

Champ d'application

Cet ensemble de données a été élaboré pour la création de rapports de pathologie sur les carcinomes primitifs du col de l'utérus. Les spécimens incluent les excisions à l'anse/conisations, les trachélectomies, les hystérectomies simples et radicales et les exentérations. L'ensemble de données s'applique aux tumeurs épithéliales uniquement et ne s'applique pas aux petits spécimens de biopsie.

Remarque 1 – Traitement antérieur (recommandé)

Justification/preuves

Les traitements antérieurs par chimiothérapie, radiochimiothérapie et radiothérapie peuvent modifier considérablement la taille initiale de la tumeur. Les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus de stade clinique IB2 à IIB reçoivent habituellement une chimiothérapie, une radiothérapie ou une radiochimiothérapie, suivie d'une hystérectomie dans certains établissements¹⁻⁶. Des études ont montré que la tumeur du col de l'utérus disparaît totalement dans la majorité des cas, et que seul un tiers des spécimens d'hystérectomie contient une tumeur résiduelle après une radiochimiothérapie néoadjuvante. La chimiothérapie, la radiochimiothérapie ou la radiothérapie peuvent également introduire des changements histologiques qui n'étaient pas présents dans les tumeurs non traitées, telles que des cellules tumorales géantes multinucléées et des noyaux dégénérés. Les carcinomes métastatiques peuvent ressembler aux tumeurs primitives du col de l'utérus, et il est donc important de connaître les antécédents du cancer de la patiente pour réaliser le bilan diagnostique (évaluations immunohistochimiques ou moléculaires) en cas de découverte d'une nouvelle tumeur du col de l'utérus. Enfin, les résultats histologiques (taille de la tumeur, grade, type histologique et parfois d'autres paramètres) des excisions à l'anse ou des conisations antérieures peuvent être importants pour la détermination finale du stade et du grade de la tumeur dans un spécimen d'hystérectomie. Chez les patientes ayant subi des excisions à l'anse ou des conisations antérieures, la taille de la tumeur dans la biopsie initiale doit être prise en considération pour déterminer la taille globale de la tumeur (voir la section concernant les **DIMENSIONS DE LA TUMEUR**)¹⁻⁶.

 Retour

Remarque 2 – Spécimen(s) soumis (requis)

Justification/preuves

Le type d'intervention réalisée, par exemple une hystérectomie simple ou radicale, est défini par le chirurgien. Une trachélectomie ou une hystérectomie radicale comprend une paramétrectomie avec résection des tissus para-utérins présentant des ganglions lymphatiques. Bien que la nature du ou des spécimens soumis à l'évaluation pathologique puisse généralement être déduite de l'intervention, dans certains cas, les tissus soumis peuvent être incomplets ou inclure plus d'éléments que prévu. Par conséquent, préciser les structures anatomiques comprises dans le ou les spécimens fournit des renseignements complémentaires et la confirmation que des organes entiers ont été réséqués et soumis.

Les oncologues gynécologiques divisent généralement les ganglions lymphatiques en sous-groupes anatomiques, et cela devrait être consigné dans le rapport.

 Retour

Remarque 3 – Dimensions des spécimens (requis et recommandé)

Justification/preuves

Les spécimens du col de l'utérus incluent les excisions à l'anse/conisations, les hystérectomies simples et radicales, les trachélectomies simples et radicales et les exentérations pelviennes. L'utérus est une structure cylindrique. En tenant compte des différentes interventions chirurgicales qui sont menées pour l'exciser, cela signifie qu'une approche classique consistant à mesurer la taille de l'utérus en 3 dimensions est difficile à appliquer. La mesure est encore compliquée par les différences entre les laboratoires dans la façon dont les spécimens sont fixés et examinés au niveau macroscopique. Dans le cas des excisions à l'anse/conisations et des trachélectomies, le diamètre de l'exocol (en deux dimensions) et la profondeur (épaisseur) du spécimen doivent être consignés en millimètres (mm). Les mesures doivent être précises et reproductibles, car elles peuvent être importantes pour la documentation, le diagnostic et le pronostic ainsi que dans la prise de décisions thérapeutiques.

Les longueurs minimales et maximales crano-caudales du cul-de-sac vaginal, si présent, doivent être mesurées en mm. Si une paramétrectomie a été effectuée, une mesure du côté de l'utérus jusqu'au bord latéral de chaque paramètre non étendu (extension latérale) doit être consignée en mm. Le paramètre disséqué chirurgicalement (paramétrectomie à proprement parler) ne fait pas partie d'un spécimen d'hystérectomie simple. Des fragments de tissu mou paracervical/paramétrial peuvent être inclus dans les sections du col de l'utérus d'une hystérectomie simple. Certains pathologistes peuvent soumettre ce tissu en tant que raclage paracervical/paramétrial. Bien que du tissu paracervical/paramétrial soit présent, cela ne constitue pas une paramétrectomie à proprement parler.

 [Retour](#)

Remarque 4 – Aspect macroscopique de la ou des tumeur(s) (recommandé)

Justification/preuves

La documentation de l'aspect macroscopique des tumeurs du col de l'utérus permet de réaliser une corrélation avec l'évaluation clinique et radiologique de la tumeur. Les cancers du col de l'utérus visibles au niveau clinique sont, par définition, au moins de stade FIGO IB1⁷.

Les carcinomes exophytiques/polypoïdes peuvent présenter un schéma de croissance produisant très peu d'invasion du stroma sous-jacent, voire aucune invasion, et des tumeurs ulcérées peuvent supplanter entièrement ou majoritairement l'épithélium de surface. Dans ces deux cas, il peut être nécessaire de mesurer « l'épaisseur » de la tumeur plutôt que « la profondeur de l'invasion ». Il est utile de documenter l'aspect macroscopique pour fournir un contexte et expliquer pourquoi un autre type de mesure a été utilisé. Dans le cas des grandes tumeurs circonférentielles, il est possible de surestimer l'étendue horizontale maximale de la tumeur (voir la section concernant les **DIMENSIONS DE LA TUMEUR**). Dans une étude, les tumeurs du col de l'utérus cylindriques de grande taille (≥ 4 cm) ont entraîné une survie globale et une survie sans maladie significativement moins favorables, tandis que les tumeurs exophytiques de grande taille avaient le même degré de morbidité chirurgicale, de survie globale et de survie sans maladie, par rapport aux tumeurs du col de l'utérus de moindre taille⁸.

L'aspect macroscopique de la tumeur détermine l'échantillonnage. Pour les cas où il n'y a pas de tumeur visible macroscopiquement en raison d'une intervention chirurgicale ou d'un traitement antérieur, l'ensemble du col de l'utérus doit être échantillonné et inclus dans des blocs. Pour les cas où une tumeur de grande taille est visible, il n'est pas nécessaire de préparer des blocs sur l'ensemble de la tumeur, mais une sélection minutieuse des blocs doit être réalisée en vue d'assurer un échantillonnage représentatif de la tumeur, ainsi qu'une évaluation précise des marges et de l'étendue de la tumeur. Les blocs doivent être choisis pour inclure les marges les plus proches et permettre de déterminer la profondeur maximale de l'invasion du stroma. Dans les services ayant les moyens de traiter des blocs de grande taille, il est possible

d'obtenir une bonne vue d'ensemble de la tumeur et des marges de résection. Là où cela n'est pas possible, il peut être nécessaire de subdiviser les blocs de grande taille, auquel cas la relation entre les blocs doit être clairement documentée.

↑ Retour

Remarque 5 – Sites tumoraux macroscopiques (requis)

Justification/preuves

L'emplacement approximatif des tumeurs du col de l'utérus dans tous les spécimens d'exérèse, y compris d'hystérectomies et de trachélectomies, doit être documenté. En plus des dimensions de la tumeur (voir la section concernant les **DIMENSIONS DE LA TUMEUR** ci-dessous) et de la proximité de la tumeur avec les marges chirurgicales de la résection, la relation avec les structures anatomiques locales, telles que le cul-de-sac vaginal, le tissu paramétrial réséqué (le cas échéant) ainsi que l'atteinte éventuelle du segment inférieur de l'utérus et du corps de l'utérus, doivent être documentés. Comme il peut y avoir un risque accru d'extension aux ganglions para-aortiques⁹ et un taux plus élevé de métastases ovariennes¹⁰ dans les cas présentant une invasion du corps de l'utérus, la présence d'une atteinte macroscopique de ce dernier doit être consignée.

L'emplacement anatomique exact de la tumeur du col de l'utérus doit être indiqué (p. ex. bord antérieur ou postérieur du col de l'utérus, latéralité droite ou gauche, exocol ou endocol) et il peut être utile d'indiquer un site précis en décrivant la position des aiguilles d'une montre pour une tumeur localisée, ou de spécifier l'emplacement d'une atteinte circonférentielle du col, si nécessaire. Le fait de préciser le site de la tumeur permet une comparaison détaillée avec les résultats radiologiques et facilite également la sélection appropriée des blocs et l'inclusion judicieuse des coupes de tissus par rapport aux marges de résection. Dans certains cas, lorsqu'une excision à l'anse antérieure a été réalisée ou qu'une chimiothérapie, une radiochimiothérapie ou une radiothérapie a été administrée, aucune tumeur visible au niveau macroscopique n'est identifiée dans le spécimen d'hystérectomie ou de trachélectomie. Lorsqu'il n'est pas possible de sous-catégoriser l'emplacement de la tumeur à l'égard de la latéralité ou de la position antéro-postérieure (par exemple, dans un échantillon de trachélectomie non orienté), seul le site principal/primaire (exocol, endocol, etc.) doit être consigné.

↑ Retour

Remarque 6 – Clé d'identification des blocs (recommandé)

Justification/preuves

L'origine et la désignation de tous les blocs de tissus doivent être enregistrées. Idéalement, ces informations doivent être documentées dans le rapport final de pathologie. Ceci est particulièrement important au cas où un examen interne ou externe s'avère nécessaire. L'examinateur doit connaître l'origine de chaque bloc afin de pouvoir fournir un avis de spécialiste informé. Si cette information n'est pas incluse dans le rapport de pathologie final, elle doit être disponible dans le système informatique du laboratoire et transmise au pathologiste réalisant l'examen. Il peut être utile de prendre une image numérique de l'échantillon et de consigner l'origine des blocs de la tumeur dans certains cas.

Consigner l'origine/la désignation des blocs de tissus facilite en outre la récupération des blocs pour réaliser d'autres analyses immunohistochimiques ou moléculaires, des études de recherche ou des essais cliniques.

↑ Retour

Remarque 7 – Dimensions de la tumeur (requis)

Justification/preuves

Raisons justifiant de prendre des mesures précises de la tumeur

Il est important de mesurer les dimensions de la tumeur pour obtenir une stadification FIGO précise des cancers du col de l'utérus de stade précoce, ainsi que pour la prise en charge des patientes et l'estimation du pronostic de celles-ci. Les tumeurs doivent être mesurées en mm en trois dimensions, à savoir deux mesures de l'étendue horizontale et une mesure de la profondeur de l'invasion (Figure 1). La mesure des tumeurs du col de l'utérus présente plusieurs difficultés, qui sont discutées en détail dans cette section. De plus, il peut s'avérer impossible de fournir des renseignements exacts sur les dimensions de la tumeur dans le cas des spécimens fragmentés ou endommagés par la chaleur. Dans les cas où la tumeur s'étend aux marges de résection, les dimensions de la tumeur doivent être qualifiées par l'utilisation du terme « au moins » pour indiquer que les mesures peuvent ne pas indiquer la taille réelle ou finale de la tumeur.

Dans la plupart des ensembles de données, des mesures macroscopiques et microscopiques séparées sont requises, mais cela peut constituer une source de confusion si différentes mesures sont données. Certaines tumeurs (en particulier celles de grande taille) sont mesurées plus précisément au niveau macroscopique, tandis que d'autres (les petites tumeurs et certaines grandes tumeurs à schéma d'infiltration diffus ou présentant une fibrose marquée associée à la tumeur) sont mesurées plus précisément (ou doivent obligatoirement être mesurées) au niveau microscopique. Dans cet ensemble de données, des mesures macroscopiques et microscopiques distinctes ne sont pas incluses. Au lieu de cela, un ensemble de mesures est nécessaire, basé sur une corrélation des propriétés macroscopiques et microscopiques. L'examen macroscopique est plus important dans certains cas et l'examen microscopique dans d'autres. Quelques autres points doivent être soulignés :

1. Lorsque les dimensions finales de la tumeur sont fournies, il faut tenir compte des mesures des spécimens recueillis antérieurement, par exemple les excisions à l'anse/conisations. Bien que cela puisse mener à une surestimation de l'étendue horizontale maximale, il est recommandé d'ajouter la mesure horizontale maximale dans les différents spécimens lors du calcul de l'étendue horizontale finale. La profondeur de l'invasion peut être mesurée comme la profondeur maximale d'invasion dans les deux spécimens différents. Des commentaires du même ordre sont applicables si des excisions à l'anse/conisations sont reçues en plusieurs pièces et lorsqu'une tumeur multifocale peut être exclue.
2. De nombreux carcinomes du col de l'utérus de grande taille ou de stade avancé sont traités par radiochimiothérapie, sans résection chirurgicale, une fois que le diagnostic a été confirmé sur un petit spécimen de biopsie. Dans de tels cas, les dimensions de la tumeur seront dérivées de l'examen clinique et de l'aspect radiologique. Comme indiqué précédemment, cet ensemble de données ne s'applique qu'aux spécimens d'excision/de résection et non aux petits spécimens de biopsie.
3. Des résections sont parfois entreprises après une radiochimiothérapie du carcinome du col de l'utérus. Dans ce cas, il est possible qu'il n'y ait pas de tumeur résiduelle ou uniquement des petits foyers microscopiques, de sorte qu'il soit impossible d'évaluer les dimensions de la tumeur. Les dimensions de la tumeur avant le traitement, déterminées au niveau clinique ou radiologique, doivent alors être utilisées.

