

Le ganglion sentinelle pelvien

Sentinel pelvic lymph node

Fabrice Lécuru^{1, 2, 3}, Anne-Sophie Bats^{1, 2, 3}, Patrice Mathevet⁴, Denis Querleu⁵, Eric Leblanc⁶, Philippe Morice⁷, Emile Daraï⁸, Henri Marret⁹, Cyrille Collin¹⁰, Gilles Chatellier^{11, 2}

1. Service de chirurgie gynécologique et cancérologique, hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris. - 2. Faculté de Médecine, Université Paris-Descartes, Paris. - 3. INSERM UMR-S 747, Université Paris-Descartes, Paris. - 4. Hôpital Edouard-Herriot, Lyon. - 5. Institut Claudius Regaud, Toulouse. - 6. Centre Oscar Lambret, Lille. - 7. Institut Gustave Roussy, Villejuif. - 8. Hôpital de Tenon, Paris. - 9. CHRU de Tours, Tours. - 10. Pôle IMER - Information Médicale Evaluation Recherche, Lyon. - 11. Unité d'Evaluation et de Recherche Clinique, hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

Mots clés

- ◆ Cancer du col
- ◆ ganglion sentinelle
- ◆ micro-métastase

Résumé

Introduction : La biopsie du ganglion sentinelle est maintenant utilisée en routine dans le traitement des tumeurs solides comme le mélanome ou le cancer du sein. Cette technique peut éviter une dissection complète et ses complications avec un taux acceptable de faux négatifs. Le cancer du col est un bon candidat pour cette technique.

Patientes et méthodes : Une étude multicentrique a été réalisée entre janvier 2005 et juin 2007. Les objectifs étaient de vérifier la faisabilité de la technique dans cette indication, de mesurer le taux de détection, de répertorier les territoires lymphatiques identifiés par la technique et enfin d'en mesurer la valeur prédictive négative. Les critères d'inclusion étaient les cancers épidermoïdes ou glandulaires du col, de stade Ia1 avec emboles à Ib1, chez des patientes majeures. Les critères de non inclusion étaient les autres types histologiques et la grossesse. Les ganglions sentinelles étaient détectés grâce à une technique combinée associant une injection de technétium la veille et de bleu patenté en per-opératoire. Une fois les ganglions sentinelles prélevés, un curage complémentaire pelvien et/ou para-aortique était effectué.

Résultats : Sur 145 patientes incluses, 18 ont été exclues pour des déviations majeures au protocole, laissant 127 patientes pour l'analyse. Le taux de détection (au moins un ganglion sentinelle identifié) était de 96,1% par patiente (95% CI : 91,1 à 98,7%) avec la technique combinée. Le nombre médian de ganglions sentinelles était de 3 par patiente et de 1 par côté. Ces ganglions étaient dans le territoire ilio-obturateur dans 83,5% des cas, dans l'aire iliaque commune dans 8,5%, l'aire pré-sacrée et para-aortique dans 5,1% et dans le paramètre dans 2,7% des cas. Sept patientes présentaient des métastases (6 macro et une micrométastase). Une autre patiente avait plusieurs ganglions métastatiques sans ganglion sentinelle prélevé. Aucun faux négatif n'a été enregistré.

Conclusion : La technique du ganglion sentinelle permet de détecter des ganglions dans des territoires anormaux dans 16,3% des cas, avec un taux très faible de faux négatifs. Cette approche permet d'améliorer la prise en charge des patientes avec un cancer précoce du col utérin.

Keywords

- ◆ Cervical cancer
- ◆ sentinel node
- ◆ micro-metastasis

Abstract

Background: Sentinel lymph node (SLN) biopsy is now part of management of small solid tumors such as cutaneous melanoma or breast cancer. This approach avoids dissection of regional lymph nodes and its complications with an acceptable false-negative rate. It could be applied to cervical cancer which is the most common gynecologic cancer in the world.

Patients and methods: A multicenter prospective study has been carried out between January 2005 and June 2007. The primary objective was to assess the negative predictive value (NPV) of sentinel node biopsy in early-stage cervical cancer. Secondary objectives were to report the anatomical distribution of SLN, and the micrometastases rate in SLN. Inclusion criteria were : 1) clinical FIGO stage IA/IB1 cervical cancer, 2) histology : squamous, adenocarcinoma and adenosquamous, patients aged > 18. Non-inclusion criteria were: 1) other histological sub-types, 2) pregnancy. Patients underwent SLN identification with a combined method (technetium + Patent blue) followed by full pelvic +/- para-aortic lymphadenectomy. All the procedures were performed by laparoscopy. The protocol was funded by the French National Institute of Cancer and reviewed by an IRB.

