs pronostiques du cancer du col utérin

Dans une analyse univariée, nous avons analysé le risque relatif de décès par cancer du col et le risque relatif de récurrences du cancer du col utérin après traitement. Les Tableau 8 et Tableau 9 récapitulent ces analyses.

1. Le risque de décès

Le risque relatif de décès par cancer du col utérin est donné dans le Tableau 8.

Les patientes âgées de 65 ans et plus présentent environ 2 fois plus de risque de décéder du cancer du col utérin que les patientes plus jeunes (< 45 ans) (RR=2.1 [IC95%=1.6-2.9] ; $p < 0.0001$). De même, les patientes âgées de 45-64 ans ont environ 1.5 fois plus de risque de mourir du cancer du col utérin que les patientes plus jeunes (< 45 ans) (RR=1.5 [IC95%=1.1-2.0] ; $p = 0.0137$).

Donc, l'âge de la patiente augmente de façon significative le risque relatif de décéder du cancer du col utérin. En effet, plus l'âge de la femme au diagnostic augmente, plus l'excès de risque de décès par cancer du col augmente.

Un score de charlson à 1-2 multiplie significativement le risque de mourir par cancer du col utérin par 1.5 (RR=1.5 [IC95%=1.1-2.2] ; p=0.0115) et un score de Charlson \geq à 3 par plus de 3.5 (RR=3.6 [IC95%=2.7-4.9] ; p<0.0001). Ainsi, l'addition de facteurs de comorbidités augmente le risque de décès par cancer du col utérin.

La période à laquelle s'est réalisé le diagnostic ne modifie pas le risque de décès du cancer du col utérin (p=0.73 pour la période entre 1995-1999 et p=0.22 pour la période entre 2000-2003). En effet, il n'existe pas d'effet période entre 1990 et 2003, qui aurait pu être lié à une amélioration des outils diagnostiques (accès récent à l'IRM) et des prises en charge thérapeutiques (apparition de la radio-chimiothérapie concomitante par exemple).

Le type histologique n'influence pas le risque de décès par cancer du col utérin (p=0.59 pour les cancers de type adénocarcinome et p=0.14 pour les carcinomes mixtes). Il n'existe pas de différence significative entre les 3 types histologiques (carcinomes squameux, adénocarcinomes et carcinomes mixtes) en ce qui concerne l'excès de risque de décès par cancer du col utérin.

Lorsque le diagnostic est posé à la suite d'une pratique de dépistage, le risque de décès par cancer du col utérin est divisé par 10 (RR=0.1 ; [IC95%=0.05-0.3] ; p<0.0001) par rapport à un diagnostic posé sur des signes d'appel clinique.

Le stade FIGO est corrélé de façon significative au risque de décès par cancer du col utérin. En effet, plus le stade FIGO augmente, plus le risque relatif de mourir par cancer du col utérin augmente. Ainsi, le stade II multiplie par environ 2.5 (RR=2.7 [IC95%=1.7-4.1] ; p<0.0001) le risque de décès du cancer du col par rapport aux patientes de stade I, le stade III multiplie ce risque par pratiquement 7 (RR=6.9 [IC95%=4.8-10.1] ; p<0.0001) et le stade IV multiplie ce risque par pratiquement 28 (RR=27.8 [IC95%=18.6-41.5] ; p<0.0001).

Tableau 8 : Risque relatif de décès par cancer du col utérin (n=861) en analyse univariée

| | RR | [IC 95%] | p* |
|------------------------------|------|-------------|--------------------|
| <i>Age</i> | | | |
| < 45 ans | Réf. | | |
| 45-64 ans | 1.5 | [1.1-2.0] | 0.0137 |
| ≥ 65 ans | 2.1 | [1.6-2.9] | < 0.0001 |
| <i>Score de Charlson</i> | | | |
| 0 | Réf. | | |
| 1-2 | 1.5 | [1.1-2.2] | 0.0115 |
| ≥ 3 | 3.6 | [2.7-4.9] | < 0.0001 |
| <i>Période du diagnostic</i> | | | |
| 1990-1994 | Réf. | | |
| 1995-1999 | 0.9 | [0.7-1.2] | 0.73 |
| 2000-2003 | 0.8 | [0.6-1.1] | 0.22 |
| <i>Type histologique</i> | | | |
| Squameux | Réf. | | |
| Adénocarcinome | 0.9 | [0.6-1.4] | 0.59 |
| Mixte | 1.8 | [0.8-3.7] | 0.14 |
| <i>Mode de diagnostic</i> | | | |
| Clinique | Réf. | | |
| Découverte fortuite | 0.6 | [0.3-1.3] | 0.24 |
| Dépistage | 0.1 | [0.05-0.3] | < 0.0001 |
| <i>Stade FIGO</i> | | | |
| I | Réf. | | |
| II | 2.7 | [1.7-4.1] | < 0.0001 |
| III | 6.9 | [4.8-10.1] | < 0.0001 |
| IV | 27.8 | [18.6-41.5] | < 0.0001 |
| <i>Traitement initial</i> | | | |
| Chirurgie | Réf. | | |
| Curiothérapie | 1.2 | [0.7-2.1] | 0.51 |
| Radiothérapie | 5.2 | [3.4-8.0] | < 0.0001 |
| Chimiothérapie | 10.7 | [5.7-20.1] | < 0.0001 |
| Aucun traitement | 22.8 | [11.5-45.0] | < 0.0001 |
| <i>Traitement adjuvant</i> | | | |
| Chirurgie | Réf. | | |
| Curiothérapie | 2.3 | [1.5-3.5] | 0.0001 |
| Radiothérapie | 1.5 | [0.8-2.6] | 0.17 |
| Chimiothérapie | 2.6 | [1.6-4.3] | 0.0001 |
| Aucun traitement | 3.1 | [1.9-4.9] | < 0.0001 |

* modèle de Cox (analyse univariée)

RR : Risque Relatif

[IC 95%]: intervalle de confiance à 95%

Puisque le choix du traitement dépend principalement du stade de la maladie, nos résultats suggèrent que les différentes options thérapeutiques sont significativement associées à une augmentation du risque de décès. Cela est dû en partie aux stades de la maladie qui représentent dans ce cas un facteur de confusion.

Le traitement initial est significativement associé au risque de décès du cancer du col. En effet, nous montrons que le risque relatif de décès par cancer du col utérin est significativement augmenté, lorsque le traitement initial institué est la radiothérapie externe (RR=5.2 [IC95%=3.4-8.0] ; $p<0.0001$), la chimiothérapie (RR=10.7 [IC95%=5.7-20.1] ; $p<0.0001$) ou en cas d'absence de traitement initial (RR=22.8 [IC95%=11.5-45.0] ; $p<0.0001$) par rapport au traitement chirurgical. Nous constatons que la curiethérapie réalisée en 1^{ère} intention n'est pas significativement associée à un risque de décès par cancer du col utérin par rapport au traitement chirurgical ($p=0.51$).

De même, le traitement adjuvant est significativement associé au risque de décès du cancer du col. C'est le cas de la curiethérapie (RR=2.3 [IC95%=1.5-3.5] ; $p=0.0001$), la chimiothérapie (RR=2.6 [IC95%=1.6-4.3] ; $p=0.0001$) et l'absence de traitement adjuvant (RR=3.1 [IC95%=1.9-4.9] ; $p<0.0001$) par rapport au traitement chirurgical. Par contre, la radiothérapie externe en traitement adjuvant n'est pas significativement associée au risque de décès par cancer du col par rapport au traitement chirurgical ($p=0.17$).

Ainsi, dans notre série, en analyse univariée, les facteurs pronostiques péjoratifs de décès par cancer invasif du col utérin retrouvés sont : l'âge de la patiente au diagnostic de 45 ans et plus, le score de comorbidités de Charlson ≥ 1 , le mode de diagnostic clinique, le stade FIGO $> I$, le traitement initial par la radiothérapie externe, la chimiothérapie ou l'absence de traitement initial et le traitement adjuvant par la curiethérapie, la chimiothérapie ou l'absence de traitement adjuvant.

2. Le risque de récurrences

Le risque relatif de récurrences par cancer du col utérin est donné Tableau 9.

Les patientes âgées de 65 ans et plus présentent 2 fois plus de risque de rechuter après le traitement d'un cancer du col utérin par rapport aux patientes plus jeunes (< 45 ans) (RR=2.1 [IC95%=1.56-2.82] ; $p<0.0001$). De même, les patientes âgées de 45-64 ans ont 1.5 fois plus de risque de présenter des récurrences après le traitement d'un cancer du col utérin par rapport aux patientes plus jeunes (< 45 ans) (RR=1.5 [IC95%=1.14-2.08] ; $p=0.0052$). Donc, l'âge de la patiente augmente de façon significative le risque relatif de récurrences du cancer du col utérin. En effet, plus l'âge de la femme au diagnostic augmente, plus l'excès de risque de récurrences du cancer du col augmente.

Un score de charlson à 1-2 multiplie significativement le risque de récurrences du cancer du col utérin par plus de 1.5 (RR=1.7 [IC95%=1.2-2.3] ; $p=0.0015$) et un score ≥ 3 par plus de 3.5 (RR=3.6 [IC95%=2.7-4.7] ; $p<0.0001$). Ainsi, l'addition de facteurs de comorbidités augmente le risque de récurrences par cancer du col utérin.

La période à laquelle s'est réalisé le diagnostic ne modifie pas le risque de récurrences du cancer du col utérin ($p=0.89$ pour la période entre 1995-1999 et $p=0.18$ pour la période entre 2000-2003). En effet, il n'existe pas d'effet période entre 1990 et 2003, qui aurait pu être lié à une amélioration des outils diagnostiques (accès récent à l'IRM) et des prises en charge thérapeutiques (apparition de la radio-chimiothérapie concomitante par exemple).

Le type histologique n'influence pas le risque de récurrences du cancer du col utérin ($p=0.86$ pour les cancers de type adénocarcinome et $p=0.18$ pour les carcinomes mixtes). Il n'existe pas de différence significative entre les 3 types histologiques (carcinomes squameux, adénocarcinomes et carcinomes mixtes) en ce qui concerne l'excès de risque de récurrences du cancer du col utérin.

Lorsque le diagnostic est posé à la suite d'une pratique de dépistage, le risque de récurrences du cancer du col utérin est divisé par 10 (RR=0.1 ; [IC95%=0.05-0.2] ; $p<0.0001$) par rapport à un diagnostic posé sur des signes d'appel clinique.

Le stade FIGO est corrélé de façon significative au risque de récurrences du cancer du col utérin. En effet, plus le stade FIGO de la maladie est avancé, plus le risque relatif de rechuter du cancer du col utérin augmente. Ainsi, le stade II multiplie par environ 3 le risque de récurrences du cancer du col par rapport aux patientes de stade I (RR=2.8 [IC95%=1.9-4.3] ; $p<0.0001$), le stade III multiplie ce risque par pratiquement 7 (RR=6.9 [IC95%=4.8-9.8] ; $p<0.0001$) et le stade IV multiplie ce risque par un peu plus de 23 (RR=23.5 [IC95%=15.9-34.8] ; $p<0.0001$).

Le traitement initial est significativement associé au risque de récurrences du cancer du col. En effet, nos résultats suggèrent qu'il existe un excès de risque relatif de décès par cancer du col utérin, lorsque le traitement initial est la radiothérapie externe (RR=4.9 [IC95%=3.2-7.3] ; $p<0.0001$), la chimiothérapie (RR=8.3 [IC95%=4.5-15.3] ; $p<0.0001$) ou en cas d'absence de traitement initial (RR=12.3 [IC95%=6.3-23.4] ; $p<0.0001$) par rapport au traitement chirurgical. Nous constatons que la curiethérapie réalisée en 1^{ère} intention ne modifie pas le risque de rechutes du cancer du col utérin par rapport au traitement chirurgical ($p=0.52$).

De même, le traitement adjuvant est significativement associé au risque de récurrences du cancer du col. C'est le cas de la curiethérapie (RR=2.3 [IC95%=1.5-3.4] ; $p<0.0001$), la chimiothérapie (RR=2.9 [IC95%=1.8-4.6] ; $p<0.0001$) et l'absence de traitement adjuvant (RR=2.6 [IC95%=1.7-4.1] ; $p<0.0001$) par rapport au traitement chirurgical. Par contre, la radiothérapie externe en traitement adjuvant n'est pas significativement associée au risque de récurrences du cancer du col par rapport au traitement chirurgical ($p=0.19$).

Ainsi, dans notre série, en analyse univariée, les facteurs pronostiques péjoratifs de récurrences du cancer invasif du col utérin retrouvés sont : l'âge de la patiente au diagnostic de 45 ans et plus, le score de comorbidités de Charlson ≥ 1 , le mode de diagnostic clinique, le stade FIGO, le traitement initial par la radiothérapie externe, la chimiothérapie ou l'absence de traitement initial et le traitement adjuvant par la curiethérapie, la chimiothérapie ou l'absence de traitement adjuvant.

Tableau 9 : Risque relatif de récidives après la prise en charge d'un cancer du col utérin (n=861) en analyse univariée

| | RR | [IC 95%] | p* |
|------------------------------|------|-------------|--------------------|
| <i>Age</i> | | | |
| < 45 ans | Réf. | | |
| 45-64 ans | 1.54 | [1.14-2.08] | 0.0052 |
| ≥ 65 ans | 2.1 | [1.56-2.82] | < 0.0001 |
| <i>Score de Charlson</i> | | | |
| 0 | Réf. | | |
| 1-2 | 1.7 | [1.2-2.3] | 0.0015 |
| ≥ 3 | 3.6 | [2.7-4.7] | < 0.0001 |
| <i>Période du diagnostic</i> | | | |
| 1990-1994 | Réf. | | |
| 1995-1999 | 1.0 | [0.7-1.3] | 0.89 |
| 2000-2003 | 0.8 | [0.6-1.1] | 0.18 |
| <i>Type histologique</i> | | | |
| Squameux | Réf. | | |
| Adénocarcinome | 1.0 | [0.6-1.4] | 0.86 |
| Mixte | 1.7 | [0.8-3.5] | 0.18 |
| <i>Mode de diagnostic</i> | | | |
| Clinique | Réf. | | |
| Découverte fortuite | 0.7 | [0.4-1.4] | 0.34 |
| Dépistage | 0.1 | [0.05-0.2] | < 0.0001 |
| <i>Stade FIGO</i> | | | |
| I | Réf. | | |
| II | 2.8 | [1.9-4.3] | < 0.0001 |
| III | 6.9 | [4.8-9.8] | < 0.0001 |
| IV | 23.5 | [15.9-34.8] | < 0.0001 |
| <i>Traitement initial</i> | | | |
| Chirurgie | Réf. | | |
| Curiothérapie | 1.2 | [0.7-2.0] | 0.52 |
| Radiothérapie | 4.9 | [3.2-7.3] | < 0.0001 |
| Chimiothérapie | 8.3 | [4.5-15.3] | < 0.0001 |
| Aucun traitement | 12.3 | [6.3-23.4] | < 0.0001 |
| <i>Traitement adjuvant</i> | | | |
| Chirurgie | Réf. | | |
| Curiothérapie | 2.3 | [1.5-3.4] | < 0.0001 |
| Radiothérapie | 1.4 | [0.8-2.4] | 0.19 |
| Chimiothérapie | 2.9 | [1.8-4.6] | < 0.0001 |
| Aucun traitement | 2.6 | [1.7-4.1] | < 0.0001 |

* modèle de Cox (analyse univariée)

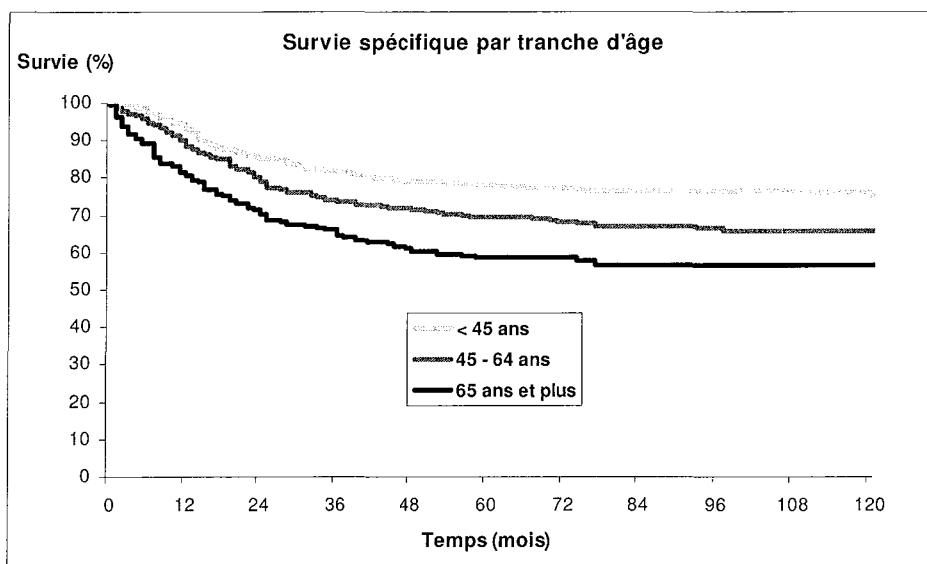
RR : Risque Relatif

[IC 95%]: intervalle de confiance à 95%

D. L'âge au diagnostic est-il un facteur pronostique ?

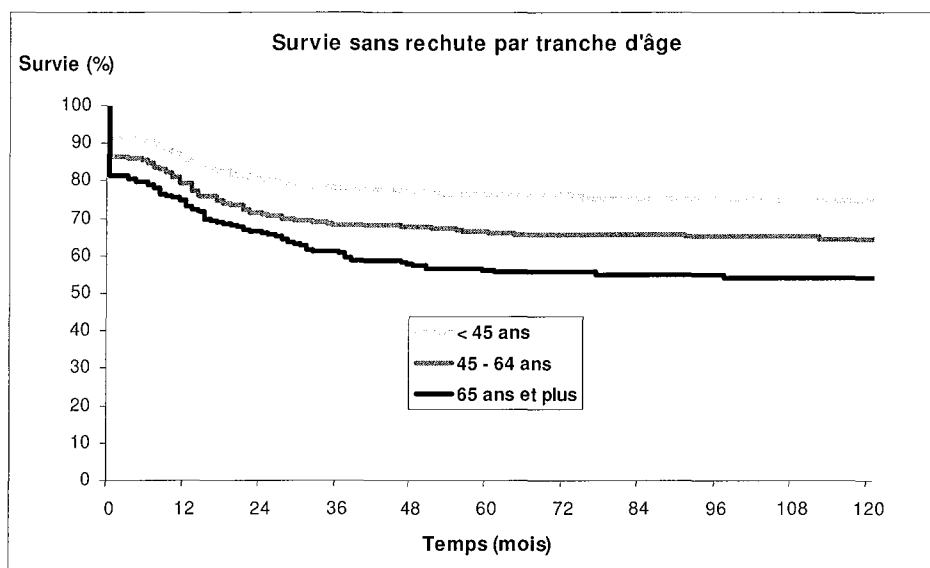
Les survies globale, spécifique et sans rechutes diffèrent significativement selon l'âge de la patiente au diagnostic ($p < 0.0001$) (Figure 26 et Figure 27). Ainsi, le devenir des patientes âgées atteintes d'un cancer du col utérin apparaît plus péjoratif, par comparaison avec les patientes plus jeunes (< 45 ans). Si nous analysons les survies des patientes en fonction de la tranche d'âge au diagnostic, nous constatons que la survie des patientes âgées de 65 ans et plus est significativement plus faible que celle des patientes jeunes ($p < 0.0001$), quelque soit le type de survie (globale, spécifique et sans rechute). Ainsi, les différentes survies diminuent de façon significative avec l'âge des patientes. Par conséquent, les femmes plus âgées (≥ 65 ans) présentent des survies à 5 ans après cancer du col utérin réduite.

Figure 26 : Courbes de survie spécifique d'après Kaplan-Meier pour les patientes atteintes d'un cancer invasif du col utérin, selon la tranche d'âge au diagnostic



En effet, les femmes âgées de 65 ans et plus ont une survie spécifique à 5 ans de 59.1%, alors que les femmes âgées de 45-64 ans et de moins de 45 ans ont des survies à 5 ans de 69.6% et 78.2%, respectivement ($p < 0.0001$). De même, les femmes âgées de 65 ans et plus ont une survie sans rechute à 5 ans de 56.2%, alors que les femmes âgées de 45-64 ans et de moins de 45 ans ont des survies à 5 ans de 66.7% et 76.3%, respectivement ($p < 0.0001$).

Figure 27 : Courbes de survie sans rechute d'après Kaplan-Meier pour les patientes atteintes d'un cancer invasif du col utérin, selon la tranche d'âge au diagnostic



Dans notre étude, selon l'analyse univariée, l'âge de la patiente au diagnostic apparaît comme un facteur pronostique péjoratif de décès ou de récurrences du cancer invasif du col utérin, dès l'âge de 45 ans. Ainsi, plus l'âge de la patiente est élevé au diagnostic, plus l'excès de risque relatif de décès ou de récurrences du cancer du col utérin augmente. En conséquence, les femmes âgées de 65 ans et plus ont environ 2 fois plus de risque de décéder du cancer du col ou de rechuter après le traitement d'un cancer du col par rapport aux patientes plus jeunes (< 45 ans).

Dans une analyse multivariée, prenant en compte trois modèles différents de Cox, l'effet de l'âge de la patiente au diagnostic sur le risque relatif de décès et de récurrences du cancer du col utérin a été analysé afin de savoir si celui-ci pouvait être considéré comme un facteur pronostique péjoratif indépendant de la survie spécifique et de la survie sans rechute (Tableau 10).

Tableau 10 : Effet de l'âge de la patiente au diagnostic sur le risque relatif de décès spécifiques et de récurrences du cancer du col utérin (n=861), en analyse multivariée

| | RR | [IC 95%] | p* |
|--|------|-------------|---------------|
| <i>Risque de décès spécifique</i> | | | |
| <i>Age (modèle n°1)</i> | | | |
| < 45 ans | Réf. | | |
| 45-64 ans | 1.26 | [0.92-1.73] | 0.14 |
| ≥ 65 ans | 1.67 | [1.22-2.27] | 0.0012 |
| <i>Age (modèle n°2)</i> | | | |
| < 45 ans | Réf. | | |
| 45-64 ans | 1.10 | [0.80-1.52] | 0.54 |
| ≥ 65 ans | 1.33 | [0.97-1.83] | 0.08 |
| <i>Age (modèle n°3)</i> | | | |
| < 45 ans | Réf. | | |
| 45-64 ans | 1.14 | [0.76-1.71] | 0.54 |
| ≥ 65 ans | 1.20 | [0.77-1.86] | 0.41 |
| <i>Risque de rechutes</i> | | | |
| <i>Age (modèle n°1)</i> | | | |
| < 45 ans | Réf. | | |
| 45-64 ans | 1.31 | [0.97-1.78] | 0.08 |
| ≥ 65 ans | 1.65 | [1.22-2.22] | 0.0011 |
| <i>Age (modèle n°2)</i> | | | |
| < 45 ans | Réf. | | |
| 45-64 ans | 1.17 | [0.86-1.59] | 0.31 |
| ≥ 65 ans | 1.33 | [0.98-1.81] | 0.07 |
| <i>Age (modèle n°3)</i> | | | |
| < 45 ans | Réf. | | |
| 45-64 ans | 1.14 | [0.77-1.68] | 0.52 |
| ≥ 65 ans | 1.08 | [0.71-1.66] | 0.71 |

* modèle de Cox (analyse multivariée)

modèle n°1 : ajustement sur le mode de diagnostic (clinique, découverte fortuite, dépistage)

modèle n°2 : ajustement sur le traitement initial et le traitement adjuvant

modèle n°3 : ajustement sur le score de Charlson, le mode de diagnostic (clinique, découverte fortuite, dépistage), le stade FIGO, le traitement initial et adjuvant

RR : Risque Relatif

[IC 95%]: intervalle de confiance à 95%

Après ajustement seulement sur le mode de diagnostic selon la clinique, la découverte fortuite ou la pratique d'un dépistage (modèle n°1), notre étude montre qu'il persiste un excès de risque relatif de décès par cancer du col utérin (RR=1.67 ; [IC95%=1.22-2.27], p=0.0012) ou de récidives (RR=1.65 ; [IC95%=1.22-2.22], p=0.0011) après prise en charge du cancer du col utérin chez les patientes âgées de 65 ans et plus par rapport aux patientes plus jeunes (< 45 ans), mais l'excès de risque relatif de décès et de récidives pour la tranche d'âge de patientes entre 45 et 64 ans n'apparaît plus (p=0.14).