Situations particulières où les mesures de la tumeur sont importantes

Cela inclut :

1. Les carcinomes de petite taille où la mesure précise est indispensable pour distinguer entre les tumeurs de stade FIGO IA1, IA2 et IB1⁷. En plus de fournir un stade précis, cela peut également être essentiel pour déterminer la prise en charge de la patiente. Par exemple, les tumeurs de stade FIGO IA1 sont souvent traitées par excision locale, en s'assurant que les marges ne présentent aucune lésion pré-invasive ou invasive, alors que les tumeurs de stade IA2 et IB1

- sont habituellement traitées par chirurgie radicale (hystérectomie ou trachélectomie radicale).
2. Chez les patientes atteintes de tumeurs de stade FIGO IB traitées par hystérectomie radicale, la taille de la tumeur est souvent l'un des paramètres utilisés pour évaluer la nécessité d'un traitement adjuvant (en association avec la différenciation de la tumeur, la présence ou l'absence d'invasion lymphovasculaire et la distance aux marges).
 3. Les mesures de la tumeur peuvent être importantes pour déterminer s'il convient de réaliser une hystérectomie ou une trachélectomie radicale ; un seuil de 2 cm est parfois utilisé pour le choix d'une trachélectomie radicale, bien que certains chirurgiens puissent choisir d'effectuer cette procédure pour des lésions tumorales de plus grande taille. Après une trachélectomie radicale, le taux de récurrence est statistiquement plus élevé dans le cas des tumeurs de taille supérieure à 2 cm et les taux de traitement adjuvant sont plus élevés^{11,12}. Il y a aussi une tendance à réaliser une chirurgie plus conservatrice (hystérectomie simple plutôt que radicale) chez les patientes présentant des tumeurs de moins de 2 cm, car la probabilité d'une infiltration paramétriale est alors très faible.
 4. Plusieurs études ont montré que dans les carcinomes du col de l'utérus de stade FIGO IB1, un seuil de 2 cm peut avoir une valeur pronostique^{13,14}.
 5. De même, un seuil de 4 cm a une valeur pronostique pour distinguer entre les cancers de stade FIGO IB1 et IB2 et entre ceux de stade IIA1 et IIA2^{7,15}.

Mesure de l'étendue horizontale de la tumeur (Figures 1 et 2)

L'étendue horizontale (en deux dimensions, c.-à-d. longueur et largeur de la tumeur, b et c sur la Figure 1) doit être mesurée dans tous les cas. Comme mentionné ci-dessus, pour les tumeurs de grande taille, cela se fait de préférence au niveau macroscopique si la capacité à traiter des blocs de grande taille n'est pas disponible, car dans de nombreux cas, ces tumeurs devront être soumises en plusieurs cassettes, ce qui fait que la dimension maximale de la tumeur ne peut pas être représentée dans une seule coupe. Si une mesure macroscopique n'est pas réalisée dans les grandes tumeurs circonférentielles, il existe un risque de surestimer l'étendue horizontale maximale de la tumeur. Cela peut être le cas lorsqu'une tumeur circonférentielle est « ouverte » et soumise en plusieurs cassettes séquentielles. Lorsque l'autre dimension horizontale (la troisième dimension) est calculée en additionnant les coupes séquentielles dans cette situation (voir ci-dessous), la mesure qui en découle peut être artificiellement surestimée.

Dans les cancers de plus petite taille, l'étendue horizontale est déterminée de préférence par des moyens histologiques (Figure 2). Une des dimensions est la mesure dans une seule coupe dans laquelle l'étendue de l'invasion est la plus grande (la mesure e, Figure 2). Si le foyer d'invasion est uniquement représenté par un seul bloc, l'autre dimension horizontale est l'épaisseur du bloc (généralement 2,5 à 3 mm, ou estimée comme indiqué ci-dessous). Dans certains cas, il peut être nécessaire de calculer l'étendue horizontale maximale de la manière ci-dessous, si elle n'est pas représentée dans une seule coupe mais dans plusieurs coupes adjacentes (la mesure c, Figure 1). Si le carcinome invasif est présent dans plusieurs coupes adjacentes de tissu et que les foyers invasifs sont co-localisés dans les coupes, l'étendue horizontale du carcinome doit être calculée en estimant l'épaisseur des blocs, qui est déterminée à partir des dimensions macroscopiques du spécimen et du nombre de blocs prélevés. Cependant, les pathologistes doivent tenir compte du fait que l'épaisseur d'un grand bloc peut varier d'un bloc à l'autre, par rapport aux blocs de taille standard. Bien que les mesures estimées en calculant l'épaisseur des blocs puissent être quelque peu imprécises, dans certains cas c'est la seule façon de déterminer l'étendue horizontale maximale, ce qui peut avoir un impact sur la détermination du stade, en particulier dans le cas des petites tumeurs. Quelques remarques concernant la mesure de l'étendue horizontale de la tumeur sont présentées ci-dessous :

1. Si une seule masse infiltrante stromale est observée en continuité avec l'épithélium d'origine (de surface ou glandulaire), la largeur de l'unique foyer d'invasion est mesurée à travers la masse infiltrante.

2. Lorsque des groupes de foyers d'invasion stromale surviennent d'une crypte unique ou de l'épithélium de surface dysplasique sous forme de groupes de cellules détachées, l'étendue horizontale maximale doit comprendre tous les foyers d'invasion dans la région immédiate et l'étendue horizontale doit être mesurée à partir de la limite proximale à laquelle l'invasion est observée pour la première fois jusqu'à la limite distale à laquelle l'invasion est détectée.
3. Lorsque plusieurs foyers d'invasion sont présents dans un seul fragment de tissu du col de l'utérus sous forme de foyers d'invasion distincts, mais en étroite proximité (voir la section ci-dessous concernant la **MESURE DES CARCINOMES MULTIFOCAUX**), en tant que masses infiltrantes contiguës ou que groupes de cellules épithéliales détachées, l'étendue horizontale maximale est mesurée à partir de la limite proximale à laquelle l'invasion est observée pour la première fois jusqu'à la limite distale à laquelle l'invasion est détectée. La petite quantité de tissus sans invasion entre les deux (généralement avec une néoplasie in situ) est incluse dans la mesure.

Mesure de la profondeur de l'invasion (Figure 2)

La profondeur maximale de l'invasion doit être mesurée dans tous les cas. Cette mesure est prise depuis la base de l'épithélium (de surface ou crypte) à partir de laquelle le carcinome survient jusqu'au point le plus profond de l'invasion, comme spécifié dans la classification FIGO⁷. Si le point le plus profond de l'invasion implique la marge profonde du spécimen, un commentaire doit être fait, indiquant la possibilité que la profondeur de l'invasion soit sous-estimée ; ceci s'applique particulièrement aux spécimens d'excisions à l'anse/conisations. Lorsque le foyer d'invasion est en continuité avec l'épithélium dysplasique d'où il provient, cette mesure est simple. Dans le cas contraire, la profondeur de l'invasion doit être mesurée entre la base de la tumeur (au foyer le plus profond de l'invasion tumorale) et la base de l'épithélium dysplasique de crypte ou de surface le plus proche (Figure 2, mesures a et c). S'il n'existe aucune origine épithéliale apparente malgré la présence de plusieurs niveaux de blocs de tissus, la profondeur est mesurée à partir de la base de la tumeur (foyer d'invasion tumorale le plus profond) jusqu'à la base de l'épithélium de surface le plus proche, qu'il soit ou non dysplasique (Figure 2, mesure d).

Dans certaines situations, il est impossible de mesurer la profondeur de l'invasion. Dans ce cas, l'épaisseur de la tumeur peut être mesurée, et cela devrait être clairement indiqué sur le rapport de pathologie, ainsi que les raisons de mesurer l'épaisseur plutôt que la profondeur de l'invasion. Dans de tels cas, le pathologiste et le clinicien doivent considérer comme équivalentes l'épaisseur de la tumeur et la profondeur de l'invasion en vue de la détermination du stade et de la prise en charge de la patiente.

Les situations où il peut être nécessaire de mesurer l'épaisseur de la tumeur plutôt que la profondeur de l'invasion sont les suivantes :

1. Dans certaines lésions glandulaires, il peut être impossible d'évaluer avec précision où se termine l'adénocarcinome in situ (AIS) et où commence l'adénocarcinome invasif. En effet, l'identification de l'invasion dans une lésion glandulaire est généralement plus difficile que dans une lésion épidermoïde, et c'est un domaine où un avis de spécialiste peut être utile. Dans certains cas où l'épaisseur est mesurée (de la surface épithéliale au point le plus profond de la tumeur) parce que le point d'origine est impossible à déterminer, la profondeur de l'invasion peut être surestimée.
2. Dans les tumeurs ulcérées sans origine évidente par rapport à l'épithélium qui les recouvre, il peut être nécessaire de mesurer l'épaisseur. Dans cette situation, la mesure de l'épaisseur de la tumeur peut entraîner une sous-estimation de la profondeur de l'invasion.
3. Rarement, certains carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes et autres sous-types morphologiques sont polypoïdes et présentent un schéma de croissance principalement exophytique. Dans ce cas, le carcinome peut s'étendre au-dessus de la surface et n'envahir le

stroma sous-jacent que peu ou pas du tout. Ces lésions ne doivent pas être considérées comme des lésions in situ, et l'épaisseur de la tumeur doit être mesurée dans ce cas (de la surface de la tumeur au point le plus profond de l'invasion). La profondeur de l'invasion, c'est-à-dire l'étendue de l'infiltration au-dessous du niveau de l'épithélium d'origine, ne doit pas être fournie dans ce cas, car elle ne reflète pas nécessairement le vrai potentiel biologique de ces tumeurs.

Éviter le terme carcinome microinvasif

Le terme « carcinome microinvasif » n'apparaît pas dans le système de stadification FIGO du cancer du col de l'utérus⁷. En outre, l'utilisation du terme « carcinome microinvasif » a des connotations différentes en fonction des zones géographiques. Par exemple, au Royaume-Uni, le carcinome microinvasif était considéré comme un synonyme des stades FIGO IA1 et IA2 dans la plupart des institutions, avec quelques exceptions (d'autres utilisaient le terme « carcinome microinvasif » uniquement pour désigner les tumeurs de stade FIGO IA1). Aux États-Unis et au Canada, où ont été adoptées les recommandations *Lower Anogenital Squamous Terminology* (LAST)¹⁶, le terme de « carcinome épidermoïde superficiellement invasif » (SISCCA) est utilisé pour décrire les tumeurs de stade FIGO IA1 à marges négatives, et le terme « carcinome épidermoïde microinvasif » n'est plus d'utilisation courante. Toutefois, et prêtant à confusion, l'*American Society of Gynecologic Oncology* (SGO) a sa propre définition des tumeurs de stade IA, qui est limitée non seulement par la profondeur de l'invasion tumorale, mais aussi, à la différence des systèmes FIGO et TNM, par l'absence d'invasion lymphovasculaire¹⁷. Selon la SGO, les cancers envahissant moins de 3 mm mais présentant une atteinte lymphovasculaire sont classés au stade FIGO IB1. Ainsi, pour éviter toute confusion, il est recommandé d'éviter d'utiliser le terme « carcinome microinvasif » pour tous les sous-types morphologiques et d'utiliser le stade FIGO spécifique.

Mesure des carcinomes multifocaux

Les carcinomes invasifs précoces du col de l'utérus, épidermoïdes en particulier, sont parfois multifocaux et comprennent des tumeurs à multiples foyers d'invasion provenant de sites distincts dans le col de l'utérus et séparés par des tissus non atteints. Plus précisément, les tumeurs multifocales doivent être diagnostiquées si les foyers d'invasion sont :

- séparés par des blocs de tissus du col de l'utérus non atteints (des niveaux doivent être coupés pour confirmer ceci)
- situés sur des bords distincts du col de l'utérus présentant des tumeurs discontinues, n'impliquant pas la courbure du canal
- situés loin les uns des autres dans la même coupe (voir ci-dessous).

Les foyers individuels d'invasion stromale peuvent être joints à l'épithélium d'où ils proviennent, ou séparés de celui-ci. Les carcinomes multifocaux ne doivent pas être confondus avec un scénario dans lequel les masses ou bourgeons infiltrants proviennent de plusieurs sites dans une seule zone d'épithélium transformé et, au fil du temps, fusionnent pour former une seule tumeur invasive représentant une maladie unifocale (qui devrait être mesurée comme indiqué ci-dessus, en trois dimensions).

La fréquence des lésions multifocales dans les carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus de stade FIGO IA1 a été estimée entre 12 et 25 %¹⁸⁻²⁰ ; cependant, la multifocalité est rare dans les tumeurs avancées de plus grande taille. Il existe peu de lignes directrices concernant la mesure des carcinomes multifocaux, et celles qui existent sont assez anciennes. Bien qu'une maladie pré-invasive puisse être présente, quand des foyers d'invasion du stroma proviennent de sites distincts ou sont séparés par des tissus du col de l'utérus sans invasion (ce qui est confirmé par des coupes de niveaux/plus profondes), les foyers d'invasion doivent être mesurés séparément, en 3 dimensions, comme décrit ci-dessus, et la détermination du stade se fait en fonction des dimensions de la plus grande tumeur. Il convient alors de déclarer clairement que la tumeur est multifocale. Cependant, dans le dernier des scénarios mentionnés ci-dessus (foyers d'invasion du stroma situés loin les uns des autres dans la même coupe), la mesure de la maladie multifocale est problématique. Les choix possibles sont : mesurer du bord de l'un des foyers d'invasion jusqu'au bord du foyer d'invasion le

plus éloigné, selon les lignes directrices de la FIGO (indépendamment de la distance entre les foyers d'invasion) ; faire la somme de l'étendue horizontale maximale de chaque foyer d'invasion (ce qui, de toute évidence, ne reflète pas le potentiel biologique des foyers d'invasion individuels) ; ou considérer les foyers largement séparés comme représentant des petites zones d'invasion indépendantes¹⁸⁻²². Dans le cas des tumeurs à faible profondeur d'invasion (jusqu'à 3 mm), l'évaluation et la mesure de la maladie multifocale ont des implications pour la stadification. C'est dans le contexte de ces tumeurs précoces et peu profondes dans les excisions à l'anse/conisations que la prise en charge des patientes peut être affectée de façon significative si l'étendue horizontale maximale est mesurée à partir du bord de l'un des foyers d'invasion jusqu'au bord du foyer d'invasion le plus éloigné, lorsque les foyers invasifs sont séparés les uns des autres. Cela peut conduire à la classification plus élevée d'un petit carcinome superficiellement invasif au stade FIGO IB1, menant à une chirurgie radicale (hystérectomie ou trachélectomie radicale) chez des patientes qui sont souvent jeunes et souhaitent conserver leur fertilité. Un autre point de vue est de considérer ces foyers d'invasion largement séparés comme des foyers distincts d'une tumeur de stade IA1, qui peuvent être traités par excision locale ou par hystérectomie simple.

