

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact pronostic de l'indice de masse corporelle chez
les patientes atteintes d'un carcinome épidermoïde
vulvaire**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 18 octobre 2024 à
14 heures

Au Pôle Formation

Par Julie LAFOURCADE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Assesseurs :

Monsieur le Docteur David VANDENDRIESSCHE

Madame le Docteur Émilie RAIMOND

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Yohan KERBAGE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

RESUME	6
INTRODUCTION	7
1. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE LA VULVE	7
2. LIEN ENTRE OBESITE ET CANCER	9
3. CHIRURGIE VULVAIRE ET OBESITE	10
4. OBJECTIFS DE L'ETUDE	11
MATERIELS ET METHODES	12
1. METHODOLOGIE DE L'ETUDE ET DONNEES RECUEILLIES	12
2. ANALYSES STATISTIQUES	14
RESULTATS	15
1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	16
2. RESULTATS PRINCIPAUX ET SECONDAIRES	20
A) SURVIE GLOBALE	20
B) SURVIE SANS RECIDIVE	22
C) TAUX DE RECIDIVE	23
D) ANALYSES AJUSTEES	24
E) ANALYSES SECONDAIRES	24
DISCUSSION	26
1) SURVIE ET RECURRENCE GLOBALE	26
2) CARCINOME VULVAIRE ET SURVIE SELON L'IMC	27
3) CANCER ET INDICE DE MASSE CORPORELLE	28
4) COMPLICATIONS POSTOPERATOIRES ET IMC	30
5) LIMITES ET FORCES DE L'ETUDE	32
CONCLUSION	33
BIBLIOGRAPHIE	34
THESE EN ANGLAIS	37

Résumé

Introduction : Le cancer de la vulve est un cancer gynécologique rare. Le pronostic dépend essentiellement de l'âge et du stade au moment du diagnostic, de la taille tumorale, de la profondeur de l'invasion tumorale, de l'histologie, du grade et du statut ganglionnaire.

L'IMC est un facteur pronostic controversé dans la littérature avec peu d'études concernant le carcinome épidermoïde vulvaire. L'objectif principal de l'étude est d'analyser l'influence de l'IMC sur la survie globale et sur la survie sans récurrence des patientes prises en charge pour un cancer de la vulve. L'objectif secondaire était d'étudier l'influence de l'IMC sur la morbidité chirurgicale.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique française reprenant les patientes traitées pour un carcinome épidermoïde vulvaire entre 2000 et 2021.

Résultats : Parmi les 999 patientes de la base de données, 689 ont pu être analysées. Au total on retrouvait 504 patientes avec un IMC < 30 kg/m² et 185 patientes avec un IMC ≥ 30 kg/m². Le groupe IMC ≥ 30 kg/m² présentait plus de comorbidités, les autres caractéristiques de la population étaient comparables. La survie globale à 5 ans dans notre étude est de 71,3% pour le groupe IMC < 30 kg/m² vs 70,7% pour le groupe IMC ≥ 30 kg/m² (p=0,98). La survie sans récurrence est de 46,5 % dans le groupe IMC < 30 kg/m² contre 53,4 % dans le groupe IMC ≥ à 30 kg/m² (p=0,17). Concernant les complications postopératoires, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour les complications précoces (p=0,099) ou tardives (p=0,13). On observe toutefois davantage d'infections précoces et de lymphocèles tardives dans le groupe IMC ≥ 30 kg/m² mais davantage de lymphocèles précoces dans le groupe IMC < 30 kg/m².

Conclusion : Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la survie globale ou la survie sans récurrence entre les deux groupes. L'IMC ne semble pas augmenter la morbidité précoce et tardive du traitement chirurgical.

Introduction

1. Epidémiologie du cancer de la vulve

Le cancer de la vulve est un cancer gynécologique rare, représentant 4% des cancers gynécologiques. Le principal type histologique est le carcinome épidermoïde (plus de 80%) (1).

Il s'agit d'une pathologie touchant plutôt les femmes ménopausées (2) malgré une augmentation d'incidence chez les patientes plus jeunes, liée à une prévalence en augmentation du papilloma virus humain (HPV) (3).

Les facteurs de risque identifiés de récurrence tumorale dans la littérature sont un âge > 50 ans, l'immunosuppression, une néoplasie vaginale synchrone, des berges de résections non saines, ou encore une association avec un lichen scléreux vulvaire ou une infection HPV (4).

Le pronostic des cancers de la vulve dépend essentiellement de l'âge et du stade au moment du diagnostic, de la taille et de la profondeur de l'invasion tumorale, de l'histologie, du grade et du statut ganglionnaire (5).

Le pronostic à 5 ans, selon la base de données du SEER program, varie de 86% pour une maladie localisée (stade FIGO I/II), à 53% pour un stade II/IVA (régionalement ou localement avancé) et 19% pour les patientes avec une maladie stade IVB. La survie nette (uniquement liée au cancer vulvaire) chez ces patientes diminue avec l'âge : 5 ans après le diagnostic, elle est de 81 % chez les femmes de 50 ans et de 47 % chez celles de 80 ans (5,6).

Le tableau 1 correspond à la dernière classification FIGO 2021 du carcinome vulvaire (2).

Tableau 1. Classification FIGO 2021

Stade	Description
I	Tumeur limitée à la vulve
IA	Taille tumeur $\leq$ 2 cm et invasion stromale $\leq$ 1 mm
IB	Taille tumeur $>$ 2 cm et invasion stromale $>$ 1 mm
II	Extension aux structures périnéales adjacentes atteignant 1/3 proximal (urètre, vagin, anus) quelle que soit la taille et pN0
III	Extension aux structures périnéales adjacentes atteignant 2/3 distal (urètre, vagin, anus) quelle que soit la taille et/ou pN+ inguinal
IIIA	Extension aux structures périnéales adjacentes atteignant 2/3 distal ou N $\leq$ 5 mm
IIIB	Métastase régionale N $>$ 5 mm
IIIC	Tout N avec rupture capsulaire
IV	Lésion de toute taille fixée à l'os pubien, ou ganglion fixé/ulcéré ou métastases à distance
IVA	Atteinte os pubien ou ganglion fixé/ulcéré
IVB	Métastases à distance (incluant N+ pelvien)

2. Lien entre obésité et cancer

L'obésité est une maladie dont la prévalence augmente. En 2022, l'OMS estime que 890 millions de personnes sont obèses dans le monde (7).

L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé en faisant le rapport du poids (en kilogramme) sur la taille au carré (en mètre) d'une personne (kg/m^2).

L'obésité est un facteur de risque de développement d'un cancer. En ce qui concerne les cancers gynécologiques, l'obésité entre en jeu du fait d'altérations hormonales, d'inflammation chronique ainsi que par son impact sur de multiples voies métaboliques ayant un rôle, entre autres, dans la prolifération et l'apoptose cellulaire, la réponse immunitaire, l'angiogenèse ou l'instabilité du génome (8).

S'agissant des carcinomes vulvaires, alors que plusieurs études anciennes n'avaient pas permis d'établir ce lien (9,10), certaines études récentes établissent l'obésité comme un facteur de risque de leur apparition.

Nagel et al, en 2010, ont montré que l'augmentation d'une déviation standard de l'IMC dans leur cohorte augmentait le risque de 36% de cancer vulvaire (11).

Une étude publiée en 2016 démontre un risque relatif de 1,71 (IC 95% [1,44-2,04] ; $p < 0,0001$) de développer un cancer avec un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (12).

Ce lien a également été montré par *Brinton et al*, avec un HR à 2,15 pour le groupe IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ vs IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ (IC 95% [1,3-3,57]) (13).

Sur le plan de la survie et selon une étude récente en Allemagne (AGO-Care1-study), l'obésité est associée à un temps de récurrence plus court pour le carcinome épidermoïde vulvaire, notamment de récurrence locale, sans impact sur la survie globale (14).

D'autres études anciennes n'avaient pas permis d'établir un lien entre l'IMC et la survie globale (15).

Il n'y a pas d'autre étude à ce jour évaluant l'impact de l'IMC ≥ 30 kg/m² sur la survie des patientes avec un cancer de la vulve.

3. Chirurgie vulvaire et obésité

La chirurgie est un traitement de référence dans les cancers de la vulve, du stade FIGO IA au stade III, associé à un geste ganglionnaire à partir du stade IB (16).

L'influence de l'IMC sur les complications postopératoires des cancers vulvaires reste controversée malgré une preuve de son impact sur les complications chirurgicales globales (17–19).

En effet plusieurs études récentes, se posant la question des facteurs de risque de complications postopératoires dans les cancers vulvaires, n'ont pas trouvé d'association entre l'IMC et le risque de complications postopératoires (17–19).

Dans d'autres études, l'IMC a été mis en avant comme un facteur de risque de complications chirurgicales (20).

4. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est de déterminer l'impact de l'IMC sur la survie globale et la survie sans récurrence chez les patientes prises en charge pour un cancer de la vulve.

L'objectif secondaire est d'évaluer l'impact de l'IMC sur les complications postopératoires.

Matériels et méthodes

1. Méthodologie de l'étude et données recueillies

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique française reprenant les données des patientes prises en charge pour un cancer vulvaire entre 2000 et 2021.

Les centres ayant participé sont : l'Hôpital Bichat, l'Hôpital Lariboisière, le CHU de Lille, le CHU de Limoges, l'Hôpital Lyon Sud, l'Hôpital Nord de Marseille, le CHU de Rennes, le CHU de Reims, le CHU de Tenon, le CHU de Tours et le centre hospitalier intercommunal de Créteil.

L'échantillon étudié inclut des patientes ayant présenté un carcinome épidermoïde vulvaire. Tous les autres types histologiques sont exclus.

Notre étude a été validée par un comité d'éthique national sous l'IRB « CEROG 2023-GYN-0603 ».

Les données recueillies comprenaient :

- L'âge
- L'indice de masse corporelle (IMC)
- Les antécédents : tabac, comorbidités (dont cardiovasculaires, immunodépression, VIH, diabète)
- Le score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA)
- Les caractéristiques cliniques de la lésion (localisation, taille, présence d'adénopathie palpable)

- Les dates clés du parcours de la patiente (date de biopsie, date de chirurgie, date de récurrence, date de décès, date des dernières nouvelles)
- L'imagerie préopératoire (type d'imagerie réalisée, suspicion de ganglion positif ou de métastase sur l'une des imageries)
- Les caractéristiques de la chirurgie (type de chirurgie, plastie, ganglion sentinelle, côté du curage, raison du curage inguinal)
- Les caractéristiques histologiques de la lésion
- Le stade FIGO définitif selon la classification FIGO 2017
- Les traitements adjuvants (reprise chirurgicale, chimiothérapie, radiothérapie, radio chimiothérapie, curiethérapie)
- La durée d'hospitalisation
- Les complications postopératoires : caractère immédiat ou tardif (> 2 semaines après l'intervention), nature de la complication, nécessité d'une reprise chirurgicale postopératoire
- Données de suivi (récurrence, décès, évolution de la maladie, apparition d'autres pathologies)

2. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables numériques gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et de déviations standard et les variables numériques non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartile. La normalité des variables numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de deux groupes de patientes ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées) pour les variables qualitatives, à l'aide d'un test t de Student pour les variables numériques gaussiennes, à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les variables numériques non gaussiennes, et à l'aide d'un test du Log-Rank pour les variables de survie globale et sans récurrence à 5 ans. La comparaison de la survie sans récurrence entre deux groupes a également été réalisée à l'aide d'un modèle de Cox afin de tenir compte des variables d'ajustement présélectionnées.

La survie globale et la survie sans récurrence ont été estimées par la méthode de Kaplan- Meier.