Après ajustement seulement sur le traitement initial et adjuvant (modèle n°2), notre étude montre qu'il n'existe plus de différence significative entre les différents groupes d'âge au diagnostic pour le risque de décès par cancer du col utérin (p=0.54 pour les femmes âgées de 45-64 ans et p=0.08 pour les femmes âgées de 65 ans et plus) ou pour le risque de récidives après prise en charge du cancer du col utérin (p=0.31 pour les femmes âgées de 45-64 ans et p=0.07 pour les femmes âgées de 65 ans et plus).

Après ajustement sur le score de Charlson, le mode de diagnostic (clinique, découverte fortuite, dépistage), le stade FIGO, le traitement initial et le traitement adjuvant, nous ne montrons plus de différence significative entre les différents groupes d'âge et le risque de décès ou de récidives de cancer du col utérin (p>0.05).

E. Le type histologique est-il un facteur pronostique ?

Dans cette étude, les tumeurs cervicales sont réparties en 3 groupes : les carcinomes squameux qui sont les tumeurs les plus fréquentes (88.5%), les adénocarcinomes (9.8%) et les carcinomes mixtes (1.7%).

Le Tableau 11 décrit les différents sous-types histologiques des patientes atteintes de cancer de col utérin dans la population étudiée.

Tableau 11 : Descriptif des différents sous-types histologiques des patientes suivies et traitées pour un cancer du col utérin

| Types histologiques | Effectifs (n) | Pourcentage (%) |
|--|---------------|-----------------|
| <i>Carcinomes squameux</i> | 762 | 88.5 |
| Carcinomes kératinisants | 95 | 11.0 |
| Carcinomes non kératinisants | 34 | 3.95 |
| Carcinomes SAI | 563 | 65.7 |
| Carcinomes spino-cellulaires, micro-invasifs | 53 | 6.15 |
| Carcinomes « autres » | 17 | 2.0 |
| <i>Adénocarcinomes</i> | 84 | 9.8 |
| Adénocarcinomes non mucineux | 74 | 8.6 |
| Adénocarcinomes mucineux | 10 | 1.2 |
| <i>Carcinomes mixtes</i> | 15 | 1.7 |

Les caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patientes traitées pour un cancer du col utérin selon les trois types histologiques sont données dans le Tableau 12.

Le score de Charlson [159] est en moyenne à 1.82 +/- 2.21, dans le groupe des tumeurs de type carcinome squameux, 1.46 +/- 2.16 dans le groupe des tumeurs de type adénocarcinome et de 2.0 +/- 1.96 dans le groupe des tumeurs de type carcinome mixte (p=0.35). En effet, le score de Charlson n'est pas significativement différent, selon le type histologique de la tumeur cervicale (p=0.12).

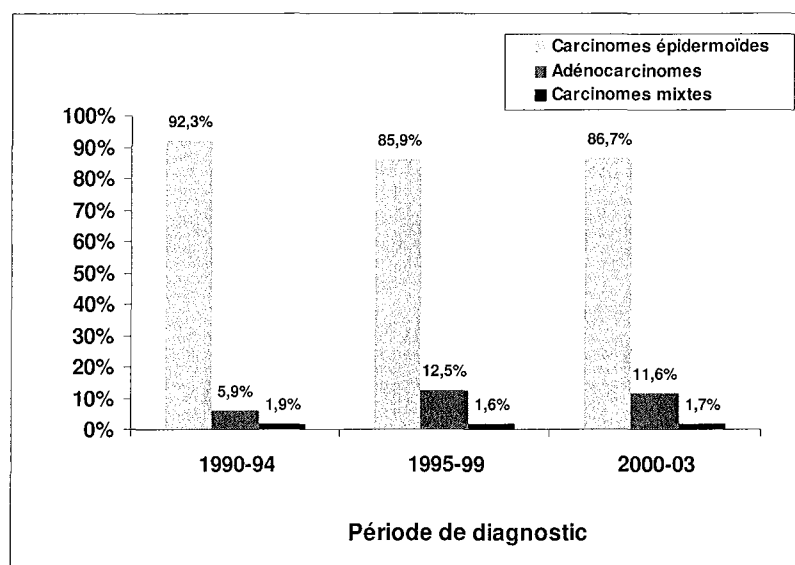
Tableau 12 : Descriptif des caractéristiques cliniques et thérapeutiques des patientes atteintes d'un cancer du col utérin, selon le type histologique de la tumeur

| | Groupes histologiques | | | p* |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------|-------------------|---------------|
| | Carcinomes squameux | Adénocarcinomes | Carcinomes mixtes | |
| <i>Effectif</i> | 762 (88.5 %) | 84 (9.8 %) | 15 (1.7 %) | |
| <i>Comorbidités</i> | | | | |
| Score de Charlson (m +/- σ) | 1.82 +/- 2.21 | 1.46 +/- 2.16 | 2.0 +/- 1.96 | 0.35 |
| Score de Charlson (n, %) | | | | |
| 0 | 304 (39.9 %) | 45 (53.6 %) | 4 (26.7 %) | |
| 1-2 | 221 (29.0 %) | 19 (22.6 %) | 6 (40.0 %) | |
| ≥ 3 | 237 (31.1 %) | 20 (23.8 %) | 5 (33.3 %) | 0.12 |
| <i>Période du diagnostic</i> | | | | |
| 1990-1994 | 298 (39.1 %) | 19 (22.6 %) | 6 (40.0 %) | |
| 1995-1999 | 262 (34.4 %) | 38 (45.2 %) | 5 (33.3 %) | |
| 2000-2003 | 202 (26.5 %) | 27 (32.1 %) | 4 (26.7 %) | 0.06 |
| <i>Age au diagnostic</i> | | | | |
| m +/- σ | 55.1 +/- 16.1 | 51.5 +/- 16.1 | 58.3 +/- 17.9 | 0.11 |
| < 45 ans | 261 (34.25 %) | 39 (46.4 %) | 4 (26.7 %) | |
| 45-64 ans | 264 (34.65 %) | 23 (27.4 %) | 6 (40 %) | |
| ≥ 65 ans | 237 (31.1 %) | 22 (26.2 %) | 5 (33.3 %) | 0.24 |
| <i>Mode de diagnostic</i> | | | | |
| Clinique | 626 (82.15 %) | 62 (73.8 %) | 10 (66.7 %) | |
| Découverte fortuite | 29 (3.8 %) | 7 (8.3 %) | 0 (0 %) | |
| Dépistage | 107 (14.05 %) | 15 (17.9 %) | 5 (33.3 %) | 0.0456 |
| <i>Diagnostic clinique</i> | | | | |
| Métrorragies | 555 (72.8 %) | 56 (66.7 %) | 8 (53.3 %) | |
| Douleur | 21 (2.8 %) | 1 (1.2 %) | 2 (13.3 %) | |
| Leucorrhées | 29 (3.8 %) | 3 (3.6 %) | 0 (0 %) | |
| Autres signes | 21 (2.8 %) | 2 (2.4 %) | 0 (0 %) | 0.06 |
| <i>Stade FIGO</i> | | | | |
| I | 320 (42.0 %) | 49 (58.3 %) | 5 (33.3 %) | |
| II | 168 (22.05 %) | 13 (15.5 %) | 3 (20.0 %) | |
| III | 189 (24.8 %) | 15 (17.9 %) | 5 (33.3 %) | |
| IV | 85 (11.15 %) | 7 (8.3 %) | 2 (13.4 %) | 0.16 |
| <i>Traitement initial</i> | | | | |
| Chirurgie | 192 (25.2 %) | 25 (29.8 %) | 6 (40.0 %) | |
| Curiothérapie | 154 (20.2 %) | 17 (20.2 %) | 3 (20.0 %) | |
| Radiothérapie | 377 (49.5 %) | 35 (41.7 %) | 5 (33.3 %) | |
| Chimiothérapie | 21 (2.8 %) | 7 (8.3 %) | 0 (0 %) | |
| Aucun traitement | 18 (2.4 %) | 0 (0 %) | 1 (6.7 %) | 0.07 |
| <i>Traitement adjuvant</i> | | | | |
| Chirurgie | 129 (16.9 %) | 17 (20.2 %) | 3 (20.0 %) | |
| Curiothérapie | 300 (39.4 %) | 39 (46.4 %) | 5 (33.3 %) | |
| Radiothérapie | 95 (12.5 %) | 11 (13.1 %) | 4 (26.7 %) | |
| Chimiothérapie | 99 (13.0 %) | 11 (13.1 %) | 0 (0 %) | |
| Aucun traitement | 139 (18.2 %) | 6 (7.1 %) | 3 (20.0 %) | 0.18 |

* Test du Chi-deux pour les variables qualitatives, Analyse de variance (ANOVA) pour les variables quantitatives

Sur les trois périodes décrites précédemment (1990-1994, 1995-1999, 2000-2003), un même nombre de patientes ont été prises en charge dans les différents groupes histologiques. Il n'existe pas d'effet période. La répartition des différents types histologiques semble équivalente à travers le temps mais nous notons toutefois une tendance vers une augmentation discrète de la proportion d'adénocarcinomes et une diminution discrète du nombre de carcinomes squameux et de carcinomes mixtes, au cours du temps ($p=0.06$) (Figure 28).

Figure 28 : Répartition des différents types histologiques de cancer du col utérin, selon la période étudiée de 1990 à 2003

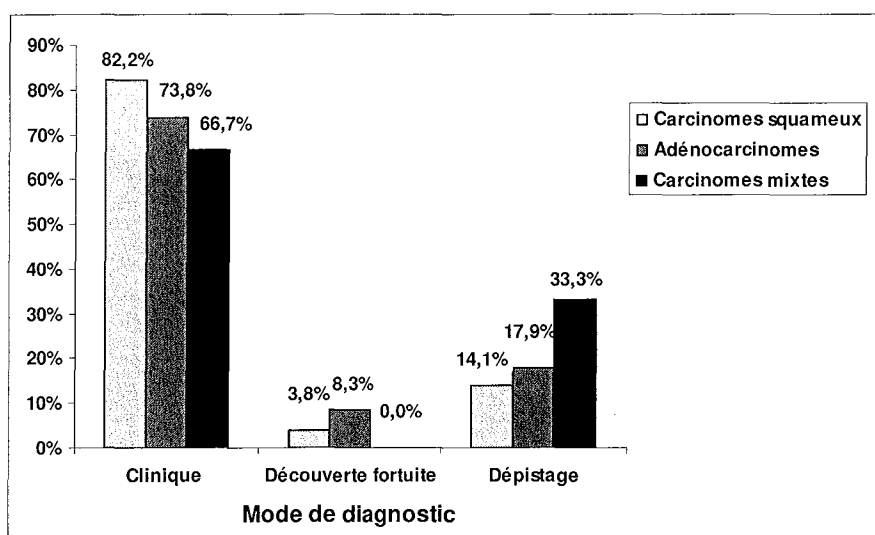


Les carcinomes squameux sont découverts en moyenne vers l'âge de 55.1 ans +/- 16.1, les adénocarcinomes vers l'âge de 51.5 ans +/- 16.1 et les carcinomes mixtes vers l'âge de 58.3 ans +/- 17.9 ($p=0.11$). La répartition des différents types histologiques (carcinome squameux, adénocarcinome, carcinome mixte) est identique dans les différents groupes d'âge (Figure 21). Il n'existe pas de type histologique prédominant en fonction de l'âge de la patiente au diagnostic ($p=0.24$).

En revanche, il existe une différence significative entre les différents types histologiques et le mode de diagnostic ($p=0.0456$) (Figure 29). Les carcinomes squameux sont le plus souvent découverts sur des signes d'appel cliniques (82.15%), notamment des métrorragies dans 72.8% des cas et par le dépistage dans 14%. Dans 1/3 des cas les carcinomes mixtes sont mis en évidence lors de pratique de dépistage, alors que seulement

14% des carcinomes squameux et 18% des adénocarcinomes sont découverts par la pratique d'un FCU. Les adénocarcinomes sont découverts fortuitement dans 8.3% des cas, sur des signes d'appel clinique dans 73.8% des cas et par le dépistage dans 18% des cas. Les carcinomes mixtes sont découverts dans 2/3 des cas sur des signes d'appel clinique, représentés par des métrorragies dans 53.3% et des douleurs pelviennes dans 13.3%.

Figure 29 : Répartition des différents modes de diagnostic, selon le type histologique du cancer du col



Le stade FIGO [158] de la maladie n'est pas modifié de façon significative avec le type histologique de la tumeur ($p=0.16$). En effet, il n'existe pas de différence significative entre le type histologique et le stade FIGO de la maladie.

Le traitement initial et adjuvant instauré n'apparaît pas significativement modifié dans notre étude, selon le type histologique de la tumeur du col utérin ($p=0.07$ et 0.18). Néanmoins, nous pouvons noter une tendance à une légère augmentation du traitement initial chirurgical (40%) au détriment de la radiothérapie externe (33.3%) pour les patientes atteintes du type carcinome mixte ($p=0.07$).

Le Tableau 13 décrit le devenir des patientes prises en charge pour un cancer du col utérin, selon le type histologique de la tumeur.

Le délai moyen de suivi des patientes varie entre 7.8 années et 9.0 années, selon le groupe histologique et la médiane de suivi est entre 7.6 et 8.3 années.

Tableau 13 : Suivi des patientes atteintes d'un cancer du col utérin, selon le groupe histologique

| | Groupes histologiques | | |
|--|-----------------------|-----------------|-------------------|
| | Carcinomes squameux | Adénocarcinomes | Carcinomes mixtes |
| | (n=762) | (n=84) | (n=15) |
| <i>Délai moyen de suivi en année (m +/- σ)</i> | 8.0 +/- 3.6 | 7.8 +/- 3.7 | 9.0 +/- 2.8 |
| <i>Médiane de suivi en année [min-max]</i> | 8.3 [0-16.3] | 8.3 [0-17.8] | 7.6 [0-15.6] |
| <i>État de la maladie à la fin du suivi</i> | | | |
| Vivante | 450 (59.1 %) | 54 (64.3 %) | 7 (46.7 %) |
| Décédée | 312 (40.9 %) | 30 (35.7 %) | 8 (53.3 %) |
| <i>Cause du décès</i> | | | |
| Cancer du col | 218 (69.9 %) | 22 (73.4 %) | 7 (87.5 %) |
| Complications du traitement | 11 (3.5 %) | 1 (3.3 %) | 0 (0 %) |
| Autre cancer | 20 (6.4 %) | 0 (0 %) | 0 (0 %) |
| Autre maladie | 63 (20.2 %) | 7 (23.3 %) | 1 (12.5 %) |
| <i>Rémission complète à la fin du traitement</i> | | | |
| Non | 11 (14.6 %) | 8 (9.5 %) | 6 (40.0 %) |
| Oui | 651 (85.4 %) | 76 (90.5 %) | 9 (60.0 %) |
| <i>Récidives parmi les réponses complètes</i> | (n=651) | (n=76) | (n=9) |
| Non | 513 (78.8 %) | 57 (75.0 %) | 8 (88.9 %) |
| Oui | 138 (21.2 %) | 19 (25.0 %) | 1 (11.1 %) |
| <i>Type de rechutes parmi les réponses complètes</i> | (n=138) | (n=19) | (n=1) |
| Récidive locale | 25 (18.1 %) | 7 (36.8 %) | 0 (0 %) |
| Récidive locorégionale | 20 (14.5 %) | 2 (10.5 %) | 0 (0 %) |
| Métastase | 93 (67.4 %) | 10 (52.6 %) | 1 (100 %) |

Plus de 50% des patientes présentant un carcinome mixte sont décédées à la fin du suivi, contre seulement 41% des patientes présentant un carcinome squameux et 36% des patientes présentant un adénocarcinome. En analysant les causes de décès de ces patientes, il s'avère que les patientes ayant un carcinome mixte meurent dans 87.5% des cas du cancer du col et dans 12.5% d'une autre maladie, alors que les patientes ayant un carcinome squameux ou un adénocarcinome meurent dans environ 70% des cas du cancer du col, dans 3.5% des complications liés au traitement et dans 20 à 23% d'une autre maladie.

Le nombre de patientes en rémission complète à la fin du traitement apparaît différent, selon le type histologique. Les patientes présentant un carcinome squameux ou un adénocarcinome obtiennent une rémission complète à la fin du traitement dans 85.4% à 90.5% des cas, respectivement, contrairement aux patientes présentant un carcinome mixte qui arrivent à une rémission complète dans seulement 60% des cas. Ainsi, il semblerait que les carcinomes squameux et les adénocarcinomes répondent mieux aux traitements que les carcinomes mixtes. En revanche, le risque de récidives après une réponse complète aux traitements apparaît plus faible dans le groupe des carcinomes mixtes par rapport aux autres types

histologiques. En effet, les patientes ayant une récurrence d'un carcinome mixte après une réponse complète aux traitements représentent 11.1%, alors que celles qui ont une récurrence d'un carcinome squameux ou d'adénocarcinome après une rémission complète représentent 21.2% et 25%, respectivement. Le type de récurrences parmi les réponses complètes est décrit dans le Tableau 13. Les résultats montrent que 100% des carcinomes mixtes et 67.4% des carcinomes squameux récidivent sur le mode de métastases à distance, contre 52.6% des adénocarcinomes. 37% des patientes ayant un adénocarcinome récidivent localement, contre seulement 18.1% des carcinomes squameux.

La survie des patientes suivies et traitées pour un cancer du col utérin est résumée dans le Tableau 14.

L'analyse des survies des patientes en fonction du type histologique de la tumeur, montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les 3 types histologiques, quelque soit le type de survie étudiée (globale : $p=0.34$, spécifique : $p=0.26$ et sans rechute : $p=0.36$).

Ainsi, la survie spécifique à 5 ans est de 69.8% pour les carcinomes squameux, 71.1% pour les adénocarcinomes et de 53.3% pour les carcinomes mixtes et la survie sans rechute à 5 ans est de 67.2% pour les carcinomes squameux, 67.8% pour les adénocarcinomes et de 53.3% pour les carcinomes mixtes.

Cette étude, se basant sur une analyse univariée (Tableau 8 et Tableau 9), ne montre pas de différence significative sur l'excès de risque relatif de décès ($p=0.59$ et 0.14) et de récurrences ($p=0.86$ et 0.18) du cancer du col utérin, selon le type histologique de la tumeur (carcinomes squameux, adénocarcinomes, carcinomes mixtes).

Par conséquent, dans notre étude, le type histologique de la tumeur n'apparaît pas comme un facteur pronostique de cancer du col utérin.

Tableau 14 : Survie globale, survie spécifique et survie sans rechute des patientes prises en charge pour un cancer du col utérin, selon les différents groupes histologiques

| | Groupes histologiques | | | | | | p* |
|----------------------------|-----------------------|-------------|-----------------|-------------|-------------------|-------------|------|
| | Carcinomes squameux | | Adénocarcinomes | | Carcinomes mixtes | | |
| | (n=762) | | (n=84) | | (n=15) | | |
| | % | [IC 95%] | % | [IC 95%] | % | [IC 95%] | |
| <i>Survie globale</i> | | | | | | | |
| 1 an | 87.7 | [85.4-90.1] | 87.4 | [80.1-94.7] | 73.3 | [50.9-95.7] | 0.34 |
| 3 ans | 71.5 | [68.2-74.8] | 75.9 | [66.5-85.4] | 53.3 | [28.1-78.6] | |
| 5 ans | 63.1 | [59.6-66.7] | 66.8 | [56.3-77.2] | 46.7 | [21.4-71.9] | |
| 8 ans | 58.3 | [54.6-62.0] | 62.0 | [50.9-73.0] | 46.7 | [21.4-71.9] | |
| 10 ans | 55.6 | [51.7-59.5] | 62.0 | [50.9-73.0] | 46.7 | [21.4-71.9] | |
| <i>Survie spécifique</i> | | | | | | | |
| 1 an | 89.4 | [87.2-91.6] | 88.7 | [81.7-95.7] | 73.3 | [50.9-95.7] | 0.26 |
| 3 ans | 74.4 | [71.2-77.6] | 79.4 | [70.4-88.4] | 53.3 | [28.1-78.6] | |
| 5 ans | 69.8 | [66.4-73.2] | 71.1 | [60.8-81.3] | 53.3 | [28.1-78.6] | |
| 8 ans | 67.7 | [64.1-71.2] | 69.4 | [58.8-79.9] | 53.3 | [28.1-78.6] | |
| 10 ans | 66.8 | [63.2-70.5] | 69.4 | [58.8-79.9] | 53.3 | [28.1-78.6] | |
| <i>Survie sans rechute</i> | | | | | | | |
| 1 an | 80.5 | [77.7-83.4] | 84.0 | [76.0-92.0] | 53.3 | [28.1-78.6] | 0.36 |
| 3 ans | 69.5 | [66.2-72.9] | 73.3 | [63.5-83.1] | 53.3 | [28.1-78.6] | |
| 5 ans | 67.2 | [63.8-70.7] | 67.8 | [57.3-78.3] | 53.3 | [28.1-78.6] | |
| 8 ans | 66.0 | [62.5-69.6] | 66.1 | [55.4-76.8] | 53.3 | [28.1-78.6] | |
| 10 ans | 65.5 | [61.9-69.1] | 62.9 | [51.1-74.8] | 53.3 | [28.1-78.6] | |

* Test du Log-Rank

[IC 95%]: intervalle de confiance à 95%

VI. DISCUSSION

A. Résultats principaux de l'étude

Actuellement, plusieurs facteurs pronostiques indépendants sont largement reconnus dans la littérature : le stade de la FIGO, le volume tumoral et l'envahissement ganglionnaire. Mais, d'autres facteurs sont toujours très controversés, notamment l'âge de la patiente au diagnostic et le type histologique de la tumeur. Ainsi, notre étude a permis d'apprécier l'influence de l'âge de la patiente au diagnostic et du type histologique de la tumeur cervicale sur la survie des patientes traitées pour un cancer invasif primitif du col utérin, car l'identification des facteurs pronostiques permet de mieux comprendre l'évolution de la maladie et fournit des éléments importants d'aide à la décision.