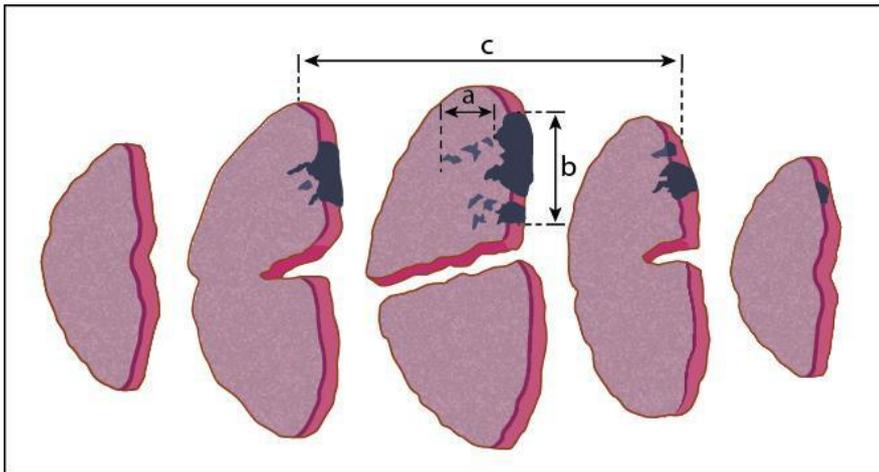
L'essai clinique SHAPE²³ a pour but d'examiner ce problème difficile. Cependant, deux études récentes ont considéré ces lésions comme représentant de multiples foyers d'invasion (carcinomes de stade FIGO IA1 multifocaux) si les foyers d'invasion étaient clairement séparés. Toutefois, la distance de séparation n'est pas définie et la FIGO ne fournit aucune orientation à ce sujet. Une distance minimale arbitraire de 2 mm entre chacun des foyers d'invasion distincts a été appliquée dans les deux études^{18,19}. Le suivi des patientes dans ces deux études, comportant un total combiné de 46 cas de « carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus multifocaux de stade IA1 » traités par des méthodes d'exérèse locale (excision à l'anse/conisation) avec des marges sans lésions précancéreuses ou malignes, n'a montré aucun signe de maladie récidivante précancéreuse ou maligne, au cours de périodes de suivi médianes, respectivement, de 45 mois et 7 ans^{18,19}. Par ailleurs, l'une de ces études a également montré que la prévalence de maladie pré-invasive (20 %) et invasive (5 %) résiduelle lors d'excisions répétées était comparable aux données disponibles pour les cas de stade FIGO IA1 unifocaux¹⁹. Ces études comprenaient des cas qui auraient été considérés comme de stade FIGO IB1 si l'étendue horizontale avait été mesurée du bord de l'un des foyers d'invasion jusqu'au bord du foyer d'invasion le plus éloigné, selon les lignes directrices de la FIGO. Quoique limités par un nombre relativement faible de cas et la sélection d'une distance de séparation arbitraire de 2 mm, les résultats étayaient l'hypothèse selon laquelle il peut être approprié, dans le cadre de la stadification et de la prise en charge des tumeurs, de considérer ces foyers d'invasion superficiels, largement séparés, comme représentant des lésions multifocales, de mesurer chaque foyer séparément et de déterminer le stade FIGO sur la base du foyer invasif ayant le stade FIGO le plus élevé. Bien entendu, la possibilité que de telles lésions se comportent comme des tumeurs de stade FIGO IA1 peut refléter la faible profondeur de l'invasion, ce dont les cliniciens ne semblent pas tenir compte en présence d'une tumeur dont la largeur horizontale maximale est de 7 mm ou plus, qui mène au classement de la tumeur au stade FIGO IB1.

Bien que n'ayant pas le mandat de mettre en œuvre une approche basée uniquement sur deux études portant sur 46 patientes au total, l'ICCR recommande d'envisager cette approche et de la discuter lors des réunions de l'équipe multidisciplinaire/du comité des thérapies du cancer afin d'éviter une chirurgie inutile chez les patientes jeunes qui désirent préserver leur fertilité dans cette situation clinique précise. Cette approche doit être vérifiée par d'autres études et essais cliniques collaboratifs plus vastes. Il doit également être souligné que, dans de tels cas, les blocs de tissus contenant des foyers invasifs et les blocs intermédiaires doivent être examinés de près pour confirmer que les foyers d'invasion sont réellement distincts et qu'il n'y a pas d'invasion stromale occulte dans les régions intermédiaires. Si cette approche est adoptée, le rapport de pathologie doit clairement indiquer comment les mesures ont été obtenues pour poser un diagnostic d'invasion multifocale, fournir les dimensions des foyers distincts d'invasion et décrire la manière dont le stade FIGO a été déterminé. Il peut être nécessaire de transmettre ces cas aux centres anticancéreux pour examen et, comme indiqué ci-dessus, ces cas doivent être discutés individuellement lors des réunions de l'équipe multidisciplinaire/du comité des thérapies du cancer. Aucune étude de ce type n'a été menée pour les adénocarcinomes multifocaux, mais ceux-ci sont moins fréquents que les carcinomes épidermoïdes multifocaux et, jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles, une approche similaire est recommandée.

Mesure du volume tumoral

Dans la plupart des études, la taille de la tumeur est basée sur la mesure de deux dimensions, mais dans un petit nombre d'études, le volume de la tumeur (basé sur les trois dimensions de la tumeur) peut prédire le pronostic de façon plus fiable que les mesures en une ou deux dimensions. Des études plus anciennes ont suggéré que le volume de la tumeur est un facteur pronostique fiable pour les tumeurs de stade précoce : il a été indiqué qu'un volume de moins de 420 mm³ était associé à l'absence de métastase ganglionnaire²⁴⁻²⁶. C'est l'une des principales raisons pour lesquelles il est recommandé de fournir les trois dimensions de la tumeur (deux d'étendue horizontale et une de la profondeur de l'invasion ou de l'épaisseur de la tumeur). Cependant, seuls quelques centres continuent à tenir compte systématiquement du volume de la tumeur dans la prise en charge des patientes.

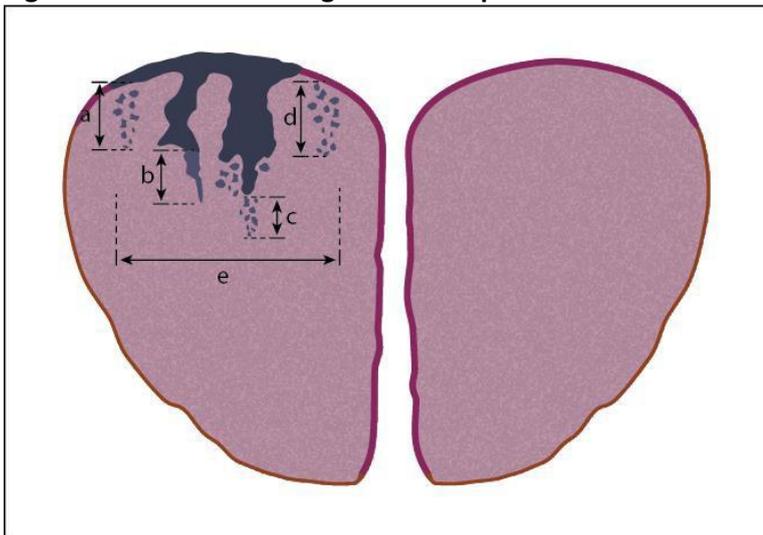
Figure 1 : Mesure des tumeurs du col de l'utérus en trois dimensions



Un CIN3 avec atteinte des cryptes glandulaires endocervicales est représenté par des zones bleu foncé ; l'épithélium épidermoïde non dysplasique est rose, et les foyers d'invasion du stroma sont indiqués par des zones grises. La profondeur de l'invasion (a) et la dimension horizontale/la largeur de la tumeur (b) sont mesurées dans une maladie unifocale.

Troisième dimension : lorsque l'invasion du stroma est présente dans trois blocs consécutifs ou plus d'une biopsie à l'anse ou conique, la troisième dimension de la tumeur (c) peut dépasser 7 mm ; le carcinome peut donc être d'un stade plus élevé que FIGO IA2. Cette dimension est déterminée en calculant l'épaisseur du bloc (généralement 2,5 à 3,0 mm) à partir des dimensions de l'échantillon macroscopique et en la multipliant par le nombre de blocs séquentiels dans lesquels l'invasion s'étend.

Figure 2 : Mesure de la largeur et de la profondeur de l'invasion dans les tumeurs du col de l'utérus



Les zones de couleur bleu foncé représentent les CIN3 avec atteinte des cryptes glandulaires endocervicales, l'épithélium épidermoïde non dysplasique est rose, et les foyers d'invasion du stroma sont indiqués par des zones grises.

Profondeur de l'invasion : lorsque l'invasion provient de l'épithélium de surface (a) ou des cryptes glandulaires (b et c), la profondeur de l'invasion est mesurée de la base de l'épithélium à partir de laquelle le carcinome invasif s'étend jusqu'au foyer d'invasion le plus profond, comme spécifié dans la classification FIGO. Les mesures sont prises de la même façon, que les foyers d'invasion restent joints à la crypte glandulaire (b) ou non (c). Lorsqu'il y a une invasion et qu'il n'existe aucune origine épithéliale de surface (ou de crypte) apparente, la profondeur de l'invasion est mesurée du point le plus profond de l'invasion tumorale jusqu'à la base de l'épithélium de surface non néoplasique le plus proche (d).

Dimension horizontale/largeur des tumeurs unifocales (e) : elle est mesurée dans la coupe de tissu dans laquelle la largeur est la plus grande (à partir de la limite proximale à laquelle l'invasion est observée pour la première fois jusqu'à la limite distale à laquelle l'invasion est détectée), dans les sections où les foyers d'invasion surviennent à proximité les uns des autres, même si ces foyers sont séparés par de courts segments d'épithélium normal.

↑ Retour

Remarque 8 – Type histologique de la tumeur (requis)

Justification/preuves

Le type de tous les carcinomes du col de l'utérus doit être déterminé selon la classification OMS 2014²⁷. Le carcinosarcome est également inclus, bien qu'il appartienne à la catégorie des tumeurs mixtes épithéliales et mésoenchymateuses, car il s'agit essentiellement d'un carcinome qui a subi une différenciation sarcomateuse/une métaplasie. Les principaux sous-types de cancer du col de l'utérus sont le carcinome épidermoïde (CE), l'adénocarcinome (divers sous-types), le carcinome adénosquameux et les tumeurs neuroendocrines. Bien qu'une description détaillée de l'aspect morphologique des différents types de tumeurs soit au-delà du champ de ce document, quelques points sont à noter.

Les CE sont presque tous causés par les papillomavirus humains (VPH) à haut risque, à de rares exceptions près^{28,29} et leur sous-classification par l'OMS repose sur leur schéma de croissance histologique et sur la présence de kératinisation. Cependant, la sous-classification du CE ne semble pas avoir d'effet notable sur le comportement clinique, et il n'est donc pas jugé nécessaire de préciser le sous-type (kératinisant, papillaire, basaloïde, condylomateux, verruqueux, etc.). Toutefois, il peut être utile de consigner les sous-types inhabituels, par exemple lympho-épithéliome, étant donné que leur comportement n'est pas bien établi.

Il y a plusieurs sous-types d'adénocarcinomes du col de l'utérus, le plus courant étant le type habituel qui, dans la plupart des cas, est associé aux VPH à haut risque. Les autres sous-types moins courants (type gastrique, mésonéphrique, à cellules claires et autres) ne sont généralement pas associés à une infection par le VPH et leur aspect histologique est distinct. Bien qu'il existe peu d'informations concernant le comportement clinique des sous-types d'adénocarcinomes, il est maintenant bien établi que l'adénocarcinome de type gastrique du col de l'utérus (l'adénome malin ou le variant mucineux de l'adénocarcinome à déviation minimale est à l'extrémité bien différenciée morphologiquement du spectre de l'adénocarcinome de type gastrique) présente un comportement particulièrement agressif et un pronostic défavorable, même au stade précoce³⁰⁻³². Par conséquent, il est extrêmement important, tant du point de vue pronostique qu'épidémiologique et étiologique (compte tenu des multiples programmes de vaccination contre le VPH) d'identifier correctement ces sous-types de tumeurs. L'utilisation systématique de l'immunohistochimie pour p16 en vue du diagnostic de l'adénocarcinome du col de l'utérus peut causer des problèmes dans le cas des tumeurs négatives pour le VPH, puisque celles-ci ne présentent pas les schémas d'immunoréactivité diffuse de type bloc caractéristiques des tumeurs associées au VPH (voir la section concernant les **ÉTUDES CONNEXES**)^{33,34}. En outre, à l'ère de la caractérisation moléculaire et de la thérapie ciblée, l'identification correcte des sous-types de tumeurs est encore plus cruciale pour comprendre la biologie de la tumeur et découvrir des cibles thérapeutiques potentielles.

Les carcinomes adénosquameux (définis dans le livre bleu 2014 de l'OMS comme des tumeurs épithéliales malignes comprenant à la fois un adénocarcinome et un carcinome épidermoïde²⁷) sont généralement associés aux VPH à haut risque. Pour poser un diagnostic de carcinome adénosquameux, des éléments malins épidermoïdes et glandulaires doivent être identifiables sur les sections de routine colorées à l'hématoxyline et à l'éosine. La mise en évidence de foyers de mucine intracytoplasmique par coloration pour la mucine dans un carcinome épidermoïde autrement typique ne doit pas conduire à un diagnostic de carcinome adénosquameux. Les carcinomes qui ne présentent pas de signes de différenciation épidermoïde (ponts intercellulaires, kératinisation) mais qui ont une abondance de cellules productrices de mucine devraient être diagnostiqués comme des adénocarcinomes mal différenciés. Le carcinome adénosquameux doit également être distingué d'un cas comportant un carcinome épidermoïde et un adénocarcinome distincts sur le plan spatial, ce qui se produit parfois. Bien que certaines études aient indiqué un pronostic plus défavorable que pour les tumeurs épidermoïdes pures ou les adénocarcinomes purs, ces observations ne sont pas étayées par des données probantes robustes^{35,36}.

Le carcinome séreux primitif du col de l'utérus est extrêmement rare et certains doutent de son existence, bien qu'il soit inclus dans la classification OMS de 2014. La plupart des cas déclarés comme des carcinomes séreux primitifs du col de l'utérus sont susceptibles de correspondre à une métastase du corps ou des sites extra-utérins ou à un adénocarcinome habituel associé au VPH avec atypie nucléaire marquée. La présence de métastases doit être exclue avant le diagnostic d'un carcinome séreux primitif du col de l'utérus. L'adénocarcinome du col de l'utérus de type habituel peut présenter un schéma de croissance papillaire et une atypie nucléaire de haut grade, ce qui peut ressembler au carcinome séreux. La question de savoir s'il existe des carcinomes séreux véritables associés à une mutation de p53 n'est pas résolue à l'heure actuelle.

Bien que l'adénocarcinome de type endométrioïde du col de l'utérus soit un sous-type figurant dans la classification OMS de 2014, cette catégorie de diagnostic a été utilisée de manière excessive dans le passé, et certains doutent même de son existence en tant que tumeur primitive du col de l'utérus. La plupart des adénocarcinomes classés comme des adénocarcinomes endométrioïdes primitifs du col de l'utérus dans la littérature représentent des adénocarcinomes du col de l'utérus de type habituel à faible expression de mucine. Ils sont différents des vrais adénocarcinomes de type endométrioïde du corps de l'utérus ou des annexes, qui sont stimulés par des hormones et non associés au VPH. L'adénocarcinome endométrioïde, s'il survient en tant que néoplasme primitif du col de l'utérus, est plus probable dans le cadre de l'endométriose et présente les mêmes profils immunohistochimiques et histologiques que les adénocarcinomes endométrioïdes du corps de l'utérus ou des ovaires. Comme dans le cas du carcinome séreux, il faut être extrêmement prudent avant de procéder au diagnostic d'un adénocarcinome endométrioïde primitif du col de l'utérus.