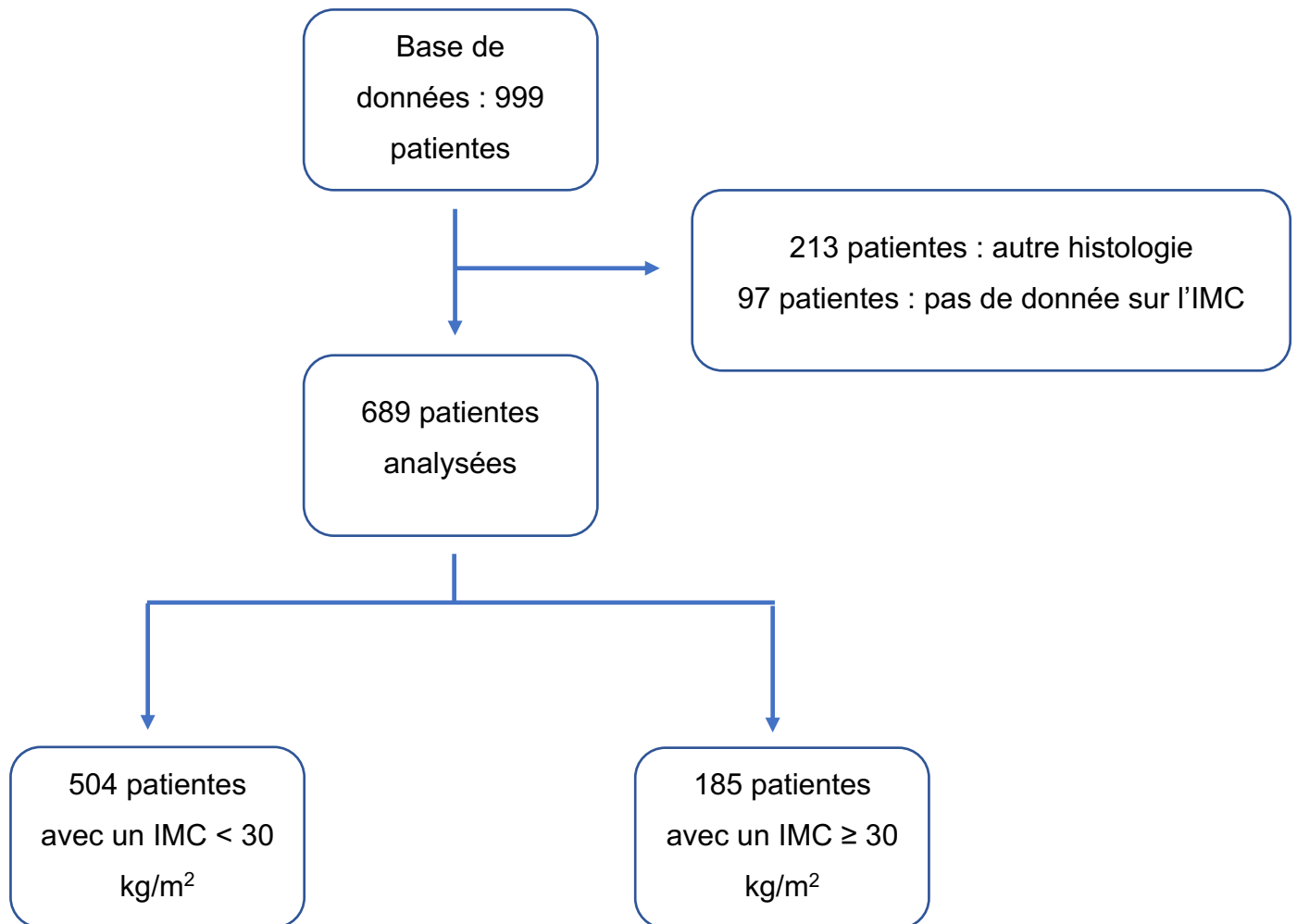
Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

Résultats

Notre base de données contenait 999 patientes prises en charge pour un carcinome épidermoïde vulvaire.

Six cent quatre-vingt-neuf ont été analysées. Deux cent treize patientes ont été exclues en raison d'une histologie autre qu'un carcinome épidermoïde et 97 patientes ont été exclues en l'absence de donnée sur l'IMC.

Figure 1. Diagramme de flux



1. Caractéristiques de la population étudiée

Le *tableau 2* résume les caractéristiques et la comparabilité des groupes pour des éventuels facteurs confondants établis au préalable.

Dans notre étude, 504 patientes avaient un IMC < 30 kg/m² et 185 un IMC ≥ 30 kg/m². Les patientes avec un IMC ≥ 30 kg/m² représentaient 26,9% de l'échantillon.

Nous notons que le groupe IMC ≥ 30 kg/m² présentait plus de comorbidités : 71,6 % pour IMC < 30 kg/m² et 84,9 % pour IMC ≥ 30 kg/m² (p < 0,001).

Il n'y a pas d'autre différence significative entre les deux groupes pour les caractéristiques de population, les données de prise en charge chirurgicale ainsi que pour la prise en charge oncologique postopératoire.

Le *tableau numéro 3* reprend les caractéristiques brutes de la population générale et de chaque groupe, sans comparaison. Il décrit également les délais de prise en charge et de suivi dans notre étude.

Le *tableau numéro 4* décrit la topographie des lésions et la prise en charge chirurgicale dans chaque groupe.

Tableau 2. Comparabilité des groupes

Variables	IMC < 30 kg/m ² n = 504	IMC ≥ 30 kg/m ² n = 185	p value	Données manquantes
Age <i>Moyenne (écart type)</i>	67,9 (15,8)	67,1 (14)	0,55	0
Comorbidités n (%)				0
≥ 1	361 (71,6)	157 (84,9)	< 0,001	
0	143(28,4)	28 (15,1)		
Tabac n (%)				0
Oui	106 (21,3)	28 (15,1)	0,072	
Non	392 (78,7)	157 (84,9)		
OMS n (%)				156
0	155 (39,7)	42 (29,4)	NR	
1	155 (39,7)	77 (53,8)		
2	61 (15,6)	16 (11,2)		
3	15 (3,8)	7 (4,9)		
4	4 (1,0)	1 (0,7)		
FIGO n (%)				43
1	267 (57,9)	96 (53,9)	NR	
2	56 (12,1)	28 (15,7)		
3	120 (26)	48 (26,9)		
4	25 (5,4)	6 (3,3)		
Prise en charge initiale n (%)				
Opérable d'emblée	470 (94,0)	178 (96,7)	0,15	5
Ganglion sentinelle réalisé	175 (35,5)	70 (38,5)	0,48	14
Curage inguinal réalisé	300 (59,5)	122 (67,0)	0,13	14
Soins palliatifs	15 (3,0)	5 (2,7)	9,84	5
Traitements adjuvants n (%)				
Radiothérapie	105 (21,3)	44 (24,6)	0,37	18
Chimiothérapie	24 (4,9)	9 (5,0)	0,94	19
Radio-chimiothérapie	31 (6,3)	13 (7,2)	0,7	19

Tableau 3. Autres caractéristiques de la population

Variables	Population globale n = 689	IMC < 30 kg/m ² n = 504	IMC ≥ 30 kg/m ² n = 185
Centre de prise en charge <i>n (%)</i>			
Bichat	5 (0,7)	4 (0,8)	1 (0,5)
Créteil	274 (39,7)	207 (41,1)	67 (36)
Lariboisière	3 (0,4)	2 (0,4)	1 (0,5)
Lille	89 (12,9)	64 (12,7)	25 (13,5)
Limoges	25 (3,6)	20 (3,9)	5 (2,7)
Lyon	29 (4,2)	23 (4,6)	6 (3,2)
Marseille	22 (3,2)	12 (2,3)	10 (5,4)
Rennes	20 (2,9)	15 (2,9)	5 (2,7)
Reims	33 (4,8)	19 (3,7)	14 (7,6)
Tenon	59 (8,6)	47 (9,3)	12 (6,5)
Tours	130 (18,9)	91 (18,6)	39 (21)
IMC <i>Moyenne (écart type)</i>	26,7 (+/- 6,7)	23,5 (+/- 3,5)	34,8 (+/- 5)
Délai 1er traitement - récurrence <i>Médiane en mois (Q1 ; Q3)</i>	10 (5,5 ; 27)	10 (6 ; 26,5)	11 (5 ; 27,5)
Délai 1er traitement - décès <i>Médiane en mois (Q1 ; Q3)</i>	17 (8,5 ; 50)	19 (8,5 ; 49,5)	13 (8,75 ; 54,5)
Délai 1er traitement - dernières nouvelles <i>Médiane en mois (Q1 ; Q3)</i>	21 (7 ; 50)	19 (6 ; 48)	25 (8 ; 54)

Tableau 4. Caractéristiques de la lésion et de la prise en charge chirurgicale

Caractéristiques	Population globale n = 689	IMC < 30 kg/m ² n = 504	IMC ≥ 30 kg/m ² n = 185
Topographie lésion n (%)			
Bilatérale ou médiane stricte	136 (19,7)	98 (19,4)	38 (20,5)
Gauche	215 (31,2)	168 (33,3)	47 (25,4)
Droite	218 (48,9)	149 (29,6)	69 (37,8)
Contact de la ligne médiane	362 (52,5)	277 (55)	85 (45,9)
Lésions multifocales	121 (17)	86 (17,1)	35 (18,9)
Bartholin	9 (1,3)	6 (1,2)	3 (1,6)
Clitoris	197 (29)	147 (29,2)	50 (27,0)
Grande lèvre	355 (52,4)	253 (50,2)	102 (55,1)
Petite lèvre	360 (53,2)	271 (53,8)	89 (48,1)
Périnée	131 (19,2)	108 (21,4)	23 (12,4)
Urètre	62 (9,1)	47 (9,3)	15 (8,1)
Vagin	93 (13,7)	75 (14,9)	18 (9,7)
Taille lésion			
<i>Médiane en mm (Q1 ; Q3)</i>	30 (15 ; 45)	28 (15 ; 42)	30 (15 ; 45)
Chirurgie n (%)	648 (94)	470 (93,3)	178 (96,2)
Vulvectomie totale radicale	177 (26,3)	128 (25,4)	49 (26,5)
Vulvectomie totale superficielle	18 (2,7)	11 (2,2)	7 (3,8)
Vulvectomie partielle radicale	360 (53,7)	264 (52,4)	96 (51,9)
Vulvectomie partielle superficielle	96 (14,3)	79 (15,7)	17 (9,2)
Vulvectomie antérieure	204 (31,8)	146 (28,9)	57 (30,9)
Vulvectomie postérieure	144 (22,4)	111 (22)	32 (17,3)
Hémi-vulvectomie	191 (27,7)	23 (4,6)	19 (10,3)
Plastie de reconstruction n (%)	115 (16)	82 (16,3)	33 (17,8)
Lambeau VY	53 (7)	38 (7,5)	15 (8,1)
Lambeau vram	2 (0,2)	2 (0,4)	0
Lambeau grand fessier	3 (0,4)	3 (0,6)	0
Autre	57 (8)	11 (2,2)	7 (3,8)
Ganglion sentinelle n (%)	245 (35,5)	175 (34,7)	70 (37,8)
Ganglion sentinelle bilatéral	160 (23,2)	115 (22,6)	45 (24,3)
Ganglion sentinelle unilatéral	85 (12,6)	60 (11,1)	25 (13,5)
Curage inguinal n (%)	422 (61,2)	300 (59,5)	122 (65,9)
Curage bilatéral	303 (43,9)	219 (43,5)	84 (45,4)
Curage unilatéral	114 (16,5)	79 (14,6)	25 (13,5)