En ce qui concerne l'évaluation de l'influence de l'âge des patientes au diagnostic, plusieurs résultats sont marquants :

- Le mode de diagnostic du cancer utérin est différent selon l'âge : chez 91.3% et 69.1% des patientes âgées respectivement de 65 ans et plus et de moins de 45 ans, le diagnostic de cancer utérin est posé devant l'apparition de signes d'appel cliniques (la plupart des métrorragies post-ménopausiques) ($p < 0.0001$). Concernant le dépistage par le FCU, 25.7% des femmes âgées de moins de 45 ans sont diagnostiquées par cet examen et seulement 4.55% des patientes âgées de 65 ans et plus ($p < 0.0001$).
- Le stade FIGO de la maladie et le score de Charlson augmentent de façon significative avec l'âge de la patiente ($p < 0.0001$).
- Le type de traitement initial et adjuvant apparaît significativement différent, selon l'âge de la patiente au diagnostic ($p < 0.0001$).
- La survie diminue avec l'âge. En effet, les survies spécifiques à 5 ans des femmes âgées de moins de 45 ans, 45-64 ans et 65 ans et plus sont respectivement de 78.2%, 69.6% et 59.1% alors que les survies sans rechute à 5 ans sont de 76.3%, 66.7% et 56.2% ($p < 0.0001$).

En analyse univariée, l'âge de la patiente au diagnostic ≥ 45 ans est un facteur pronostique péjoratif de décès ou de récidives du cancer invasif du col utérin : les patientes âgées de 65 ans et plus présentent 2 fois plus de risque de décéder (RR=2.1 [IC95%=1.6-2.9] ; $p<0.0001$) et de rechuter (RR=2.1 [IC95%=1.56-2.82] ; $p<0.0001$) après un cancer du col utérin par rapport aux patientes âgées de moins de 45 ans et les patientes âgées de 45-64 ans présentent 1.5 fois plus de risque de décéder (RR=1.5 [IC95%=1.1-2.0] ; $p<0.0001$) ou de rechuter (RR=1.54 ; [IC95%=1.14-2.08], $p<0.0001$) par rapport aux patientes âgées de moins de 45 ans.

La plupart des tumeurs sont des carcinomes squameux (88.5%), 9.8% des adénocarcinomes et 1.7% des carcinomes mixtes. La répartition des différents types histologiques semble équivalente à travers le temps mais nous notons toutefois une tendance à l'augmentation de la proportion d'adénocarcinomes et à la diminution du nombre de carcinomes squameux et de carcinomes mixtes, au cours du temps ($p=0.06$). Il n'existe pas de différence significative entre les 3 types histologiques, quelque soit le type de survie étudiée (globale : $p=0.34$, spécifique : $p=0.26$ ou sans rechute : $p=0.36$). La survie spécifique et sans rechute à 5 ans sont respectivement de 69.8% et 67.2% pour les carcinomes squameux, 71.1% et 67.8% pour les adénocarcinomes et de 53.3% pour les carcinomes mixtes. En analyse univariée, le type histologique de la tumeur n'est pas un facteur pronostique péjoratif de décès ($p=0.59$ et $p=0.14$) ou de récidives du cancer invasif du col utérin ($p=0.86$ et $p=0.18$).

Parallèlement, notre étude montre que le risque de décès et de récidives du cancer du col utérin, dépisté par FCU, est diminué de 90% (RR_{Décès}=0.1 ; [IC95%=0.05-0.3], RR_{Récidives}=0.1 ; [IC95%=0.05-0.2], $p<0.0001$) comparé à un diagnostic posé sur des signes d'appel clinique.

En analyse multivariée, après ajustement sur le mode de diagnostic, il persiste un excès de risque relatif de décès (RR=1.67 [IC95%=1.22-2.27] ; $p=0.0012$) ou de récidives (RR=1.65 [IC95%=1.22-2.22] ; $p=0.0011$) chez les patientes âgées de 65 ans et plus par rapport aux patientes plus jeunes (< 45 ans). En revanche, cet excès de risque disparaît pour les patientes âgées de 45-64 ans ($p=0.14$). Après ajustement sur le traitement (initial et adjuvant), il n'existe plus de différence significative entre les différents groupes d'âge pour le risque de décès par cancer du col utérin ($p=0.54$ pour les femmes âgées de 45-64 ans et $p=0.08$ pour les femmes âgées de 65 ans et plus) ou pour le risque de récidives après prise en

charge du cancer du col utérin ($p=0.31$ pour les femmes âgées de 45-64 ans et $p=0.07$ pour les femmes âgées de 65 ans et plus).

Par conséquent, ces résultats issus de l'analyse multivariée montrent que les patientes âgées entre 45 et 64 ans présentent un excès de risque relatif de décès ou de récurrences qui serait lié essentiellement à un défaut des pratiques de dépistage.

Par contre, cet excès de risque relatif de décès ou de récurrences pour les patientes âgées de 65 ans et plus apparaît bi-factoriel. En effet, d'une part, nous avons observé que le diagnostic de cancer chez les personnes âgées de 65 ans et plus est posé essentiellement sur des signes d'appel clinique (91.3%). Ainsi, seulement 4.55% des patientes âgées de 65 ans et plus ont été dépistées par le FCU dans notre étude. Par conséquent, les cancers du col utérin chez les patientes âgées sont donc découverts à des stades plus avancés, lors du diagnostic ($p<0.0001$) par comparaison avec les femmes plus jeunes. En effet, les patientes âgées de 65 ans et plus présentent des maladies à des stades avancés classées stades III/IV (d'après la FIGO) dans 40.2% des cas, contre seulement 26.95% des patientes âgées de moins de 45ans. D'autre part, après ajustement de ces données sur le choix du traitement initial et adjuvant, l'excès de risque relatif de décès ou de récurrences disparaît dans la population de femmes âgées. Ainsi, les résultats péjoratifs signalés précédemment chez les femmes âgées de 65 ans et plus pourraient être également secondaires à un sous-traitement.

Ces observations soulèvent donc plusieurs questions :

- D'une part, l'élargissement de la couverture du dépistage du cancer du col utérin par FCU aux femmes plus âgées (au-delà de 65 ans) pourrait réduire le nombre de cancers découverts à des stades avancés et permettrait ainsi d'améliorer la survie de cette population âgée.
- L'amélioration des pratiques de dépistage chez la femme âgée entre 45 et 64 ans permettrait de réduire la mortalité et d'augmenter la survie sans rechute.
- D'autre part, le type de traitement proposé aux patientes âgées de 65 ans et plus devrait être choisi de façon appropriée et aussi agressive que chez les patientes plus jeunes, après avoir évalué leurs comorbidités.

B. Validité externe

1. L'âge

La signification pronostique de l'âge dans le cancer du col de l'utérus a fait l'objet de plusieurs études depuis le début des années 1970. En effet, la valeur pronostique de l'âge des patientes reste discutée et les revues de la littérature retrouvent des résultats discordants [166, 235]. Néanmoins, il n'est toujours pas clair si l'âge est un facteur pronostique indépendant dans le cancer du col de l'utérus. Ainsi, fréquemment, la question soulevée dans les publications était de savoir si les jeunes patientes ont un pronostic moins bon que les patientes âgées [9, 236-239, 255, 256]. Mais, à ce jour, très peu d'études en population ont été publiées sur le cancer du col utérin de la patientes âgées de 65 ans et plus. Ainsi, notre étude a plutôt recherché si l'âge avancé au diagnostic est un facteur de mauvais pronostique.

a) Effet du vieillissement sur la survie

Des études ont évalué l'effet du vieillissement sur la survie des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus [4, 240, 300-304] et trouvent des résultats semblables à notre série : Baranovsky *et al.* [21] mettent en évidence une augmentation de l'incidence du cancer du col utérin chez les patientes âgées de plus de 65 ans par rapport à celles âgées de moins de 65 ans après l'analyse des données issues du programme de *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*. De plus, la survie des patientes âgées apparaît diminuée par comparaison avec celle des patientes plus jeunes : la survie spécifique à 5 ans est respectivement de 50% et 62% pour les patientes âgées de plus de 65 ans et de moins de 65 ans. Deux grandes études basées sur de large effectif de population ont évalué la différence de survie, liée à l'âge. Meanwell *et al.* [238] ont évalué 10 022 patientes anglaises traitées de 1957 à 1981. Dans une analyse multivariée ajustée sur l'âge de la patiente, le stade la maladie, le type histologique, l'envahissement lymphatique et le traitement, ils ont trouvé une discrète, mais constante, diminution de la survie à 5 ans à chaque augmentation de tranche d'âge de 5 ans ; les femmes âgées ayant systématiquement la plus mauvaise survie, même après un contrôle des maladies intercurrentes. Kosary *et al.* [259] ont évalué l'âge et la survie chez 12 824 cas de carcinomes épidermoïdes du col dans le registre de *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*, qui couvre environ 10% de la population américaine. Cette série comprenait des patientes

traitées et non traitées, dans lesquelles 61% des patientes présentaient un stade I, dont 42% avec un stade IB. Les principales conclusions montrent :

- les femmes âgées > 69 ans avaient une survie plus faible que les autres groupes d'âge pour les stades d'IB à IV,
- une baisse de la survie à chaque tranche d'âge de 10 ans pour le stade IB.

En 1995, Serur *et al.* [9] montrent que les femmes âgées de ≥ 70 ans présentent une survie plus péjorative que les femmes jeunes âgées de 50-69 ans pour les stades IB-III et que les femmes âgées de moins de 50 ans ont aussi une plus mauvaise survie que celles de 50-69 ans de façon significative pour les stades IIB-III et pour les stades IB-IIA symptomatiques. Dans une étude suédoise [6], en 1994, l'auteur a montré une survie plus faible chez les patientes âgées atteintes de cancer du col utérin que chez les patientes plus jeunes (période située entre 1960 et 1984, n=17 377), mais rien n'a été mentionné au sujet du stade au moment du diagnostic. Dans une étude rétrospective taïwanaise, Chen *et al.* [243] montrent que les patientes âgées au diagnostic présentent un pronostic plus péjoratif par rapport aux patientes plus jeunes. Une récente analyse parue en 2007 s'appuyant aussi sur la base de données issue de la *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* [264], incluant des patientes atteintes d'un cancer invasif du col sur la période de 1973 à 2004, a mis en évidence deux points :

- d'une part, 1/4 à 1/3 des cancers du col utérin se présentent au-delà de l'âge de 60 ans et la moitié des décès causés par le cancer du col ont lieu après 60 ans,
- et d'autre part, malgré la diminution du nombre de cas diagnostiqués après 60 ans au cours de ces 10 dernières années, la proportion de décès à cet âge tardif reste inchangée depuis les années 1970.

Mais une étude prospective publiée en 1999 sur 2 000 patientes ne retrouve pas d'influence de l'âge au moment du diagnostic sur la survie à 5 ans [236].

Trois études sont superposables à la nôtre dans leurs méthodologies et retrouvent des résultats semblables :

- De Rijke en 2002 [260] a étudié la survie des patientes atteintes d'un cancer du col utérin en fonction de l'âge au diagnostic dans 3 régions des Pays-Bas entre 1986 et 1996 et suivies jusqu'en 1998. Les patientes jeunes présentaient des tumeurs à des stades plus précoces, alors que les patientes âgées présentaient des maladies à des stades plus avancés. Ceci a été également décrit dans d'autres études et il est probable que cela puisse être attribué au retard de prise en charge du patient, dans la tranche d'âge de patientes âgées [7, 249, 261]. Les patientes âgées ont un plus mauvais pronostic : la survie spécifique à 5 ans

était de 81% pour les femmes ≤ 49 ans, 58% pour les femmes de 50-69 ans et de 49% pour les femmes ≥ 70 ans ($p=0.001$). Ces pourcentages sont similaires à ceux d'autres publications [261, 262] mais sont en-dessous de nos résultats, ce qui peut être lié à l'arrivée de la radio-chimiothérapie concomitante. Pour les auteurs, les mauvais résultats en termes de survie des patientes âgées sont en partie dus à leur proportion de stades défavorables : la survie à 5 ans des patientes de stade IB-IIA ne diffèrent pas significativement entre les différents groupes d'âge, alors qu'il existe une différence significative chez les patientes de stades IIB-IVA.

- L'âge supérieur à 75 ans apparaît un facteur pronostique indépendant dans l'analyse multivariée finale de Brun [263], incluant tous les stades (FIGO) de la maladie, les statuts de performance (selon Karnofsky) et des facteurs histologiques (l'apparence et la taille de la lésion cervicale, l'envahissement vaginal, des paramètres et ganglionnaire, le type et le grade histologique...). Il calcule un sur-risque de mortalité de 2.3 par rapport aux femmes de moins de 65 ans. Toutefois, la survie des femmes âgées de plus de 75 ans avec un cancer du col n'est pas significativement différente de la survie des femmes de la population générale après standardisation indirecte, probablement lié à l'espérance de vie courte observée à ces âges. Ainsi, les avantages du diagnostic et du traitement de ces femmes semblent limités. En revanche, le taux de mortalité était de 4.6 fois supérieur chez les femmes âgées de 65 à 74 ans avec un cancer du col de l'utérus par rapport aux femmes du même âge dans la population générale. Les courbes de Kaplan-Meier ont montré une survie à 5 ans significativement plus faible pour les femmes âgées de 65 à 74 ans en comparaison avec les femmes âgées de moins de 65 ans. Pour les auteurs, cette diminution de la survie serait liée à la découverte de la maladie à des stades plus avancés dans la population âgée et suggèrent ainsi l'intérêt de dépister le cancer du col à des stades précoces dans cette population. Même si une analyse de survie ne peut être la base de l'évaluation de l'impact du dépistage, toutes ces considérations semblent soutenir le maintien du dépistage après l'âge de 65 ans, jusqu'à 75 ans, d'après les auteurs. Ils soulignent aussi l'importance d'évaluer une éventuelle relation entre les antécédents de dépistage (date du dernier FCU) avant le diagnostic et le pronostic du cancer du col de l'utérus en fonction du groupe d'âge. Mais, cette étude ne prend pas en compte les variables liées aux traitements.
- En 2008, selon les résultats d'une étude japonaise [265, 266], les femmes plus âgées auraient une survie à 5 ans après cancer du col utérin réduite. Cette étude, qui s'est appuyée sur les données du registre des cancers d'Osaka, a évalué, selon la classe d'âge (<

30 ans, de 30 à 54 ans, de 55 à 64 ans et ≥ 65 ans), la survie de 10 048 femmes ayant eu un cancer du col diagnostiqués entre 1975 et 1999, et suivies jusqu'à 5 ans après le diagnostic. Elle montre, après ajustement sur l'année du diagnostic, le stade du cancer et le traitement chirurgical, un excès de risque relatif de décès par cancer du col chez les femmes âgées de 65 ans et plus (RR=1.24 [IC95%=1.13-1.37]) que les auteurs attribuent notamment au stade avancé du cancer lors du diagnostic.

Un récapitulatif de ces différents travaux est donné dans le Tableau 3 (Cf. États des connaissances et position du problème).

b) Des stades plus avancés avec l'âge

Aussi, dans notre étude, le stade FIGO augmente de façon significative avec l'âge de la patiente : les patientes âgées de 65 ans et plus présentent dans 40.2% des cas des stades III/IV de la maladie. De plus, des études basées sur de large population démontrent que la survie à 5 ans pour le cancer du col utérin est inversement corrélé au stade de la maladie : en effet, la survie à 5 ans des patientes par stade a été publiée [271, 272] entre :

- 80-100% pour les stades IA-IB,
- 50-68% pour les stades IIA et IIB,
- 37-69% pour les stades III,
- 14-34% pour les stades IV.

La proportion de stade avancé de cancer du col est de 30% parmi les femmes âgées de moins de 50 ans et de 52% parmi les femmes âgées de 50 ans et plus [439]. Ainsi, de multiples études ont démontrées que les femmes âgées présentent malheureusement des stades plus avancées de la maladie au diagnostic :

En France, Leroy *et al.* [283] remarquent une augmentation significative des lésions les plus graves avec l'âge et constatent que le cancer invasif du col est encore diagnostiqué à un stade symptomatique dans 69% des cas chez la femme âgée. 41% des patientes atteintes d'un cancer du col utérin avaient plus de 50 ans. Dans l'étude collaborative PETRI [27] de 1996, portant sur 8 574 biopsies cervicales lues dans 62 laboratoires d'Ile-de-France, 46% des patientes présentant un cancer invasif du col utérin avaient plus de 50 ans. Brun *et al.* [263] rapportent de façon semblable que les femmes âgées sont atteintes plus souvent de stades avancés de la maladie et affirment qu'un élargissement des pratiques de dépistage dans cette population de femmes âgées pourrait diminuer l'incidence et la mortalité. Dans une étude

américaine sur des patientes diagnostiquées avec un cancer du col au cours de l'année 1984 (n=5 904), une relation inverse a été observée entre la survie et l'augmentation de l'âge au moment du diagnostic ce qui a été largement attribué à la distribution des stades défavorables chez les personnes âgées [261]. Chen *et al.* [243] montrent également dans une étude rétrospective taïwanaise sur 3 678 cas de cancers invasifs du col utérin diagnostiqués entre 1977 et 1994 que les patientes les plus âgées présentent des stades FIGO plus avancés de la maladie (p<0.0001). De même, au Japon, les femmes âgées de plus de 65 ans présentent des stades plus tardifs au diagnostic et ont un pronostic plus péjoratif probablement lié à une sous-utilisation du FCU, d'après Ioka *et al.* [266]. Spayne *et al.* trouvent que les femmes canadiennes âgées dont l'âge dépasse les recommandations habituelles pour l'arrêt du dépistage présentent plus de stade avancé de la maladie [284]. Parallèlement, dans une étude rétrospective publiée en 2008 sur une cohorte de patientes âgées de ≥ 60 ans (n=100), suivie à l'université de Washington et diagnostiquées pour un cancer du col utérin entre 1993 et 2003, Fox *et al.* [270] ont également constaté qu'une majorité (75%) des femmes de 60 ans et plus atteintes d'un cancer du col utérin ont été diagnostiquées à la suite de symptômes cliniques qui conduisent à un examen pelvien et à la détection du cancer. Seulement 20 femmes âgées de ≥ 60 ans avaient un FCU anormal conduisant à un diagnostic de cancer du col de l'utérus. Ils démontrent ainsi une corrélation entre la date du dernier FCU et le stade de la maladie [270]. En effet, l'augmentation de la durée par rapport au dernier FCU est corrélée avec à un stade plus avancé au diagnostic (p<0.001). Par conséquent, les auteurs concluent que continuer le dépistage de routine du cancer du col utérin chez les patientes âgées pourrait contribuer à détecter des stades plus précoces de la maladie.

Aux États-Unis, de nombreuses femmes en âge de procréer n'ont pas bénéficié du FCU pratiqué en routine dans le dépistage annuel [440]. Aux États-Unis, le risque de développer un cancer invasif du col utérin est plus élevé lorsque l'âge est compris entre 40 et 59 ans [276]. Les programmes de dépistage du cancer du col de l'utérus ont largement diminué l'incidence du cancer du col de l'utérus dans les pays développés : de 60 à 90% au cours des cinquante dernières années [441]. Les résultats rapportés dans la littérature montrent que les femmes âgées de 65 ans ou plus représentent 25% des nouveaux cas, les femmes de plus de 75 ans 10% des nouveaux cas de cancer du col et que le risque d'être diagnostiqués avec un stade tumoral avancé est supérieur à cet âge.[4, 442]. La répartition par âge dans la cohorte de Fox *et al.* [270] des femmes âgées de 60 ans et plus atteintes de cancer invasif du col utérin représentaient 15.5% des cas de cancer invasif du col utérin traitées à l'Université de

Washington de 1993 à 2003. Dans notre étude, la proportion de patientes âgées de 65 ans et plus est beaucoup plus importante et représentent presque 31% des cas de cancer invasif du col utérin, pendant la période de 1990 à 2003. Il a été prouvé que la réduction de l'incidence et de la mortalité causée par le cancer du col de l'utérus chez les femmes âgées de moins de 65 ans est attribuable en partie à l'augmentation de la couverture des programmes de dépistage, ce qui pourrait aussi s'avérer être utile chez les femmes âgées donnant des résultats équivalents [286]. En effet, les femmes les plus âgées ont un taux relatif de mortalité plus élevé, dû en partie à la découverte de diagnostics plus tardifs avec des formes évoluées. En fait, ces patientes âgées n'ont pas bénéficié au cours de leur vie génitale du suivi gynécologique tel qu'il existe depuis la mise en place du dépistage par le FCU. De plus, les femmes âgées conservent une vie sexuelle qui pourrait théoriquement favoriser une nouvelle exposition à l'*HPV*, précurseur nécessaire au cancer du col utérin [68].

Ainsi, *l'American Geriatrics Society* a récemment recommandé un dépistage régulier par FCU tous les 1 à 3 ans au moins jusqu'à l'âge de 70 ans ainsi que le dépistage pour les femmes âgées qui n'ont jamais eu de FCU, en tenant compte des facteurs de risques et des caractères individuels [289]. Ces recommandations sont proches des nouvelles directives de *l'American Cancer Society* pour le dépistage du cancer du col utérin, qui stipulent que seules les femmes de plus de 70 ans qui ont eu au moins trois FCU normaux et aucun FCU anormal au cours des 10 dernières années pourraient cesser le dépistage [290].

Ainsi, une amélioration des recommandations pour le dépistage pour le cancer du col utérin chez les femmes âgées pourrait mener à détecter la maladie plus précocement et améliorer ainsi le devenir à long terme.

c) Des traitements différents avec l'âge

En général, l'âge avancé est considéré comme un facteur pronostique négatif et des protocoles de traitement moins agressifs sont généralement mis en place chez les patientes âgées. Comme dans notre étude, d'autres publications [7, 246] ont établi un lien entre l'âge avancé au diagnostic et un pronostic plus péjoratif, en se basant sur le fait que les patientes âgées reçoivent probablement des traitements moins agressifs, et donc inappropriés, influençant ainsi leur survie [247]. Certaines publications indiquent que les femmes plus âgées sont susceptibles d'être moins traitées. Les études sur les différences dans les habitudes des soins entre les patientes jeunes et âgées atteintes d'un cancer du col utérin sont assez rares et l'accent est mis surtout sur la survie. C'est pourquoi, il nous a semblé utile d'ajuster nos

données sur le choix du traitement car beaucoup d'études ne prennent pas en compte des écarts éventuels dans les protocoles de traitement standard pour analyser l'âge comme un résultat indépendant. De ce fait, l'effet de l'âge comme facteur pronostique indépendant est peut-être démontré à tort, par plusieurs auteurs qui n'incluent pas les variables liées aux traitements.