Les carcinomes neuroendocrines (CNE) (à petites et à grandes cellules) sont rares mais bien décrits dans le col de l'utérus et peuvent apparaître à l'état pur ou associés à un autre type de tumeur, généralement un

adénocarcinome, un carcinome épidermoïde ou un carcinome adénoquameux. Ces tumeurs sont mentionnées dans le livre bleu 2014 de l'OMS sous le nom de carcinomes neuroendocrines de haut grade. Le terme « carcinome neuroendocrine à petites cellules » est préférable au terme « carcinome à petites cellules », car il existe une forme variante de carcinome épidermoïde, et si le terme « neuroendocrine » n'est pas utilisé, cela peut prêter à confusion. Lorsqu'il est mélangé avec un autre type de tumeur, le pourcentage de la composante neuroendocrine doit être indiqué. Quel que soit le pourcentage de CNE, il est recommandé que la tumeur soit signalée comme mixte, car toutes les tumeurs contenant une composante de CNE présentent un pronostic très défavorable, et la composante de CNE peut être sous-estimée dans un échantillon limité³⁷. Plusieurs études portant sur les carcinomes neuroendocrines à petites cellules du col de l'utérus ont montré que l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante après chirurgie pour les maladies de stade précoce offre des avantages cliniques significatifs par rapport à la chirurgie seule. Par conséquent, il est extrêmement important de diagnostiquer correctement toute composante de CNE. De plus, dans de nombreuses institutions, la résection chirurgicale n'est pas entreprise pour un CNE, même de stade précoce, mais remplacée par une chimiothérapie. Le diagnostic du CNE ou d'une composante de CNE peut être difficile, surtout dans les petits échantillons, mais une combinaison de synaptophysine, chromogranine, CD56, TTF1 et p63 s'est avérée utile pour faire la distinction entre le CNE et les autres types de tumeurs mal différenciées (voir la section concernant les **ÉTUDES CONNEXES**)^{38,39}.

Classification OMS des tumeurs du col de l'utérus

Tumeurs épithéliales

Tumeurs épidermoïdes et précurseurs

Lésions intraépithéliales épidermoïdes

Lésions intraépithéliales épidermoïdes de haut grade	8077/2
Carcinome épidermoïde, sans autre indication	8070/3
Kératinisant	8071/3
Non kératinisant	8072/3
Papillaire	8052/3
Basaloïde	8083/3
Condylomateux	8051/3
Verruqueux	8051/3
À cellules transitionnelles	8120/3
Lympho-épithélial	8082/3

Tumeurs glandulaires et précurseurs

Adénocarcinome in situ	8140/2
Adénocarcinome	8140/3
Adénocarcinome endocervical de type habituel	8140/3
Carcinome mucineux, SAI	8480/3
De type gastrique	8482/3
De type intestinal	8144/3
À cellules en bagues à chaton	8490/3
Carcinome villoglandulaire	8263/3
Carcinome endométrioïde	8380/3
Carcinome à cellules claires	8310/3
Carcinome séreux	8441/3
Carcinome mésonéphrique	9110/3
Adénocarcinome mélangé à un carcinome neuroendocrine	8574/3

Autres tumeurs épithéliales

Carcinome adénoquameux	8560/3
Carcinome à cellules vitreuses	8015/3
Carcinome adénoïde basal	8098/3
Carcinome adénoïde kystique	8200/3
Carcinome indifférencié	8020/3

Tumeurs neuroendocrines	
Tumeur neuroendocrine de bas grade	
Tumeur carcinoïde	8240/3
Tumeur carcinoïde atypique	8249/3
Carcinome neuroendocrine de haut grade	
Carcinome neuroendocrine à petites cellules	8041/3
Carcinome neuroendocrine à grandes cellules	8013/3
Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses	
Carcinosarcome	8980/3

Les codes de morphologie proviennent de la Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O). Le comportement est codé /0 pour les tumeurs bénignes ; /1 pour les comportements non spécifiés, à la limite de la malignité ou incertains ; /2 pour les carcinomes in situ et les néoplasies intraépithéliales de grade III et /3 pour les tumeurs malignes.

© Organisation mondiale de la santé/Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Reproduit avec permission.

↑ Retour

Remarque 9 – Grade histologique de la tumeur (recommandé)

Justification/preuves

Détermination du grade du carcinome du col de l'utérus

Le grade de la tumeur est régulièrement inclus dans les rapports d'histopathologie du carcinome épidermoïde (CE) et de l'adénocarcinome (ACA) du col de l'utérus. Cependant, à l'heure actuelle, aucun système de classement particulier n'a obtenu l'acceptation universelle et la valeur clinique du grade de ces tumeurs est peu claire⁴⁰⁻⁴². Par exemple, le grade ne figure pas parmi les facteurs pris en considération pour la détermination du score du Gynecology Oncology Group (GOG), qui est utilisé pour évaluer la nécessité d'un traitement adjuvant après chirurgie pour les carcinomes du col de l'utérus de bas stade⁴³. Il n'est pas rare que des études qui évaluent le grade comme variable pronostique potentielle ne fournissent aucun détail sur le système de classement utilisé, et c'est également vrai des vastes études multicentriques comme les analyses SEER^{44,45}. Pour ces raisons et d'autres (voir ci-après), le grade de la tumeur n'est pas indiqué comme un élément requis, mais plutôt recommandé. En outre, aucun système de classement particulier n'est recommandé pour le carcinome épidermoïde ou l'adénocarcinome.

Considérations générales

1. Comme dans le cas des tumeurs survenant dans d'autres sites anatomiques, la détermination du grade des carcinomes du col de l'utérus a une composante subjective considérable, et cela explique probablement, au moins en partie, la disparité du pourcentage de tumeurs signalées comme étant bien, modérément et peu différenciées dans différentes études. Cependant, certains chercheurs ont montré une concordance raisonnable intra et inter-observateur à l'aide de systèmes de classement multifactoriels plus complexes du CE (voir ci-dessous).
2. Presque tous les carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus sont associés au VPH, et étant donné que les CE associées au VPH ont très fréquemment une morphologie « basaloïde » avec un minimum de kératinisation, ils sont très souvent peu différenciés.
3. La plupart des carcinomes du col de l'utérus avancés du point de vue clinique sont traités par radiochimiothérapie primaire plutôt que par chirurgie, et l'échantillonnage histologique peut être limité à une petite biopsie de diagnostic. Cet échantillonnage peut ne pas être complètement représentatif en raison de l'hétérogénéité tumorale et risque d'induire les cliniciens en erreur en ce qui concerne la différenciation ou le grade de la tumeur⁴⁰. Cela peut être particulièrement pertinent dans la mesure où les éléments tumoraux qui apparaissent moins différenciés peuvent être situés en profondeur, vers la marge invasive de la tumeur⁴¹.

4. Il y a une corrélation implicite entre le sous-type de tumeur et le grade de certains cancers du col de l'utérus ; par conséquent, un grade distinct peut ne pas être applicable. Par exemple, l'ACA villoglandulaire pur du col de l'utérus est par définition une tumeur de bas grade, tandis que les carcinomes séreux et à cellules claires, comme dans l'endomètre, sont considérés comme de haut grade par défaut. De même, les ACA « de type gastrique » du col de l'utérus et les CNE sont agressifs sur le plan clinique, quel que soit leur aspect histologique ; il vaut donc mieux les considérer automatiquement comme de haut grade^{30,31}. Il n'existe pas de système de grade publié pour les ACA mésonéphriques du col de l'utérus. Plusieurs variants de CE du col de l'utérus sont également reconnus, bien que la plupart ne soient pas différents du CE classique en termes de pronostic ou de traitement⁴⁶.
5. Il n'est pas certain qu'un carcinome du col de l'utérus véritablement « indifférencié » doive être considéré comme un sous-type de tumeur distinct, par analogie, par exemple, avec les tumeurs comparables de l'endomètre.
6. La détermination du grade des très petits carcinomes à invasion superficielle (précoce) de type épidermoïde ou glandulaire n'est probablement pas possible ni même pertinente.

Détermination du grade du carcinome épidermoïde du col de l'utérus

Historiquement, les CE du col de l'utérus ont été classés en utilisant le système de Broder ou des modifications de celui-ci, selon le degré de kératinisation, l'atypie cytologique et l'activité mitotique. Dans certains systèmes, le schéma d'invasion (marge refoulante ou « pushing » plutôt qu'infiltrante) a également été pris en compte. Traditionnellement, les CE ont aussi fait l'objet d'une sous-classification dans les catégories kératinisant à grandes cellules, non kératinisant à grandes cellules et non kératinisant à petites cellules. Ce système est parfois considéré comme étant à peu près équivalent à bien différencié, modérément différencié et peu différencié, respectivement. Comme indiqué plus haut, cela pose la question de savoir si cette classification représente un sous-type de tumeur (qui ne doit pas être autrement classé) ou un grade au sein d'un spectre correspondant à un seul type de tumeur. Il convient de noter que certaines études ont trouvé que le variant kératinisant du CE à grandes cellules présente en fait un moins bon pronostic que le variant non kératinisant, ce qui semble paradoxal si la kératinisation est considérée comme un signe de meilleure différenciation. Par ailleurs, on ne sait pas quelle proportion des « CE à petites cellules » signalés dans la littérature plus ancienne seraient maintenant classés comme des CNE de haut grade (CNE à petites cellules). Ceci peut introduire un biais concernant les résultats cliniques supposés médiocres de cette catégorie de tumeurs.

Des systèmes de classement multifactoriels (MGS) plus complexes, qui incluent à la fois des paramètres concernant la tumeur et l'hôte/le stroma, ont été évalués dans les carcinomes du col de l'utérus, principalement le CE⁴⁷⁻⁵¹. Par exemple, le système employé par Stendahl et coll.⁴⁷, basé sur celui utilisé dans de CE de la tête et du cou, comprenait huit caractéristiques, dont quatre étaient liées à la tumeur (schéma de croissance, différenciation, pléomorphisme et mitoses) et quatre étaient liées au stroma (schéma d'invasion, stade/profondeur de l'invasion, invasion vasculaire et réaction inflammatoire). Chaque facteur recevait un score de 1 à 3 et le score total potentiel MSG variait donc de 8 à 24 points. Des modifications simplifiées des MGS ont également été décrites, y compris des systèmes qui se concentrent sélectivement sur le front invasif des tumeurs ou les schémas d'invasion tumorale⁵²⁻⁵⁵. Toutefois, la « valeur seuil » pour le grade de la tumeur était différente d'une étude à l'autre et une corrélation avec le pronostic n'a pas été démontrée dans tous les cas^{41,56,57}. À l'heure actuelle, aucun de ces systèmes de classement n'a été largement adopté dans la pratique diagnostique de routine.

Détermination du grade de l'adénocarcinome du col de l'utérus

Comme dans le cas du CE, la question de savoir si le classement présente une valeur pronostique indépendante dans l'ACA du col de l'utérus reste controversée. Bien que l'existence d'une corrélation entre un grade plus élevé et un pronostic défavorable ait été rapportée⁵⁸⁻⁶², au moins pour les tumeurs peu différenciées, ceci n'a pas été constaté universellement^{63,64}. Il convient également de noter que certaines études ont inclus une proportion variable de sous-types histologiques moins communs, tels que les

carcinomes adénosquameux, mésonéphrique, de type gastrique et à cellules claires^{58,61,62}, et les détails concernant les tumeurs ne sont souvent pas fournis. Par conséquent, on ignore si les données rapportées concernant le grade sont applicables à l'ACA du col de l'utérus de type habituel ou si elles ont été biaisées par l'inclusion d'autres sous-types de tumeurs plus agressifs (par exemple, l'ACA de type gastrique).

La plupart des systèmes de détermination du grade des ACA du col de l'utérus ont reposé sur la proportion relative de différenciation glandulaire, qui suit généralement le système FIGO pour l'adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre (AEE). Cependant, l'étendue maximale autorisée de croissance solide d'un ACA du col de l'utérus de grade 1 a été définie non uniformément comme étant soit 5 %^{65,66} soit 10 %.^{62,67} Comme dans le cas de l'AEE, un ajustement à la hausse du grade a été suggéré pour les tumeurs présentant une atypie cytologique plus marquée. Toutefois, il est pertinent de noter que l'ACA du col de l'utérus de type habituel présente généralement une atypie nucléaire, une activité mitotique et une activité apoptotique plus marquées que les AEE d'architecture semblable⁶⁸. Il n'y a pas de système de grade distinct pour les différents ACA du col de l'utérus non associés au HPV.

Un système d'évaluation des ACA du col de l'utérus reposant sur leur schéma de croissance invasive a récemment été développé. Il s'est avéré reproductible entre pathologistes et en corrélation avec le risque de métastase ganglionnaire ainsi qu'avec le pronostic des patientes⁶⁹⁻⁷². Si ces résultats sont confirmés par des études complémentaires, ce système pourrait être considéré comme un complément aux méthodes classiques de détermination du grade, ou même une alternative. La détermination du grade repose conventionnellement sur la cytoarchitecture de la tumeur elle-même, mais tel que mentionné ci-dessus, les relations entre la tumeur et le stroma, notamment le schéma d'invasion stromale, ont été incluses dans des systèmes plus anciens de classement du CE du col de l'utérus.

Détermination du grade du carcinome adénosquameux du col de l'utérus

Bien qu'il ait été suggéré d'évaluer le grade des carcinomes adénosquameux sur la base du degré de différenciation des éléments glandulaires et épidermoïdes, il n'y a pas de système de classement bien établi pour ces tumeurs qui ait fait preuve d'une valeur pronostique.

 **Retour**

Remarque 10 – Invasion lymphovasculaire (requis)

Justification/preuves

L'invasion lymphovasculaire (ILV) n'affecte pas la classification FIGO ou TNM (par exemple s'il y a une ILV dans les tissus à l'extérieur du col de l'utérus mais que la tumeur elle-même est limitée au col de l'utérus, c'est toujours une tumeur de stade FIGO I), mais cette information doit être documentée dans le rapport final de pathologie. L'importance de l'ILV dans le carcinome du col de l'utérus pour prédire la survie globale (SG), l'intervalle sans maladie (ISM), la survie sans récurrence (SSR) et la métastase dans les ganglions régionaux est débattue depuis des décennies. Bien que les résultats des études diffèrent, elles s'accordent généralement pour dire que l'ILV est un facteur de prédiction indépendant de pronostic défavorable^{41,73-82}. Les premières études ont indiqué que l'ILV était un facteur de prédiction indépendant de l'ISM et une étude a rapporté un taux de récurrence 1,7 fois plus élevé chez les patientes atteintes de carcinome du col de l'utérus de bas stade à ILV que celles sans ILV⁷⁵. Ceci a été confirmé dans des études ultérieures, en particulier dans le carcinome du col de l'utérus de bas stade (stade FIGO IB)⁴¹. L'importance de l'ILV dans le carcinome épidermoïde superficiellement invasif (SISCCA) n'est pas claire, probablement en raison de la rareté des résultats cliniques défavorables, y compris la métastase ganglionnaire, observés dans le SISCCA. Des études ont montré que l'ILV ne prédit pas les métastases ganglionnaires dans les cas de SISCCA avec une profondeur d'invasion ≤ 3 mm⁸³⁻⁸⁶.