2. Résultats principaux et secondaires

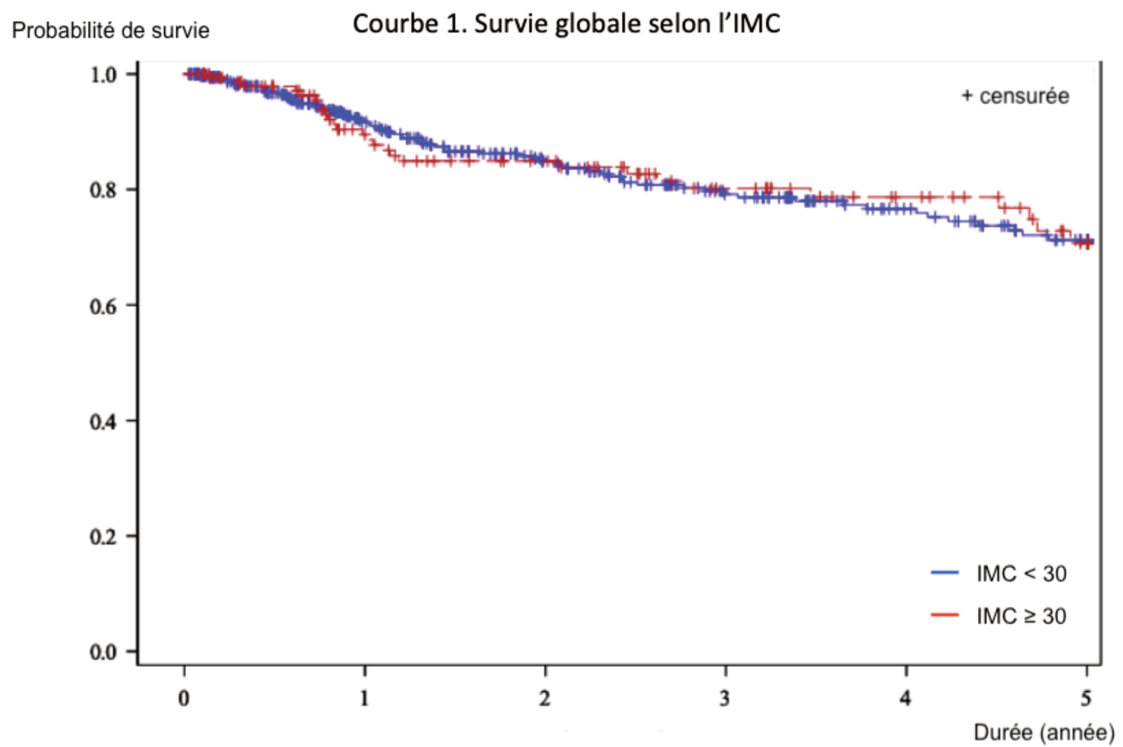
a) Survie globale

Nous avons réalisé une analyse de survie globale comparative entre les deux groupes. Sur toute la population, la survie à 5 ans était de 71,5 %.

Cent vingt-neuf patientes ont été exclues de l'analyse finale pour données manquantes, un délai de décès supérieur à 5 ans ou une date de diagnostic avant 2000. Au total, 560 patientes ont été analysées pour la survie globale avec 96 décès recensés.

Dans le groupe IMC < 30 kg/m², 69 décès étaient comptabilisés, représentant une survie à 71,3 % sur l'effectif restant à 5 ans. Dans le groupe IMC ≥ à 30 kg/m², 27 décès étaient dénombrés avec un pourcentage de survie à 5 ans de 70,7 %.

La comparaison des deux courbes de survie ne permet pas d'établir une différence de survie significative entre les deux groupes (p = 0,98).



Nombre de décès / Nombre à risque

IMC < 30 kg/m ²	0 / 409	28 / 266	46 / 195	58 / 143	62 / 107	69 / 0
IMC ≥ à 30 kg/m ²	0 / 151	13 / 99	18 / 82	22 / 60	23 / 47	27 / 0

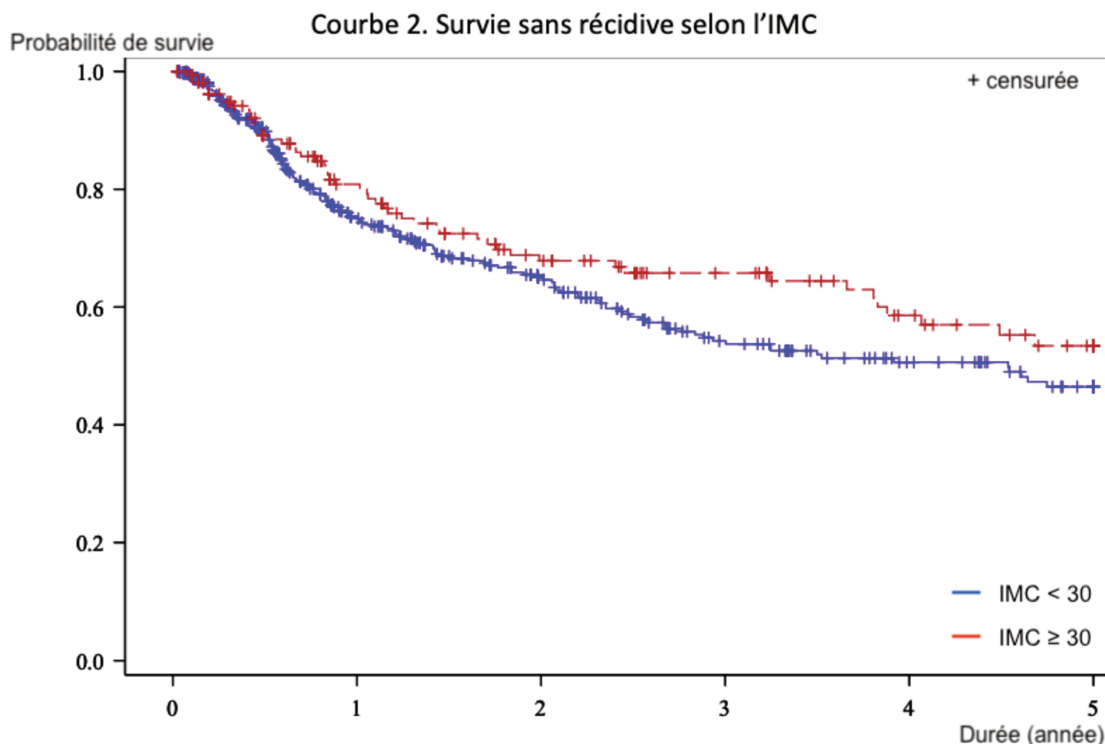
b) Survie sans récurrence

La seconde analyse réalisée était la survie sans récurrence des patientes selon l'IMC. Quarante-vingt-treize patientes ont été exclues de l'analyse devant des données manquantes. Au total 596 patientes ont été analysées pour la survie sans récurrence.

La survie sans récurrence à 5 ans, sur toute la population, est de 48,6 %.

Dans le groupe IMC < 30 kg/m², 148 récurrences ont eu lieu sur les 5 ans avec une survie sans récurrence à 5 ans de 46,5 % contre 53,4 % dans le groupe IMC ≥ à 30 kg/m² (52 récurrences).

La comparaison des courbes de survie sans récurrence ne montre pas de différence significative entre les deux groupes (p = 0,17).



HR = 0,8 IC 95% [0,58 ; 1,09]

Nombre de récurrence / Nombre à risque

IMC < 30 kg/m ²	0 / 433	87 / 226	114 / 153	137 / 100	143 / 71	148 / 0
IMC ≥ à 30 kg/m ²	0 / 163	27 / 99	42 / 71	44 / 54	49 / 38	52 / 0

c) *Taux de récurrence*

Le taux brut de récurrence, sans donnée de temps, pour les 689 patientes de notre étude est de 37,3% (257 patientes). (*Tableau 4*)

Deux cent quatorze comprenaient une récurrence locale (83,3%), 99 une récurrence ganglionnaire (17,2%) et 58 une récurrence à distance (11,2%). Les différents types de récurrence pouvaient être associées.

En ce qui concerne le groupe IMC < 30 kg/m², le taux de récurrence est de 36,9% pour 38,4% dans le groupe IMC ≥ 30 kg/m². Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes (p = 0,72).

Tableau 4. Taux brut de récurrence dans chaque groupe

Variables	IMC < 30 kg/m ² n = 504	IMC ≥ 30 kg/m ² n = 185	p
Récurrence n (%)	186 (36,9)	71 (38,8)	0,72
Dont locale n (% parmi les récurrences)	158 (84,9)	56 (78,8)	0,24

d) Analyses ajustées

Nous nous sommes posé la question de l'influence de plusieurs facteurs de confusion éventuels sur la survie globale et sans récurrence selon l'IMC.

Nous avons donc réalisé une analyse ajustée sur l'âge, le stade FIGO, la réalisation d'une radiothérapie, chimiothérapie ou radio-chimiothérapie adjuvante ainsi que sur les comorbidités.

Nous retrouvons dans ces résultats que, même après ajustement, l'IMC n'a pas d'impact significatif sur la survie globale (HR 1,17 ; IC 95% [0,74 ; 1,87] et $p = 0,50$) ou sur la survie sans récurrence (HR 0,910 ; IC 95% [0,66 ; 1,27] et $p = 0,57$).

e) Analyses secondaires

Concernant les complications postopératoires précoces, sans distinction, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,099$).

Sont retrouvées plus d'infections précoces dans le groupe avec un IMC ≥ 30 kg/m² ($p=0,016$) mais plus de lymphocèles précoces dans le groupe IMC < 30 kg/m² ($p=0,021$).

Nous ne retrouvons pas non plus de différence significative pour les complications tardives en général ($p=0,13$). Seules les lymphocèles tardives, prises individuellement parmi les complications tardives, sont plus fréquentes dans le groupe IMC ≥ 30 kg/m² ($p=0,023$).

Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne les reprises chirurgicales pour complications postopératoires.

A noter qu'il n'y a pas non plus de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la présence de marges chirurgicales in sano.

Tableau 5. Complications post opératoires

Variables	Population globale n = 689	IMC < 30 kg/m ² n = 504	IMC ≥ 30 kg/m ² n = 185	p
Marges chirurgicales saines n (%)	326 (47,3)	238 (49,9)	88 (48,9)	0,82
Complications postopératoires précoces n (%)	385 (55,8)	271 (56,2)	114 (63,3)	0,099
Infection	211 (54,8)	138 (50,9)	73 (62,9)	0,016
Désunion	262 (68,1)	178 (64,5)	84 (73,7)	0,079
Lymphocèle	125 (32,5)	98 (35,4)	27 (23,5)	0,021
Embolique	10 (2,1)	4 (1,4)	6 (5,2)	0,07
Complications postopératoires tardives n (%)	232 (33,7)	160 (33,3)	72 (39,6)	0,13
Infection	78 (33,6)	57 (36,1)	21 (29,6)	0,34
Désunion	66 (28,4)	43 (27,2)	23 (32,4)	0,42
Lymphocèle	130 (56)	82 (51,6)	48 (67,6)	0,023
Embolique	18 (7,8)	9 (5,7)	9 (12,7)	0,069
Reprise chirurgicale pour complications n (%)	91 (13,2)	77 (16,1)	26 (15,0)	0,73

NB : le pourcentage de complication (infection, désunion, lymphocèle, embolique) est calculé parmi les complications postopératoires précoces ou tardives

Discussion

Dans notre étude, nous avons mis en évidence une absence de différence significative concernant la survie globale et la survie sans récurrence entre les groupes $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ et $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$.

En ce qui concerne les complications postopératoires, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes pour les complications précoces ou tardives dans leur globalité.

On observe toutefois d'avantage d'infections précoces et de lymphocèles tardives dans le groupe $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ mais d'avantage de lymphocèles précoces dans le groupe $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$.

1) Survie et récurrence globale

La survie globale à 5 ans retrouvée dans notre étude est de 71,5% à 5 ans contre 62 % dans le registre Français de 1989 à 2018. Il s'agit toutefois dans le registre d'une survie nette, calculée uniquement avec les décès liés au cancer vulvaire et d'une survie toutes causes de décès confondues dans notre étude. Ne disposant pas d'information sur les causes de décès des patientes nous n'avons pu calculer le taux de survie nette (5).

Cette différence de survie peut s'expliquer par l'importante quantité de données censurées et le manque de suivi dans notre étude, ce qui pourrait induire une survie artificiellement augmentée. De plus, l'écart temporel entre la période de collecte des données peut également contribuer à cette différence.

Selon le référentiel de l'AP-HP sur les carcinomes vulvaires, la survie globale à 5 ans est de 86% pour les stades localisés et de 57% pour les stades localement avancés (21).

Le risque global de récurrence est, selon Olawaiye et al (2), entre 30 et 40%. Dans notre étude, on retrouve un taux de récurrence brut concordant, à 37,3%.

2) Carcinome vulvaire et survie selon l'IMC

En ce qui concerne le lien entre l'IMC des patientes et les carcinomes vulvaires, les conclusions de notre étude sont à mettre en perspective avec la littérature sur le sujet.