Wright *et al.* [4] ont étudié les modèles de soins et les résultats du traitement de 197 femmes âgées de ≥ 70 ans avec un cancer du col. Ils ont signalé que les femmes de cet âge sont neuf fois plus susceptibles de ne recevoir aucun traitement ($p < 0.0001$) et que le risque relatif de décès par cancer du col de l'utérus chez ces femmes était multiplié par 1.61 [IC95%=1.05-2.49] ($p=0.030$). Cette étude a inclus des patientes traitées par chirurgie, radiothérapie, radiochimiothérapie et celles qui n'ont reçu aucun traitement. En effet, ces résultats sont assez proches des nôtres. De plus, les auteurs ont observé que les patientes âgées atteintes d'un cancer du col de l'utérus tolèrent aussi bien le traitement que les patientes plus jeunes et ils concluent qu'un protocole thérapeutique agressif ne doit pas être refusé au seul motif de l'âge. En revanche, Sablinska *et al.* [305] ont rapporté que les résultats globaux du traitement sont plus mauvais chez les patientes âgées de ≥ 70 ans par rapport aux patientes plus jeunes. De plus, Newcomb et Carbone [306] ont observé que les patientes âgées de > 65 ans sont plus susceptibles de refuser un traitement intensif. D'après les auteurs, il est fondamental que les médecins informent loyalement les patientes contre les fausses idées préconçues sur les traitements et expliquent avec soin les méthodes de traitement et les résultats escomptés. Aussi, Nordin *et al.* [307] pensent que l'âge ne doit pas être une justification pour renoncer à fournir aux patientes toutes les options thérapeutiques appropriées et que les femmes âgées souhaitent aussi bénéficier d'un traitement chirurgical optimal et guérir de leur maladie. Dans une étude hollandaise, De Rijke *et al.* [260], en 2002, ont également étudié l'influence de l'âge sur le choix du traitement dans son étude réalisée entre 1986 et 1998 et trouvent des résultats similaires. L'âge n'apparaît pas comme un facteur pronostique indépendant, contrairement aux stades (FIGO) du cancer et aux modalités du traitement qui apparaissent comme de très importants facteurs pronostiques. En analyse univariée et multivariée, les risques relatifs de décès par cancer du col dans les groupes d'âge 50-69 ans et ≥ 70 ans, après ajustement en fonction du stade et du type histologique, sont significativement plus élevés que dans le groupe d'âge de référence ≤ 49 ans. Mais, après ajustement sur le choix du traitement, cette différence n'est plus significative. Comme dans notre étude, le choix du traitement semble dépendre de l'âge de la patiente au moment du diagnostic. Ainsi, l'âge apparaît un facteur pronostique important dans les modèles d'analyse n'incluant pas le traitement. En

revanche, il ne semble pas avoir une influence significative sur la survie lorsque les auteurs prennent en considération le choix du traitement. De même, Lindegaard *et al.* [311] ont analysé le traitement par radiothérapie de 114 femmes avec un âge médian de 75,5 ans et ont constaté que l'âge n'était pas une variable significative lorsque les protocoles de traitement standard étaient achevés. De plus, Fox *et al.* [270, 443] ont démontré que les femmes âgées traitées de façon aussi agressive que les femmes plus jeunes ont des survies qui ne sont pas significativement différentes des études basées sur de large effectif de population. Seulement 28.8% des femmes présentant un stade avancé de la maladie et 7.3% des femmes présentant un stade précoce décèdent du cancer du col de l'utérus. Ces données supposent que le devenir médiocre du cancer du col chez les femmes âgées pourrait être lié à un sous-traitement et ne serait pas indépendamment lié à l'âge seul. D'après les auteurs, il peut exister également d'autres étiologies possibles responsables de la survie médiocre liée à l'âge : métastases ganglionnaires précoces, *HPV* plus virulent...

d) Une maladie différente selon l'âge

Une étude [270] a examiné l'incidence des métastases ganglionnaires chez les femmes de 60 ans et plus atteintes d'un cancer cervical avancé. En effet, les résultats montrent que 65.2% des patientes de plus de 60 ans avec un stade IB2-IVB, évaluées chirurgicalement, avaient des ganglions lymphatiques positifs. Il s'agit d'un pourcentage supérieur à celui rapporté dans la plupart des séries incluant les femmes de tous âges. Goff *et al.* ont signalé 52% de métastases ganglionnaires chez les femmes de tout âge ayant une maladie localement avancée [278]. Ceci laisse supposer que les femmes âgées de 60 ans et plus pourraient avoir une extension lymphatique pelvienne plus précoces dans les formes avancées de la maladie.

En outre, ce groupe d'âge pourrait présenter un risque supérieur pour les types d'*HPV* plus virulents entraînant une forme tumorale histologique plus agressive secondaires à une altération du col de l'utérus. Castle *et al.* [282] ont démontré que les changements physiologiques du col de l'utérus qui surviennent avec le vieillissement modifient la présence des sous-types d'*HPV*.

2. Le type histologique

Le facteur pronostique lié au type histologique de la tumeur apparaît controversé et les données de la littérature sont très hétérogènes [166].

a) Augmentation de l'incidence des adénocarcinomes

Le carcinome squameux est le principal type histologique représentant 3/4 des cancers du col utérin. L'adénocarcinome et le carcinome adénoquameux représentent 10 à 15% des cancers du col. Son intérêt s'explique par l'augmentation relative de son incidence probablement en rapport avec l'efficacité moindre du dépistage des lésions précancéreuses endo-cervicales [444]. Nous rapportons dans cette étude une augmentation de l'incidence de l'adénocarcinome du col utérin, selon la période, à la limite de la significativité statistique : 5.9% d'adénocarcinomes de 1990 à 1994, 12.6% de 1995 à 1999 et 11.6% de 2000 à 2003 ($p=0.06$). Des résultats comparables sont retrouvés dans d'autres séries [10, 356]. En effet, en 1995, Eiffel *et al.* publie une étude à propos de 1 538 cas de patientes suivies au stade IB ; ils observaient 13% d'adénocarcinomes [10]. Look *et al.* en 1996 [325], Hopkins et Morley en 1991 [445], Anton-Culver *et al.* en 1992 [328] et Harrisson *et al.* en 1993 [359] trouvaient respectivement dans leur série 21, 21, 22 et 25% d'adénocarcinomes. En 2001, Grisaru *et al.* [363] rapportent 29% d'adénocarcinomes, 9% d'adénoquameux et 62% de carcinomes épidermoïdes pris en charge à des stades IA et IB. Smith *et al.* [347] ont analysé deux types histologiques du cancer du col utérin : l'adénocarcinome ($n=4\ 650$) et le carcinome squameux ($n=21\ 434$), en utilisant les données ($n=28\ 975$) du registre américain de population *SEER* (qui couvre 9.6% de la population américaine) entre 1973 et 1996. Le taux d'incidence ajusté à l'âge pour 100 000 des cancers invasifs du col de l'utérus a diminué de 36.9% sur 24 ans [12.35 (1973-1977) *versus* 7.79 (1993-1996)]. De même, le taux d'incidence ajusté à l'âge des carcinomes squameux a diminué de 41.9% [9.45 (1973-1977) *versus* 5.49 (1993-1996)]. En revanche, le taux d'incidence ajusté à l'âge de l'adénocarcinome a augmenté de 29.1% [1.34 (1973-1977) *versus* 1.73 (1993-1996)]. La proportion d'adénocarcinome par rapport aux carcinomes squameux et à tous les cancers du col de l'utérus a doublé et le taux d'adénocarcinome par rapport à la population à risque a également augmenté. D'après les auteurs, ces résultats suggèrent que les pratiques actuelles de dépistage aux États-Unis sont insuffisantes pour détecter une proportion significative de lésions « précurseurs » de l'adénocarcinome. Les registres de cancer des États-Unis, de Finlande et de Norvège ont tous

rapporté une augmentation de la proportion d'adénocarcinome par rapport au carcinome squameux sur la même période de 1973-1996 [339, 348-355]. Dans une étude comparant 137 cas d'adénocarcinomes à 1 222 cas de carcinomes squameux, Shingleton *et al.* [335] ont rapporté que le rapport des adénocarcinomes sur le nombre total des cancers du col de l'utérus a augmenté de 7% (1974 à 1978) à 19% (1979 à 1980). En revanche, dans une autre étude publiée en 1995, Shingleton *et al.* [12] ne montraient pas de changement dans l'incidence des types histologiques pendant la période de l'étude de 1984 à 1990. Dans une étude semblable, Hopkins et Morley, en comparant 203 cas d'adénocarcinomes à 756 cas de carcinomes squameux, montrent que la proportion d'adénocarcinomes par rapport aux carcinomes squameux a augmenté de 79%, de 19 à 27% entre 1970 et 1985, mais le nombre absolu de cas d'adénocarcinomes au sein de chaque période de 4 ans n'a pas changé [11]. Dans une étude rétrospective française publiée en 2004, Recoules-Arche *et al.* [382] montrent comme dans notre étude une augmentation de l'incidence, selon la période. Ils observent 10% d'adénocarcinomes de 1985 à 1989, 14% de 1990 à 1994 et 16% de 1995 à 1998 (p=0.07). Ainsi, on constate une augmentation dans les séries les plus récentes de la proportion d'adénocarcinome. Se posent alors deux problèmes : d'une part, celui d'un traitement spécifique pour ce type de cancer du col qui, du fait de sa faible incidence et donc du faible intérêt qui y était porté, est traité comme les carcinomes épidermoïdes et d'autre part, celui du dépistage de ces lésions le plus souvent endo-cervicales.

Notre étude confirme donc comme dans la littérature une tendance à l'augmentation des adénocarcinomes du col et une tendance à la diminution des carcinomes mixtes et des carcinomes squameux. Aussi, l'amélioration de la classification pourrait avoir contribué à une augmentation artificielle des adénocarcinomes (biais de classement). Les carcinomes qui étaient antérieurement non déterminés pourraient avoir été mieux caractérisés dans les années plus récentes, et donc l'augmentation des adénocarcinomes refléterait seulement un changement dans les classements du diagnostic anatomo-pathologique.

b) Effet du type histologique sur la survie

Dans notre étude, le type histologique n'apparaît pas comme un facteur pronostique du cancer du col utérin. Le type histologique est peu précisé et n'intervient pas dans l'arbre décisionnel thérapeutique des différentes études. En effet, ce facteur pronostique est très controversé dans la littérature [12, 325-327]. Plusieurs auteurs appuient nos résultats et ont montré que le pronostic et la survie ne sont pas affectés par le type histologique de la tumeur [12, 328-338]. Au contraire, quelques auteurs pensent que l'adénocarcinome du col utérin présagent un pronostic plus péjoratif [10, 11, 251, 339-344]. Certains auteurs rapportent qu'à la fois l'adénocarcinome et l'adénosquameux ont un pronostic plus péjoratif que le carcinome squameux du col utérin [10, 11]. Et enfin, d'autres études ont rapporté que les carcinomes adénosquameux ont un pronostic significativement plus mauvais que les carcinomes squameux ou les adénocarcinomes du col [345, 346].

En effet, plusieurs publications présentent des résultats semblables aux nôtres et ne retrouvent pas de différence dans la survie des patientes suivant le type histologique :

Brun *et al.* [263] ne montrent pas de différence significative en termes de survie en ce qui concerne le type histologique de la tumeur cervicale. Dans une étude rétrospective française publiée en 2004, Recoules-Arche *et al.* [382] ont tenté d'apprécier l'influence du type histologique sur la survie des patientes ayant un cancer du col utérin traitées par radiothérapie puis chirurgie radicale. Ainsi, ils ont pu déterminer si la nature histologique (adénocarcinome *versus* carcinome épidermoïde) du cancer du col utérin joue un rôle pronostique chez les patientes traitées par association radio-chirurgicale. Ils ont analysé les données de survie de 360 patientes présentant un cancer du col utérin classé IB ou II (FIGO) et prises en charge entre 1985 et 1998 à l'institut Gustave-Roussy (Paris). L'âge moyen des patientes était de 43 ans (22-78 ans) pour les carcinomes épidermoïdes et de 45 ans (22-74 ans) pour les adénocarcinomes. Concernant le type histologique, 87.5% des tumeurs étaient des carcinomes épidermoïdes (315 cas) et 12.5% des adénocarcinomes (45 cas). Le grade histologique était plus élevé pour les carcinomes épidermoïdes que pour les adénocarcinomes, sans toutefois atteindre la significativité ($p=0.08$) : 27% des carcinomes épidermoïdes étaient de grade 3 contre 13 % des adénocarcinomes. La taille des adénocarcinomes était plus petite que celle des carcinomes épidermoïdes, mais la différence n'était pas significative ($p=0.14$) : 59% des carcinomes épidermoïdes mesuraient plus de 4 cm contre 44% des adénocarcinomes. Il n'y avait pas de différence entre adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes quant à la

répartition des stades FIGO ($p=0.25$). Avec seulement 38% de pièces d'hystérectomie stérilisées contre 52% pour les carcinomes épidermoïdes ($p=0.07$), les adénocarcinomes semblaient moins radio-sensibles. Les envahissements ganglionnaires semblent plus fréquents en cas d'adénocarcinomes mais la différence n'apparaît pas significative ($p=0.37$). Avec un suivi médian de 67 mois, le type histologique n'avait pas d'influence sur la survie. En effet, la survie globale était de 74% à 5 ans : 75% pour les carcinomes épidermoïdes et 74% pour les adénocarcinomes ; la survie globale à 10 ans était de 68% à 10 ans : 69% pour les carcinomes épidermoïdes et 61% pour les adénocarcinomes (différence non significative). La survie sans événement à 5 ans était de 71% : 72% pour les carcinomes épidermoïdes et 66% pour les adénocarcinomes et de 68% à 10 ans : 70 % pour les carcinomes épidermoïdes *versus* 66% pour les adénocarcinomes. Après une analyse univariée et multivariée, le type histologique n'apparaît pas comme un facteur indépendant prédictif de la survie. De même, Kjorstad *et al.* ont évalué la survie globale des patientes avec un adénocarcinome et ne trouve aucune différence significative dans la survie à 5 ans par rapport aux carcinomes épidermoïdes dans son étude parue en 1977 [378]. L'analyse des adénocarcinomes du col utérin de stade précoce (stade I) par Hopkins *et al.* en 1988, montre que le type histologique ne peut être considéré comme un facteur pronostique indépendant [341]. Harrison *et al.* ont également conclu que pour les patientes avec un stade précoce (stade IB ou IIA) du cancer du col utérin, le type adénosquameux ne possède pas un pronostic moins favorable comparé au type carcinome squameux pur ou adénocarcinome [359]. De plus, dans une analyse parue en 2001 de 417 patientes avec un adénocarcinome, identifiées à partir du registre de la Norvège, Alfsen *et al.* [338] concluent que ni le grade histologique, ni le sous-type histologique (à l'exception du carcinome à petites cellules) ne sont des facteurs pronostiques indépendants chez les patientes ayant un adénocarcinome. Dans une grande étude américaine publiée en 1995 [12] de 11 157 patientes traitées de 1984 à 1990, issues du registre *Patient Care and Evaluation Study* (comprenant 703 hôpitaux américains), les auteurs ont comparé les 3 types histologiques : 9 351 (83.8%) de carcinomes squameux, 1 405 (12.6%) d'adénocarcinomes et 401 (3.6%) de carcinomes adénosquameux. Il n'existait pas de changement dans l'incidence des types histologiques, au cours de la période étudiée. On observait une taille > 3cm chez 63.8% des carcinomes squameux, 59.8% des carcinomes adénosquameux et 50.2% des adénocarcinomes. Shingleton *et al.* [12] n'ont trouvé aucune différence significative de survie à 5 ans entre les trois types de tissus, sauf pour le stade II où la différence de survie apparaît significative. Après une analyse multivariée des patientes avec un stade IB de la maladie, la taille de la tumeur, les métastases ganglionnaires et les traitements autres que la chirurgie

seule sont des facteurs pronostiques indépendants, alors que le type histologique n'a pas d'effet significatif sur la survie. Dans une étude parue en 1994 à partir des données *SEER*, il n'existe aucune différence significative de survie entre les carcinomes squameux et les adénocarcinomes [259]. Dans une analyse des caractéristiques pronostiques sur les adénocarcinomes du col en 1988, Kilgore *et al.* [332] n'ont rapporté aucune différence dans la survie des patientes avec un adénocarcinome, quelque soit le stade, en comparaison avec les carcinomes squameux du col de l'utérus.

Les résultats quant au pronostic lié à l'histologie divergent dans la littérature et l'on peut émettre l'hypothèse que les différences observées dans les séries publiées sont peut-être liées à la différence de prise en charge thérapeutique.

Plusieurs études [4, 269, 301] ont montré que les patientes âgées étaient plus souvent diagnostiquées avec un type histologique non squameux, mais ceci n'est pas démontré dans notre étude.

Un récapitulatif de ces différents travaux est donné dans le Tableau 4 (Cf. États des connaissances et position du problème)

C. Les limites de l'étude

Une des limites serait les changements d'attitude dans les protocoles thérapeutiques des patientes traitées au cours la période étudiée (1990-2003) qui on pu engendrer un biais lié au choix du traitement. C'est le cas de l'introduction de la radio-chimiothérapie dans les protocoles de traitement standard du cancer du col utérin à partir de 1999. En outre, il n'existe pas d'effet période dans notre analyse statistique.

Cette étude est une cohorte prospective historique et par conséquent, quelques patientes traitées ont été « perdues de vue » (les patientes traitées dont nous n'avons plus de nouvelles, au bout du suivi). Ces patientes n'ont pas été prises en compte dans l'étude. Le nombre de patientes, dont nous n'avons pas de nouvelles, représente 9% à 5 ans, 23% à 7 ans et 33% à 10 ans (Tableau 15). Lorsque nous analysons le nombre de patientes dont nous sommes sans nouvelles, au bout du suivi en fonction du groupe d'âge (Tableau 16), il semble que nous avons peut-être plus de mal à suivre les patientes jeunes que les patientes plus âgées

(≥ 65 ans) à 7 ans et 10 ans (p=0.005 et p<0.0001). Mais, l'indicateur majeur d'une série épidémiologique est le délai médian de suivi qui est de 8 ans dans notre analyse. De plus, nous avons les données d'une période très récente 2000-2003. Ces limites se retrouvent couramment dans les études de cohorte historique examinant une maladie avec une faible prévalence au sein d'une population donnée.

Tableau 15 : Nombre de patientes « perdues de vue », au bout du suivi (5, 7 et 10 ans)

| <i>Patientes « perdues de vue » (n, %)</i> | <i>Durée du suivi (année)</i> |
|--|-------------------------------|
| 78 (9.1%) | 5 |
| 201 (23.3%) | 7 |
| 285 (33.1%) | 10 |

Tableau 16 : Nombre de patientes « perdues de vue », au bout du suivi (5, 7 et 10 ans), en fonction de l'âge au diagnostic

| <i>Patientes « perdues de vue » (n, %)</i> | Groupe d'âge | | | p* |
|--|---------------------|------------------|-----------------|--------------------|
| | < 45 ans | 45-64 ans | ≥ 65 ans | |
| à 5 ans | 26 (8.55%) | 33 (11.3%) | 19 (7.2%) | 0.23 |
| à 7 ans | 81 (26.6%) | 77 (26.3%) | 43 (16.3%) | 0.005 |
| à 10 ans | 124 (40.8%) | 102 (34.8%) | 59 (22.35%) | < 0.0001 |

D'autre part, l'effet du type histologique sur la survie n'a peut-être pas été mis en évidence dans notre étude par manque de puissance pour les sous-catégories histologiques très particulières (telles que les carcinomes à petites cellules) et donc non détectables car nous avons réalisé trois groupes histologiques principaux : les carcinomes squameux, les adénocarcinomes et les carcinomes mixtes.

D. Perspectives

Clairement, plusieurs raisons peuvent expliquer le faible taux de survie chez les patientes âgées de 65 ans et plus suivies pour un cancer invasif du col de l'utérus, par comparaison avec les patientes plus jeunes : notamment les facteurs de comorbidités, l'exhaustivité du traitement, la découverte de la maladie à des stades très avancé (cliniquement symptomatique)...

Par l'effet de l'augmentation de l'espérance de vie des femmes dans les pays développés, une partie croissante de la population âgée (≥ 65 ans) est potentiellement à risque de développer un cancer du col de l'utérus par l'association de plusieurs facteurs : la persistance d'une activité sexuelle, des changements physiologiques dans la muqueuse cervico-vaginale, des comorbidités qui entraînent une diminution du système immunitaire... Pourtant, ces facteurs ne sont pas pris en considération dans les recommandations concernant le dépistage du cancer du col par FCU dans la population âgée puisqu'il est actuellement recommandé de cesser le dépistage à l'âge de 65 ans, d'après la conférence de consensus de Lille [13] et les publications successives de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) [17, 18].

Ces quinze dernières années, l'arrêt précoce du dépistage du cancer du col utérin chez les femmes présentant plusieurs résultats consécutifs de FCU négatifs et sans anomalies à partir de l'âge de 50 ans a été largement débattu, avec aucune conclusion claire en termes de changements des pratiques médicales pour ces femmes. Mais, une étude récente hollandaise parue en 2009 [446] a montré que le risque de développer un cancer du col de l'utérus à partir de 50 ans, après plusieurs FCU négatifs (≈ 10 ans après 3 FCU négatifs) est semblable à celui des femmes plus jeunes ($p=0.24$). En effet, le taux d'incidence cumulative de cancer du col utérin était similaire dans les deux groupes d'âge : 41/100 000 [IC95%=33-51] chez les jeunes femmes et 36/100 000 [IC95%=24-52] chez les femmes âgées ($p=0.48$). Par contre, le taux d'incidence cumulative de néoplasies intra-épithéliales de grade I et plus était deux fois plus important dans le groupe des femmes jeunes que dans celui des femmes âgées ($p<0.001$). Leurs évolutions seraient beaucoup plus péjoratives, dans la population de femmes âgées. Ainsi, Rebolj *et al.* [446] concluent que l'âge n'est pas un bon facteur discriminant d'arrêt anticipé du dépistage du cancer du col utérin, même après plusieurs résultats de FCU négatifs.

Donc, actuellement, plusieurs sociétés savantes et notamment américaines sont en train de modifier les recommandations pour le dépistage du cancer du col dans la population âgée : particulièrement *l'American Geriatrics Society* [289] et *l'American Cancer Society* [290].

Ainsi, des enquêtes futures, sur de grands effectifs de population sont nécessaires pour confirmer si un élargissement de la couverture du dépistage par FCU pour le cancer du col utérin chez les femmes âgées au-delà de 65 ans pourrait mener à détecter la maladie plus précocement et améliorer ainsi le devenir à long terme de ces patientes.

D'autre part, les traitements instaurés chez les patientes d'âge chronologique de plus de 65 ans suivies pour un cancer du col utérin devraient être appropriés et adaptés plutôt à l'âge physiologique de la femme que l'âge chronologique, en prenant ainsi en compte les facteurs associés de comorbidités.

VII. CONCLUSION

L'âge de la patiente au diagnostic apparaît un facteur pronostique important dans notre étude et les stades avancés de la maladie sont augmentés de façon significative après 65 ans. En revanche, le type histologique de la tumeur ne semble pas influencer la survie des patientes.

Cependant, l'analyse multivariée révèle que l'excès de risque relatif de décès ou de récidives du cancer du col utérin dans la population des femmes âgées de plus de 65 ans est bi-factoriel, lié d'une part à un défaut de dépistage et d'autre part secondaire au traitement.

Ces considérations soulèvent donc deux questions :

- la poursuite du dépistage après 65 ans pourrait permettre de détecter la maladie plus précocement et améliorer ainsi le devenir à long terme.
- le type de traitement proposé aux patientes âgées devrait être adapté et aussi agressif que chez les patientes plus jeunes, après avoir évalué leurs comorbidités.

De plus, après ajustement sur le mode de diagnostic, le sur-risque de décès et de récidives du cancer du col utérin lié à l'âge disparaît dans la population des femmes âgées de 45 à 64 ans. Ce qui laisse supposer que l'amélioration des pratiques de dépistage par FCU, selon les recommandations [13, 17, 18], dans cette population réduirait non seulement la mortalité mais aussi les récidives du cancer.