L'absence de critères normalisés et la variabilité marquée dans la reconnaissance de l'ILV ont sans aucun doute mené à des résultats contradictoires dans les études précédentes. La rétraction autour

des groupes de cellules tumorales suite à la fixation des tissus est un artéfact bien reconnu qui ressemble à l'ILV. Les caractéristiques qui peuvent aider à reconnaître l'ILV incluent l'observation d'un nid tumoral dans un espace associé à d'autres structures vasculaires, la présence d'un revêtement endothélial, l'adhésion du groupe de cellules tumorales sur le côté de l'espace, le contour de la composante intravasculaire correspondant au contour du vaisseau et la présence de fibrine adhérente. La mise en évidence par immunohistochimie d'un revêtement de cellules endothéliales peut être utile, mais elle n'est pas effectuée systématiquement. D2-40 (marqueur de l'endothélium lymphatique) et CD31 et CD34 (marqueurs de l'endothélium des vaisseaux lymphatiques et sanguins) peuvent être utiles pour confirmer la présence d'ILV⁸⁷⁻⁹⁰.

Dans de rares situations, lorsque les spécimens sont fortement endommagés par un trauma ou une diathermie, une ILV peut être soupçonnée, sans pouvoir déterminer de manière fiable si elle est présente ou non. Dans ces circonstances, le terme « indéterminée » doit être consigné dans le guide de rapport, bien que cette réponse soit probablement rare.

La plupart des études qui ont examiné l'importance de l'ILV dans le carcinome du col de l'utérus n'ont pas fait de distinction entre l'invasion des vaisseaux lymphatiques et sanguins. Il y a peu de données suggérant qu'il est utile de faire la distinction entre ces types d'invasion, d'autant plus que cette distinction n'est pas fiable dans les sections colorées à l'hématoxyline et à l'éosine. Quelques études ont conclu que l'invasion des vaisseaux sanguins était associée à un plus mauvais pronostic que l'invasion lymphatique et prédisait une atteinte de l'ovaire⁹¹. Toutefois, il n'y a pas suffisamment de preuves pour justifier l'inclusion de l'invasion des vaisseaux sanguins et des vaisseaux lymphatiques comme éléments de données distincts.

↑ Retour

Remarque 11 – Pathologies concomitantes (requis et recommandé)

Justification/preuves

Les carcinomes du col de l'utérus sont souvent associés à des lésions précurseurs précancéreuses, qui sont principalement de type épidermoïde ou glandulaire. Leur pathologie est bien décrite et illustrée dans la Classification OMS des tumeurs des organes reproducteurs de la femme (2014) et dans un certain nombre de revues publiées^{27,92,93}. Il y a également de nombreuses lésions épidermoïdes bénignes ou glandulaires qui peuvent être classées globalement comme étant inflammatoires, métaplasiques et néoplasiques. Il est important de reconnaître ces lésions comme étant bénignes, car elles peuvent ressembler morphologiquement aux lésions précancéreuses ou malignes glandulaires ou épidermoïdes, et donner lieu à un diagnostic faux positif.

Il est capital de signaler les lésions prénéoplasiques concomitantes et de documenter si elles comportent des marges de résection, car cela peut influencer la prise en charge et le suivi des patientes. Toutes les lésions prénéoplasiques clairement définies sont causées par le VPH. Dans le livre de l'OMS publié en 2014, la terminologie des lésions épidermoïdes précancéreuses associées au VPH a été révisée pour devenir « lésion intraépithéliale épidermoïde » (LIE)⁹⁴. Ce changement s'harmonise également avec le système de Bethesda pour la déclaration des anomalies cytologiques dans les frottis du col de l'utérus. Les lésions intraépithéliales épidermoïdes sont divisées en LIE de bas grade (LIEBG), une infection virale avec un taux élevé de résolution spontanée, et en LIE de haut grade (LIEHG), une véritable lésion précancéreuse qui peut progresser en CE. Les termes correspondants de néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN) peuvent être inclus entre parenthèses.

L'adénocarcinome in situ (AIS) du col de l'utérus associé au VPH est la lésion précurseur de l'adénocarcinome habituel associé au VPH. Le terme néoplasie intraépithéliale glandulaire de haut grade du col de l'utérus (CGIN HG) est une autre terminologie utilisée dans certaines juridictions⁹⁵. La lésion intraépithéliale stratifiée mucineuse (SMILE) est une lésion précancéreuse morphologiquement à cheval entre la LIE et l'AIS. Dans le

livre de l'OMS publié en 2014, elle est considérée comme une variante de l'AIS (et doit être codée comme telle), mais d'autres la considèrent comme une forme de dysplasie des cellules de réserve de haut grade et la signalent séparément^{96,97}.

Les lésions précurseurs d'adénocarcinome du col de l'utérus non associé au VPH ne sont pas bien définies, mais l'hyperplasie glandulaire endocervicale lobulaire (LEGH), l'hyperplasie glandulaire endocervicale lobulaire atypique (ALEGH) et l'adénocarcinome in situ de type gastrique ont été proposés comme des lésions précurseurs vraisemblables de l'adénocarcinome du col de l'utérus de type gastrique⁹⁸.

↑ Retour

Remarque 12 – Étendue de l'invasion (requis)

Justification/preuves

L'atteinte de toute structure en dehors du col de l'utérus par une tumeur invasive doit être documentée. La documentation de divers tissus atteints en dehors du col de l'utérus revêt une signification pronostique et est importante pour la stadification de la tumeur. Le stade de la tumeur est plus élevé en cas d'atteinte de la paroi pelvienne latérale, du vagin, de l'ovaire, des trompes de Fallope, des paramètres, du rectum et de la vessie. L'atteinte du corps de l'utérus, bien que ne faisant pas officiellement partie du stade FIGO ou TNM, revêt aussi une valeur pronostique⁹⁹. La documentation de l'étendue de l'invasion est également importante pour faire la corrélation avec les résultats cliniques et radiologiques.

Les **paramètres** sont composés de tissu fibreux, qui entourent la partie supravaginale du col de l'utérus et séparent cette partie antérieurement de la vessie et postérieurement du rectum. Le tissu fibreux paramétrial s'étend jusqu'aux côtés de la partie supravaginale du col de l'utérus et entre les couches des ligaments larges. Le tissu conjonctif fibreux autour de l'isthme à la jonction du col de l'utérus et du segment utérin inférieur doit être considéré comme faisant partie des paramètres et inclus dans l'échantillonnage du tissu paramétrial. Les ganglions lymphatiques et les vaisseaux sanguins et lymphatiques de l'utérus responsables de l'alimentation et du drainage du col de l'utérus sont contenus dans le tissu fibreux paramétrial.

Le **corps de l'utérus** comprend les structures de l'endomètre (glandulaires/stromales) et du myomètre.

Si la **vessie** ou le **rectum** sont atteints, le pathologiste doit préciser quels compartiments sont infiltrés ; en particulier, si la muqueuse vésicale ou rectale est atteinte, cela implique que la tumeur est de stade IVA au moins.

L'invasion lymphovasculaire (ILV) doit être documentée à tous les endroits où elle est identifiée, mais les structures anatomiques où il y a *uniquement* une ILV sans aucune infiltration stromale directe ne doivent pas être notées comme étant atteintes par la tumeur, et la présence d'ILV ne doit pas modifier le stade FIGO.

Remarque 13 – État des marges (requis et recommandé)

Justification/preuves

L'état de toutes les marges de résection chirurgicale doit être enregistré (exocol, endocol, radiale/stromale profonde et cul-de-sac vaginal). Au moment de l'examen macroscopique des spécimens, il peut être utile de marquer les diverses marges de résection avec différentes couleurs d'encre pour faciliter la reconnaissance précise des marges.

L'enregistrement de la présence ou l'absence de tumeur dans les marges est un élément de données REQUIS. Lorsqu'un carcinome invasif est proche d'une marge chirurgicale, la documentation de la distance

jusqu'à la marge est RECOMMANDÉE. Aucune donnée n'est disponible pour indiquer la marge optimale de clairance du carcinome dans des spécimens d'hystérectomie simple, de trachélectomie ou de biopsie à l'anse/conisation. Un enregistrement systématique de la distance par rapport aux marges permet de recueillir des données de façon prospective et fournit des données probantes pour la pratique future. Un petit nombre d'études rétrospectives a évalué l'impact des marges étroites sur la récurrence locale et globale chez des patientes ayant subi une hystérectomie radicale pour cancer du col de l'utérus¹⁰⁰. Dans une étude, le taux de récurrence locale brut était de 20 % chez 284 patientes atteintes de carcinome de stade FIGO IB avec des marges « étroites » (définies comme < 1 cm)¹⁰¹. Dans la même étude, les patientes ayant une marge négative, définie comme une clairance tumorale ≥ 1 cm, présentaient un taux de récurrence brut de 11 %. Une autre étude des marges chirurgicales étroites après hystérectomie radicale dans le cancer du col de l'utérus de stade précoce¹⁰² a révélé que les marges chirurgicales étroites, définies comme ≤ 5 mm, étaient associées à des taux de récurrence de 24 %, par rapport au taux de récurrence de seulement 9 % chez les patientes présentant des marges négatives. Dans la même étude, les marges chirurgicales étroites étaient significativement associées aux ganglions lymphatiques positifs, à une atteinte paramétriale, à une tumeur de plus grande taille, à une invasion stromale plus profonde et à la présence d'invasion lymphovasculaire.

Dans de rares cas où la présence de tumeur dans les marges ne peut pas être déterminée pour diverses raisons (artéfact de traitement du tissu, fragmentation ou mauvaise orientation des tissus), l'état des marges doit être indiqué comme « ne peut être évalué » et la raison expliquée. Dans les spécimens d'hystérectomie ou de trachélectomie, la marge radiale latérale peut être au niveau des tissus mous paramétriaux, qui doivent être mesurés (voir la section concernant les **DIMENSIONS DU SPÉCIMEN**), en fonction de l'examen macroscopique, et calculés dans l'évaluation des marges. En revanche, les marges antérieures et postérieures radiales/de stroma profond d'un spécimen d'hystérectomie seront composées de tissu stromal du col de l'utérus.

La présence dans les marges d'une atteinte par LIEHG, AIS ou SMILE doit être documentée (élément REQUIS) ; en l'absence d'atteinte, la distance jusqu'à la marge de résection est un élément RECOMMANDÉ, bien que, comme dans le cas d'une tumeur invasive, il n'existe pas de données disponibles pour indiquer la marge optimale de clairance tumorale. Dans les spécimens d'hystérectomie de carcinomes de stade IA ou IB de petite taille, l'ensemble du col de l'utérus doit être évalué histologiquement pour garantir une mesure précise de l'étendue de la maladie et des marges chirurgicales¹⁰³⁻¹⁰⁶.

 [Retour](#)

Remarque 14 – Métastases à distance confirmées au niveau pathologique (requis)

Justification/preuves

La documentation des métastases connues est une composante importante des rapports de pathologie et est essentielle à la stadification de la tumeur, à la prise en charge des patientes et à l'estimation du pronostic. Ces informations, si disponibles, doivent être consignées avec autant de détails que possible, y compris le site d'atteinte et une référence à tout spécimen antérieur de pathologie chirurgicale ou de cytopathologie.

 [Retour](#)

Remarque 15 – Études connexes (recommandé)

Justification/preuves

Tests de détection du VPH

Le virus du papillome humain (VPH) est universellement reconnu comme jouant un rôle étiologique dans la carcinogenèse du col de l'utérus. En effet, les VPH sont détectables dans plus de 95 % des carcinomes du col de l'utérus pré-invasifs et invasifs, et les VPH 16 et 18 sont les plus fréquents¹⁰⁷. Des tests moléculaires de détection du VPH peuvent parfois être utiles dans l'approche diagnostique. Par exemple, ils peuvent s'avérer utiles dans le diagnostic initial lorsque le diagnostic différentiel inclut un cancer du col de l'utérus associé au VPH et un néoplasme non associé au VPH, ou dans la confirmation d'un cancer du col de l'utérus métastatique associé au VPH.

Immunohistochimie

Une revue détaillée de l'immunophénotype des tumeurs du col de l'utérus ne fait pas partie des objectifs de ce document, mais certaines questions pertinentes doivent être notées.

Immunohistochimie pour p16

L'immunoréactivité diffuse (nucléaire et cytoplasmique) pour p16 est un marqueur de substitution des lésions épithéliales malignes ou précancéreuses de haut grade associées aux infections par les VPH à haut risque¹⁰⁸. Dans les lésions épidermoïdes précancéreuses de haut grade, c'est ce que l'on appelle « l'immunoréactivité de type bloc ». Les AIS et les cancers du col de l'utérus associés aux VPH à haut risque présentent également une forte réactivité diffuse cytoplasmique et nucléaire pour p16. Cependant, il ne faut pas oublier que d'autres tumeurs malignes gynécologiques, par exemple le carcinome séreux de l'utérus et le carcinome séreux de l'ovaire et des trompes de Fallope de haut grade, présentent généralement une forte immunoréactivité diffuse pour p16. Ceci doit être distingué de l'immunoréactivité focale/en plaques (ou de « type mosaïque »), qui ne correspond pas aux cancers associés aux VPH à haut risque.

Immunohistochimie : adénocarcinome du col de l'utérus par rapport à celui de l'endomètre

L'immunohistochimie peut être utile dans le diagnostic différentiel entre un adénocarcinome du col de l'utérus et de l'endomètre¹⁰⁹. Les panels de marqueurs, utiles pour faire la distinction entre l'endomètre et le col de l'utérus comme tissu d'origine d'un adénocarcinome, dépendront du sous-type morphologique et pas seulement du site d'origine. Pour différencier un adénocarcinome du col de l'utérus associé aux VPH à haut risque (type habituel) et un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre de bas grade, les marqueurs immunohistochimiques les plus utiles sont p16 et les récepteurs hormonaux (récepteurs des œstrogènes [ER] et récepteurs de la progestérone [PR]). Les adénocarcinomes du col de l'utérus présentent une immunoréactivité diffuse pour p16 et sont généralement négatifs ou seulement focalement positifs pour les récepteurs hormonaux. En revanche, l'adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre de bas grade produit habituellement un marquage positif diffus pour les récepteurs hormonaux et une réactivité « de type mosaïque » en plaques pour p16. Même lorsque les adénocarcinomes endométrioïdes de l'endomètre de bas grade révèlent une positivité diffuse pour p16, l'aspect reste généralement en plaques, avec une alternance de zones positives et négatives. La vimentine (généralement positive dans l'adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre de bas grade et négative dans l'adénocarcinome du col de l'utérus) et le CEA (généralement positif dans l'adénocarcinome du col de l'utérus et négatif dans l'adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre de bas grade) peuvent également être intéressants. Toutefois, il faut souligner que le marquage avec un marqueur quelconque peut s'avérer positif ou négatif de façon inattendue. Dans ce cas, les études du VPH seront utiles.