Dans l'étude de *Brinton et al*, l'obésité est suspectée d'être un facteur de risque d'apparition d'un carcinome de la vulve (13) avec un Hazard ratio pour un IMC ≥ 30 kg/m² vs un IMC < 25 kg/m² à 1,62 (IC 95% [1,1 ; 2,4]). Elle est également considérée comme un facteur de risque d'apparition d'autres cancers comme, entre autres, le cancer du sein et de l'endomètre ou le cancer colorectal.

Toutefois, en ce qui concerne l'association entre la survie et l'IMC dans les carcinomes vulvaires, peu de données sont disponibles.

La seule étude trouvée est l'étude rétrospective Allemande « AGO-CaRE-1 », publiée en 2020 (14).

Réalisée sur 849 patientes traitées pour un carcinome vulvaire entre 1998 et 2008, elle a montré que les patientes avec un IMC $\geq$ à 30 kg/m² avaient un taux de récurrence plus élevé à un an (43,4% vs 28,2%, $p < 0,001$) et notamment de récurrence locale (33,3% vs 18,5%, $p < 0,001$) que le groupe IMC < 30 kg/m². Le temps médian de récurrence était plus de deux fois plus court dans le groupe obésité (IMC $\geq$ 30 kg/m² vs IMC < 30 kg/m² : 43,8 mois (IC 95% [23,3 – 64,3]) vs 102,3 mois (IC 95% [72,6 – 131,9]), $p = 0,001$)

Par ailleurs, aucune différence significative dans la survie globale entre les deux groupes n'était mise en évidence : 114,8 mois (IC 95%) pour le groupe IMC $\geq$ 30 kg/m² vs 116,6 mois (IC 95%) pour le groupe IMC < 30 kg/m² ($p = 0,33$). Le suivi médian dans l'étude était de 19,8 mois.

3) Cancer et indice de masse corporelle

A ce jour, les données de la littérature sont contradictoires concernant l'impact de l'IMC sur le pronostic des cancers.

Une étude reprenant 22 essais cliniques avec 14 différents cancers et combinaisons de traitement aux Etats-Unis ($n = 11\,724$), n'a pas démontré de corrélation significative systématique entre l'IMC et la survie globale des patients. L'étude comprenait des patients avec des stades avancés de cancers de la vessie, prostate, rein, cancer colorectal, cancer du sein, lymphome de Hodgkin, leucémie myéloïde aigue ou cancer du poumon. Une analyse ajustée sur le sexe a, quant à elle, montré qu'un IMC $\geq$ à 25 kg/m² était associé à une meilleure survie chez les hommes (HR = 0,83 $p < 0,003$) dans ces études (22).

En ce qui concerne l'oncogénèse, l'obésité est un facteur de risque par plusieurs mécanismes physiopathologiques comprenant : l'insulino-résistance (ayant un effet anti apoptotique et stimulateur de croissance cellulaire, plus marqué avec la graisse viscérale), l'inflammation chronique ou encore la production hormonale (23,24).

Toutefois, quand on s'intéresse à la survie des patients, l'IMC est un marqueur simple qui ne permet pas de définir une composition corporelle ou un statut nutritionnel impactant eux aussi cette survie.

Dans leur étude, *Martin et al.* se sont posé la question de l'impact de la sarcopénie et de la masse musculaire sur la survie des patients atteints de cancer. En effet, dans leur étude sur 1 473 patients atteints de cancer du poumon ou d'un cancer digestif, les patients obèses ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), sans sarcopénie ou perte de poids $> 8\%$ au cours du suivi, étaient les patients qui présentaient la plus longue survie avec 35,6 mois contre 16,7 mois de survie médiane pour tous les patients ($p < 0,001$).

La sarcopénie et la perte de poids $> 8\%$ étaient associés de manière significative, dans chaque catégorie d'IMC, à une survie plus courte (25).

L'obésité pourrait constituer, chez certains patients, des réserves nutritionnelles par l'excès de graisse et la masse musculaire associés tandis qu'un IMC bas pourrait correspondre à un patient avec moins de masse musculaire (sarcopénie) (26,27). Cet effet est appelé le paradoxe de l'obésité dans la littérature (22,26–30).

La mortalité associée au cancer ne serait pas en lien unique avec l'IMC au diagnostic mais plutôt avec la composition corporelle (dont musculaire), les réserves nutritionnelles et l'évolution du poids pendant la prise en charge (28,31,32).

4) Complications postopératoires et IMC

Sur le plan des complications postopératoires, la littérature est également contradictoire.

Dans l'étude rétrospective Suisse publiée en 2022 par *Rahm C. et al*, il n'était pas retrouvé de corrélation entre l'IMC et le risque de complication postopératoire dans le cancer de la vulve (18).

Gitas G. et al, dans une étude rétrospective entre 2003 et 2018 sur 121 patientes présentant un carcinome vulvaire, n'ont pas mis en évidence de lien entre l'IMC et le risque de complications postopératoires telles que les lymphocèles précoces et tardives ou les désunions de cicatrice (17). Les taux de complications dans leur étude étaient de 18,1% pour les désunions, de 17,7% pour les lymphocèles précoces et de 20,4% pour les lymphoedèmes chroniques.

Au contraire, une étude prospective monocentrique allemande, RISC-Gyn Trial, publiée par *Inci et al*, a mis en évidence que l'IMC > 25 kg/m² était un facteur de risque de complication postopératoire dans les cancers gynécologiques (29,1% pour un IMC > 25 kg/m² vs 24,5% p <0,001). Dans cette étude est également mis en avant le lien possible entre la composition corporelle (taux masse grasse et non grasse) ou encore l'hypoalbuminémie et les complications postopératoires (20). Parmi les 226 patientes, 9 (4,8%) seulement présentaient un carcinome vulvaire ou vaginal.

Dans l'étude publiée par *Cirik et al*, l'IMC ≥ 30 kg/m² est identifié comme un facteur de risque de complication postopératoire (p=0,011) après lymphadénectomie, dans les cancers vulvaires (33).

Nous pouvons nous poser la question d'un biais de déclaration des complications pouvant expliquer le taux d'infections précoces et de lymphocèles tardives plus élevé dans le groupe IMC < 30 kg/m² dans notre étude ainsi que les discordances dans la littérature sur ce sujet.

Toutefois, les taux de complications retrouvés dans notre étude sont globalement comparables avec ceux retrouvés dans la littérature pour le taux de lymphocèle (14 à 48,8% vs 18% dans notre étude sur les 689 patientes) , de lymphoedème (7 et 40% vs 18,9% dans notre étude) et de complications cicatricielles (sans distinction) retrouvé entre 17 et 39% selon les études vs 47,6% (34).

5) Limites et forces de l'étude

La première limite de notre étude est le manque de suivi des patientes avec un suivi médian de 21 mois tandis que l'analyse de la survie est réalisée sur 5 ans, entraînant une quantité importante de données manquantes. Toutefois, le délai médian entre le premier traitement et le décès est de 17 mois dans notre étude.

Nous ne pouvons pas exclure des erreurs de saisie de données lors du recueil, entraînant un possible biais d'information, majoré par le caractère rétrospectif de l'étude. De plus, le fait que notre étude s'étende sur 20 ans ajoute un biais possible lié à l'évolution des pratiques au fil du temps.

En raison de la rareté de cette pathologie, il nous semble pourtant difficile de réaliser une étude prospective à grande échelle.

Une des forces de notre étude est son caractère multicentrique permettant d'obtenir un effectif important de patientes ainsi que de diminuer l'impact d'éventuelles divergences de prise en charge selon les centres.

La littérature sur le sujet étant peu développée, contradictoire ou ancienne, il s'agit d'une étude intéressante avec un effectif important permettant de remettre en question des idées ancrées quant à l'impact de l'IMC sur le devenir des patientes atteintes d'un carcinome épidermoïde vulvaire.

Conclusion

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative dans la survie globale et la survie sans récurrence entre les groupes IMC < 30 kg/m² et IMC ≥ 30 kg/m², chez les patientes atteintes d'un carcinome épidermoïde vulvaire.

L'IMC ne semble pas augmenter la morbidité précoce et tardive du traitement chirurgical. On observe toutefois davantage d'infections précoces et de lymphocèles tardives dans le groupe IMC ≥ 30 kg/m² mais davantage de lymphocèles précoces dans le groupe IMC < 30 kg/m².

Ainsi, dans notre étude, l'IMC n'a pas été identifié comme étant un facteur pronostic ou un facteur de risque de complications postopératoires dans la prise en charge des cancers vulvaires.

Il est à notre sens important d'évaluer exhaustivement l'état nutritionnel des patientes, en association avec la mesure de l'IMC, au début de leur prise en charge pour un carcinome vulvaire ainsi que d'en réaliser le suivi au cours de celle-ci.

Bibliographie

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clinicians*. mai 2021;71(3):209-49.
2. Cancer of the vulva: 2021 update - Olawaiye - 2021 - International Journal of Gynecology & Obstetrics - Wiley Online Library [Internet]. [cité 10 août 2024]. Disponible sur: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13881>
3. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: Changes in localization and age of onset. *Gynecologic Oncology*. juin 2008;109(3):340-5.
4. Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, Natarajan S. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. *Gynecologic Oncology*. janv 2018;148(1):126-31.
5. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Vulve [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-vulve>
6. NCCN [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Treatment by Cancer Type. Disponible sur: https://www.nccn.org/guidelines/category_1
7. 2022 Obésité et surpoids [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
8. Wichmann IA, Cuello MA. Obesity and gynecological cancers: A toxic relationship. *Int J Gynaecol Obstet*. oct 2021;155(Suppl 1):123-34.
9. Parazzini F, La Vecchia C, Garsia S, Negri E, Sideri M, Rognoni MT, et al. Determinants of Invasive Vulvar Cancer Risk: An Italian Case-Control Study. *Gynecologic Oncology*. janv 1993;48(1):50-5.
10. Webb PM. Obesity and Gynecologic Cancer Etiology and Survival. American Society of Clinical Oncology Educational Book [Internet]. 16 mai 2013 [cité 3 déc 2023]; Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.14694/EdBook_AM.2013.33.e222?role=tab
11. Nagel G, Concin H, Bjørge T, Rapp K, Manjer J, Hallmans G, et al. Metabolic syndrome and rare gynecological cancers in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Ann Oncol*. juin 2011;22(6):1339-45.
12. Coffey K, Gaitskell K, Beral V, Canfell K, Green J, Reeves G, et al. Past cervical intraepithelial neoplasia grade 3, obesity, and earlier menopause are associated

- with an increased risk of vulval cancer in postmenopausal women. *Br J Cancer*. 23 août 2016;115(5):599-606.
13. Brinton LA, Thistle JE, Liao LM, Trabert B. Epidemiology of Vulvar Neoplasia in the NIH-AARP Study. *Gynecol Oncol*. mai 2017;145(2):298-304.
 14. Klapdor R, Hillemanns P, Wölber L, Jückstock J, Hilpert F, de Gregorio N, et al. Association between obesity and vulvar cancer recurrence: an analysis of the AGO-CaRE-1 study. *Int J Gynecol Cancer*. juill 2020;30(7):920-6.
 15. Kirschner CV, Yordan EL, Geest KD, Wilbanks GD. Smoking, Obesity, and Survival in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Gynecologic Oncology*. 1 janv 1995;56(1):79-84.
 16. ONCO Hauts de France [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Référentiel régional Cancers gynécologiques - V2023. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/actualite/referentiel-regional-cancers-gynecologiques/>
 17. Gitas G, Proppe L, Baum S, Kruggel M, Rody A, Tsolakidis D, et al. A risk factor analysis of complications after surgery for vulvar cancer. *Arch Gynecol Obstet*. août 2021;304(2):511-9.
 18. Rahm C, Adok C, Dahm-Kähler P, Bohlin KS. Complications and risk factors in vulvar cancer surgery – A population-based study. *European Journal of Surgical Oncology*. juin 2022;48(6):1400-6.
 19. Hinten F, van den Einden LCG, Hendriks JCM, van der Zee AGJ, Bulten J, Massuger LFAG, et al. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer. *Br J Cancer*. oct 2011;105(9):1279-87.
 20. Inci MG, Richter R, Woopen H, Rasch J, Heise K, Anders L, et al. Role of predictive markers for severe postoperative complications in gynecological cancer surgery: a prospective study (RISC-Gyn Trial). *Int J Gynecol Cancer*. déc 2020;30(12):1975-82.
 21. Référentiel Cancer de la vulve - APHP.
 22. Greenlee H, Unger JM, LeBlanc M, Ramsey S, Hershman DL. Association between Body Mass Index and Cancer Survival in a Pooled Analysis of 22 Clinical Trials. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 8 janv 2017;26(1):21-9.
 23. Kölbl H, Bartl T. Obesity in Gynecologic Oncology. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. déc 2020;80(12):1205-11.
 24. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. *Lancet*. 30 août 2014;384(9945):755-65.
 25. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *JCO*. 20 avr 2013;31(12):1539-47.