Comme l'étude publiée récemment en 2008 par Fox *et al.* [270, 443], nos données suggèrent que l'absence de dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes âgées (≥ 65 ans) est associée à des stades plus avancés de la maladie ($p < 0.001$). Or, de nombreuses publications basées sur de larges études ont démontrées que la survie à 5 ans du cancer du col est inversement corrélée au stade de la maladie [270-272]. Ainsi, l'amélioration et la poursuite des pratiques de dépistage par FCU chez les femmes âgées respectivement de 45-64 ans et de plus de 65 ans pourrait aboutir à diminuer l'incidence du cancer du col utérin et par conséquent, la mortalité due à cette maladie potentiellement évitable. De plus, il semble que la survie des femmes âgées n'est pas significativement différentes des femmes jeunes, lorsque les traitements proposés sont aussi agressifs et complets.

En pratique, pour avoir un impact sur la mortalité et la récurrence du cancer du col utérin chez les femmes âgées, il apparaît évident qu'il faudra prendre en compte :

- la détection à un stade précoce du cancer du col utérin par le dépistage par FCU,
- un traitement adapté aux caractéristiques individuelles et aux comorbidités et
- une surveillance régulière.

Ainsi, la réalisation de nouvelles recommandations pour la pratique d'un dépistage dans cette partie croissante de la population est l'une des premières étapes essentielles, pour réduire l'impact de cette maladie potentiellement évitable des premiers aux derniers rapports sexuels.

Annexe 1 : Compte-rendu cytologique dans le système Bethesda actualisée en 2001 [54]

Le système Bethesda est également appelé TBS (*The Bethesda System*, <http://bethesda2001.cancer.gov>)

1. QUALITE DU PRELEVEMENT

- Satisfaisant pour évaluation
- Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

2. INTERPRETATION /RESULTAT

- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (frottis normaux, modifications non néoplasiques) (s'il y a lieu, préciser)
- Anomalies des cellules malpighiennes
 - ASC-US
 - ASC-H
 - LSIL
 - HSIL. Le cas échéant : présence d'éléments faisant suspecter une invasion
 - Carcinome épidermoïde
- Anomalies des cellules glandulaires
 - AGC endocervicales, endométriales ou sans autre précision
 - AGC en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision
 - Adénocarcinome endocervical in situ
 - Adénocarcinome : endocol, endométrial, extra-utérin ou sans autre précision
- Autres
 - Cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

3. (PRECISIONS, NOTES ET RECOMMANDATIONS)

- Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.
- Notes et recommandations concises, formulées en termes de suggestions, et si possible accompagnées de références.

Annexe 2 : Classification histologique des cancers primitifs du col de l'utérus, d'après l'International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O-3 [116]

1. Tumeurs épithéliales :

a) Carcinome épidermoïde [micro-invasif :

8076/3 ; invasif : 8070/3] :

- Kératinisant [8071/3] ;
- Non kératinisant [8072/2] ;
- Basaloïde (ou à cellules basales) [8083/3] ;
- Verruqueux (ou condylomateux) [8051/3] ;
- Papillaire [8052/3] ;
- Lympho-épithélial [8082/3] ;
- A cellules transitionnelles [8120/3].

b) Adénocarcinome [8140/3] :

- Mucineux [8480/3] ;
- Endométrioïde [8380/3] ;
- A cellules claires [8310/3] ;
- Séreux [8441/3] ;
- Mésonéphroïde [9110/3].

c) Autres tumeurs épithéliales [8015/3] :

- Adénosquameux [8560/3] ;
- Adénoïde kystique [8200/3] ;
- Adénoïde basal [8098/3] ;
- Tumeurs neuroendocrines :
 - o Carcinoïde [8240/3] ;
 - o Carcinoïde atypique [8249/3] ;
 - o Carcinome neuroendocrine à grandes cellules [8013/3] ;
 - o Carcinome à petites cellules [8041/3] ;
- Indifférencié [8020/3].

2. Tumeurs conjonctives et pseudo-tumeurs :

- a) Léiomyosarcome [8890/3] ;
- b) Sarcome du stroma endométrioïde de bas grade [8931/3] ;
- c) Sarcome endocervical indifférencié [8805/3] ;
- d) Sarcome botryoïde [8910/3] ;
- e) Sarcome alvéolaire des tissus mous [9581/3] ;
- f) Angiosarcome [9120/3] ;
- g) Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques [9540/3].

3. Tumeurs mixtes épithéliales et conjonctives :

- a) Carcinosarcome [8980/3] ;
- b) Adénosarcome [8933/3] ;
- c) Tumeur de Wilms [8960/3].

4. Tumeurs mélaniques

- a) Mélanome malin primitif [8720/3].

5. Tumeurs des cellules germinales :

- a) Tumeurs vitellines [9071/3].

6. Tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques

Annexe 3 : Rappel sur les niveaux de preuve

- Niveau A : il existe une (des) méta-analyse(s) « de bonne qualité » ou plusieurs essais randomisés « de bonne qualité » dont les résultats sont cohérents.
- Niveau B : il existe des preuves « de qualité correcte » : essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2). Les résultats de ces études sont cohérents dans l'ensemble.
- Niveau C : les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique ou leurs résultats ne sont pas cohérents dans l'ensemble.
- Niveau D : il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas.
- Accord d'experts : il n'existe pas de données pour la méthode concernée mais l'ensemble des experts est unanime.

Annexe 4 : Classification TNM du cancer du col utérin (développée par l'American Joint Committee on Cancer) [156]

- **T_x** : tumeur primitive ne pouvant pas être évaluée (renseignements insuffisants),
- **T0** : pas de signe de tumeur primitive,
- **Tis** : carcinome *in situ*,

- **T1** : carcinome cervical limité à l'utérus (il n'est pas tenu compte de l'extension au corps de l'utérus)
 - o **T1a** : carcinome micro-invasif diagnostiqué uniquement en histologie (lésion microscopique)
 - **T1a1** : invasion du stroma mesurée ≤ 3 mm en profondeur et < 7 mm en largeur
 - **T1a2** : invasion du stroma mesurée > 3 mm en profondeur mais ≤ 5 mm, ≤ 7 mm en largeur
 - o **T1b** : lésion cliniquement visible limitée au col, ou lésion microscopique $> T1a2$
 - **T1b1** : lésion cliniquement visible ≤ 4 cm dans son plus grand diamètre
 - **T1b2** : lésion cliniquement visible > 4 cm dans son plus grand diamètre

- **T2** : carcinome cervical s'étendant au-delà de l'utérus, mais sans atteindre les parois pelviennes ou le tiers inférieur du vagin
 - o **T2a** : sans envahissement patent du paramètre (tissu conjonctif cellulaire de part et d'autre de l'utérus à travers lequel passent l'uretère et les vaisseaux de l'utérus et du vagin)
 - o **T2b** : avec envahissement du paramètre

- **T3** : carcinome cervical s'étendant jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou est responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein non fonctionnel (rein muet)
 - o **T3a** : extension au tiers inférieur du vagin, sans extension à la paroi pelvienne
 - o **T3b** : extension à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou rein non fonctionnel

- **T4** : le cancer envahit la muqueuse vésicale ou rectale et/ou s'étend au-delà du petit bassin

- **N_x** : appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
- **N0** : pas de signes
- **N1** : signes d'envahissement ganglionnaire

- **M_x** : détermination impossible de l'extension métastatique
- **M0** : absence de métastases à distance
- **M1** : présence de métastases à distance

Cancer pré-invasif

Stade 0 : Carcinome *in situ*, carcinome intra-épithélial (ces cas ne doivent pas être inclus dans les statistiques thérapeutiques)

Cancer invasif

Stade I : Cancer strictement limité au col utérin (l'extension au corps utérin ne doit pas être prise en compte)

- Stade IA : Cancer préclinique, c'est-à-dire diagnostiqué uniquement par microscopie
 - o Stade IA1 : Lésions avec invasion ≤ 3 mm
 - o Stade IA2 : Lésions détectées au microscope pouvant être mesurées. Profondeur d'invasion > 3 à 5 mm. L'extension horizontale ne doit pas dépasser 7 mm
- Stade IB : Lésions invasives > 5 mm
 - o Stade IB1 : Lésions ≤ 4 cm
 - o Stade IB2 : Lésions > 4 cm

Stade II : Cancer étendu au-delà du col, sans atteindre la paroi pelvienne.

Cancer infiltrant le vagin, mais pas le tiers inférieur

- Stade IIA : Pas d'infiltration visible des paramètres
- Stade IIB : Infiltration visible des paramètres

Stade III : Cancer étendu à la paroi pelvienne. L'examen rectal ne fait pas apparaître d'espace non cancéreux entre la tumeur et la paroi pelvienne. La tumeur atteint le tiers inférieur du vagin. Tous les cas avec hydronéphrose ou dysfonctionnement rénal (sauf en présence d'une autre cause connue)

- Stade IIIA : Pas d'extension à la paroi pelvienne
- Stade IIIB : Extension à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou dysfonctionnement rénal

Stade IV : Cancer étendu au-delà du pelvis réel ou envahissant cliniquement la muqueuse de la vessie ou du rectum

- Stade IVA : Extension de la tumeur aux organes voisins
- Stade IVB : Extension à des organes éloignés

Annexe 6 : Stadification : la classification FIGO par rapport à la classification *TNM*

| | | | |
|------------|----------------|----------------|----|
| Stade 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stade IA | T1a | N0 | M0 |
| Stade IA1 | T1a1 | N0 | M0 |
| Stade IA2 | T1a2 | N0 | M0 |
| Stade IB | T1b | N0 | M0 |
| Stade IB1 | T1b1 | N0 | M0 |
| Stade IB2 | T1b2 | N0 | M0 |
| Stade IIA | T2a | N0 | M0 |
| Stade IIB | T2b | N0 | M0 |
| Stade IIIA | T3a | N0 | M0 |
| Stade IIIB | T1, T2, T3a | N1 | M0 |
| | T3b | quelque soit N | M0 |
| Stade IVA | T4 | quelque soit N | M0 |
| Stade IVB | quelque soit T | quelque soit N | M1 |

Annexe 7 : La classification des différents types d'hystérectomie, selon Piver (type I à V) [162]

| | |
|----------|--|
| Type I | Hystérectomie extra-fasciale |
| Type II | Section du paramètre à l'aplomb de l'uretère dont la dissection est limitée ; colpéctomie du 1/3 supérieur du vagin |
| Type III | Exérèse large du paramètre au plus près de la paroi pelvienne ; colpéctomie de la 1/2 supérieure du vagin |
| Type IV | Dissection complète de l'uretère jusqu'à la pénétration vésicale ; colpéctomie des 3/4 |
| Type V | Exentération partielle (résection urétérale ou vésicale partielle) |

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Ferlay J BF, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 : Cancer incidence, Mortality and Prevalence worldwide: IARC CancerBase N°5 version 2.0 Lyon : IARC Press; Ed. 2004.
- [2] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Revue d'épidémiologie et de sante publique*. 2008 Jun;56(3):159-75.
- [3] Guizard AV, Trétarre B. Col de l'utérus. In: Francim H, Inserm, InVS, ed. *Réseau français des registres de cancer, Hospices civils de Lyon, Inserm, Invs, eds Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005* Saint-Maurice, 2008.
- [4] Wright JD, Gibb RK, Geevarghese S, Powell MA, Herzog TJ, Mutch DG, et al. Cervical carcinoma in the elderly: an analysis of patterns of care and outcome. *Cancer*. 2005 Jan 1;103(1):85-91.
- [5] Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer*. 2007 Jan;43(1):149-60.
- [6] Adami HO, Ponten J, Sparen P, Bergstrom R, Gustafsson L, Friberg LG. Survival trend after invasive cervical cancer diagnosis in Sweden before and after cytologic screening. 1960-1984. *Cancer*. 1994 Jan 1;73(1):140-7.
- [7] Chapman GW, Jr. Survival of advanced age females with cervical carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1992 Sep;46(3):287-91.
- [8] Rutledge FN, Mitchell MF, Munsell M, Bass S, McGuffee V, Atkinson EN. Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis. *Gynecologic oncology*. 1992 Feb;44(2):123-30.
- [9] Serur E, Fruchter RG, Maiman M, McGuire J, Arrastia CD, Gibbon D. Age, substance abuse, and survival of patients with cervical carcinoma. *Cancer*. 1995 May 15;75(10):2530-8.
- [10] Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1995 Oct;59(1):38-44.
- [11] Hopkins MP, Morley GW. A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstetrics and gynecology*. 1991 Jun;77(6):912-7.
- [12] Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, Chmiel JS, Russell AH, Jones WB, et al. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer*. 1995 Nov 15;76(10 Suppl):1948-55.
- [13] Conférence de consensus sur le dépistage du cancer du col utérin, Lille 5-6-7-8 septembre 1990. Recommandations. *J Gynécol Obstét Bio Reprod*. 1990;19:1-16.
- [14] US preventive Services Task Force. *Guide to Clinical Preventive Services*. 2nd édition. Baltimore: William & Wilkins 1996.
- [15] Cruickshank ME, Angus V, Kelly M, McPhee S, Kitchener HC. The case for stopping cervical screening at age 50. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1997 May;104(5):586-9.
- [16] Van Wijngaarden WJ, Duncan ID. Rationale for stopping cervical screening in women over 50. *BMJ (Clinical research ed)*. 1993 Apr 10;306(6883):967-71.
- [17] Anaes. *Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal – Actualisation 2002*. Saint-Denis: Anaes; 2002.

- [18] Anaes. Évaluation de l'intérêt de la recherche des papillomavirus humains (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. Saint-Denis: Anaes; 2004.
- [19] Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *Journal of lower genital tract disease*. 2003 Apr;7(2):67-86.
- [20] US preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer : recommandations and rationale(AHRQ publication no 03-515A). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2003.
- [21] Baranovsky A, Myers MH. Cancer incidence and survival in patients 65 years of age and older. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1986 Jan-Feb;36(1):26-41.
- [22] ACOG Practice Bulletin number 66, September 2005. Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstetrics and gynecology*. 2005 Sep;106(3):645-64.
- [23] Insee. Situations démographiques et projections de population 2005-2050. France: Insee; 2005.
- [24] Insee. Estimations de population et statistiques de l'état civil (résultats provisoires arrêtés fin 2008). France: Insee; 2008.
- [25] Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2003 Jan-Feb;53(1):5-26.
- [26] Orazi G, Bogaert E, Vinatier D, Querleu D, Leroy JL. [Should cytological screening for cervical cancer be stopped after menopause?]. *Contraception, fertilité, sexualité* (1992). 1999 Dec;27(12):833-6.
- [27] Sastre-Garau X, Asselain B, Bergeron C, Cartier I, Souques M. [Precancerous and cancerous involvement of the uterine cervix. Results of a survey conducted by the "Genital Cancers" group of Ile-de-France, May 1990-May 1992, based on 8,805 biopsies]. *Bulletin du cancer*. 1996 May;83(5):400-6.
- [28] Curado MP EB, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: IARC Scientific publications 2007.
- [29] Waterhouse J, Correa P, Muir C, Powell J. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. III. Lyon: IARC Scientific publications, N°15. 1976.
- [30] World Health Organization. Preventing chronic diseases : a vital investment. *WHO global report*. Geneva 2005.
- [31] Monsonogo J. Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Paris: Springer 2006.
- [32] Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. Bethesda: National Cancer Institute; 2007.
- [33] Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2002 Jan-Feb;52(1):23-47.
- [34] Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*. 2005 Mar;16(3):481-8.
- [35] Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol*. 2007 Oct;18(10):1708-15.
- [36] Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2003 Feb;51(1 Pt 1):3-30.
- [37] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *International journal of cancer*. 1999 Mar 15;80(6):827-41.
- [38] Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot B, Maarouf N, Bouvier AM, et al. Survie des patients atteints de cancer en France : étude à partir des données des registres du réseau Francim. *Bull Épidémiol hebdo*. 2007; 9-10:66-9.

- [39] Guizard AV, Sauvage M, Trétarre B, Danzon A, Molinié F. Survie des patients atteints de cancer en France. Étude des registres du réseau Francim. In: Réseau Francim, ed. *Col utérin*. Paris: Springer-Verlag 2007:241-8.
- [40] Sasco AJ. Épidémiologie du cancer du col de l'utérus. In: *Encycl Med Chir (Editions scientifiques et médicales Elsevier Masson SAS, Paris, tous droits réservés), eds. Gynécologie:605-A-10, 2002, 5p.*
- [41] Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J. Cervix uteri. In : *Survival of cancer patients in Europ: the Eurocare study.* . Lyon: International Agency for Research on cancer. 1995:266-78.
- [42] Reagan JW, Wentz WB. Genesis of carcinoma of the uterine cervix. *Clinical obstetrics and gynecology.* 1967 Dec;10(4):883-921.
- [43] Kottmeier HL. [The development and treatment of epitheliomas.]. *Revue française de gynécologie et d'obstétrique.* 1961 Dec;56:821-6.
- [44] Badib AO, Kurohara SS, Webster JH, Pickren JW. Metastasis to organs in carcinoma of the uterine cervix. Influence of treatment on incidence and distribution. *Cancer.* 1968 Mar;21(3):434-9.
- [45] Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005 Mar;32 Suppl 1:S16-24.
- [46] Hantz S, Alain S, Denis F. [Human papillomavirus prophylactic vaccines: stakes and perspectives]. *Gynecologie, obstétrique & fertilité.* 2006 Jul-Aug;34(7-8):647-55.
- [47] IARC. IARC handbooks of cancer prevention : cervix cancer screening. Lyon. 2005.
- [48] Monsonego J. [Cervical cancer prevention: the impact of HPV vaccination]. *Gynecologie, obstétrique & fertilité.* 2006 Mar;34(3):189-201.
- [49] Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/42-51.
- [50] Richart RM. Colpomicroscopic Studies of the Distribution of Dysplasia and Carcinoma in Situ on the Exposed Portion of the Human Uterine Cervix. *Cancer.* 1965 Aug;18:950-4.
- [51] Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of clinical pathology.* 2002 Apr;55(4):244-65.
- [52] The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *Jama.* 1989 Aug 18;262(7):931-4.
- [53] The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: developed and approved at the National Cancer Institute Workshop in Bethesda, Maryland, December 12-13, 1988. *Human pathology.* 1990 Jul;21(7):704-8.
- [54] Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *Jama.* 2002 Apr 24;287(16):2114-9.
- [55] Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathology annual.* 1973;8:301-28.
- [56] Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and gynecology.* 1990 Jan;75(1):131-3.
- [57] Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer.* 2007 Jan;7(1):11-22.
- [58] Sherman ME, Tabbara SO, Scott DR, Kurman RJ, Glass AG, Manos MM, et al. "ASCUS, rule out HSIL": cytologic features, histologic correlates, and human papillomavirus detection. *Mod Pathol.* 1999 Apr;12(4):335-42.
- [59] Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2001 Jun 9;357(9271):1831-6.

- [60] duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances - Actualisation 2008: Institut de veille sanitaire; 2008.
- [61] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993 Apr;12(2):186-92.
- [62] Agius G. Infection à papillomavirus du cancer du col de l'utérus. 2006.
- [63] Modis Y, Trus BL, Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. *The EMBO journal.* 2002 Sep 16;21(18):4754-62.
- [64] de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004 Jun 20;324(1):17-27.
- [65] Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/1-10.
- [66] Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer.* 2005 Sep-Oct;15(5):727-46.
- [67] Trottier H, Franco EL. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. *The American journal of managed care.* 2006 Dec;12(17 Suppl):S462-72.
- [68] 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. *The Journal of pathology.* 1999 Sep;189(1):12-9.
- [69] Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *The Journal of infectious diseases.* 1999 Nov;180(5):1415-23.
- [70] Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/52-61.
- [71] Cox JT. The development of cervical cancer and its precursors: what is the role of human papillomavirus infection? *Current opinion in obstetrics & gynecology.* 2006 Feb;18 Suppl 1:s5-s13.
- [72] Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Clifford GM, et al. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Feb;15(2):326-33.
- [73] Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *The New England journal of medicine.* 2006 Jun 22;354(25):2645-54.
- [74] Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England journal of medicine.* 2003 Feb 6;348(6):518-27.
- [75] Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology.* 2005 Jun 20;337(1):76-84.
- [76] Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL. Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/26-34.
- [77] Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *International journal of cancer.* 2004 Aug 20;111(2):278-85.
- [78] Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, et al. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *International journal of cancer.* 2008 Jan 15;122(2):428-32.

- [79] Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Monnier-Benoit S, Averous G, Soubeyrand B, et al. Human papillomavirus genotype distribution in high grade cervical lesions (CIN 2/3) in France: EDITH study. *International journal of cancer*. 2008 Jan 15;122(2):424-7.
- [80] Riethmuller D, Schaal JP, Mouglin C. [Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. 2002 Feb;30(2):139-46.
- [81] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *The New England journal of medicine*. 1998 Feb 12;338(7):423-8.
- [82] Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Sep 3;95(17):1336-43.
- [83] Gustafsson L, Adami HO. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. *British journal of cancer*. 1989 Jul;60(1):132-41.
- [84] Orth G. Les papillomavirus humains et leur rôle dans l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus. Perspectives dans le domaine de la prévention de ce cancer. *Le dépistage du cancer du col de l'utérus*. Blanc B ed. Paris: Springer 2005:15-33.
- [85] Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003(31):35-40.
- [86] Garcia-Closas R, Castellsague X, Bosch X, Gonzalez CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *International journal of cancer*. 2005 Nov 20;117(4):629-37.
- [87] Grodzki M, Besson G, Clavel C, Arslan A, Franceschi S, Birembaut P, et al. Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350G variant. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Apr;15(4):820-2.
- [88] Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Jun;12(6):485-90.
- [89] Bory JP, Cucherousset J, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P, et al. Recurrent human papillomavirus infection detected with the hybrid capture II assay selects women with normal cervical smears at risk for developing high grade cervical lesions: a longitudinal study of 3,091 women. *International journal of cancer*. 2002 Dec 10;102(5):519-25.
- [90] Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, Gilkison G, Arends MJ, Graham C, et al. Persistent high risk HPV infection associated with development of cervical neoplasia in a prospective population study. *Journal of clinical pathology*. 2005 Sep;58(9):946-50.
- [91] Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL, Le Bail Carval K, Sautiere JL, Carbillet JP, et al. Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *International journal of cancer*. 2003 Sep 1;106(3):396-403.
- [92] Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Sep 20;87(18):1365-71.
- [93] Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jorgensen HO, Meijer CJ, van den Brule AJ. Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Jun;14(6):1528-33.