Pour faire la distinction entre un adénocarcinome du col de l'utérus associé aux VPH à haut risque (type habituel) et un adénocarcinome de l'endomètre de haut grade, p16 et les récepteurs hormonaux sont généralement d'utilité limitée. L'immunohistochimie pour p53 et les études sur le VPH peuvent être intéressants dans ce scénario. La plupart des carcinomes séreux de l'utérus et beaucoup d'autres carcinomes de l'endomètre de haut grade présentent un marquage pour p53 de type mutation (« tout ou rien ») et sont

négatifs pour le VPH. Les adénocarcinomes du col de l'utérus associés aux VPH à haut risque présentent rarement, voire jamais, le type d'expression « mutation » de p53.

Immunohistochimie des adénocarcinomes du col de l'utérus non associés au VPH

Les adénocarcinomes du col de l'utérus non associés au VPH possèdent un immunophénotype distinct des adénocarcinomes habituels associés au VPH. Ils ont tendance à être négatifs ou seulement focalement positifs pour p16 et certains, comme les adénocarcinomes de type gastrique, peuvent présenter une coloration de type mutation pour p53¹¹⁰. Les adénocarcinomes de type gastrique sont généralement positifs pour les marqueurs gastriques comme MUC6 et HIK1083 et sont complètement négatifs pour les récepteurs hormonaux¹¹⁰. Il n'y a pas de marqueur immunohistochimique spécifique des adénocarcinomes mésonéphriques, mais ces derniers ont tendance à être complètement négatifs pour les récepteurs hormonaux et peuvent être marqués par CD10 et GATA3^{111,112}. Les carcinomes à cellules claires sont généralement négatifs pour les récepteurs hormonaux, présentent un marquage de type sauvage pour p53 et peuvent être positifs pour la napsine A et le facteur nucléaire hépatocytaire HNF1bêta.

Immunohistochimie des carcinomes neuroendocrines du col de l'utérus

Les carcinomes neuroendocrines du col de l'utérus présentent une positivité variable pour les marqueurs neuroendocrines tels que la chromogranine, CD56, la synaptophysine et PGP9.5. Parmi ceux-ci, CD56 et la synaptophysine sont les plus sensibles mais CD56 manque de spécificité. La chromogranine est le plus spécifique des marqueurs neuroendocrines, mais elle manque de sensibilité, car seulement 50 % de ces tumeurs environ sont positives³⁹. La positivité pour la chromogranine est souvent très localisée dans les carcinomes neuroendocrines à petites cellules, avec une immunoréactivité cytoplasmique ponctuelle qui n'est visible qu'avec des objectifs à fort grossissement. Un diagnostic de carcinome neuroendocrine à petites cellules peut être fait en l'absence de positivité des marqueurs neuroendocrines si les aspects morphologiques sont typiques. Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules peuvent être seulement focalement positifs (souvent avec un marquage cytoplasmique ponctué) ou même négatifs pour les cytokératines à large spectre. Un diagnostic de carcinome neuroendocrine à grandes cellules nécessite une positivité pour des marqueurs neuroendocrines et la plupart de ces tumeurs sont positives avec un schéma diffus pour les cytokératines à large spectre.

Un pourcentage élevé de carcinomes neuroendocrines primitifs du col de l'utérus sont positifs pour TTF1, y compris certains présentant une immunoréactivité diffuse, et ce marqueur est sans valeur dans la distinction d'une métastase pulmonaire³⁹. La plupart des carcinomes neuroendocrines du col de l'utérus présentent une positivité diffuse pour p16 secondaire à la présence de HPV à haut risque³⁹. Une positivité nucléaire diffuse pour p63 est utile pour confirmer la présence d'une forme variante de carcinome épidermoïde à petites cellules plutôt que d'un carcinome neuroendocrine à petites cellules. Cependant, les carcinomes neuroendocrines du col de l'utérus présentent parfois une immunoréactivité nucléaire pour p63³⁹.

↑ Retour

Remarque 16 – Statut ganglionnaire (requis)

Justification/preuves

Le statut ganglionnaire est l'un des plus importants facteurs pronostiques pour la survie des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus¹¹³. Le taux de survie à 5 ans chute de 85 % à 50 % lorsque des métastases ganglionnaires sont identifiées¹¹⁴.

Dans la plupart des établissements, l'hystérectomie ou la trachélectomie radicale et la lymphadénectomie pelvienne constituent la norme de traitement pour les carcinomes du col de l'utérus de stade FIGO IB1 et IIA1 et, dans certains centres, pour les carcinomes de stade IA2. La tendance favorise de plus en plus une approche plus conservatrice, comme l'excision à l'anse/conisation, dans le traitement des carcinomes de stade FIGO IA2 et ceux de stade IB1 de

petite taille, en particulier si d'autres facteurs de risque tels que l'invasion lymphovasculaire sont absents. Dans de tels cas, une lymphadénectomie est souvent pratiquée. Une lymphadénectomie est parfois aussi réalisée pour les métastases ganglionnaires volumineuses (> 2 cm) qui sont résistantes à la radiothérapie et/ou à la chimiothérapie ; une diminution tumorale des ganglions pelviens atteints peut réduire le risque de récurrence pelvienne, mais ne semble pas améliorer la survie^{115,116}.

Les éléments de données requis en ce qui concerne le statut ganglionnaire sont limités au nombre de ganglions lymphatiques identifiés dans les différents sites et le nombre de ganglions touchés par la tumeur. Cependant, certains des autres paramètres inclus ci-dessous peuvent être consignés si convenu localement, et l'enregistrement de ces paramètres (taille des métastases ganglionnaires, extension extracapsulaire, ratio des ganglions lymphatiques) peut être utile pour des recherches ultérieures.

Les ganglions réséqués sont classés comme régionaux (ganglions paracervicaux, paramétriaux et divers groupes de ganglions pelviens, y compris obturateurs, iliaques internes, communs ou externes, présacrés et sacrés latéraux) ou non régionaux (ganglions para-aortiques et inguinaux et autres ganglions)¹¹⁷. Le système de stadification FIGO n'inclut pas le statut ganglionnaire (voir la section sur la **DÉTERMINATION DU STADE PATHOLOGIQUE**). Toutefois, le statut ganglionnaire fait partie de la stadification TNM. Pour la détermination du stade TNM, les métastases ganglionnaires régionales contribuent à la catégorie N, mais toute atteinte ganglionnaire non régionale est considérée comme une métastase à distance. Selon l'Union internationale contre le cancer (UICC), un spécimen de lymphadénectomie pelvienne doit normalement comporter au moins 6 ganglions lymphatiques, mais si ce nombre de ganglions n'est pas atteint et que les ganglions réséqués sont négatifs, le carcinome doit encore être classé comme pN0. La moyenne ou médiane du nombre de ganglions prélevés lors de la lymphadénectomie pelvienne varie considérablement dans les différentes études et va de 13 à 56 ganglions. Outre le nombre minimal arbitraire de ganglions lymphatiques proposé par l'UICC, il n'y a pas de nombre minimal de ganglions réséqués accepté au niveau international qui soit exigé dans le cadre d'une lymphadénectomie pour le cancer du col de l'utérus. Une étude par Inoue et coll. a rapporté que le nombre de ganglions positifs était d'une plus grande valeur pronostique que la présence de métastases ganglionnaires en elles-mêmes¹¹⁸ et une étude plus récente a montré que le nombre de ganglions présentant des métastases est un facteur de risque indépendant pour la réduction de la survie chez les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus¹¹⁹.

Dans de nombreuses institutions, la biopsie du ganglion sentinelle est maintenant effectuée chez les patientes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus de bas stade présumé^{104,120,121}. Dans l'ensemble, l'incidence de métastases ganglionnaires pelviennes dans le carcinome du col de l'utérus de stade I est d'environ 10 %¹²² et si le ganglion sentinelle est négatif, cela permet d'éviter la morbidité associée à la lymphadénectomie pelvienne complète chez les 90 % des patientes non concernées. La biopsie du ganglion sentinelle est donc utile pour réduire la nécessité de réaliser une lymphadénectomie complète et de subir la morbidité associée dans une population de patientes à faible risque de métastases ganglionnaires. En ce qui concerne la question des « micrométastases » (qui devraient être classées au stade pN1) et l'utilisation de l'immunohistochimie (habituellement pour la cytokératine AE1/AE3), une étude réalisée par Juretzka et coll. a détecté par immunohistochimie des micrométastases chez 8,1 % des patientes dont les ganglions lymphatiques avaient initialement été signalés comme « négatifs » (représentant 4 des 976 ganglions lymphatiques examinés, soit 0,41 %)¹²³. Les micrométastases détectées par immunohistochimie étaient plus fréquentes dans les tumeurs présentant une invasion lymphovasculaire ; une autre étude a montré que les micrométastases détectées par immunohistochimie étaient un facteur de risque de récurrence de la tumeur¹²⁴. D'autres études ont indiqué un taux plus élevé de micrométastases ganglionnaires dans le carcinome du col de l'utérus de stade précoce, par exemple, 10,1 % des cas dans une étude de Cibula et coll.¹²⁵ et 15 % dans une étude réalisée par Lentz et coll.¹²⁶. Cette dernière étude a également montré que la détection de micrométastases était plus probable chez les patientes pour lesquelles un plus grand nombre de ganglions avaient été enlevés. Une étude réalisée par Horn et coll. a révélé que les micrométastases

ganglionnaires étaient importantes du point de vue pronostique ; les patientes présentant des micrométastases avaient un taux de survie à 5 ans réduit par rapport aux patientes dont les ganglions n'étaient pas atteints, mais leur pronostic était plus favorable que celui des patientes atteintes de macrométastases¹²⁷. Dans l'étude de Cibula et coll.¹²⁵, des cellules tumorales isolées (CTI) ont été détectées dans 4,5 % des cas et n'ont pas été jugées comme ayant une valeur pronostique. Si une biopsie du ou des ganglions sentinelles est effectuée, le nombre de ganglions examinés et le nombre de ganglions positifs doivent être consignés. Il convient de noter que, dans les diverses études, la définition de micrométastases et de CTI était généralement la même que celle utilisée plus souvent dans le cancer du sein. Les micrométastases sont considérées comme des atteintes ganglionnaires, correspondant à un stade pN1.

De même que dans les pratiques de stadification TNM pour d'autres sites tumoraux, les CTI sont considérées comme des ganglions négatifs (pN0(i+)). Peu de données ont été publiées concernant les CTI dans le cancer du col de l'utérus. Par conséquent, jusqu'à ce que de nouvelles données apparaissent, il est recommandé de signaler ces dernières de la même façon que les CTI d'autres sites.

La taille des ganglions lymphatiques atteints de carcinome métastatique a été rapportée comme étant un facteur pronostique dans une étude ; les patientes dont les ganglions mesuraient > 15 mm de diamètre dans l'axe court avaient un taux de survie significativement réduit par rapport à celles présentant des ganglions de plus petite taille¹²⁸.

Le ratio de ganglions lymphatiques (RGL), à savoir le nombre de ganglions positifs divisé par le nombre de ganglions prélevés, a été évalué dans un large éventail de cancers différents. L'importance du RGL dans le carcinome du col de l'utérus n'a été étudiée que récemment, et il n'y a pas suffisamment de données probantes pour inclure cet élément dans l'ensemble de données actuel. Cependant, dans le cancer du col de l'utérus de stade précoce, le RGL identifie les patientes à ganglions lymphatiques positifs dont le pronostic est moins favorable¹²⁹ et s'est avéré être un indicateur pronostique indépendant de la survie globale et de la survie sans maladie chez les patientes atteintes de CE¹³⁰.

Il y a très peu d'études qui évaluent l'importance de l'extension extracapsulaire/extraganglionnaire du carcinome du col de l'utérus métastatique, et cet élément n'a pas été inclus dans cet ensemble de données. Une étude a montré une corrélation entre l'extension extracapsulaire et le stade avancé de la maladie, le nombre de ganglions atteints et la taille des dépôts métastatiques¹³¹. Dans une autre étude, les patientes présentant une extension extracapsulaire avaient un taux de survie sans récurrence à 5 ans sensiblement réduit par rapport aux patientes dont les ganglions lymphatiques n'ont révélé aucune extension extracapsulaire¹³².

Les paramètres liés aux ganglions lymphatiques considérés dans les trois derniers paragraphes n'ont pas été inclus comme éléments de données spécifiques en raison d'un manque de preuves. Toutefois, comme indiqué ci-dessus, les pathologistes ou institutions peuvent choisir d'inclure certains ou l'ensemble de ces éléments dans leurs propres protocoles. Cela peut être utile pour la collecte de données prospectives.

↑ Retour

Remarque 17 – Détermination provisoire du stade pathologique avant réunion de l'équipe de prise en charge multidisciplinaire (requis et recommandé)

Justification/preuves

Il y a plusieurs difficultés inhérentes à la détermination du stade du carcinome du col de l'utérus : (i) le stade FIGO n'inclut pas le statut ganglionnaire, (ii) il est difficile d'obtenir des mesures précises de la tumeur dans la maladie de bas stade (FIGO IA et IB), (iii) le stade clinique, tel que recommandé par la FIGO, peut sous-estimer ou surestimer l'étendue anatomique réelle de la maladie, car il n'inclut pas les informations

obtenues à partir des spécimens de pathologie post-chirurgicaux ou concernant les techniques radiologiques/chirurgicales qui ne sont pas nécessairement disponibles partout. Les pays sous-développés ou à faibles ressources ont tendance à se fier davantage au stade clinique, car les installations chirurgicales et les études connexes (comme la radiologie et la pathologie) peuvent être limitées. Dans les pays développés, la prise en charge des patientes a tendance à être fondée sur l'étendue anatomique de la maladie la plus élevée qui a été mesurée, qui est basée sur les informations chirurgicales, pathologiques et radiologiques, et pas nécessairement sur le stade clinique. Par conséquent, autant que possible, les pathologistes doivent fournir une évaluation exacte et complète de l'étendue de la maladie pathologique pour optimiser la prise en charge des patientes. Le terme « détermination du stade pathologique » est utilisé dans cet ensemble de données pour indiquer que les données spécifiques concernant le stade qui sont fournies ne constituent qu'une des composantes du processus de stadification (qui est réalisé lors des réunions de l'équipe multidisciplinaire/du comité des thérapies du cancer) et ne représentent pas nécessairement le stade final de la tumeur, ni par ailleurs, le stade FIGO clinique.