26. Caan BJ, Kroenke CH. Next Steps in Understanding the Obesity Paradox in Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 8 janv 2017;26(1):12.
27. Shachar SS, Williams GR. The obesity paradox in cancer – moving beyond BMI. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. janv 2017;26(1):13-6.
28. Şahin MEH, Akbaş F, Yardimci AH, Şahin E. The effect of sarcopenia and sarcopenic obesity on survival in gastric cancer. *BMC Cancer*. 28 sept 2023;23(1):911.
29. Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Oreopoulos A, Kovesdy CP, Younessi H, Anker SD, et al. Risk factor paradox in wasting diseases: Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. *juill 2007;10(4):433-42*.
30. Dixon JB, Egger GJ. A narrow view of optimal weight for health generates the obesity paradox¹². *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 mai 2014;99(5):969-70.
31. Fang P, Zhou J, Xiao X, Yang Y, Luan S, Liang Z, et al. The prognostic value of sarcopenia in oesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. févr 2023;14(1):3-16.
32. Villaseñor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, McTiernan A, et al. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv*. déc 2012;6(4):398-406.
33. Cirik DA, Karalok A, Ureyen I, Tasci T, Kalyoncu R, Turkmen O, et al. Early and Late Complications after Inguinofemoral Lymphadenectomy for Vulvar Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 3 août 2015;16(13):5175-9.
34. Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecologic Oncology*. 1 nov 2013;131(2):467-79.

THESE EN ANGLAIS

Prognostic impact of body mass index in patients with vulvar squamous cell carcinoma

Abstract

Introduction: Vulvar cancer is a rare gynaecological cancer. The prognosis of vulvar cancer depends essentially on age and stage at diagnosis, size and depth of tumour invasion, histology, grade and lymph node status.

BMI is a controversial prognostic factor in the literature, with few studies concerning vulvar squamous cell carcinoma. The primary objective of the study was to analyse the influence of BMI on overall survival and recurrence-free survival of patients treated for vulvar cancer. The secondary objective was to study the influence of BMI on surgical morbidity.

Materials and methods: We conducted a French multicenter retrospective study of patients treated for vulvar squamous cell carcinoma between 2000 and 2021.

Results: Of the 999 patients in the database, 689 were analysed. In total, there were 504 patients with a BMI < 30 kg/m² and 185 patients with a BMI ≥ 30 kg/m². The BMI ≥ 30 kg/m² group had more comorbidities, while the other characteristics of the population were comparable. Overall survival at 5 years in our study was 71.3% for the BMI < 30 kg/m² group vs 70.7% for the BMI ≥ 30 kg/m² group (p=0.98). Recurrence-free survival was 46.5% in the BMI < 30 kg/m² group versus 53.4% in the BMI ≥ 30 kg/m² group (p=0.17). Regarding post-operative complications, there was no significant difference between the two groups for early (p=0.099) or late (p=0.13) complications. However, there were more early infections and late lymphoceles in the BMI ≥ 30 kg/m² group, but more early lymphoceles in the BMI < 30 kg/m group.²

Conclusion: We found no significant difference in overall survival or recurrence-free survival between the two groups. BMI does not appear to increase the early and late morbidity of surgical treatment.

Introduction

1. Epidemiology of vulvar cancer

Vulvar cancer is a rare gynaecological malignancy, representing 4% of all gynaecological cancers.(1).

The main histological type is squamous cell carcinoma (over 80%). (1)

This condition is more commonly observed in postmenopausal women (2), although an increasing number of younger patients are also affected, linked to the rising prevalence of Human Papilloma Virus (HPV) (3).

The risk factors identified in the literature for tumour recurrence are age > 50 years, immunosuppression, synchronous vaginal neoplasia, non-healthy resection margins, or association with vulvar lichen sclerosis or HPV infection (4).

The prognosis for vulvar cancer depends essentially on age and stage at diagnosis, size and depth of tumour invasion, histology, grade and lymph node status (5).

The 5-year prognosis, according to the SEER program database, varies from 86% for localised disease (FIGO stage I/II), to 53% for stage II/IVA (regionally or locally advanced) and 19% for patients with stage IVB disease. Net survival (from vulvar cancer alone) in these patients decreases with age: 5 years after diagnosis, it is 81% in women aged 50 and 47% in those aged 80 (5,6).

The table 1 describes the 2021 FIGO classification used in vulvar carcinoma (2).

Table 1. 2021 FIGO classification

Stage	Description
I	Tumor confined to the vulva
IA	Tumor size ≤ 2 cm and stromal invasion ≤ 1 mm
IB	Tumor size > 2 cm or stromal invasion > 1 mm
II	Tumor of any size with extension to lower one-third of the urethra, lower one-third of the vagina, lower one-third of the anus with negative nodes
III	Tumor of any size with extension to upper part of adjacent perineal structures, or with any number of nonfixed, nonulcerated lymph node
IIIA	Tumor of any size with disease extension to upper two-thirds of the urethra, upper two-thirds of the vagina, bladder mucosa, rectal mucosa, or regional lymph node metastases ≤ 5 mm
IIIB	Regional lymph node metastases > 5 mm
IIIC	Regional lymph node metastases with extracapsular spread
IV	Tumor of any size fixed to bone, or fixed, ulcerated lymph node metastases, or distant metastases
IVA	Disease fixed to pelvic bone, or fixed or ulcerated regional lymph node metastases
IVB	Distant metastases

2. Obesity and cancer

Obesity is a disease whose prevalence is increasing worldwide. In 2022, the World Health Organization estimated that 890 million people worldwide were obese (7).

The body mass index (BMI) is calculated as the ratio of a patient's weight (in kilograms) to her height squared (in metres) (kg/m^2).

It is well established that obesity is a risk factor for the development of cancer.

In the context of gynaecological cancers, obesity exerts its influence through several mechanisms, including hormonal alterations, chronic inflammation and the impact on multiple metabolic pathways. These pathways are involved in a range of processes, including cell proliferation and apoptosis, the immune response, angiogenesis and genome instability (8).

In the case of vulvar carcinomas, although several earlier studies had failed to establish this link (9,10), some recent studies have established obesity as a risk factor for their development.

Nagel and al, in 2010, showed that an increase of one standard BMI in their cohort increased the risk of vulvar cancer by 36% (11).

A study published in 2016 shows a relative risk of 1.71 (95%, CI 1.44-2.04; $p < 0.0001$) of developing cancer with a BMI ≥ 30 kg/m² (12).

This link was also shown by *Brinton and al*, with an HR of 2.15 for the BMI ≥ 30 kg/m² vs BMI < 25 kg/m² group (CI 95% [1.3-3.57]) (13).

In terms of survival, according to a recent study in Germany (AGO-Care1-study), obesity is associated with a shorter time of recurrency in vulvar squamous cell carcinoma, particularly local recurrence, with no impact on overall survival (14).

Other earlier studies failed to establish a link between BMI and overall survival (15).

There are no other studies to date evaluating the impact of BMI ≥ 30 kg/m² on the overall survival of patients with vulvar cancer.

3. Surgery and obesity in vulvar cancer

Surgery is the standard treatment for vulvar cancer from stage IA to stage III (FIGO), combined with lymph node surgery after stage IB (16).

The influence of BMI on postoperative complications of vulvar cancer remains controversial despite evidence of its impact on overall surgical complications (17–19).

Several recent studies looking at risk factors for postoperative complications in vulvar cancer have found no association between BMI and the risk of postoperative complications (17–19).

In other studies, BMI has been highlighted as a risk factor for surgical complications (20).

4. Primary objective of the study

The primary objective of our study is to determine the impact of BMI on overall survival and recurrence-free survival in patients treated for vulvar cancer.

The secondary objective was to assess the impact of BMI on postoperative complications.

Materials and methods

1. Study methodology and collected data

This is a French multicenter, retrospective study involving data from patients treated for vulvar cancer between 2000 and 2021.

The following centers took part: Bichat Hospital, Lariboisière Hospital, Lille University Hospital, Limoges University Hospital, Lyon Sud Hospital, Marseille North Hospital, Rennes University Hospital, Reims University Hospital, Tenon University Hospital, Tours University Hospital and Créteil Intercommunal Hospital.

The study sample included patients with vulvar squamous cell carcinoma. All other histological types were excluded.

Our study was validated by a national ethics committee under IRB "CEROG 2023-GYN-0603".

The data collected included:

- Age
- Body mass index (BMI)
- Medical history : smoking, comorbidities (including cardiovascular, immunodepression, HIV, diabetes)
- The American Society of Anesthesiologists (ASA) score
- Clinical characteristics of the lesion (location, size, presence of palpable adenopathy)
- Key dates in the patient's history (date of biopsy, date of surgery, date of recurrence, date of death, date of last news)
- Preoperative imaging (type of imaging performed, suspicion of positive lymph node or metastasis on one of the images)
- The characteristics of the surgery (type of surgery, sentinel lymph node, side of curage, reason for inguinal curage)
- Histological characteristics of the lesion
- The definitive FIGO stage according to the FIGO 2021 classification

- Adjuvant treatments (revision surgery, chemotherapy, radiotherapy, radio-chemotherapy, brachytherapy)
- Length of hospital stay
- Post-operative complications : whether immediate or late (> 2 weeks after the operation), nature of the complication, need for post-operative revision surgery, etc.
- Follow-up data (recurrence, death, disease progression, appearance of other pathologies)

2. Statistical analysis

Categorical variables were described in terms of frequency and percentage. Gaussian numerical variables were described in terms of mean and standard deviation, and non-Gaussian numerical variables in terms of median and interquartile range. The normality of the numerical variables was verified graphically and tested using the Shapiro-Wilk test.

Comparisons of two groups of patients were made using a Chi-squared or Fisher exact test (when the validity conditions of the Chi-squared test were not met) for categorical variables, a Student's t-test for Gaussian numerical variables, a Mann-Whitney U test for non-Gaussian numerical variables, and a Log-Rank test for 5-year overall and recurrence-free survival variables. Comparison of recurrence-free survival between two groups was also performed using a Cox model to account for pre-selected adjustment variables.

Overall survival and recurrence-free survival were estimated using the Kaplan-Meier method.