- [94] Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001 Nov 24;358(9295):1782-3.
- [95] Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *Jama*. 2001 Dec 26;286(24):3106-14.
- [96] Boulanger JC, Sevestre H, Bauville E, Ghighi C, Harlicot JP, Gondry J. [Epidemiology of HPV infection]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. 2004 Mar;32(3):218-23.
- [97] Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *The American journal of medicine*. 1997 May 5;102(5A):3-8.
- [98] Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. Cervical HPV infection and neoplasia in a large population-based prospective study: the Manchester cohort. *British journal of cancer*. 2004 Aug 31;91(5):942-53.
- [99] Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003(31):14-9.
- [100] de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*. 2007 Jul;7(7):453-9.
- [101] Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *Jama*. 2007 Feb 28;297(8):813-9.
- [102] Weller SC, Stanberry LR. Estimating the population prevalence of HPV. *Jama*. 2007 Feb 28;297(8):876-8.
- [103] Sellors JW, Karwalajtys TL, Kaczorowski JA, Mahony JB, Lytwyn A, Chong S, et al. Prevalence of infection with carcinogenic human papillomavirus among older women. *Cmaj*. 2002 Oct 15;167(8):871-3.
- [104] Womack SD, Chirenje ZM, Blumenthal PD, Gaffikin L, McGrath JA, Chipato T, et al. Evaluation of a human papillomavirus assay in cervical screening in Zimbabwe. *Bjog*. 2000 Jan;107(1):33-8.
- [105] Cox JT. Clinical role of HPV testing. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1996 Dec;23(4):811-51.
- [106] Giuliano AR, Papenfuss M, Abrahamsen M, Denman C, de Zapien JG, Henze JL, et al. Human papillomavirus infection at the United States-Mexico border: implications for cervical cancer prevention and control. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Nov;10(11):1129-36.
- [107] Rotkin ID. Adolescent coitus and cervical cancer: associations of related events with increased risk. *Cancer research*. 1967 Apr;27(4):603-17.
- [108] Gravitt PE, Jamshidi R. Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection. *Infectious disease clinics of North America*. 2005 Jun;19(2):439-58.
- [109] Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walbomers JM, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001 Feb;10(2):101-6.
- [110] Chirenje ZM. HIV and cancer of the cervix. *Best practice & research*. 2005 Apr;19(2):269-76.

- [111] Hellberg D, Stendahl U. The biological role of smoking, oral contraceptive use and endogenous sexual steroid hormones in invasive squamous epithelial cervical cancer. *Anticancer research*. 2005 Jul-Aug;25(4):3041-6.
- [112] Herbst AL, Cole P, Norusis MJ, Welch WR, Scully RE. Epidemiologic aspects and factors related to survival in 384 Registry cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1979 Dec 1;135(7):876-86.
- [113] Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, de Britton RC, Gaitan E, et al. Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer. *International journal of epidemiology*. 1990 Mar;19(1):4-11.
- [114] Irwin KL, Rosero-Bixby L, Oberle MW, Lee NC, Whatley AS, Fortney JA, et al. Oral contraceptives and cervical cancer risk in Costa Rica. Detection bias or causal association? *Jama*. 1988 Jan 1;259(1):59-64.
- [115] Appleby P, Beral V, Berrington de Gonzalez A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007 Nov 10;370(9599):1609-21.
- [116] World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 2003.
- [117] Fétissov F. Anatomie pathologique des carcinomes infiltrants du col utérin. . In: *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier Masson SAS, Paris, tous droits réservés)*, eds. *Gynécologie*:605-A-35,2002,11 p.
- [118] Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*. 1968 Oct;65(4):281-393.
- [119] Traut HF, Papanicolaou GN. Cancer of the Uterus: The Vaginal Smear in Its Diagnosis. *California and western medicine*. 1943 Aug;59(2):121-2.
- [120] Schaffer P, Sancho-Garnier H, Fender M, Dellenbach P, Carbillet JP, Monnet E, et al. Cervical cancer screening in France. *Eur J Cancer*. 2000 Nov;36(17):2215-20.
- [121] Exbrayat C. Col de l'utérus. In: InVS, ed. *Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000* 2003:107-12.
- [122] Rousseau A, Bohet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R. Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'Assurance maladie. *Bull Épidemiol hebdo*. 2002;19:81-3.
- [123] Kiefe CI, Funkhouser E, Fouad MN, May DS. Chronic disease as a barrier to breast and cervical cancer screening. *Journal of general internal medicine*. 1998 Jun;13(6):357-65.
- [124] Bowman JA, Redman S, Dickinson JA, Gibberd R, Sanson-Fisher RW. The accuracy of Pap smear utilization self-report: a methodological consideration in cervical screening research. *Health services research*. 1991 Apr;26(1):97-107.
- [125] Degnan D, Harris R, Ranney J, Quade D, Earp JA, Gonzalez J. Measuring the use of mammography: two methods compared. *American journal of public health*. 1992 Oct;82(10):1386-8.
- [126] Duport N, Bloch J. Dépistage du cancer du sein. In: Guilbert P, Peretti-Watel P, Beck F, Gautier A, eds. *Baromètre cancer 2005*. Saint-Denis: Inpes 2006:119-26.
- [127] Duport N, Bloch J. Dépistage du cancer du col de l'utérus. In: Guilbert P, Peretti-Watel P, Beck F, Gautier A, eds. *Baromètre cancer 2005*. Saint-Denis: Inpes 2006:128-36.
- [128] Duport N, Serra D, Goulard H, Bloch J. [Which factors influence screening practices for female cancer in France?]. *Revue d'épidémiologie et de sante publique*. 2008 Oct;56(5):303-13.
- [129] Fender M, Schott J, Baldauf J, Muller J, Schlund E, Dellenbach P. EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus : Organisation, résultats à 7 ans et perspectives. *Presse Med*. 2003;32(33):1545-51.

- [130] Société française de santé publique. Le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. Vandœuvre-lès-Nancy: Santé Publique N° Hors série; 2000.
- [131] Ventura-Martins C, Woronoff A, Hochart A, Gagey S, en collaboration avec l'APCC25. Évaluation de la campagne de dépistage du cancer du col de l'utérus dans le Doubs, 1993-2004. Besançon: ORS de Franche-Comté; 2005.
- [132] Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *The New England journal of medicine*. 2007 May 10;356(19):1915-27.
- [133] Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *The Journal of infectious diseases*. 2007 Nov 15;196(10):1438-46.
- [134] Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol*. 2007 Mar;38(3):189-97.
- [135] Dillner J, Arbyn M, Dillner L. Translational mini-review series on vaccines: Monitoring of human papillomavirus vaccination. *Clinical and experimental immunology*. 2007 May;148(2):199-207.
- [136] Garçon N. Development and evaluation of AS04, a novel and improved adjuvant system containing MPL and aluminum salt. In: Schijns V, O'Hagan D, eds. *Immunopotentiators in modern vaccines*. London: Academic Press. 2005:161-78.
- [137] Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006 Apr 15;367(9518):1247-55.
- [138] Hymel PA. Decreasing risk: impact of HPV vaccination on outcomes. *The American journal of managed care*. 2006 Dec;12(17 Suppl):S473-83.
- [139] La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, Mannocci A, Ricciardi W. HPV vaccine efficacy in preventing persistent cervical HPV infection: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2007 Dec 5;25(50):8352-8.
- [140] Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV vaccination--more answers, more questions. *The New England journal of medicine*. 2007 May 10;356(19):1991-3.
- [141] Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):890-907.
- [142] Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nature reviews*. 2004 Apr;2(4):343-7.
- [143] Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Chapter 12: Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/106-13.
- [144] Conseil supérieur d'hygiène publique de France – Comité technique des vaccinations. Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus. Paris: CSHPF; 2007.
- [145] Conseil supérieur d'hygiène publique de France – Comité technique des vaccinations. Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18. Paris: CSHPF; 2007.
- [146] Haut conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent. Paris: HCSP; 2007.
- [147] Haut conseil de la santé publique. Avis sur la modification éventuelle des recommandations vaccinales des jeunes femmes par le vaccin anti-papillomavirus Gardasil®. Paris: HCSP; 2008.
- [148] Lehtinen M, Paavonen J. Vaccination against human papillomaviruses shows great promise. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364(9447):1731-2.
- [149] Lowndes CM, Gill ON. Cervical cancer, human papillomavirus, and vaccination. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005 Oct 22;331(7522):915-6.

- [150] Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. *The New England journal of medicine*. 2006 Mar 16;354(11):1109-12.
- [151] Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Nov 13-19;364(9447):1757-65.
- [152] Follen M, Levenback CF, Iyer RB, Grigsby PW, Boss EA, Delpassand ES, et al. Imaging in cervical cancer. *Cancer*. 2003 Nov 1;98(9 Suppl):2028-38.
- [153] Bourguet P. [Standards, Options and Recommendations for the use of PET-FDG in cancerology. Results in gynecological neoplasms]. *Bulletin du cancer*. 2003 Feb;90 Spec No:S47-55.
- [154] Bourguet P, Hitzel A, Houvenaeghel G, Vinatier D, Bosquet L. [2005 monitoring report: use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in the management of patients with breast cancer, ovarian cancer, and uterine cancer]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. 2006 May;34(5):437-59.
- [155] Talbot JN, Grahek D. [Update of 'standards, options and recommendations' for FDG-PET in breast and gynaecological cancers]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. 2006 May;34(5):434-6.
- [156] AJCC Cancer Staging Manual, UICC. TNM classification of malignant tumors. Sixth edition, John Wiley & Sons, ed. New York: Springer Verlag 2002.
- [157] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009 May;105(2):103-4.
- [158] Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009 May;105(2):107-8.
- [159] Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC cancer*. 2004 Dec 20;4:94.
- [160] Querleu D BP, Morice P, Narducci F, Lhommé C, Haie-Meder C. Prise en charge initiale des cancers gynécologiques : Référentiels de la Société française d'Oncologie Gynécologique. *18ème congrès de la Société Française d'Oncologie Gynécologique*. Lille 5 et 6 décembre 2007.
- [161] Réseau de santé en cancérologie de la région lorraine. Le référentiel sur le cancer du col de l'utérus. Nancy: Oncolor; 11 juin 2009.
- [162] Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstetrics and gynecology*. 1974 Aug;44(2):265-72.
- [163] Fédération Nationale des Centres de lutte Contre le Cancer. Standards, Options & Recommandations (SOR). John Libbey Eurotext 1999.
- [164] Rouzier R, Legoff S. Cancer du col de l'utérus. In: Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier Masson SAS, Paris, tous droits réservés), eds. *Traité de Médecine Akos*:3-1250, 2007.
- [165] Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, Schraub S, Pourquier H, Daly N, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: a French cooperative study: update and multivariate analysis of prognostic factors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997 Jul 15;38(5):969-78.
- [166] 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*. 1995 May;35(2):107-17.

- [167] Kovalic JJ, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. The effect of volume of disease in patients with carcinoma of the uterine cervix. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991 Sep;21(4):905-10.
- [168] Lanciano RM, Martz K, Coia LR, Hanks GE. Tumor and treatment factors improving outcome in stage III-B cervix cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991 Jan;20(1):95-100.
- [169] 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*. 1992 Jun 1;69(11):2796-806.
- [170] Perez CA, Camel HM, Kao MS, Hederman MA. Randomized study of preoperative radiation and surgery or irradiation alone in the treatment of stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix: final report. *Gynecologic oncology*. 1987 Jun;27(2):129-40.
- [171] Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H, Schraub S, Achille E, Keiling R, et al. Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G. H. Fletcher guidelines: a French cooperative study of 1383 cases. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1988 Apr;14(4):605-11.
- [172] Perez CA, Hoskins WJ, Yung RC. *Principles and practice of Gynecol Oncol*. Philadelphia: JB Lippincott Compagny 1992.
- [173] Perez CA, Fox S, Lockett MA, Grigsby PW, Camel HM, Galakatos A, et al. Impact of dose in outcome of irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix: analysis of two different methods. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991 Sep;21(4):885-98.
- [174] Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA. Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1992;24(2):197-204.
- [175] Trattner M, Graf AH, Lax S, Forstner R, Dandachi N, Haas J, et al. Prognostic factors in surgically treated stage ib-iib cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecologic oncology*. 2001 Jul;82(1):11-6.
- [176] Burghardt E, Pickel H, Haas J, Lahousen M. Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1987 Apr;156(4):988-96.
- [177] Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Jr., 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. *Gynecologic oncology*. 1989 Dec;35(3):314-20.
- [178] Gauthier P, Gore I, Shingleton HM, Soong SJ, Orr JW, Jr., Hatch KD. Identification of histopathologic risk groups in stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstetrics and gynecology*. 1985 Oct;66(4):569-74.
- [179] Inoue T. Prognostic significance of the depth of invasion relating to nodal metastases, parametrial extension, and cell types. A study of 628 cases with Stage IB, IIA, and IIB cervical carcinoma. *Cancer*. 1984 Dec 15;54(12):3035-42.
- [180] Rotman M, John M, Boyce J. Prognostic factors in cervical carcinoma: implications in staging and management. *Cancer*. 1981 Jul 15;48(2 Suppl):560-7.
- [181] Lowrey GC, Mendenhall WM, Million RR. Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix treated with irradiation: a multivariate analysis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1992;24(2):205-10.
- [182] Lanciano RM, Martz K, Montana GS, Hanks GE. Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix. A patterns of care study. *Cancer*. 1992 Apr 15;69(8):2124-30.
- [183] Mendenhall WM, McCarty PJ, Morgan LS, Chafe WE, Million RR. Stage IB or IIA-B carcinoma of the intact uterine cervix greater than or equal to 6 cm in diameter: is adjuvant

- extrafascial hysterectomy beneficial? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1991 Sep;21(4):899-904.
- [184] Sinistrero G, Sismondi P, Zola P. Results of treatment of uterine cervix cancer by radiotherapy. *Radiother Oncol*. 1988 Dec;13(4):257-65.
- [185] Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1991 Jun 1;67(11):2776-85.
- [186] Alvarez RD, Potter ME, Soong SJ, Gay FL, Hatch KD, Partridge EE, et al. Rationale for using pathologic tumor dimensions and nodal status to subclassify surgically treated stage IB cervical cancer patients. *Gynecologic oncology*. 1991 Nov;43(2):108-12.
- [187] Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, Trop C, Bryne M. Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1999 Aug;74(2):245-51.
- [188] Covens A, Kirby J, Shaw P, Chapman W, Franseen E. Prognostic factors for relapse and pelvic lymph node metastases in early stage I adenocarcinoma of the cervix. *Gynecologic oncology*. 1999 Sep;74(3):423-7.
- [189] Kramer C, Peschel RE, Goldberg N, Kohorn EI, Chambers JT, Chambers SK, et al. Radiation treatment of FIGO stage IVA carcinoma of the cervix. *Gynecologic oncology*. 1989 Mar;32(3):323-6.
- [190] Lanciano RM, Won M, Hanks GE. A reappraisal of the International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for cervical cancer. A study of patterns of care. *Cancer*. 1992 Jan 15;69(2):482-7.
- [191] Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D, Carolus JM, Guillemin F, Verhaeghe JL, et al. [Statistical study of a series of 672 cases of carcinoma of the uterine cervix. Results and complications according to age and modalities of treatment]. *Bulletin du cancer*. 1995 Jul;82(7):568-81.
- [192] Jampolis S, Andras EJ, Fletcher GH. Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology*. 1975 Jun;115(3):681-5.
- [193] Souhami L, Melo JA, Pareja G. The treatment of stage III carcinoma of the uterine cervix with telecobalt irradiation. *Gynecologic oncology*. 1987 Nov;28(3):262-7.
- [194] Chen AC, Sung WH, Wang PH, Sheu MH, Doong JL, Yuan CC. Correlation of three-dimensional tumor volumetry with cervical cancer prognostic parameters. *European journal of gynaecological oncology*. 2002;23(5):401-4.
- [195] Ohara K, Tanaka Y, Tsunoda H, Nishida M, Sugahara S, Itai Y. Assessment of cervical cancer radioresponse by serum squamous cell carcinoma antigen and magnetic resonance imaging. *Obstetrics and gynecology*. 2002 Oct;100(4):781-7.
- [196] 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. *Gynecologic oncology*. 1990 Sep;38(3):352-7.
- [197] Tanaka Y, Sawada S, Murata T. Relationship between lymph node metastases and prognosis in patients irradiated postoperatively for carcinoma of the uterine cervix. *Acta radiologica*. 1984;23(6):455-9.
- [198] Gerbaulet AL, Kunkler IH, Kerr GR, Haie C, Michel G, Prade M, et al. Combined radiotherapy and surgery: local control and complications in early carcinoma of the uterine cervix--the Villejuif experience, 1975-1984. *Radiother Oncol*. 1992 Feb;23(2):66-73.
- [199] Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M, et al. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1999 Apr;73(1):106-10.

- [200] Thomas GM, Stehman FB. Early invasive disease: risk assessment and management. *Seminars in oncology*. 1994 Feb;21(1):17-24.
- [201] Gerbaulet A, Haie C, Michel G, Castaigne D, Prade M, Kunkler I, et al. Combined radio-surgical treatment in early invasive cervix carcinoma according to prognostic factors. Experience of the Gustave-Roussy Institute. *European journal of gynaecological oncology*. 1992;13(3):256-61.
- [202] Hopkins MP, Morley GW. Radical hysterectomy versus radiation therapy for stage IB squamous cell cancer of the cervix. *Cancer*. 1991 Jul 15;68(2):272-7.
- [203] Kamura T, Tsukamoto N, Tsuruchi N, Saito T, Matsuyama T, Akazawa K, et al. Multivariate analysis of the histopathologic prognostic factors of cervical cancer in patients undergoing radical hysterectomy. *Cancer*. 1992 Jan 1;69(1):181-6.
- [204] Piver MS, Chung WS. Prognostic significance of cervical lesion size and pelvic node metastases in cervical carcinoma. *Obstetrics and gynecology*. 1975 Nov;46(5):507-10.
- [205] Hopkins MP, Morley GW. Stage IB squamous cell cancer of the cervix: clinicopathologic features related to survival. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991 Jun;164(6 Pt 1):1520-7; discussion 7-9.
- [206] Hammond JA, Herson J, Freedman RS, Hamberger AD, Wharton JT, Wallace S, et al. The impact of lymph node status on survival in cervical carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1981 Dec;7(12):1713-8.
- [207] Alvarez RD, Soong SJ, Kinney WK, Reid GC, Schray MF, Podratz KC, et al. Identification of prognostic factors and risk groups in patients found to have nodal metastasis at the time of radical hysterectomy for early-stage squamous carcinoma of the cervix. *Gynecologic oncology*. 1989 Nov;35(2):130-5.
- [208] Gerbaulet A, Michel G, Haie-Meder C, Castaigne D, Lartigau E, L'Homme C, et al. The role of low dose rate brachytherapy in the treatment of cervix carcinoma. Experience of the Gustave-Roussy Institute on 1245 patients. *European journal of gynaecological oncology*. 1995;16(6):461-75.
- [209] Kjørstad KE, Kolbenstvedt A, Strickert T. The value of complete lymphadenectomy in radical treatment of cancer of the cervix, Stage IB. *Cancer*. 1984 Nov 15;54(10):2215-9.
- [210] Michel G, Castaigne D, Morice P, des Noettes R, Rey A, Gerbaulet A, et al. [Stages I and II of invasive cancer of the uterine cervix in young women: experience at the Gustave-Roussy Institute]. *Bull Cancer Radiother*. 1994;81(4):418-26.
- [211] Tinga DJ, Timmer PR, Bouma J, Aalders JG. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB. *Gynecologic oncology*. 1990 Nov;39(2):175-80.
- [212] Inoue T, Morita K. The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer*. 1990 May 1;65(9):1923-7.
- [213] Kamura T, Shigematsu T, Kaku T, Shimamoto T, Saito T, Sakai K, et al. Histopathological factors influencing pelvic lymph node metastases in two or more sites in patients with cervical carcinoma undergoing radical hysterectomy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1999 May;78(5):452-7.
- [214] Berman ML, Bergen S, Salazar H. Influence of histological features and treatment on the prognosis of patients with cervical cancer metastatic to pelvic lymph nodes. *Gynecologic oncology*. 1990 Nov;39(2):127-31.
- [215] Kjørstad KE. The rationale of pelvic lymphadenectomy in patients with stage Ib cancer of the cervix: a diagnostic or therapeutic procedure? *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology*. 1988 Dec;2(4):905-11.
- [216] Lanciano RM, Corn BW. The Role of Surgical Staging for Cervical Cancer. *Seminars in radiation oncology*. 1994 Jan;4(1):46-51.

- [217] Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):688-93.
- [218] Hasenburg A, Salama JK, Van TJ, Amosson C, Chiu JK, Kieback DG. Evaluation of patients after extraperitoneal lymph node dissection and subsequent radiotherapy for cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2002 Feb;84(2):321-6.
- [219] Subak LL, Hricak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstetrics and gynecology*. 1995 Jul;86(1):43-50.
- [220] Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 1;19(17):3745-9.
- [221] Van Trappen PO, Gyselman VG, Lowe DG, Ryan A, Oram DH, Bosze P, et al. Molecular quantification and mapping of lymph-node micrometastases in cervical cancer. *Lancet*. 2001 Jan 6;357(9249):15-20.
- [222] Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2000 Dec;79(3):411-5.
- [223] Lelievre L, Camatte S, Le Frere-Belda MA, Kerrou K, Froissart M, Taurelle R, et al. [Sentinel lymph node biopsy in cervical and endometrial cancers: a feasibility study]. *Bulletin du cancer*. 2004 Apr;91(4):379-84.
- [224] 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. *Gynecologic oncology*. 1999 May;73(2):177-83.
- [225] Pieterse QD, Kenter GG, Gaarenstroom KN, Peters AA, Willems SM, Fleuren GJ, et al. The number of pelvic lymph nodes in the quality control and prognosis of radical hysterectomy for the treatment of cervical cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Mar;33(2):216-21.
- [226] Lousquy R, Delpech Y, Barranger E. [Role of sentinel node biopsy in early-stage cervical cancer in the therapeutic strategy.]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*. 2009 Oct;37(10):827-33.
- [227] Chen H, Liang C, Zhang L, Huang S, Wu X. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage IB2 to IIB) cervical cancer: randomized study. *Gynecologic oncology*. 2008 Sep;110(3):308-15.
- [228] Hellebrekers BW, Zwinderman AH, Kenter GG, Peters AA, Snijders-Keilholz A, Graziosi GC, et al. Surgically-treated early cervical cancer: Prognostic factors and the significance of depth of tumor invasion. *Int J Gynecol Cancer*. 1999 May;9(3):212-9.
- [229] McLellan R, Dillon MB, Woodruff JD, Heatley GJ, Fields AL, Rosenshein NB. Long-term follow-up of stage I cervical adenocarcinoma treated by radical surgery. *Gynecologic oncology*. 1994 Feb;52(2):253-9.
- [230] 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 obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2002 Dec;81(12):1144-51.
- [231] Gaarenstroom KN, Kenter GG, Bonfrer JM, Korse CM, Van de Vijver MJ, Fleuren GJ, et al. Can initial serum cyfra 21-1, SCC antigen, and TPA levels in squamous cell cervical cancer predict lymph node metastases or prognosis? *Gynecologic oncology*. 2000 Apr;77(1):164-70.
- [232] Girardi F, Lichtenegger W, Tamussino K, Haas J. The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 1989 Aug;34(2):206-11.