Comme de nombreux cancers du col de l'utérus ne sont pas traités chirurgicalement, le statut ganglionnaire ne peut pas être évalué par examen histologique de routine. Au lieu de cela, des techniques d'imagerie (TDM, TEP ou IRM) sont couramment utilisées pour détecter les ganglions lymphatiques suspects ou positifs pour le cancer métastatique. Comme de nombreuses régions du monde n'ont pas accès à ces technologies d'imagerie avancées, le statut ganglionnaire n'est pas inclus dans le stade FIGO actuel¹³³. Par conséquent, une patiente peut être classée au stade FIGO I avec ou sans métastases ganglionnaires. La stadification FIGO ne tient pas compte des différences importantes dans le pronostic et le traitement au sein d'un même stade en fonction de la présence ou de l'absence d'atteinte ganglionnaire. Compte tenu de cela, l'inclusion à la fois des catégories de stade FIGO et TNM pN dans le rapport de pathologie est REQUISE lorsque le statut ganglionnaire est connu. D'autres paramètres TNM ne sont pas des éléments requis, comme c'est le cas pour d'autres cancers gynécologiques où le stade FIGO est un élément requis mais pas le stade TNM.

La difficulté d'obtenir des dimensions précises pour les tumeurs de stade I a été discutée dans la section concernant les **DIMENSIONS DE LA TUMEUR**.

Références

- 1 Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L and Mangioni C (1997). Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 350(9077):535-540.
- 2 Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Creasman WT, Heintz AP, Ngan HY and Pecorelli S (2003). Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 83 Suppl 1:41-78.
- 3 Mabuchi S, Isohashi F, Yoshioka Y, Temma K, Takeda T, Yamamoto T, Enomoto T, Morishige K, Inoue T and Kimura T (2010). Prognostic factors for survival in patients with recurrent cervical cancer previously treated with radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 20(5):834-840.
- 4 McCluggage WG, Hurrell DP and Kennedy K (2010). Metastatic carcinomas in the cervix mimicking primary cervical adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ: report of a series of cases. *Am J Surg Pathol* 34(5):735-741.
- 5 Monnier L, Touboul E, Darai E, Lefranc JP, Lauratet B, Ballester M and Huguet F (2016). [Stage IB2, IIA and IIB cervical carcinoma without lymph node extension treated with neoadjuvant chemoradiotherapy]. *Bull Cancer* 103(2):164-172.
- 6 Musaev A, Guzel AB, Khatib G, Gulec UK, Vardar MA, Altintas A and Gumurdulu D (2015). Assessment of primary radical hysterectomy and neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy in Stage IB2, IIA bulky cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 36(5):579-584.
- 7 Pecorelli S, Zigliani L and Odicino F (May 2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet*. 105(2):107-108. Epub 2009 Apr 2001.
- 8 Trimpos JB, Lambeek AF, Peters AA, Wolterbeek R, Gaarenstroom KN, Fleuren GJ and Kenter GG (2004). Prognostic difference of surgical treatment of exophytic versus barrel-shaped bulky cervical cancer. *Gynecol Oncol* 95(1):77-81.
- 9 Mileshekin L, Paramanathan A, Kondalsamy-Chennakesavan S, Bernshaw D, Khaw P and Narayan K (2014). Smokers with cervix cancer have more uterine corpus invasive disease and an increased risk of recurrence after treatment with chemoradiation. *Int J Gynecol Cancer* 24(7):1286-1291.
- 10 Kato T, Watari H, Takeda M, Hosaka M, Mitamura T, Kobayashi N, Sudo S, Kaneuchi M, Kudo M and Sakuragi N (2013). Multivariate prognostic analysis of adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J Gynecol Oncol* 24(3):222-228.
- 11 Plante M, Gregoire J, Renaud MC and Roy M (2011). The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 121(2):290-297.
- 12 Park JY, Joo WD, Chang SJ, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT and Nam JH (2014). Long-term outcomes after fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy in young women with early-stage cervical cancer: an Asan Gynecologic Cancer Group (AGCG) study. *J Surg Oncol* 110(3):252-257.

- 13 Turan T, Yildirim BA, Tulunay G, Boran N and Kose MF (2010). Prognostic effect of different cut-off values (20mm, 30mm and 40mm) for clinical tumor size in FIGO stage IB cervical cancer. *J Surg Oncol* 19(2):106-113.
- 14 Horn LC, Bilek K, Fischer U, Einkenkel J and Hentschel B (2014). A cut-off value of 2 cm in tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 134(1):42-46.
- 15 Horn LC, Fischer U, Raptis G, Bilek K and Hentschel B (2007). Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer. *Gynecol Oncol* 107(2):310-315.
- 16 Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC and Members of LAST Project Work Groups (2012). The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 136(10):1266-1297.
- 17 Girardi F, Burghardt E and Pickel H (1994). Small FIGO stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol* 55(3 Pt 1):427-432.
- 18 McIlwaine P, Nagar H and McCluggage WG (2014). Multifocal FIGO stage 1A1 cervical squamous carcinomas have an extremely good prognosis equivalent to unifocal lesions. *Int J Gynecol Pathol* 33(3):213-217.
- 19 Day E, Duffy S, Bryson G, Syed S, Shanbhag S, Burton K, Lindsay R, Siddiqui N and Millan D (2016). Multifocal FIGO Stage IA1 Squamous Carcinoma of the Cervix: Criteria for Identification, Staging, and its Good Clinical Outcome. *Int J Gynecol Pathol*.
- 20 Reich O, Pickel H, Tamussino K and Winter R (2001). Microinvasive carcinoma of the cervix: site of first focus of invasion. *Obstet Gynecol* 97(6):890-892.
- 21 Reich O and Pickel H (2002). Multifocal Stromal Invasion in Microinvasive Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: How to Measure and Stage these Lesions. *Int J Gynecol Pathol* 21:416-417.
- 22 Hirschowitz L, Nucci M and Zaino RJ (2013). Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. *Histopathology* 62(1):176-202.
- 23 Cancer Research UK (2015). *A trial looking at surgery for cervical cancer (SHAPE)*. Available at: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/find-a-clinical-trial/a-trial-looking-at-surgery-for-cervical-cancer-shape>. (Accessed 11th May 2016).
- 24 Burghardt E, Baltzer J, Tulusan AH and Haas J (1992). Results of surgical treatment of 1028 cervical cancers studied with volumetry. *Cancer* 70(3):648-655.

- 25 Trattner M, Graf AH, Lax S, Forstner R, Dandachi N, Haas J, Pickel H, Reich O, Staudach A and Winter R (2001). Prognostic factors in surgically treated stage ib-iib cervical carcinomas with special emphasis on the importance of tumor volume. *Gynecol Oncol* 82(1):11-16.
- 26 Burghardt E and Holzer E (1977). Diagnosis and treatment of microinvasive carcinoma of the cervix uteri. *Obstet Gynecol* 49(6):641-653.
- 27 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS and Young RH (2014). *WHO classification of tumours of the female reproductive organs*. IARC press, Lyon.
- 28 Casey S, Harley I, Jamison J, Molijn A, van den Munckhof H and McCluggage WG (2015). A rare case of HPV-negative cervical squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 34(2):208-212.
- 29 Rodriguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen RD, Torne A, Martinez S, Fuste P, Pahisa J, Marimon L, Ordi J and del Pino M (2015). HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *Bjog* 122(1):119-127.
- 30 Kojima A, Mikami Y, Sudo T, Yamaguchi S, Kusanagi Y, Ito M and Nishimura R (2007). Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 31(5):664-672.
- 31 Karamurzin YS, Kiyokawa T, Parkash V, Jotwani AR, Patel P, Pike MC, Soslow RA and Park KJ (2015). Gastric-type Endocervical Adenocarcinoma: An Aggressive Tumor With Unusual Metastatic Patterns and Poor Prognosis. *Am J Surg Pathol* 39(11):1449-1457.
- 32 Park KJ, Kiyokawa T, Soslow RA, Lamb CA, Oliva E, Zivanovic O, Juretzka MM and Pirog EC (2011). Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 35(5):633-646.
- 33 Howitt BE, Herfs M, Brister K, Oliva E, Longtine J, Hecht JL and Nucci MR (2013). Intestinal-type endocervical adenocarcinoma in situ: an immunophenotypically distinct subset of AIS affecting older women. *Am J Surg Pathol* 37(5):625-633.
- 34 Vang R, Gown AM, Farinola M, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, Seidman JD, Judson K and Ronnett BM (2007). p16 expression in primary ovarian mucinous and endometrioid tumors and metastatic adenocarcinomas in the ovary: utility for identification of metastatic HPV-related endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 31(5):653-663.
- 35 Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, Homesley HD and Zaino RJ (1996). An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 63(3):304-311.
- 36 Lea JS, Coleman RL, Garner EO, Duska LR, Miller DS and Schorge JO (2003). Adenosquamous histology predicts poor outcome in low-risk stage IB1 cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 91(3):558-562.

- 37 Horn LC, Hentschel B, Bilek K, Richter CE, Eienenkel J and Leo C (2006). Mixed small cell carcinomas of the uterine cervix: prognostic impact of focal neuroendocrine differentiation but not of Ki-67 labeling index. *Ann Diagn Pathol* 10(3):140-143.
- 38 Ganesan R, Hirschowitz L, Dawson P, Askew S, Pearmain P, Jones PW, Singh K, Chan KK and Moss EL (2016). Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix: Review of a Series of Cases and Correlation With Outcome. *Int J Surg Pathol* 24(6):490-496.
- 39 McCluggage WG, Kennedy K and Busam KJ (2010). An immunohistochemical study of cervical neuroendocrine carcinomas: Neoplasms that are commonly TTF1 positive and which may express CK20 and P63. *Am J Surg Pathol* 34(4):525-532.
- 40 Benda JA (1996). Histopathologic prognostic factors in early stage cervical carcinoma. *J Natl Cancer Inst Monogr*(21):27-34.
- 41 Zaino R, Ward S, Delgado G, Bundy B, Gore H, Fetter G, Ganjei P and Fraumeni E (1992). Histopathologic Predictors of the Behavior of Surgically Treated Stage IB Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 69(7):1750-1758.
- 42 Tiltman AJ (2005). The pathology of cervical tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 19(4):485-500.
- 43 Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT and Major F (1990). Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 38:352-357.
- 44 Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, Cserni G, De Ridder M, Storme G and Vlastos AT (2007). Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study. *BMC Cancer* 7:164.
- 45 Macdonald OK, Chen J, Dodson M, Lee CM and Gaffney DK (2009). Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol* 32(4):411-416.
- 46 Stoler M, Bergeron C and Colgan TJ et al (2014). Squamous cell tumours and precursors. In: *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed.*, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS and Young RH (eds), IARC, Lyon, 172-182.
- 47 Stendahl U, Eklund G and Willen R (1983). Prognosis of invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a comparative study of the predictive values of clinical staging IB--III and a histopathologic malignancy grading system. *Int J Gynecol Pathol* 2(1):42-54.
- 48 Bichel P and Jakobsen A (1985). Histopathologic grading and prognosis of uterine cervical carcinoma. *Am J Clin Oncol* 8(3):247-254.

- 49 Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, Trop C and Bryne M (1999). Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 74(2):245-251.
- 50 Lindahl B, Ranstam J and Willen R (2007). Prospective malignancy grading of invasive squamous carcinoma of the uterine cervix. Prognostic significance in a long-term follow-up. *Anticancer Res* 27(4c):2829-2832.
- 51 Eggen T, Arnes M, Moe B, Straume B and Orbo A (2007). Prognosis of early cervical cancer (FIGO Stages IA2, IB, and IIA) in northern Norway predicted by malignancy grading score and objective morphometric image analysis. *Int J Gynecol Pathol* 26(4):447-456.
- 52 Stendahl U, Eklund G and Willen R (1981). Invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. IV. Analysis of a histopathologic malignancy grading system and construction of a partial index. *Acta Radiol Oncol* 20(5):289-284.
- 53 Graflund M, Sorbe B, Hussein A, Bryne M and Karlsson M (2002). The prognostic value of histopathologic grading parameters and microvessel density in patients with early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 12(1):32-41.
- 54 Horn LC, Fischer U, Raptis G, Bilek K, Hentschel B, Richter CE, Braumann UD and Eienkel J (2006). Pattern of invasion is of prognostic value in surgically treated cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 103(3):906-911.
- 55 Horn LC, Hentschel B and Braumann UD (2008). Malignancy grading, pattern of invasion, and juxtatumoral stromal response (desmoplastic change) in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 27(4):606-607.
- 56 Crissman JD, Budhreja M, Aron BS and Cummings G (1987). Histopathologic prognostic factors in stage II and III squamous cell carcinoma of the uterine cervix. An evaluation of 91 patients treated primarily with radiation therapy. *Int J Gynecol Pathol* 6(2):97-103.
- 57 Samlal RA, van der Velden J, Schilthuis MS, Gonzalez Gonzalez D, Ten Kate FJ, Hart AA and Lammes FB (1997). Identification of high-risk groups among node-positive patients with stage IB and IIA cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 64(3):463-467.
- 58 McLellan R, Dillon MB, Woodruff JD, Heatley GJ, Fields AL and Rosenshein NB (1994). Long-term follow-up of stage I cervical adenocarcinoma treated by radical surgery. *Gynecol Oncol* 52(2):253-259.
- 59 Goodman HM, Buttlar CA, Niloff JM, Welch WR, Marck A, Feuer EJ, Lahman EA, Jenison EL and Knapp RC (1989). Adenocarcinoma of the uterine cervix: prognostic factors and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* 33(2):241-247.
- 60 Lea JS, Sheets EE, Wenham RM, Duska LR, Coleman RL, Miller DS and Schorge JO (2002). Stage IIB-IVB cervical adenocarcinoma: prognostic factors and survival. *Gynecol Oncol* 84(1):115-119.