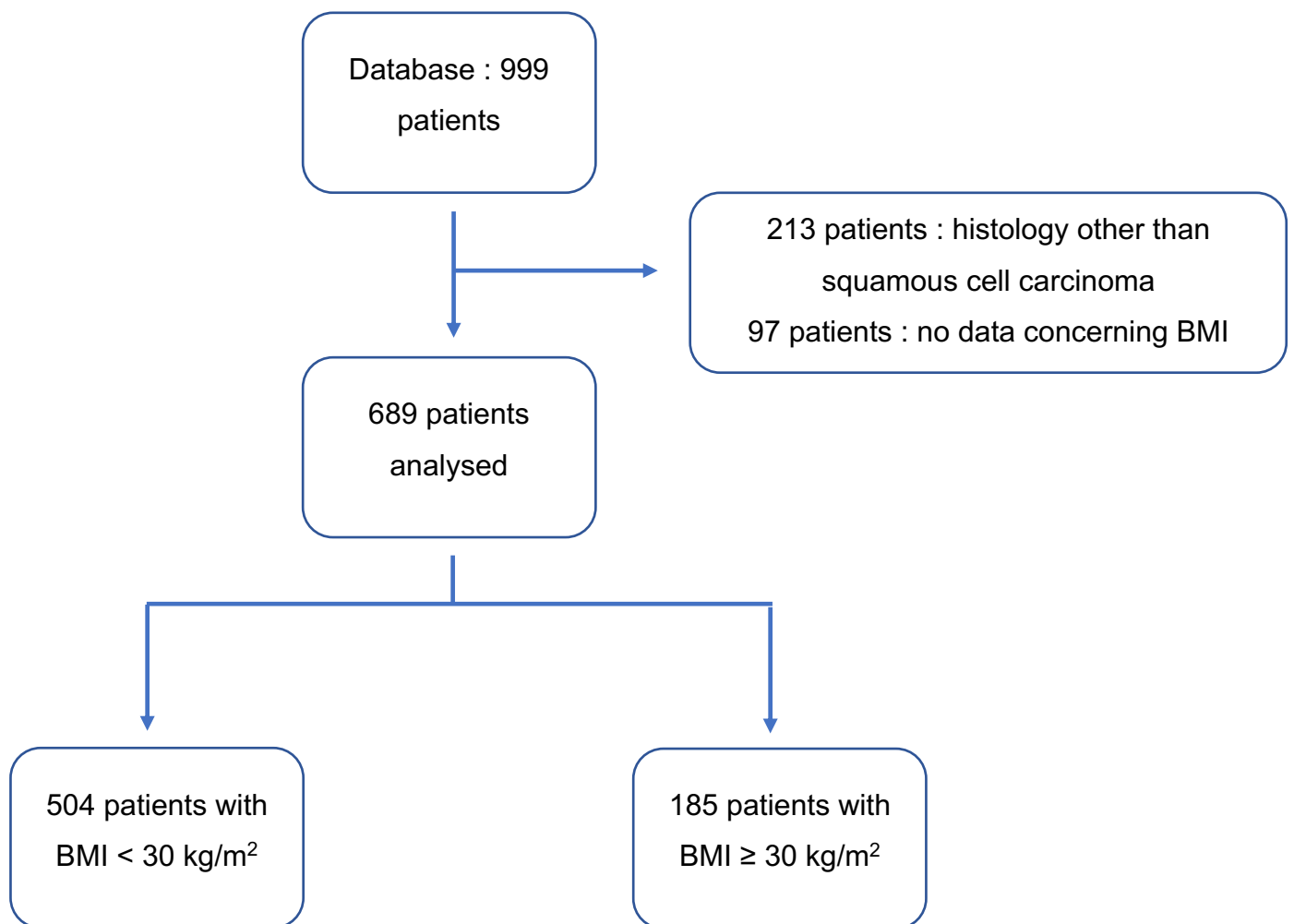
Two-tailed tests were performed with a significance level of 5%. Statistical analyses were performed using SAS software (SAS Institute version 9.4).

Results

Our database contained 999 patients treated for vulvar squamous cell carcinoma.

689 were analysed. 213 patients were excluded due to histology other than squamous cell carcinoma and 97 patients were excluded due to lack of BMI data.

Figure 1. Flow chart



1. Characteristics of the population studied

Table 2 summarises the characteristics and comparability of the groups.

In our study, 504 patients had a BMI < 30 kg/m² and 185 a BMI ≥ 30 kg/m².

We note that the BMI ≥ 30 kg/m² group had more comorbidity : 71.6% for BMI < 30 kg/m² and 84.9% for BMI ≥ 30 kg/m² (p < 0.001).

There were no other significant differences between the two groups in terms of population characteristics, surgical management data or post-operative oncological management.

The *table 3* describes the characteristics of the whole population and both groups, without comparison. It also summarises the timescales of patient care and monitoring.

The *table 4* synthesizes the characteristics of the lesion and the surgical care in both groups and in the population study.

Table 2. Group comparability

Variable	BMI > 30 kg/m ² N = 504	BMI ≥ 30 kg/m ² N = 185	p value	Missing data
Age <i>Mean (standard deviation)</i>	67,9 +/- 15,8	67,1 +/- 14	0,55	0
Comorbidities n (%)				0
≥ 1	361 (71,6)	157 (84,9)	< 0,001	
0	143 (28,4)	28 (15,1)		
Smoking n (%)			0,072	0
yes	106 (21,3)	28 (15,1)		
no	392 (78,7)	157 (84,9)		
WHO performance status n (%)			NR	156
0	155 (39,7)	42 (29,4)		
1	155 (39,7)	77 (53,8)		
2	61 (15,6)	16 (11,2)		
3	15 (3,8)	7 (4,9)		
4	4 (1,0)	1 (0,7)		
FIGO n (%)			NR	43
1	267 (57,9)	96 (53,9)		
2	56 (12,1)	28 (15,7)		
3	120 (26)	48 (26,9)		
4	25 (5,4)	6 (3,3)		
Initial treatment n (%)				
Surgical	470 (94,0)	178 (96,7)	0,15	5
Sentinel lymph node	175 (35,5)	70 (38,5)	0,48	14
Inguinal curage performed	300 (59,5)	122 (67,0)	0,13	14
Palliative care	15 (3,0)	5 (2,7)	9,84	5
Adjuvant treatments n (%)				
Radiotherapy	105 (21,3)	44 (24,6)	0,37	18
Chemotherapy	24 (4,9)	9 (5,0)	0,94	19
Radio-chemotherapy	31 (6,3)	13 (7,2)	0,7	19

Table 3. Characteristics of the population

Variables	Study population n = 689	BMI < 30 kg/m ² n = 504	BMI ≥ 30 kg/m ² n = 185
Care center n (%)			
Bichat	5 (0,7)	4 (0,8)	1 (0,5)
Créteil	274 (39,7)	207 (41,1)	67 (36)
Lariboisière	3 (0,4)	2 (0,4)	1 (0,5)
Lille	89 (12,9)	64 (12,7)	25 (13,5)
Limoges	25 (3,6)	20 (3,9)	5 (2,7)
Lyon	29 (4,2)	23 (4,6)	6 (3,2)
Marseille	22 (3,2)	12 (2,3)	10 (5,4)
Rennes	20 (2,9)	15 (2,9)	5 (2,7)
Reims	33 (4,8)	19 (3,7)	14 (7,6)
Tenon	59 (8,6)	47 (9,3)	12 (6,5)
Tours	130 (18,9)	91 (18,6)	39 (21)
BMI			
Mean (SD)	26,7 (+/- 6,7)	23,5 (+/- 3,5)	34,8 (+/- 5)
Time to first treatment - recurrence			
Median in months (Q1 ; Q3)	10 (5,5 ; 27)	10 (6 ; 26,5)	11 (5 ; 27,5)
Time to first treatment - death			
Median in months (Q1 ; Q3)	17 (8,5 ; 50)	19 (8,5 ; 49,5)	13 (8,75 ; 54,5)
Time first treatment - last news			
Median in months (Q1 ; Q3)	21 (7 ; 50)	19 (6 ; 48)	25 (8 ; 54)

Tableau 4. Characteristics of the primary lesion and the surgical care

Variable	Study population n = 689	BMI < 30 kg/m2 n = 504	BMI ≥ 30 kg/m2 n = 185
Lesion topography n (%)			
Bilateral or strict median	136 (19,7)	98 (19,4)	38 (20,5)
Left	215 (31,2)	168 (33,3)	47 (25,4)
Right	218 (48,9)	149 (29,6)	69 (37,8)
Mid-line contact	362 (52,5)	277 (55)	85 (45,9)
Multifocal lesions	121 (17)	86 (17,1)	35 (18,9)
Bartholin	9 (1,3)	6 (1,2)	3 (1,6)
Clitoris	197 (29)	147 (29,2)	50 (27,0)
Large lip	355 (52,4)	253 (50,2)	102 (55,1)
Small lip	360 (53,2)	271 (53,8)	89 (48,1)
Perineum	131 (19,2)	108 (21,4)	23 (12,4)
Urethra	62 (9,1)	47 (9,3)	15 (8,1)
Vagina	93 (13,7)	75 (14,9)	18 (9,7)
Lesion size			
<i>Median in mm (Q1 ; Q3)</i>	30.0 (15 ; 45)	28 (15 ; 42)	30 (15 ; 45)
Chirurgie n (%)	648 (94)	470 (93,3)	178 (96,2)
Radical total vulvectomy	177 (26,3)	128 (25,4)	49 (26,5)
Total superficial vulvectomy	18 (2,7)	11 (2,2)	7 (3,8)
Radical partial vulvectomy	360 (53,7)	264 (52,4)	96 (51,9)
Partial superficial vulvectomy	96 (14,3)	79 (15,7)	17 (9,2)
Anterior vulvectomy	204 (31,8)	146 (28,9)	57 (30,9)
Posterior vulvectomy	144 (22,4)	111 (22)	32 (17,3)
Hemi-vulvectomy	191 (27,7)	23 (4,6)	19 (10,3)
Reconstruction plasty n (%)	115 (16)	82 (16,3)	33 (17,8)
VY flap	53 (7)	38 (7,5)	15 (8,1)
Vram flap	2 (0,2)	2 (0,4)	0
Gluteus maximus flap	3 (0,4)	3 (0,6)	0
Other	57 (8)	11 (2,2)	7 (3,8)
Sentinel lymph node (%)	245 (35,5)	175 (34,7)	70 (37,8)
Bilateral sentinel node	160 (23,2)	115 (22,6)	45 (24,3)
Unilateral sentinel node	85 (12,6)	60 (11,1)	25 (13,5)
Inguinal curage n (%)	422 (61,2)	300 (59,5)	122 (65,9)
Bilateral curage	303 (43,9)	219 (43,5)	84 (45,4)
Unilateral curage	114 (16,5)	79 (14,6)	25 (13,5)

2. Main and secondary results

a) Overall survival

We first performed a comparative overall survival analysis between the two groups.

The 5-year survival rate for the entire population was 71.5%.

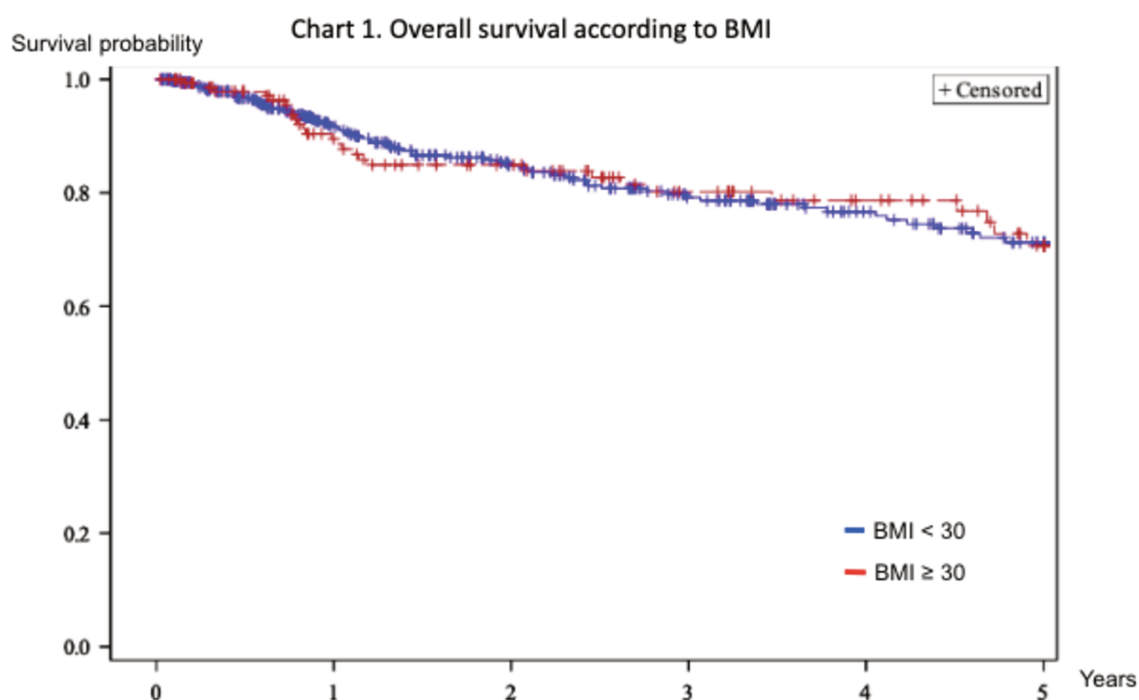
Regarding overall survival, 129 patients were excluded from the final analysis because of missing data, a delay in death of more than 5 years or a date of diagnosis prior to 2000.