- [233] 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*. 2000 Jun 1;88(11):2578-83.
- [234] Klevens RM, Fleming PL, Mays MA, Frey R. Characteristics of women with AIDS and invasive cervical cancer. *Obstetrics and gynecology*. 1996 Aug;88(2):269-73.
- [235] Lartigau E, Gerbault A, Haie-Meder C, Marsiglia H, Michel G, Prade M, et al. [Pretherapeutic evaluation of cancers of the uterine cervix in young women: are there any specific prognostic factors?]. *Bull Cancer Radiother*. 1994;81(4):413-7.
- [236] Brewster WR, DiSaia PJ, Monk BJ, Ziogas A, Yamada SD, Anton-Culver H. Young age as a prognostic factor in cervical cancer: results of a population-based study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999 Jun;180(6 Pt 1):1464-7.
- [237] Clarke F, Dey P, Collins S. A population-based survey of the management of women with cancer of the cervix. *British journal of cancer*. 1999 Aug;80(12):1958-61.
- [238] 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. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1988 Feb 6;296(6619):386-91.
- [239] Poka R, Juhasz B, Lampe L. Cervical cancer in young women: a poorer prognosis? *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1994 Jul;46(1):33-7.
- [240] Spanos WJ, Jr., King A, Keeney E, Wagner R, Slater JM. Age as a prognostic factor in carcinoma of the cervix. *Gynecologic oncology*. 1989 Oct;35(1):66-8.
- [241] Dattoli MJ, Gretz HF, 3rd, Beller U, Lerch IA, Demopoulos RI, Beckman EM, et al. Analysis of multiple prognostic factors in patients with stage IB cervical cancer: age as a major determinant. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989 Jul;17(1):41-7.
- [242] Huang HJ, Chang TC, Hong JH, Tseng CJ, Chou HH, Huang KG, et al. Prognostic value of age and histologic type in neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery for bulky (≥ 4 cm) stage IB and IIA cervical carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Mar-Apr;13(2):204-11.
- [243] Chen RJ, Lin YH, Chen CA, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY. Influence of histologic type and age on survival rates for invasive cervical carcinoma in Taiwan. *Gynecologic oncology*. 1999 May;73(2):184-90.
- [244] Junor EJ, Symonds RP, Watson ER, Lamont DW. Survival of younger cervical carcinoma patients treated by radical radiotherapy in the west of Scotland 1964-1984. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1989 May;96(5):522-8.
- [245] van der Graaf Y, Peer PG, Zielhuis GA, Vooijs PG. Cervical cancer survival in Nijmegen region, The Netherlands, 1970-1985. *Gynecologic oncology*. 1988 May;30(1):51-6.
- [246] Kodama S, Kanazawa K, Honma S, Tanaka K. Age as a prognostic factor in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1991 Dec 1;68(11):2481-5.
- [247] Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer*. 2000 Sep;36(14):1741-54.
- [248] Bjorge T, Thoresen SO, Skare GB. Incidence, survival and mortality in cervical cancer in Norway, 1956-1990. *Eur J Cancer*. 1993;29A(16):2291-7.
- [249] Free K, Roberts S, Bourne R, Dickie G, Ward B, Wright G, et al. Cancer of the cervix-old and young, now and then. *Gynecologic oncology*. 1991 Nov;43(2):129-36.
- [250] Gatta G, Capocaccia R, Hakulinen T, Sant M, Verdecchia A, De Angelis G, et al. Variations in survival for invasive cervical cancer among European women, 1978-89. *EUROCORE Working Group. Cancer Causes Control*. 1999 Dec;10(6):575-81.

- [251] Hopkins MP, Sutton P, Roberts JA. Prognostic features and treatment of endocervical adenocarcinoma of the cervix. *Gynecologic oncology*. 1987 May;27(1):69-75.
- [252] Howell E, Chen YT, Moradi M, Concato J. Cervical cancer practice patterns and appropriateness of therapy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000 Aug;183(2):407-13.
- [253] Macleod A, Kitchener HC, Parkin DE, Sarkar T, Miller ID, Mann E, et al. Cervical carcinoma in the Grampian region (1980-1991): a population-based study of survival and cervical cytology history. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1994 Sep;101(9):797-803.
- [254] Sigurdsson K, Hrafnkelsson J, Geirsson G, Gudmundsson J, Salvarsdottir A. Screening as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of survival and prognostic factors based on Icelandic population data, 1964-1988. *Gynecologic oncology*. 1991 Oct;43(1):64-70.
- [255] Lindell A. Carcinoma of the uterine cervix; incidence and influence of age; a statistical study. *Acta Radiol Suppl*. 1952;92:1-102.
- [256] Kottmeier HL. Surgical and Radiation Treatment of Carcinoma of the Uterine Cervix. Experience by the Current Individualized Stockholm Technique. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 1964;43:SUPPL2:1-48.
- [257] Russell JM, Blair V, Hunter RD. Cervical carcinoma: prognosis in younger patients. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1987 Aug 1;295(6593):300-3.
- [258] Kjorstad KE. Carcinoma of the cervix in the young patient. *Obstetrics and gynecology*. 1977 Jul;50(1):28-30.
- [259] 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. *Seminars in surgical oncology*. 1994 Jan-Feb;10(1):31-46.
- [260] de Rijke JM, van der Putten HW, Lutgens LC, Voogd AC, Kruitwagen RF, van Dijck JA, et al. Age-specific differences in treatment and survival of patients with cervical cancer in the southeast of The Netherlands, 1986-1996. *Eur J Cancer*. 2002 Oct;38(15):2041-7.
- [261] Jones WB, Shingleton HM, Russell A, Chmiel JS, Fremgen AM, Clive RE, et al. Patterns of care for invasive cervical cancer. Results of a national survey of 1984 and 1990. *Cancer*. 1995 Nov 15;76(10 Suppl):1934-47.
- [262] Dickman PW, Hakulinen T, Luostarinen T, Pukkala E, Sankila R, Soderman B, et al. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 1999;38 Suppl 12:1-103.
- [263] Brun JL, Stoven-Camou D, Trouette R, Lopez M, Chene G, Hocke C. Survival and prognosis of women with invasive cervical cancer according to age. *Gynecologic oncology*. 2003 Nov;91(2):395-401.
- [264] Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, Cserni G, De Ridder M, Storme G, et al. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC cancer*. 2007;7:164.
- [265] Ioka A. Survival of cervical cancer in relation to age at diagnosis : a population-based study using relative survival model. *International Union against Cancer (UICC) World Cancer Congress; 2008; Genève; 2008*.
- [266] Ioka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Influence of age on cervical cancer survival in Japan. *Japanese journal of clinical oncology*. 2005 Aug;35(8):464-9.
- [267] Kastritis E, Bamias A, Bozas G, Koutsoukou V, Voulgaris Z, Vlahos G, et al. The impact of age in the outcome of patients with advanced or recurrent cervical cancer after platinum-based chemotherapy. *Gynecologic oncology*. 2007 Feb;104(2):372-6.

- [268] Ikushima H, Takegawa Y, Osaki K, Furutani S, Yamashita K, Kawanaka T, et al. Radiation therapy for cervical cancer in the elderly. *Gynecologic oncology*. 2007 Nov;107(2):339-43.
- [269] Goodheart M, Jacobson G, Smith BJ, Zhou L. Chemoradiation for invasive cervical cancer in elderly patients: outcomes and morbidity. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Jan-Feb;18(1):95-103.
- [270] Fox KV, Shah CA, Swisher EM, Garcia RL, Mandel LS, Gray HJ, et al. An evaluation of cervical cancer in women age sixty and over. *Gynecologic oncology*. 2008 Apr;109(1):53-8.
- [271] Randall ME MH, Ver Morken J, Stehman F. Uterine cervix. In : *Principles and practice of Gynecologic Oncology*. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, Baraka RR, Markman M, Randall ME ed. Philadelphia : Lippincott williams and Wilkins 2005.
- [272] Stenchever MA DW, Herbst AL, Mishell DR. Malignant disease of the cervix. *Comprehensive Gynecology*. 4th ed. Saint-Louis: Mosby-Year Book 2001.
- [273] Coker AL, Du XL, Fang S, Eggleston KS. Socioeconomic status and cervical cancer survival among older women: findings from the SEER-Medicare linked data cohorts. *Gynecologic oncology*. 2006 Aug;102(2):278-84.
- [274] Brooks SE. Cervical cancer screening and the older woman: obstacles and opportunities. *Cancer practice*. 1996 May-Jun;4(3):125-9.
- [275] Ferrante JM, Gonzalez EC, Roetzheim RG, Pal N, Woodard L. Clinical and demographic predictors of late-stage cervical cancer. *Archives of family medicine*. 2000 May;9(5):439-45.
- [276] Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2006 Mar-Apr;56(2):106-30.
- [277] LR Armstrong P, HI Hall, PhD, PA Wingo, PhD, Div of Cancer Prevention and Control, National Center for Chronic Disease Prevention and Health ... Invasive Cervical Cancer Among Hispanic and Non-Hispanic Women --- United States, 1992--1999. *MMWR weekly*. , 2002 29 November:1067-70.
- [278] Goff BA, Muntz HG, Paley PJ, Tamimi HK, Koh WJ, Greer BE. Impact of surgical staging in women with locally advanced cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 1999 Sep;74(3):436-42.
- [279] Hertel H, Kohler C, Elhawary T, Michels W, Possover M, Schneider A. Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 2002 Oct;87(1):46-51.
- [280] Mamitz S, Kohler C, Roth C, Fuller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecologic oncology*. 2005 Dec;99(3):536-44.
- [281] Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer*. 1999 Apr 1;85(7):1547-54.
- [282] Castle PE, Jeronimo J, Schiffman M, Herrero R, Rodriguez AC, Bratti MC, et al. Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer research*. 2006 Jan 15;66(2):1218-24.
- [283] Leroy JL. Jusqu'à quel âge poursuivre les frottis cervicaux de dépistage ? *Journées des Techniques Avancées en gynécologie et obstétrique, PMA, Périnatalogie et Pédiatrie*; 2001; 2001.
- [284] Spayne J, Ackerman I, Milosevic M, Seidenfeld A, Covens A, Paszat L. Invasive cervical cancer: a failure of screening. *European journal of public health*. 2008 Apr;18(2):162-5.

- [285] Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999 Apr 3;318(7188):904-8.
- [286] Walker JJ, Brewster D, Gould A, Raab GM. Trends in incidence of and mortality from invasive cancer of the uterine cervix in Scotland (1975-1994). *Public health*. 1998 Nov;112(6):373-8.
- [287] Anttila A, Pukkala E, Soderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. *International journal of cancer*. 1999 Sep 24;83(1):59-65.
- [288] Gustafsson L, Sparen P, Gustafsson M, Pettersson B, Wilander E, Bergstrom R, et al. Low efficiency of cytologic screening for cancer in situ of the cervix in older women. *International journal of cancer*. 1995 Dec 11;63(6):804-9.
- [289] Screening for cervical carcinoma in older women. *American Geriatrics Society. Journal of the American Geriatrics Society*. 2001 May;49(5):655-7.
- [290] Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2003 Jan-Feb;53(1):27-43.
- [291] Hebert-Croteau N, Brisson J, Latreille J, Blanchette C, Deschenes L. Compliance with consensus recommendations for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women. *Cancer*. 1999 Mar 1;85(5):1104-13.
- [292] Lee KW, Kim DY, Yun T, Kim DW, Kim TY, Yoon SS, et al. Doxorubicin-based chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients: comparison of treatment outcomes between young and elderly patients and the significance of doxorubicin dosage. *Cancer*. 2003 Dec 15;98(12):2651-6.
- [293] Mandelblatt JS, Hadley J, Kerner JF, Schulman KA, Gold K, Dunmore-Griffith J, et al. Patterns of breast carcinoma treatment in older women: patient preference and clinical and physical influences. *Cancer*. 2000 Aug 1;89(3):561-73.
- [294] Neugut AI, Fleischauer AT, Sundararajan V, Mitra N, Heitjan DF, Jacobson JS, et al. Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer among the elderly: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 1;20(11):2643-50.
- [295] de Perrot M, Licker M, Reymond MA, Robert J, Spiliopoulos A. Influence of age on operative mortality and long-term survival after lung resection for bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J*. 1999 Aug;14(2):419-22.
- [296] Quon H, Shepherd FA, Payne DG, Coy P, Murray N, Feld R, et al. The influence of age on the delivery, tolerance, and efficacy of thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited stage small cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999 Jan 1;43(1):39-45.
- [297] Tanisada K, Teshima T, Ikeda H, Abe M, Owen JB, Hanks GE, et al. A preliminary outcome analysis of the Patterns of Care Study in Japan for esophageal cancer patients with special reference to age: non surgery group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000 Mar 15;46(5):1223-33.
- [298] Yuen AR, Zou G, Turrisi AT, Sause W, Komaki R, Wagner H, et al. Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: Cisplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy administered once or twice daily in limited stage small cell lung carcinoma. *Cancer*. 2000 Nov 1;89(9):1953-60.
- [299] Zachariah B, Balducci L, Venkattaramanabalaji GV, Casey L, Greenberg HM, DelRegato JA. Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: a study of effectiveness and side effects. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997 Dec 1;39(5):1125-9.

- [300] Grant PT, Jeffrey JF, Fraser RC, Tompkins MG, Filbee JF, Wong OS. Pelvic radiation therapy for gynecologic malignancy in geriatric patients. *Gynecologic oncology*. 1989 May;33(2):185-8.
- [301] Mitchell PA, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. *Gynecologic oncology*. 1998 Nov;71(2):291-8.
- [302] Mitsuhashi N, Takahashi M, Nozaki M, Yamakawa M, Takahashi T, Sakurai H, et al. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix: radiation therapy for patients aged 70 years and older. *Radiology*. 1995 Jan;194(1):141-5.
- [303] Sakurai H, Mitsuhashi N, Takahashi M, Yamakawa M, Akimoto T, Hayakawa K, et al. Radiation therapy for elderly patient with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic oncology*. 2000 Apr;77(1):116-20.
- [304] Yancik R, Ries LG. Cancer in the aged. An epidemiologic perspective on treatment issues. *Cancer*. 1991 Dec 1;68(11 Suppl):2502-10.
- [305] Sablinska B. Carcinoma of the uterine cervix in women over 70 years of age. *Gynecologic oncology*. 1979 Apr;7(2):128-35.
- [306] Newcomb PA, Carbone PP. Cancer treatment and age: patient perspectives. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Oct 6;85(19):1580-4.
- [307] Nordin AJ, Chinn DJ, Moloney I, Naik R, de Barros Lopes A, Monaghan JM. Do elderly cancer patients care about cure? Attitudes to radical gynecologic oncology surgery in the elderly. *Gynecologic oncology*. 2001 Jun;81(3):447-55.
- [308] Satariano WA. Aging, comorbidity, and breast cancer survival: an epidemiologic view. *Advances in experimental medicine and biology*. 1993;330:1-11.
- [309] Kucera H, Enzelsberger H, Eppel W, Weghaupt K. The influence of nicotine abuse and diabetes mellitus on the results of primary irradiation in the treatment of carcinoma of the cervix. *Cancer*. 1987 Jul 1;60(1):1-4.
- [310] Geisler JP, Geisler HE. Radical hysterectomy in the elderly female: a comparison to patients age 50 or younger. *Gynecologic oncology*. 2001 Feb;80(2):258-61.
- [311] Lindegaard JC, Thranov IR, Engelholm SA. Radiotherapy in the management of cervical cancer in elderly patients. *Radiother Oncol*. 2000 Jul;56(1):9-15.
- [312] Pignon T, Horiot JC, Bolla M, van Poppel H, Bartelink H, Roelofsen F, et al. Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. *Radiother Oncol*. 1997 Feb;42(2):107-20.
- [313] Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999 Feb 1;43(3):475-9.
- [314] Minagawa Y, Kigawa J, Itamochi H, Terakawa N. The outcome of radiation therapy in elderly patients with advanced cervical cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1997 Sep;58(3):305-9.
- [315] Ayhan A, Al RA, Baykal C, Demirtas E, Ayhan A, Yuce K. Prognostic factors in FIGO stage IB cervical cancer without lymph node metastasis and the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Mar-Apr;14(2):286-92.
- [316] Hart K, Han I, Deppe G, Malviya V, Malone J, Jr., Christensen C, et al. Postoperative radiation for cervical cancer with pathologic risk factors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1997 Mar 1;37(4):833-8.
- [317] 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. *Gynecologic oncology*. 1999 Dec;75(3):328-33.

- [318] Soisson AP, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A, Montana G, Creasman WT. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with stage IB and IIA cervical cancer. *Gynecologic oncology*. 1990 Jun;37(3):390-5.
- [319] Choi YS, Kim YH, Kang S, Jeon YT, Kim JW, Park NH, et al. Feasibility of radical surgery in the management of elderly patients with uterine cervical cancer in Korea. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2005;59(3):165-70.
- [320] Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr., Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *The New England journal of medicine*. 1999 Dec 30;341(27):2061-7.
- [321] Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2001 Sep 8;358(9284):781-6.
- [322] van Rijswijk RE, Vermorken JB. Drug therapy for gynaecological cancer in older women. *Drugs & aging*. 2000 Jul;17(1):13-32.
- [323] Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Barros-Dios XM, Borras J, et al. International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. *International journal of cancer*. 2000 May 1;86(3):429-35.
- [324] Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Barros-Dios XM, Parkin DM. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *International journal of cancer*. 1998 Feb 9;75(4):536-45.
- [325] 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. *Gynecologic oncology*. 1996 Dec;63(3):304-11.
- [326] Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer--a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Sep-Oct;14(5):741-50.
- [327] Tiltman AJ. The pathology of cervical tumours. *Best practice & research*. 2005 Aug;19(4):485-500.
- [328] Anton-Culver H, Bloss JD, Bringman D, Lee-Feldstein A, DiSaia P, Manetta A. Comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a population-based epidemiologic study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992 May;166(5):1507-14.
- [329] Goodman HM, Buttler CA, Niloff JM, Welch WR, Marck A, Feuer EJ, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: prognostic factors and patterns of recurrence. *Gynecologic oncology*. 1989 May;33(2):241-7.
- [330] Greer BE, Figge DC, Tamimi HK, Cain JM. Stage IB adenocarcinoma of the cervix treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989 Jun;160(6):1509-13; discussion 13-4.
- [331] Grigsby PW, Perez CA, Kuske RR, Camel HM, Kao MS, Galakatos AE, et al. Adenocarcinoma of the uterine cervix: lack of evidence for a poor prognosis. *Radiother Oncol*. 1988 Aug;12(4):289-96.
- [332] Kilgore LC, Soong SJ, Gore H, Shingleton HM, Hatch KD, Partridge EE. Analysis of prognostic features in adenocarcinoma of the cervix. *Gynecologic oncology*. 1988 Sep;31(1):137-53.
- [333] Kjorstad KE, Bond B. Stage IB adenocarcinoma of the cervix: metastatic potential and patterns of dissemination. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1984 Oct 1;150(3):297-9.
- [334] Miller BE, Flax SD, Arheart K, Photopoulos G. The presentation of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1993 Aug 15;72(4):1281-5.

- [335] Shingleton HM, Gore H, Bradley DH, Soong SJ. Adenocarcinoma of the cervix. I. Clinical evaluation and pathologic features. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1981 Apr 1;139(7):799-814.
- [336] Vesterinen E, Forss M, Nieminen U. Increase of cervical adenocarcinoma: a report of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with glandular elements. *Gynecologic oncology*. 1989 Apr;33(1):49-53.
- [337] Yazigi R, Sandstad J, Munoz AK, Choi DJ, Nguyen PD, Risser R. Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in stage IB. *Obstetrics and gynecology*. 1990 Jun;75(6):1012-5.
- [338] Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, Pettersen EO, Abeler VM. Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer*. 2001 Nov 1;92(9):2471-83.
- [339] Eide TJ. Cancer of the uterine cervix in Norway by histologic type, 1970-84. *J Natl Cancer Inst*. 1987 Aug;79(2):199-205.
- [340] Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT, Delclos L. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer*. 1990 Jun 1;65(11):2507-14.
- [341] Hopkins MP, Schmidt RW, Roberts JA, Morley GW. The prognosis and treatment of stage I adenocarcinoma of the cervix. *Obstetrics and gynecology*. 1988 Dec;72(6):915-21.
- [342] Kleine W, Rau K, Schwöerer D, Pfeleiderer A. Prognosis of the adenocarcinoma of the cervix uteri: a comparative study. *Gynecologic oncology*. 1989 Nov;35(2):145-9.
- [343] Korhonen MO. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and prognostic significance of histology. *Cancer*. 1984 Apr 15;53(8):1760-3.
- [344] Milsom I, Friberg LG. Primary adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinical study. *Cancer*. 1983 Sep 1;52(5):942-7.
- [345] Duk JM, De Bruijn HW, Groenier KH, Fleuren GJ, Aalders JG. Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognostic significance of pretreatment serum CA 125, squamous cell carcinoma antigen, and carcinoembryonic antigen levels in relation to clinical and histopathologic tumor characteristics. *Cancer*. 1990 Apr 15;65(8):1830-7.
- [346] Gallup DG, Harper RH, Stock RJ. Poor prognosis in patients with adenosquamous cell carcinoma of the cervix. *Obstetrics and gynecology*. 1985 Mar;65(3):416-22.
- [347] Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecologic oncology*. 2000 Aug;78(2):97-105.
- [348] Chao A, Becker TM, Jordan SW, Darling R, Gilliland FD, Key CR. Decreasing rates of cervical cancer among American Indians and Hispanics in New Mexico (United States). *Cancer Causes Control*. 1996 Mar;7(2):205-13.
- [349] Chilvers C, Mant D, Pike MC. Cervical adenocarcinoma and oral contraceptives. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1987 Dec 5;295(6611):1446-7.
- [350] Leminen A, Paavonen J, Forss M, Wahlstrom T, Vesterinen E. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1990 Jan 1;65(1):53-9.
- [351] Nieminen P, Kallio M, Hakama M. The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri. *Obstetrics and gynecology*. 1995 Jun;85(6):1017-21.
- [352] Parazzini F, La Vecchia C. Epidemiology of adenocarcinoma of the cervix. *Gynecologic oncology*. 1990 Oct;39(1):40-6.
- [353] Peters RK, Chao A, Mack TM, Thomas D, Bernstein L, Henderson BE. Increased frequency of adenocarcinoma of the uterine cervix in young women in Los Angeles County. *J Natl Cancer Inst*. 1986 Mar;76(3):423-8.

- [354] Platz CE, Benda JA. Female genital tract cancer. *Cancer*. 1995 Jan 1;75(1 Suppl):270-94.
- [355] Schwartz SM, Weiss NS. Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United States. *American journal of epidemiology*. 1986 Dec;124(6):1045-7.
- [356] Zheng T, Holford TR, Ma Z, Chen Y, Liu W, Ward BA, et al. The continuing increase in adenocarcinoma of the uterine cervix: a birth cohort phenomenon. *International journal of epidemiology*. 1996 Apr;25(2):252-8.
- [357] Lea JS, Sheets EE, Wenham RM, Duska LR, Coleman RL, Miller DS, et al. Stage IIB-IVB cervical adenocarcinoma: prognostic factors and survival. *Gynecologic oncology*. 2002 Jan;84(1):115-9.
- [358] Burke TW, Hoskins WJ, Heller PB, Bibro MC, Weiser EB, Park RC. Prognostic factors associated with radical hysterectomy failure. *Gynecologic oncology*. 1987 Feb;26(2):153-9.
- [359] Harrison TA, Sevin BU, Koechli O, Nguyen HN, Averette HE, Penalver M, et al. Adenosquamous carcinoma of the cervix: prognosis in early stage disease treated by radical hysterectomy. *Gynecologic oncology*. 1993 Sep;50(3):310-5.
- [360] Ursin G, Peters RK, Henderson BE, d'Ablaing G, 3rd, Monroe KR, Pike MC. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1390-4.
- [361] Thomas DB, Ray RM. Oral contraceptives and invasive adenocarcinomas and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *American journal of epidemiology*. 1996 Aug 1;144(3):281-9.
- [362] Martel P, Connan L, Bonnet F, Delannes M, Farnarier J, Mihura J, et al. [Cervical adenocarcinomas: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects in a 49 case-control study]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2000 Feb;29(1):48-54.
- [363] Grisaru D, Covens A, Chapman B, Shaw P, Colgan T, Murphy J, et al. Does histology influence prognosis in patients with early-stage cervical carcinoma? *Cancer*. 2001 Dec 15;92(12):2999-3004.
- [364] 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. *Gynecologic oncology*. 2000 Nov;79(2):289-93.
- [365] van Nagell JR, Jr., Powell DE, Gallion HH, Elliott DG, Donaldson ES, Carpenter AE, et al. Small cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1988 Oct 15;62(8):1586-93.
- [366] Benda JA. Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications. *Seminars in oncology*. 1994 Feb;21(1):3-11.
- [367] Eifel PJ, Burke TW, Delclos L, Wharton JT, Oswald MJ. Early stage I adenocarcinoma of the uterine cervix: treatment results in patients with tumors less than or equal to 4 cm in diameter. *Gynecologic oncology*. 1991 Jun;41(3):199-205.
- [368] 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*. 1997 Aug 23;350(9077):535-40.
- [369] Chen RJ, Chang DY, Yen ML, Lee EF, Huang SC, Chow SN, et al. Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic oncology*. 1998 May;69(2):157-64.
- [370] Oka K, Nakano T, Hoshi T. Analysis of response to radiation therapy of patients with cervical adenocarcinoma compared with squamous cell carcinoma. MIB-1 and PC10 labeling indices. *Cancer*. 1996 Jun 1;77(11):2280-5.