- 61 Eifel PJ, Morris M, Oswald MJ, Wharton JT and Delclos L (1990). Adenocarcinoma of the uterine cervix. Prognosis and patterns of failure in 367 cases. *Cancer* 65(11):2507-2514.
- 62 Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC, Struijk P and Helmerhorst TJ (2004). Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 92(1):262-267.
- 63 Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E, Pettersen EO and Abeler VM (2001). 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* 92(9):2471–2483.
- 64 Leminen A, Paavonen J, Forss M, Wahlstrom T and Vesterinen E (1990). Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 65(1):53-59.
- 65 Silverberg SG and Ioffe OB (2003). Pathology of cervical cancer. *Cancer J* 9(5):335-347.
- 66 D'Angelo E and Prat J (2014). Cervical glandular neoplasia. In: *Pathology of the Female Reproductive Tract, 3rd edition*, Mutter GL and Prat J (eds), Churchill Livingstone, 251-289.
- 67 Lawrence WD, Abdul-Karim FW, Crum C and Fu Y-S (2000). Recommendations for the Reporting of Surgical Specimens Containing Uterine Cervical Neoplasms. *Mod Pathol* 13(4):1029-1033.
- 68 Young RH and Clement PB (2002). Endocervical adenocarcinoma and its variants: their morphology and differential diagnosis. *Histopathology* 41:185-207.
- 69 Roma AA, Diaz De Vivar A, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, Mikami Y, Hong SR, Teramoto N, Ali-Fehmi R, Rutgers JK, Barbuto D and Silva EG (2015). Invasive endocervical adenocarcinoma: a new pattern-based classification system with important clinical significance. *Am J Surg Pathol* 39(5):667-672.
- 70 Diaz De Vivar A, Roma AA, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, Mikami Y, Hong SR, Arville B, Teramoto N, Ali-Fehmi R, Rutgers JK, Tabassum F, Barbuto D, Aguilera-Barrantes I, Shaye-Brown A, Daya D and Silva EG (2013). Invasive endocervical adenocarcinoma: proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: a multi-institutional study. *Int J Gynecol Pathol* 32(6):592-601.
- 71 Roma AA, Mistretta TA, De Vivar AD, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, Mikami Y, Hong SR, Teramoto N, Ali-Fehmi R, Barbuto D, Rutgers JK and Silva EG (2016). New pattern-based personalized risk stratification system for endocervical adenocarcinoma with important clinical implications and surgical outcome. *Gynecol Oncol* 141(1):36-42.
- 72 Rutgers JK, Roma AA, Park KJ, Zaino RJ, Johnson A, Alvarado I, Daya D, Rasty G, Longacre TA, Ronnett BM and Silva EG (2016). Pattern classification of endocervical adenocarcinoma: reproducibility and review of criteria. *Mod Pathol* 29(9):1083-1094.

- 73 Benson WL and Norris HJ (1977). A critical review of the frequency of lymph node metastasis and death from microinvasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 49(5):632-638.
- 74 Maiman MA, Fruchter RG, DiMaio TM and Boyce JG (1988). Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 72(3 Pt 1):399-403.
- 75 Delgado G, Bundy BN, Fowler WC, Jr., Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, Major F, DiSaia P and Zaino R (1989). A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 35(3):314-320.
- 76 Copeland LJ, Silva EG, Gershenson DM, Morris M, Young DC and Wharton JT (1992). Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 45(3):307-312.
- 77 Buckley SL, Tritz DM, Van Le L, Higgins R, Sevin BU, Ueland FR, DePriest PD, Gallion HH, Bailey CL, Kryscio RJ, Fowler W, Averette H and van Nagell JR, Jr. (1996). Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 63(1):4-9.
- 78 Obermair A, Wanner C, Bilgi S, Speiser P, Reisenberger K, Kaider A, Kainz C, Leodolter S, Breiteneker G and Gitsch G (1998). The influence of vascular space involvement on the prognosis of patients with stage IB cervical carcinoma: correlation of results from hematoxylin and eosin staining with results from immunostaining for factor VIII-related antigen. *Cancer* 82(4):689-696.
- 79 Morimura Y, Nishiyama H, Hashimoto T, Fujimori K, Yamada H, Yanagida K and Sato A (1999). Re-assessment of stage I uterine cervical carcinoma according to revised JSGO (1997) staging. *Fukushima J Med Sci* 45(2):109-116.
- 80 Elliott P, Coppleson M, Russell P, Liouros P, Carter J, MacLeod C and Jones M (2000). Early invasive (FIGO stage IA) carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 476 cases. *Int J Gynecol Cancer* 10(1):42-52.
- 81 Morice P, Piovesan P, Rey A, Atallah D, Haie-Meder C, Pautier P, Sideris L, Pomel C, Duveillard P and Castaigne D (2003). Prognostic value of lymphovascular space invasion determined with hematoxylin-eosin staining in early stage cervical carcinoma: results of a multivariate analysis. *Ann Oncol* 14(10):1511-1517.
- 82 Singh N and Arif S (2004). Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer - a review. *Int J Gynecol Cancer*. 14(5):741-750.
- 83 Benedet JL (1997). Cervical cancer staging systems: the endless debate. *Gynecol Oncol* 65(1):6-7.
- 84 Lee SW, Kim YM, Son WS, You HJ, Kim DY, Kim JH, Kim YT and Nam JH (2009). The efficacy of conservative management after conization in patients with stage IA1 microinvasive cervical carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 88(2):209-215.
- 85 Ostor AG and Rome RM (1994). Micro-invasive squamous cell carcinoma of the cervix: a clinico-pathologic study of 200 cases with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 4(4):257-264.

- 86 Robert ME and Fu YS (1990). Squamous cell carcinoma of the uterine cervix--a review with emphasis on prognostic factors and unusual variants. *Semin Diagn Pathol* 7(3):173-189.
- 87 Birner P, Obermair A, Schindl M, Kowalski H, Breitenecker G and Oberhuber G (2001). Selective immunohistochemical staining of blood and lymphatic vessels reveals independent prognostic influence of blood and lymphatic vessel invasion in early-stage cervical cancer. *Clin Cancer Res* 7(1):93-97.
- 88 Alexander-Sefre F, Singh N, Ayhan A, Salveson HB, Wilbanks G and Jacobs IJ (2003). Detection of tumour lymphovascular space invasion using dual cytokeratin and CD31 immunohistochemistry. *J Clin Pathol* 56(10):786-788.
- 89 Urabe A, Matsumoto T, Kimura M, Sonoue H and Kinoshita K (2006). Grading system of lymphatic invasion according to D2-40 immunostaining is useful for the prediction of nodal metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Histopathology* 49(5):493-497.
- 90 Lim CS, Alexander-Sefre F, Allam M, Singh N, Aleong JC, Al-Rawi H and Jacobs IJ (2008). Clinical value of immunohistochemically detected lymphovascular space invasion in early stage cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol* 15(9):2581-2588.
- 91 Sakuragi N, Takeda N, Hareyama H, Fujimoto T, Todo Y, Okamoto K, Takeda M, Wada S, Yamamoto R and Fujimoto S (2000). A Multivariate Analysis of Blood Vessel and Lymph Vessel Invasion as Predictors of Ovarian and Lymph Node Metastases in Patients with Cervical Carcinoma. *Cancer* 88:2578-2583.
- 92 McCluggage WG (2013). Premalignant lesions of the lower female genital tract: cervix, vagina and vulva. *Pathology* 45(3):214-228.
- 93 Nucci MR (2014). Pseudoneoplastic glandular lesions of the uterine cervix: a selective review. *Int J Gynecol Pathol* 33(4):330-338.
- 94 Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC and Members of LAST Project Work Groups (2012). The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol* 32:76-115.
- 95 McCluggage WG (2013). New developments in endocervical glandular lesions. *Histopathology* 62(1):138-160.
- 96 Park JJ, Sun D, Quade BJ, Flynn C, Sheets EE, Yang A, McKeon F and Crum CP (2000). Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia? *Am J Surg Pathol* 24(10):1414-1419.
- 97 Boyle DP and McCluggage WG (2015). Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): report of a case series with associated pathological findings. *Histopathology* 66(5):658-663.

- 98 Mikami Y and McCluggage WG (2013). Endocervical glandular lesions exhibiting gastric differentiation: an emerging spectrum of benign, premalignant, and malignant lesions. *Adv Anat Pathol* 20(4):227-237.
- 99 Narayan K, Fisher R and Bernshaw D (2006). Significance of tumor volume and corpus uteri invasion in cervical cancer patients treated by radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 16:623-630.
- 100 Khanna N, Rauh LA, Lachiewicz MP and Horowitz IR (2016). Margins for Cervical and Vulvar Cancer. *J Surg Oncol* 113:304-309.
- 101 Viswanathan AN, Lee H, Hanson E, Berkowitz RS and Crum CP (2006). Influence of margin status and radiation on recurrence after radical hysterectomy in Stage IB cervical cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 65(5):1501-1507.
- 102 McCann GA, Taeye SK, Boutsicaris CE, Phillips GS, Eisenhauer EL, Fowler JM, O'Malley DM, Copeland LJ, Cohn DE and Salani R (2013). The impact of close surgical margins after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 128(1):44-48.
- 103 Tanquay C, Plante M, Renauld M-C, Roy M and Tetu B (2004). Vaginal radical trachelectomy in the treatment of cervical cancer: the role of frozen section. *Int J Gynecol Pathol* 23:170-175.
- 104 Andikyan V, Khoury-Collado F, Denesopolis J, Park KJ, Hussein YR, Brown CL, Sonoda Y, Chi DS, Barakat RR and Abu-Rustum NR (2014). Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: is less enough? *Int J Gynecol Cancer* 24(1):113-117.
- 105 Tierney KE, Lin PS, Amezcua C, Matsuo K, Ye W, Felix JC and Roman LD (2014). Cervical conization of adenocarcinoma in situ: a predicting model of residual disease. *Am J Obstet Gynecol* 210(4):366.e361-365.
- 106 Lea JS, Shin CH, Sheets EE, Coleman RL, Gehrig PA, Duska LR, Miller DS and Schorge JO (2002). Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 87(1):129-132.
- 107 Wheeler CM, Hunt WC, Joste NE, Key CR, Quint WG and Castle PE (2009). Human papillomavirus genotype distributions: implications for vaccination and cancer screening in the United States. *J Natl Cancer Inst* 101(7):475-487.
- 108 Kalof AN and Cooper K (2006). p16INK4a immunoeexpression: surrogate marker of high-risk HPV and high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Adv Anat Pathol* 13(4):190-194.
- 109 Castrillon DH, Lee KR and Nucci MR (2002). Distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol* 21:4-10.

- 110 Carleton C, Hoang L, Sah S, Kiyokawa T, Karamurzin YS, Talia KL, Park KJ and McCluggage WG (2016). A Detailed Immunohistochemical Analysis of a Large Series of Cervical and Vaginal Gastric-type Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 40(5):636-644.
- 111 Howitt BE, Emori MM, Drapkin R, Gaspar C, Barletta JA, Nucci MR, McCluggage WG, Oliva E and Hirsch MS (2015). GATA3 Is a Sensitive and Specific Marker of Benign and Malignant Mesonephric Lesions in the Lower Female Genital Tract. *Am J Surg Pathol* 39(10):1411-1419.
- 112 Kenny SL, McBride HA, Jamison J and McCluggage WG (2012). Mesonephric adenocarcinomas of the uterine cervix and corpus: HPV-negative neoplasms that are commonly PAX8, CA125, and HMGA2 positive and that may be immunoreactive with TTF1 and hepatocyte nuclear factor 1-beta. *Am J Surg Pathol* 36(6):799-807.
- 113 Uno T, Ito H, Itami J, Yasuda S, Isobe K, Hara R, Sato T, Minoura S, Shigematsu N and Kubo A (2000). Postoperative radiation therapy for stage IB-IIb carcinoma of the cervix with poor prognostic factors. *Anticancer Res* 20(3b):2235-2239.
- 114 Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Jr. and Alberts DS (2000). Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18(8):1606-1613.
- 115 Cheung TH, Lo KW, Yim SF, Yau SH, Yu MM and Yeung WK (2011). Debulking metastatic pelvic nodes before radiotherapy in cervical cancer patients: a long-term follow-up result. *Int J Clin Oncol* 16(5):546-552.
- 116 Yaegashi N, Sato S, Inoue Y, Noda K and Yajima A (1994). Conservative surgical treatment in cervical cancer with 3 to 5 mm stromal invasion in the absence of confluent invasion and lymph-vascular space involvement. *Gynecol Oncol* 54(3):333-337.
- 117 Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C and International Union against Cancer (eds) (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours*, Wiley-Blackwell, Chichester, UK and Hoboken, New Jersey.
- 118 Inoue T and Morita K (1990). The prognostic significance of number of positive nodes in cervical carcinoma stages IB, IIA, and IIB. *Cancer* 65(9):1923-1927.
- 119 Park JW and Bae JW (2016). Prognostic significance of positive lymph node number in early cervical cancer. *Mol Clin Oncol* 4(6):1052-1056.
- 120 Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Khalifa MA, Dube V, Rosen B, Murphy J, Laframboise S and Covens A (2010). Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol* 116(1):28-32.
- 121 van de Lande J, Torrenge B, Raijmakers PG, Hoekstra OS, van Baal MW, Brolmann HA and Verheijen RH (2007). Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 106(3):604-613.

- 122 Steed H, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, De Petrillo D and Covens A (2004). A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 93(3):588-593.
- 123 Juretzka MM, Jensen KC, Longacre TA, Teng NN and Husain A (2004). Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol* 93(1):107-111.
- 124 Colturato LF, Signorini Filho RC, Fernandes RC, Gebrim LH and Oliani AH (2016). Lymph node micrometastases in initial stage cervical cancer and tumoral recurrence. *Int J Gynaecol Obstet* 133(1):69-75.
- 125 Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Zikan M, Zaal A, Sevcik L, Kenter GG, Querleu D, Jach R, Bats AS, Dyduch G, Graf P, Klat J, Lacheta J, Meijer CJ, Mery E, Verheijen R and Zweemer RP (2012). Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 124(3):496-501.
- 126 Lentz SE, Muderspach LI, Felix JC, Ye W, Groshen S and Amezcuca CA (2004). Identification of micrometastases in histologically negative lymph nodes of early-stage cervical cancer patients. *Obstet Gynecol* 103(6):1204-1210.
- 127 Horn LC, Hentschel B, Fischer U, Peter D and Bilek K (2008). Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: Frequency, topographic distribution and prognostic impact. *Gynecol Oncol* 111(2):276-281.
- 128 Song S, Kim JY, Kim YJ, Yoo HJ, Kim SH, Kim SK, Lim MC, Kang S, Seo SS and Park SY (2013). The size of the metastatic lymph node is an independent prognostic factor for the patients with cervical cancer treated by definitive radiotherapy. *Radiotherapy and oncology* 108(1):168-173.
- 129 Fleming ND, Frumovitz M, Schmeler KM, dos Reis R, Munsell MF, Eifel PJ, Soliman PT, Nick AM, Westin SN and Ramirez PT (2015). Significance of lymph node ratio in defining risk category in node-positive early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 136(1):48-53.
- 130 Li C, Liu W and Cheng Y (2016). Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in squamous cell carcinoma of the cervix. *Onco Targets Ther* 9:3791-3797.
- 131 Horn L-C, Hentschel B, Galle D and Bilek K (2008). Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases is of prognostic value in carcinoma of the cervix uteri. *Gynecologic Oncology* 108:63-67.
- 132 Metindir J and Bilir Dilek G (2008). Evaluation of prognostic significance in extracapsular spread of pelvic lymph node metastasis in patients with cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 29(5):476-478.
- 133 FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2014). FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 125(2):97-98.