A total of 560 patients were analysed for overall survival, with 96 deaths recorded.

In the BMI < 30 kg/m² group, 69 deaths were recorded, representing a survival rate of 71.3% over the remaining 5 years.

In the BMI ≥ 30 kg/m² group, there were 27 deaths, with a 5-year survival rate of 70.7%.

Comparison of the two survival curves did not reveal any significant difference in survival between the two groups (p = 0.98).



Number of death / Number at risk

IMC < 30 kg/m ²	0 / 409	28 / 266	46 / 195	58 / 143	62 / 107	69 / 0
IMC ≥ 30 kg/m ²	0 / 151	13 / 99	18 / 82	22 / 60	23 / 47	27 / 0

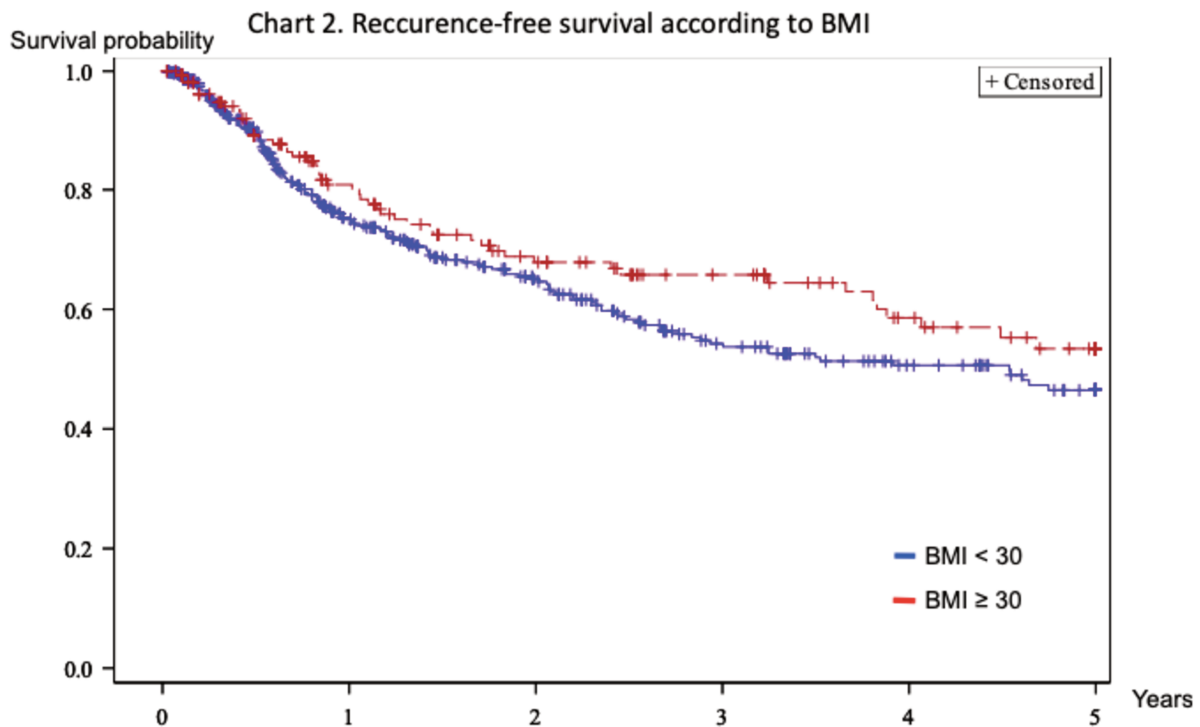
b) *Reccurrence-free survival*

The second analysis was the recurrence-free survival of patients according to BMI. 93 patients were excluded from the analysis due to missing data. A total of 596 patients were analysed.

The 5-year recurrence-free survival rate for the entire population was 48.6%.

In the BMI < 30 kg/m² group, 148 recurrences occurred over the 5 years, with a 5-year recurrence-free survival of 46.5%, compared with 53.4% in the BMI ≥ 30 kg/m² group (52 recurrences).

Comparison of the recurrence-free survival curves showed no significant difference between the two groups (p = 0.17).



HR = 0,8 CI 95% [0,58 ; 1,09]

Number of reccurence / Number at risk

IMC < 30 kg/m ²	0 / 433	87 / 226	114 / 153	137 / 100	143 / 71	148 / 0
IMC ≥ à 30 kg/m ²	0 / 163	27 / 99	42 / 71	44 / 54	49 / 38	52 / 0

c) *Reccurence rate*

The recurrence rate calculated, without time data, for the 689 patients in our study was 37.3% (257 patients). (*Table 5*)

214 had a local recurrence (83.3%), 99 a lymph node recurrence (17.2%) and 58 a distant recurrence (11.2%). The different types of recurrence could be associated.

For the BMI < 30 kg/m² group, the recurrence rate was 36.9%, whereas for the BMI ≥ 30 kg/m² group, it was 38.4%. There was no significant difference between the two groups (p=0.72).

Table 5. Reccurence rate

Variables	BMI < 30 kg/m ² n = 504	BMI ≥ 30 kg/m ² n = 185	p
Recurrence n (%)	186 (36,9)	71 (38,8)	0,72
Local reccurence n (% of recurrence)	158 (84,9)	56 (78,8)	0,24

d) *Adjusted analyses*

We investigated the influence of several potential confounding factors on overall and recurrence-free survival according to BMI.

We performed an analysis adjusted for age, FIGO stage, adjuvant radiotherapy, chemotherapy or radio-chemotherapy, and comorbidities.

These results show that even after adjustment, BMI has no significant impact on overall survival (p=0.50, HR [95% CI] 1.17 [0.74; 1.87]) or recurrence-free survival (p=0.5, HR [95% CI] 0.910 [0.66; 1.27]).

e) *Secondary analyses*

Regarding early postoperative complications, without distinction, there was no significant difference between the two groups ($p=0.099$).

More early infections were found in the BMI ≥ 30 kg/m² group ($p=0.016$), while more early lymphoceles were found in the BMI < 30 kg/m² group ($p=0.021$).

The analysis did not reveal any significant differences in the incidence of late complications in general ($p=0.13$). However, the occurrence of late lymphoceles, taken individually, was found to be more frequent in the BMI ≥ 30 kg/m² group ($p=0.023$).

There was no significant difference in terms of repeat surgery for postoperative complications.

Furthermore, no significant difference was observed between the two groups regarding the presence of in sano surgical margins.

Table 6. Postoperative outcomes

	Study population n = 689	BMI < 30 kg/m ² n = 504	BMI ≥ 30 kg/m ² n = 185	p
<i>In sano</i> surgical margins n (%)	326 (47,3)	238 (49,9)	88 (48,9)	0,82
Early postoperative complications n (%)	385 (55,8)	271 (56,2)	114 (63,3)	0,099
Infection	211 (54,8)	138 (50,9)	73 (62,9)	0,016
Scar disunion	262 (68,1)	178 (64,5)	84 (73,7)	0,079
Lymphocele	125 (32,5)	98 (35,4)	27 (23,5)	0,021
Embolic	10 (2,1)	4 (1,4)	6 (5,2)	0,07
Late postoperative complications n (%)	232 (33,7)	160 (33,3)	72 (39,6)	0,13
Infection	78 (33,6)	57 (36,1)	21 (29,6)	0,34
Scar disunion	66 (28,4)	43 (27,2)	23 (32,4)	0,42
Lymphocele	130 (56)	82 (51,6)	48 (67,6)	0,023
Embolic	18 (7,8)	9 (5,7)	9 (12,7)	0,069
Surgical revision for complications n (%)	91 (13,2)	77 (16,1)	26 (15,0)	0,73

NB: the percentage of complications (infection, disunion, lymphocele, embolism) is calculated, in this table, among early and late postoperative complications.

Discussion

In our study, we found no significant difference in overall survival and recurrence-free survival between the BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ and BMI $< 30\text{ kg/m}^2$ groups.

There was no significant difference between the two groups for either early or late complications. However, there were more early infections and late lymphoceles in the BMI $\geq 30\text{ kg/m}^2$ group, but more early lymphoceles in the BMI $< 30\text{ kg/m}^2$.

1. Survival and overall recurrence

Overall 5-year survival in our study was 71.5% compared with 62% in the French registry from 1989 to 2018. However, in the registry this is a net survival, calculated only with deaths related to vulvar cancer, and in our study it is a survival for all causes of death combined. In the absence of information on the causes of death of patients, we were unable to calculate the net survival rate (5).

This difference in survival may be explained by the large amount of censored data and the lack of follow-up in our study, which could lead to an artificially increased survival. Furthermore, the temporal discrepancy between the data collection period may also be a contributing factor to this difference.

According to the APHP guidelines on vulvar carcinomas, overall survival at 5 years is 86% for localised stages and 57% for locally advanced stages (21).

According to Olawaiye and al between 30 and 40%. In our study, the crude recurrence rate was 37.3% (2).

2. Vulvar carcinoma and survival according to BMI

Concerning to the link between patient BMI and vulvar carcinomas, the findings of our study should be seen in the context of the literature on the subject.

In the study by *Brinton and al*, obesity is suspected of being a risk factor for the development of carcinoma of the vulva (13) with a hazard ratio for a BMI ≥ 30 kg/m² vs a BMI < 25 kg/m² of 1.62 (95% CI [1.1; 2.4]). It is also considered to be a risk factor for the development of other cancers, including breast, endometrial and colorectal cancer.

However, little data is available on the association between survival and BMI in vulvar carcinoma.

The only study found is the German retrospective study "AGO-CaRE-1", published in 2020 (14).

Carried out on 849 patients treated for vulvar carcinoma between 1998 and 2008, it showed that patients with a BMI ≥ 30 kg/m² had a higher rate of recurrence at one year (43.4% vs 28.2%, $p < 0.001$) and in particular of local recurrence (33.3% vs 18.5%, $p < 0.001$) than the BMI < 30 kg/m² group. The median time to recurrence was more than twice as short in the obesity group (BMI ≥ 30 kg/m² vs BMI < 30 kg/m²: 43.8 months (95% CI 23.3 to 64.3) vs 102.3 months (95% CI 72.6 to 131.9), $p=0.001$).

There was no significant difference in overall survival between the two groups : 114.8 months (95% CI) for the BMI ≥ 30 kg/m² group vs 116.6 months (95% CI) for the BMI < 30 kg/m² group ($p=0.33$). The median follow-up in the study was 19.8 months.

3. Cancer and body mass index

To date, the data in the literature is contradictory concerning the impact of BMI on cancer prognosis.

A study of 22 clinical trials with 14 different cancers and treatment combinations in the United States ($n = 11,724$), showed no significant systematic correlation between BMI and patients' overall survival. The types of cancer studied included patients with advanced stages of bladder, prostate, kidney, colorectal, breast, Hodgkin's lymphoma, acute myeloid leukaemia or lung cancer. An analysis adjusted for sex showed that a BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ was associated with better survival in men (HR = 0.83 $p < 0.003$) in these studies (22).

As far as oncogenesis is concerned, obesity is a risk factor through several pathophysiological mechanisms, including insulin resistance (which has an anti-apoptotic and cell growth stimulating effect, more marked with visceral fat), chronic inflammation and hormone production (23,24).

However, when it comes to patient survival, BMI is a simple marker that cannot be used to define body composition or nutritional status, which also have an impact on survival.

In their study, *Martin and al.* raised the question of the impact of sarcopenia and muscle mass on the survival of cancer patients. In their study of 1,473 patients with lung cancer or digestive cancer, obese patients (BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), without sarcopenia or weight loss $> 8\%$ during follow-up, had the longest survival with 35.6 months compared with a median survival of 16.7 months for all patients ($p < 0.001$).