- [371] Kihana T, Tsuda H, Teshima S, Nomoto K, Tsugane S, Sonoda T, et al. Prognostic significance of the overexpression of c-erbB-2 protein in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1994 Jan 1;73(1):148-53.
- [372] Leung TW, Cheung AN, Cheng DK, Wong LC, Ngan HY. Expressions of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor and pan-ras proto-oncogenes in adenocarcinoma of the cervix: correlation with clinical prognosis. *Oncology reports*. 2001 Sep-Oct;8(5):1159-64.
- [373] Mandai M, Konishi I, Koshiyama M, Komatsu T, Yamamoto S, Nanbu K, et al. Altered expression of nm23-H1 and c-erbB-2 proteins have prognostic significance in adenocarcinoma but not in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1995 May 15;75(10):2523-9.
- [374] Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *The New England journal of medicine*. 2007 May 10;356(19):1928-43.
- [375] Roden R, Wu TC. How will HPV vaccines affect cervical cancer? *Nat Rev Cancer*. 2006 Oct;6(10):753-63.
- [376] Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2007 Jan-Feb;57(1):7-28.
- [377] Ishikawa H, Nakanishi T, Inoue T, Kuzuya K. Prognostic factors of adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic oncology*. 1999 Apr;73(1):42-6.
- [378] Kjorstad KE. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecologic oncology*. 1977 Sep;5(3):219-23.
- [379] Moberg PJ, Einhorn N, Silfversward C, Soderberg G. Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1986 Jan 15;57(2):407-10.
- [380] Saigo PE, Cain JM, Kim WS, Gaynor JJ, Johnson K, Lewis JL, Jr. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer*. 1986 Apr 15;57(8):1584-93.
- [381] Farley JH, Hickey KW, Carlson JW, Rose GS, Kost ER, Harrison TA. Adenosquamous histology predicts a poor outcome for patients with advanced-stage, but not early-stage, cervical carcinoma. *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2196-202.
- [382] Recoules-Arche A, Rouzier R, Rey A, Villefranque V, Haie-Meder C, Pautier P, et al. [Does adenocarcinoma of uterine cervix have a worse prognosis than squamous carcinoma?]. *Gynecologie, obstetrique & fertilite*. 2004 Feb;32(2):116-21.
- [383] Dische S. Radiotherapy and anaemia--the clinical experience. *Radiother Oncol*. 1991;20 Suppl 1:35-40.
- [384] Hirst DG, Brown JM. The influence of hemoglobin level on radiobiological hypoxia in tumors. *Advances in experimental medicine and biology*. 1986;200:603-8.
- [385] Bush RS, Jenkin RD, Allt WE, Beale FA, Bean H, Dembo AJ, et al. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. *The British journal of cancer*. 1978 Jun;3:302-6.
- [386] Dische S, Anderson PJ, Sealy R, Watson ER. Carcinoma of the cervix--anaemia, radiotherapy and hyperbaric oxygen. *The British journal of radiology*. 1983 Apr;56(664):251-5.
- [387] Kapp DS, Fischer D, Gutierrez E, Kohorn EI, Schwartz PE. Pretreatment prognostic factors in carcinoma of the uterine cervix: a multivariable analysis of the effect of age, stage, histology and blood counts on survival. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1983 Apr;9(4):445-55.
- [388] Girinski T, Pejovic-Lenfant MH, Bourhis J, Campana F, Cosset JM, Petit C, et al. Prognostic value of hemoglobin concentrations and blood transfusions in advanced carcinoma of the cervix treated by radiation therapy: results of a retrospective study of 386 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989 Jan;16(1):37-42.

- [389] Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, Syed A, Hill RP. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review. *Radiother Oncol.* 2000 Oct;57(1):13-9.
- [390] Resbeut M, Cowen D, Viens P, Noirclerc M, Perez T, Gouvernet J, et al. Concomitant chemoradiation prior to surgery in the treatment of advanced cervical carcinoma. *Gynecologic oncology.* 1994 Jul;54(1):68-75.
- [391] Avall-Lundqvist EH, Sjovall K, Nilsson BR, Eneroth PH. Prognostic significance of pretreatment serum levels of squamous cell carcinoma antigen and CA 125 in cervical carcinoma. *Eur J Cancer.* 1992;28A(10):1695-702.
- [392] de Bruijn HW, Duk JM, van der Zee AG, Pras E, Willemsse PH, Boonstra H, et al. The clinical value of squamous cell carcinoma antigen in cancer of the uterine cervix. *Tumour Biol.* 1998;19(6):505-16.
- [393] Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, Todo Y, Minobe S, Nomura E, et al. Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2002 May;81(5):451-7.
- [394] Riou G, Favre M, Jeannel D, Bourhis J, Le Doussal V, Orth G. Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. *Lancet.* 1990 May 19;335(8699):1171-4.
- [395] Kristensen GB, Karlsen F, Jenkins A, Kaern J, Abeler VM, Trope CG. Human papilloma virus has no prognostic significance in cervical carcinoma. *Eur J Cancer.* 1996 Jul;32A(8):1349-53.
- [396] van Bommel PF, van den Brule AJ, Helmerhorst TJ, Gallee MP, Gaarenstroom KN, Walboomers JM, et al. HPV DNA presence and HPV genotypes as prognostic factors in low-stage squamous cell cervical cancer. *Gynecologic oncology.* 1993 Mar;48(3):333-7.
- [397] Pilch H, Gunzel S, Schaffer U, Tanner B, Bockerhoff P, Maeurer M, et al. The presence of HPV DNA in cervical cancer: correlation with clinico-pathologic parameters and prognostic significance: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University. *Int J Gynecol Cancer.* 2001 Jan-Feb;11(1):39-48.
- [398] Bachtiry B, Obermair A, Dreier B, Birner P, Breitenecker G, Knocke TH, et al. Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. *International journal of cancer.* 2002 Nov 20;102(3):237-43.
- [399] Nakano T, Oka K, Takahashi T, Morita S, Arai T. Roles of Langerhans' cells and T-lymphocytes infiltrating cancer tissues in patients treated by radiation therapy for cervical cancer. *Cancer.* 1992 Dec 15;70(12):2839-44.
- [400] van Nagell JR, Jr., Donaldson ES, Wood EG, Parker JC, Jr. The significance of vascular invasion and lymphocytic infiltration in invasive cervical cancer. *Cancer.* 1978 Jan;41(1):228-34.
- [401] Chao HT, Wang PH, Tseng JY, Lai CR, Chiang SC, Yuan CC. Lymphocyte-infiltrated FIGO Stage IIB squamous cell carcinoma of the cervix is a prominent factor for disease-free survival. *European journal of gynaecological oncology.* 1999;20(2):136-40.
- [402] Cooper RA, West CM, Wilks DP, Logue JP, Davidson SE, Roberts SA, et al. Tumour vascularity is a significant prognostic factor for cervix carcinoma treated with radiotherapy: independence from tumour radiosensitivity. *British journal of cancer.* 1999 Sep;81(2):354-8.
- [403] Obermair A, Wanner C, Bilgi S, Speiser P, Kaider A, Reinthaller A, et al. Tumor angiogenesis in stage IB cervical cancer: correlation of microvessel density with survival. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1998 Feb;178(2):314-9.
- [404] Wiggins DL, Granai CO, Steinhoff MM, Calabresi P. Tumor angiogenesis as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Gynecologic oncology.* 1995 Mar;56(3):353-6.

- [405] Birner P, Schindl M, Obermair A, Breitenecker G, Kowalski H, Oberhuber G. Lymphatic microvessel density as a novel prognostic factor in early-stage invasive cervical cancer. *International journal of cancer*. 2001 Jan 20;95(1):29-33.
- [406] Yuan CC, Wang PH, Ng HT, Li YF, Huang TS, Chen CY, et al. Detecting cytokeratin 19 mRNA in the peripheral blood cells of cervical cancer patients and its clinical-pathological correlation. *Gynecologic oncology*. 2002 Apr;85(1):148-53.
- [407] Scheungraber C, Muller B, Kohler C, Possover M, Leistritz S, Schneider A, et al. Detection of disseminated tumor cells in patients with cervical cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2002 Jun;128(6):329-35.
- [408] Cole DJ, Brown DC, Crossley E, Alcock CJ, Gatter KC. Carcinoma of the cervix uteri: an assessment of the relationship of tumour proliferation to prognosis. *British journal of cancer*. 1992 May;65(5):783-5.
- [409] Symonds RP, Habeshaw T, Paul J, Kerr DJ, Darling A, Burnett RA, et al. No correlation between ras, c-myc and c-jun proto-oncogene expression and prognosis in advanced carcinoma of cervix. *Eur J Cancer*. 1992;28A(10):1615-7.
- [410] Lai CH, Hsueh S, Huang MY, Chang MF, Soong YK. The uses and limitations of DNA flow cytometry in stage IB or II cervical carcinoma. *Cancer*. 1993 Dec 15;72(12):3655-62.
- [411] Graflund M, Sorbe B, Bryne M, Karlsson M. The prognostic value of a histologic grading system, DNA profile, and MIB-1 expression in early stages of cervical squamous cell carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2002 Mar-Apr;12(2):149-57.
- [412] Huettner PC, Gerhard DS, Li L, Gersell DJ, Dunnigan K, Kamarasova T, et al. Loss of heterozygosity in clinical stage IB cervical carcinoma: relationship with clinical and histopathologic features. *Human pathology*. 1998 Apr;29(4):364-70.
- [413] Davidson SE, West CM, Roberts SA, Hendry JH, Hunter RD. Radiosensitivity testing of primary cervical carcinoma: evaluation of intra- and inter-tumour heterogeneity. *Radiother Oncol*. 1990 Aug;18(4):349-56.
- [414] West CM, Davidson SE, Roberts SA, Hunter RD. Intrinsic radiosensitivity and prediction of patient response to radiotherapy for carcinoma of the cervix. *British journal of cancer*. 1993 Oct;68(4):819-23.
- [415] Lartigau E, Vitu L, Haie-Meder C, Cosset MF, Delapierre M, Gerbaulet A, et al. Feasibility of measuring oxygen tension in uterine cervix carcinoma. *Eur J Cancer*. 1992;28A(8-9):1354-7.
- [416] Hockel M, Knoop C, Schlenger K, Vorndran B, Baussmann E, Mitze M, et al. Intratumoral pO₂ predicts survival in advanced cancer of the uterine cervix. *Radiother Oncol*. 1993 Jan;26(1):45-50.
- [417] Pitson G, Fyles A, Milosevic M, Wylie J, Pintilie M, Hill R. Tumor size and oxygenation are independent predictors of nodal diseases in patients with cervix cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001 Nov 1;51(3):699-703.
- [418] Milosevic M, Fyles A, Hedley D, Pintilie M, Levin W, Manchul L, et al. Interstitial fluid pressure predicts survival in patients with cervix cancer independent of clinical prognostic factors and tumor oxygen measurements. *Cancer research*. 2001 Sep 1;61(17):6400-5.
- [419] Bourhis J, Le MG, Barrois M, Gerbaulet A, Jeannel D, Duvillard P, et al. Prognostic value of c-myc proto-oncogene overexpression in early invasive carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 1990 Nov;8(11):1789-96.
- [420] Riou GF. Proto-oncogenes and prognosis in early carcinoma of the uterine cervix. *Cancer surveys*. 1988;7(3):441-56.

- [421] Sowani A, Ong G, Dische S, Quinn C, White J, Soutter P, et al. c-myc oncogene expression and clinical outcome in carcinoma of the cervix. *Molecular and cellular probes*. 1989 Jun;3(2):117-23.
- [422] Krivak TC, McBroom JW, Seidman J, Venzon D, Crothers B, MacKoul PJ, et al. Abnormal fragile histidine triad (FHIT) expression in advanced cervical carcinoma: a poor prognostic factor. *Cancer research*. 2001 Jun 1;61(11):4382-5.
- [423] Schindl M, Oberhuber G, Obermair A, Schoppmann SF, Karner B, Birner P. Overexpression of Id-1 protein is a marker for unfavorable prognosis in early-stage cervical cancer. *Cancer research*. 2001 Aug 1;61(15):5703-6.
- [424] Wang PH, Li YF, Juang CM, Lee YR, Chao HT, Ng HT, et al. Expression of sialyltransferase family members in cervix squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis. *Gynecologic oncology*. 2002 Jul;86(1):45-52.
- [425] Kim YB, Kim GE, Cho NH, Pyo HR, Shim SJ, Chang SK, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 is associated with a poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated with radiation and concurrent chemotherapy. *Cancer*. 2002 Aug 1;95(3):531-9.
- [426] Chen HY, Hsu CT, Lin WC, Tsai HD, Chang WC. Prognostic value of p53 expression in stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2000;49(4):266-71.
- [427] Haensgen G, Krause U, Becker A, Stadler P, Lautenschlaeger C, Wohlrab W, et al. Tumor hypoxia, p53, and prognosis in cervical cancers. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001 Jul 15;50(4):865-72.
- [428] Tjalma W, De Cuyper E, Weyler J, Van Marck E, De Pooter C, Albertyn G, et al. Expression of bcl-2 in invasive and in situ carcinoma of the uterine cervix. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998 Jan;178(1 Pt 1):113-7.
- [429] Biesterfeld S, Schuh S, Muys L, Rath W, Mittermayer C, Schroder W. Absence of epidermal growth factor receptor expression in squamous cell carcinoma of the uterine cervix is an indicator of limited tumor disease. *Oncology reports*. 1999 Jan-Feb;6(1):205-9.
- [430] Konishi I, Nanbu K, Mandai M, Tsuruta Y, Kataoka N, Nagata Y, et al. Tumor response to neoadjuvant chemotherapy correlates with the expression of P-glycoprotein and PCNA but not GST-pi in the tumor cells of cervical carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1998 Sep;70(3):365-71.
- [431] Lesnikova I, Lidang M, Hamilton-Dutoit S, Koch J. HER2/neu (c-erbB-2) gene amplification and protein expression are rare in uterine cervical neoplasia: a tissue microarray study of 814 archival specimens. *Apmis*. 2009 Oct;117(10):737-45.
- [432] Mehta AM, Jordanova ES, Corver WE, van Wezel T, Uh HW, Kenter GG, et al. Single nucleotide polymorphisms in antigen processing machinery component ERAP1 significantly associate with clinical outcome in cervical carcinoma. *Genes, chromosomes & cancer*. 2009 May;48(5):410-8.
- [433] Yao Q, Xu H, Zhang QQ, Zhou H, Qu LH. MicroRNA-21 promotes cell proliferation and down-regulates the expression of programmed cell death 4 (PDCD4) in HeLa cervical carcinoma cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009 Oct 23;388(3):539-42.
- [434] Zempolich K, Fuhrman C, Milash B, Flinner R, Greven K, Ryu J, et al. Changes in gene expression induced by chemoradiation in advanced cervical carcinoma: a microarray study of RTOG C-0128. *Gynecologic oncology*. 2008 May;109(2):275-9.
- [435] Jenkin RD, Stryker JA. The influence of the blood pressure on survival in cancer of the cervix. *The British journal of radiology*. 1968 Dec;41(492):913-20.
- [436] International Federation of Gynecology and Obstetrics. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1989;28:189-90.
- [437] Shuster JJ. Median follow-up in clinical trials. *J Clin Oncol*. 1991 Jan;9(1):191-2.

- [438] Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457-81.
- [439] LR Armstrong P, HI Hall, PhD, PA Wingo, PhD, Div of Cancer Prevention and Control, National Center for Chronic Disease Prevention and Health ... Invasive Cervical Cancer Among Hispanic and Non-Hispanic Women --- United States, 1992--1999. *MMWR weekly.* 2002 29 November:1067-70.
- [440] Sirovich BE, Woloshin S, Schwartz LM. Screening for cervical cancer: will women accept less? *The American journal of medicine.* 2005 Feb;118(2):151-8.
- [441] US National Institutes of Health. *Cancer of Cervix Uteri*; 2005.
- [442] Saraiya M, Ahmed F, Krishnan S, Richards TB, Unger ER, Lawson HW. Cervical cancer incidence in a prevaccine era in the United States, 1998-2002. *Obstetrics and gynecology.* 2007 Feb;109(2 Pt 1):360-70.
- [443] Fox KA. Relative mortality in the women over 60 years of age with cervical cancer. *Gynecologic oncology.* 2009 Feb;112(2):437-8.
- [444] Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer.* 2002 Dec 25;96(6):338-43.
- [445] Hopkins MP, Peters WA, 3rd, Andersen W, Morley GW. Invasive cervical cancer treated initially by standard hysterectomy. *Gynecologic oncology.* 1990 Jan;36(1):7-12.
- [446] Rebolj M, van Ballegooijen M, Lynge E, Looman C, Essink-Bot ML, Boer R, et al. Incidence of cervical cancer after several negative smear results by age 50: prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2009;338:b1354.
- [447] De Oliveira C et Mota F. Cancer du col de l'utérus : classification et explorations préthérapeutiques. In: *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier Masson SAS, tous droits réservés), eds. Gynécologie:605-A-45, 2002, 5 p.*

VU

NANCY, le 28 septembre 2009
Le Président de Thèse

NANCY, le 1^{er} octobre 2009
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur François GUILLEMIN

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 6 octobre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS

TITLE

INFLUENCE OF AGE AND HISTOLOGICAL TYPE ON SURVIVAL OF PATIENTS WITH INVASIVE CERVICAL CANCER: Results from a prospective cohort of 861 patients treated at the Alexis Vautrin Center from 1990 to 2003.

ABSTRACT

Introduction

Cervical cancer, which is a consequence of infection, is the second leading cause of cancer worldwide in women. Currently, several prognostic factors of cervical cancer are identified in the literature. Some risk factors are still being discussed, such as patient's age at diagnosis and tumor histological type.

Objectives

Evaluate patient's age at diagnosis and tumor histology as prognostic factors of primary invasive cervical cancer.

Methods

We performed a prospective cohort study including 861 patients treated for cervical cancer between 1990 and 2003 at the Alexis Vautrin (Vandœuvre-lès-Nancy). Follow-up was conducted until 1 January 2009. Survival rates were calculated using the Kaplan-Meier survival curves and compared by the log-rank test.

Results

The 5-years specific survival rate of women aged <45 years, 45-64 years and ≥ 65 years were 78.2%, 69.6% and 59.1% ($p < 0.0001$) respectively.

After adjustment for mode of diagnosis, patient's age at diagnosis ≥ 65 years is a poor prognostic factor of survival (RR=1.67; [95%CI=1.22-2.27], $p=0.0012$) or recurrence of cervical cancer (RR=1.65; [95%CI=1.22-2.22], $p=0.0011$). However, after adjustment for treatment, age is no longer a prognostic factor.

Tumor histology is not a prognostic factor of death ($p=0.59$) or recurrence of invasive cervical cancer ($p=0.86$).

Conclusion

Our data show that age is a significant prognostic factor of poor outcome, but not the tumor histological type. The excess in observed death or recurrence of cervical cancer in women aged over 65 is probably linked to both a lack of screening and different treatment. This suggests the need to maintain screening after 65 years and proposed an adapted treatment to older women, after assessing for comorbidities.

KEY WORDS

Cervical cancer – Prognosis – Survival rate – Elderly – Histological Type – Screening

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction

Le cancer du col de l'utérus, d'origine infectieuse, est la deuxième cause mondiale de cancer chez la femme. Actuellement, plusieurs facteurs pronostiques du cancer du col utérin sont reconnus par la littérature mais d'autres sont encore discutés, comme l'âge de la patiente au diagnostic et le type histologique de la tumeur.

Objectifs

Etudier l'âge de la patiente au diagnostic et le type histologique de la tumeur comme facteurs pronostiques du cancer invasif primitif du col utérin.

Méthodes

Notre étude de cohorte prospective a inclus 861 patientes traitées pour un cancer du col utérin entre 1990 et 2003 au Centre Alexis Vautrin (Vandœuvre-lès-Nancy). Le suivi a été effectué jusqu'au 1^{er} janvier 2009. La survie a été calculée en utilisant les courbes de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank.

Résultats

La survie spécifique à 5 ans des femmes âgées de moins de 45 ans, 45-64 ans et 65 ans et plus sont respectivement de 78.2%, 69.6% et 59.1% ($p < 0.0001$).

Même après ajustement sur le mode de diagnostic, l'âge de la patiente au diagnostic de 65 ans et plus est un facteur pronostique péjoratif de décès ($RR=1.67$; $[IC95\%=1.22-2.27]$, $p=0.0012$) ou de récurrences du cancer du col utérin ($RR=1.65$; $[IC95\%=1.22-2.22]$, $p=0.0011$) ; par contre après ajustement sur le traitement, l'âge n'est plus un facteur pronostique péjoratif.

Le type histologique de la tumeur n'est pas un facteur pronostique péjoratif de décès ($p=0.59$) ou de récurrences du cancer invasif du col utérin ($p=0.86$).

Conclusion

Dans notre étude, l'âge est un facteur pronostique péjoratif au contraire du type histologique de la tumeur. L'excès de risque de décès ou de récurrences de cancer du col utérin chez les femmes âgées de plus de 65 ans est lié d'une part à un défaut de dépistage et d'autre part à un traitement différent. Cela laisse suggérer la poursuite du dépistage après 65 ans et la proposition d'un traitement adapté aux patientes âgées, après avoir évalué leurs comorbidités.

TITRE EN ANGLAIS

INFLUENCE OF AGE AND HISTOLOGICAL TYPE ON SURVIVAL OF PATIENTS WITH INVASIVE CERVICAL CANCER: Results from a prospective cohort of 861 patients treated at the Alexis Vautrin Center from 1990 to 2003.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2009

MOTS-CLEFS

Cancer du col utérin – Facteurs pronostiques – Survie – Âge – Type histologique – dépistage

Cervical cancer – Prognosis – Survival rate – Elderly – Histological Type – Screening

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R.

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