Sarcopenia and weight loss $> 8\%$ were significantly associated, in each BMI category, with shorter survival (25).

In some patients, obesity could represent nutritional reserves due to excess fat and associated muscle mass, while a low BMI could correspond to a patient with less muscle mass (sarcopenia). This effect is called the “obesity paradox” in the literature (22,26–30).

Cancer-related mortality may not be only linked to BMI at diagnosis, but rather to body composition (including muscle composition), nutritional reserves and changes in weight during treatment (28,31,32)

4. Postoperative complications and body mass index

In terms of post-operative complications, the literature is also contradictory.

In the Swiss retrospective study published in 2022 by *Rahm C. and al*, no correlation was found between BMI and the risk of postoperative complications in vulvar cancer (18).

Gitas G. and al, in a retrospective study of 121 patients between 2003 and 2018, found no link between the risk of postoperative complications such as early and late lymphoceles or scar disunions (17). Complication rates in their study were 18.1% for disunions, 17.7% for early lymphoceles and 20.4% for chronic lymphedema.

In contrast, a prospective single-center German study, RISC-Gyn Trial, published by *Inci and al* showed that a BMI > 25 kg/m² was a risk factor for postoperative complications in gynaecological cancers (29.1% for a BMI > kg/m² vs 24.5% p <0.001). This study also highlighted the possible link between body composition (fat and non-fat mass ratios) and hypoalbuminemia and postoperative complications (20). Of the 226 patients, 9 (4.8%) had vulvar or vaginal carcinoma.

In the study published by *Cirik and al*, BMI ≥ 30 kg/m² was identified as a risk factor for postoperative complications (p = 0.011) after lymphadenectomy in vulvar cancers (33).

We may wonder whether there is a reporting bias which could explain the higher rate of early infections and late lymphoceles in the BMI < 30 kg/m² group in our study, as well as the discrepancies in the literature on this subject.

However, the complication rates found in our study are generally comparable with those found in the literature for the rate of lymphocele (14 to 48.8% vs. 18% in our study, calculated on 689 patients), lymphedema (7 and 40% vs. 18.9% in our study) and scar complications (without distinction) found between 17 and 39% vs. 47.6% in our study (34).

5. Limitations and strengths of the study

The first limitation of our study is the lack of patient follow-up, with a median follow-up of 21 months, while the survival analysis was carried out over 5 years, resulting in a large amount of missing data. The median time from first treatment to death in our study was 17 months.

We cannot rule out data entry errors during collection, leading to a possible bias in information, compounded by the retrospective nature of the study. Furthermore, the fact that our study spans 20 years adds a possible bias linked to changes in practices over time.

Due to the rarity of this condition, it would be difficult to carry out a large-scale prospective study.

One of the strengths of our study is its multicenter nature, which means that we can obtain a large number of patients and reduce the impact of any differences in management between centers.

As the literature on the subject is underdeveloped, contradictory or outdated, this is an interesting study with a large sample size that challenges long-held ideas about the impact of BMI on the outcome of patients with vulvar squamous cell carcinoma.

Conclusion

We found no significant difference in overall survival and recurrence-free survival, between the BMI < 30 kg/m² and BMI ≥ 30 kg/m² groups in patients with vulvar carcinoma.

Body mass index does not appear to increase the early and late morbidity of surgical treatment. However, there were more early infections and late lymphoceles in the BMI ≥ 30 kg/m² group, but more early lymphoceles in the BMI < 30 kg/m² group.

Thus, in our study, BMI was not identified as a prognostic factor or a risk factor for post-operative complications in the management of vulvar cancers.

In our view, it is important to assess patients' nutritional status, in association with BMI measurement, at the start of their treatment for vulvar carcinoma, and to follow them up during the course of their treatment.

Bibliography

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clinicians*. mai 2021;71(3):209-49.
2. Cancer of the vulva: 2021 update - Olawaiye - 2021 - International Journal of Gynecology & Obstetrics - Wiley Online Library [Internet]. [cité 10 août 2024]. Disponible sur: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13881>
3. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: Changes in localization and age of onset. *Gynecologic Oncology*. juin 2008;109(3):340-5.
4. Satmary W, Holschneider CH, Brunette LL, Natarajan S. Vulvar intraepithelial neoplasia: Risk factors for recurrence. *Gynecologic Oncology*. janv 2018;148(1):126-31.
5. SPF. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Vulve [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-vulve>
6. NCCN [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Treatment by Cancer Type. Disponible sur: https://www.nccn.org/guidelines/category_1
7. 2022 Obésité et surpoids [Internet]. [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
8. Wichmann IA, Cuello MA. Obesity and gynecological cancers: A toxic relationship. *Int J Gynaecol Obstet*. oct 2021;155(Suppl 1):123-34.
9. Parazzini F, La Vecchia C, Garsia S, Negri E, Sideri M, Rognoni MT, et al. Determinants of Invasive Vulvar Cancer Risk: An Italian Case-Control Study. *Gynecologic Oncology*. janv 1993;48(1):50-5.
10. Webb PM. Obesity and Gynecologic Cancer Etiology and Survival. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* [Internet]. 16 mai 2013 [cité 3 déc 2023]; Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/pdf/10.14694/EdBook_AM.2013.33.e222?role=tab
11. Nagel G, Concin H, Bjørge T, Rapp K, Manjer J, Hallmans G, et al. Metabolic syndrome and rare gynecological cancers in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Ann Oncol*. juin 2011;22(6):1339-45.
12. Coffey K, Gaitskell K, Beral V, Canfell K, Green J, Reeves G, et al. Past cervical intraepithelial neoplasia grade 3, obesity, and earlier menopause are associated with an increased risk of vulval cancer in postmenopausal women. *Br J Cancer*. 23 août 2016;115(5):599-606.

13. Brinton LA, Thistle JE, Liao LM, Trabert B. Epidemiology of Vulvar Neoplasia in the NIH-AARP Study. *Gynecol Oncol.* mai 2017;145(2):298-304.
14. Klapdor R, Hillemanns P, Wölber L, Jückstock J, Hilpert F, de Gregorio N, et al. Association between obesity and vulvar cancer recurrence: an analysis of the AGO-CaRE-1 study. *Int J Gynecol Cancer.* juill 2020;30(7):920-6.
15. Kirschner CV, Yordan EL, Geest KD, Wilbanks GD. Smoking, Obesity, and Survival in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Gynecologic Oncology.* 1 janv 1995;56(1):79-84.
16. ONCO Hauts de France [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Référentiel régional Cancers gynécologiques - V2023. Disponible sur: <https://www.onco-hdf.fr/actualite/referentiel-regional-cancers-gynecologiques/>
17. Gitas G, Proppe L, Baum S, Kruggel M, Rody A, Tsolakidis D, et al. A risk factor analysis of complications after surgery for vulvar cancer. *Arch Gynecol Obstet.* août 2021;304(2):511-9.
18. Rahm C, Adok C, Dahm-Kähler P, Bohlin KS. Complications and risk factors in vulvar cancer surgery – A population-based study. *European Journal of Surgical Oncology.* juin 2022;48(6):1400-6.
19. Hinten F, van den Einden LCG, Hendriks JCM, van der Zee AGJ, Bulten J, Massuger LFAG, et al. Risk factors for short- and long-term complications after groin surgery in vulvar cancer. *Br J Cancer.* oct 2011;105(9):1279-87.
20. Inci MG, Richter R, Woopen H, Rasch J, Heise K, Anders L, et al. Role of predictive markers for severe postoperative complications in gynecological cancer surgery: a prospective study (RISC-Gyn Trial). *Int J Gynecol Cancer.* déc 2020;30(12):1975-82.
21. Référentiel Cancer de la vulve - APHP.
22. Greenlee H, Unger JM, LeBlanc M, Ramsey S, Hershman DL. Association between Body Mass Index and Cancer Survival in a Pooled Analysis of 22 Clinical Trials. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 8 janv 2017;26(1):21-9.
23. Kölbl H, Bartl T. Obesity in Gynecologic Oncology. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* déc 2020;80(12):1205-11.
24. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. *Lancet.* 30 août 2014;384(9945):755-65.
25. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index. *JCO.* 20 avr 2013;31(12):1539-47.
26. Caan BJ, Kroenke CH. Next Steps in Understanding the Obesity Paradox in Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 8 janv 2017;26(1):12.

27. Shachar SS, Williams GR. The obesity paradox in cancer – moving beyond BMI. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* janv 2017;26(1):13-6.
28. Şahin MEH, Akbaş F, Yardimci AH, Şahin E. The effect of sarcopenia and sarcopenic obesity on survival in gastric cancer. *BMC Cancer.* 28 sept 2023;23(1):911.
29. Kalantar-Zadeh K, Horwich TB, Oreopoulos A, Kovesdy CP, Younessi H, Anker SD, et al. Risk factor paradox in wasting diseases: Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. *juill 2007;10(4):433-42.*
30. Dixon JB, Egger GJ. A narrow view of optimal weight for health generates the obesity paradox¹². *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1 mai 2014;99(5):969-70.
31. Fang P, Zhou J, Xiao X, Yang Y, Luan S, Liang Z, et al. The prognostic value of sarcopenia in oesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* févr 2023;14(1):3-16.
32. Villaseñor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, McTiernan A, et al. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *J Cancer Surviv.* déc 2012;6(4):398-406.
33. Cirik DA, Karalok A, Ureyen I, Tasci T, Kalyoncu R, Turkmen O, et al. Early and Late Complications after Inguinofemoral Lymphadenectomy for Vulvar Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 3 août 2015;16(13):5175-9.
34. Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecologic Oncology.* 1 nov 2013;131(2):467-79.

AUTEURE : LAFOURCADE Julie

Date de soutenance : 18 octobre 2024

Titre de la thèse : Impact pronostic de l'indice de masse corporelle chez les patientes atteintes d'un carcinome épidermoïde vulvaire

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Gynécologie-Obstétrique

DES + FST/option : Gynécologie-Obstétrique

Mots-clés : IMC ; Carcinome vulvaire ; Vulve ; Survie ; Pronostic

Résumé :

Introduction : Le pronostic des cancers de la vulve dépend essentiellement de l'âge et du stade au moment du diagnostic, de la taille tumorale, de la profondeur de l'invasion tumorale, de l'histologie, du grade et du statut ganglionnaire. L'IMC est un facteur pronostic controversé dans la littérature, avec peu d'études concernant le carcinome épidermoïde vulvaire.

L'objectif principal de l'étude est d'analyser l'influence de l'IMC sur la survie globale et sur la survie sans récurrence des patientes prises en charge pour un cancer de la vulve. Les objectifs secondaires étaient d'étudier l'influence de l'IMC sur la morbidité chirurgicale.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique française reprenant les patientes traitées pour un carcinome épidermoïde vulvaire entre 2000 et 2021.

Résultats : Parmi les 999 patientes de la base de données, 689 ont pu être analysées. Au total on retrouvait 504 patientes avec un IMC < 30 kg/m² et 185 patientes avec un IMC ≥ 30 kg/m². Le groupe IMC ≥ 30 kg/m² présentait plus de comorbidités, les autres caractéristiques de la population étaient comparables. La survie globale à 5 ans dans notre étude est de 71,3% pour le groupe IMC < 30 kg/m² vs 70,7% pour le groupe IMC ≥ 30 kg/m² (p=0,98). La survie sans récurrence est de 46,5 % dans le groupe IMC < 30 kg/m² contre 53,4 % dans le groupe IMC ≥ 30 kg/m² (p=0,17). Concernant les complications postopératoires, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour les complications précoces (p=0,099) ou tardives (p=0,13). On observe toutefois davantage d'infections précoces et de lymphocèles tardives dans le groupe IMC ≥ 30 kg/m² mais davantage de lymphocèles précoces dans le groupe IMC < 30 kg/m².

Conclusion : Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la survie globale ou la survie sans récurrence entre les deux groupes. L'IMC ne semble pas augmenter la morbidité précoce et tardive du traitement chirurgical.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Assesseurs :

Monsieur le Docteur David VANDENDRIESSCHE

Madame la Docteure Émilie RAIMOND

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Yohan KERBAGE