Results: 145 patients were included and 18 were excluded due to deviation to the protocol, leaving 127 patients for the analysis. The detection rates (at least one sentinel node) were 122/127 (96.1 %) per patient (95%CI: 91.1

Correspondance :

Fabrice Lécuru, service de chirurgie gynécologique et cancérologique, hôpital Européen Georges Pompidou, 23 rue Leblanc, 75015 Paris, France.
Email : fabrice.lecuru@egp.aphp.fr

Keywords

- ◆ Cervical cancer
- ◆ sentinel node
- ◆ micro-metastasis

to 98.7%) with the combined detection method. The median number of SLN was 3 per patient and 1 per side. Anatomic distribution of SLN was 83.5 % external iliac, 8.5 % common iliac, 5.1% presacral and paraaortic and 2.7 % parametrial. Seven patients (5.5%) were found to have metastatic tumor to the lymph nodes (6 macro-metastases and 1 micro-metastasis). One other patient had multiple metastatic nodes, without SLN detected. There was no false-negative.

Conclusion: With a very low false-negative rate, SLN biopsy detects abnormal lymphatic pathways in 16.3% of patients. SLN may improve the management of early cervical cancer. This study may lead to morbidity-sparing approaches in cervical cancer treatment.

Le concept du ganglion sentinelle s'applique aux tumeurs solides pour lesquelles l'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique important. Il s'appuie sur la théorie selon laquelle le statut du premier relais ganglionnaire est représentatif des ganglions régionaux et des ganglions d'aval. Pour que ce concept soit validé, il faut enfin que seule une minorité de patientes présente des métastases ganglionnaires, rendant inutiles les curages systématiques chez la majorité d'entre elles. En gynécologie, il a été appliqué avec succès au cancer de la vulve et au cancer du sein (1, 2).

La technique du ganglion sentinelle permet d'obtenir une information anatomique puisqu'elle permet de localiser avec précision le premier relais ganglionnaire. Elle corrige ainsi les erreurs de prélèvement liées aux variations anatomiques du drainage lymphatique. Elle permet également une ultra-stadification. Le nombre de ganglions prélevés étant limité, il devient possible d'appliquer les techniques sensibles comme l'immuno-histochimie ou la biologie moléculaire, permettant de mettre en évidence des micrométastases, voire des cellules tumorales isolées, dont la valeur pronostique est aujourd'hui avancée (3, 4). Enfin, elle peut réduire la morbidité des curages. La lymphadénectomie pelvienne expose en effet aux plaies vasculaires et nerveuses pendant l'intervention, mais surtout aux lymphocèles, adhérences et lymphœdèmes en postopératoire (5). L'idée générale est qu'un prélèvement ciblé serait plus pertinent et moins délétère qu'un curage.

Les cancers précoces du col utérin sont de bons candidats à la technique du ganglion sentinelle. Moins de 25% des patientes ayant des stades Ia à IIa présentent des métastases ganglionnaires. Celles-ci se situent le plus souvent dans le territoire ilio-obturateur, mais de nombreux travaux anatomiques comme des séries cliniques montrent que les ganglions hypogastriques, pré-sacrés, iliaques communs, voire lombo-aortiques, peuvent être atteints en première intention. Par ailleurs, 20 à 40% des patientes considérées sans atteinte ganglionnaire par les techniques histologiques classiques, présentent en réalité des micrométastases ou des cellules tumorales isolées lorsque leurs ganglions sont examinés en immuno-histochimie ou par PCR (3, 4). Ce type d'atteinte semble avoir un impact pronostique. Juretzka M et al ont constaté une corrélation entre la présence d'une micrométastase et le diamètre tumoral ou l'existence d'emboles lymphovasculaires (4). Le taux de récurrence à 39 mois était de 50% pour les malades qui présentaient des micrométastases, contre 7% pour celles qui n'en avaient pas (4). Enfin la morbidité des curages pelviens est maintenant clairement démontrée par plusieurs travaux. La réalisation d'un curage, le nombre de ganglions prélevés et l'association à une radiothérapie pelvienne, sont des facteurs de risques reconnus (5). Tous ces éléments plaident en faveur de l'utilisation de la technique du ganglion sentinelle dans les cancers précoces du col utérin.

Matériel et méthodes

Nous rapportons ici le résultat d'une étude nationale dont les objectifs étaient de vérifier la faisabilité de la technique dans cette indication, de mesurer le taux de détection, de répertorier les territoires lymphatiques identifiés par la technique et enfin de mesurer la valeur prédictive négative de la technique.

Sept centres ont participé à cette étude (tableau 1) qui s'est déroulée entre janvier 05 et juin 07. Les patientes présentant des stades Ia1 avec emboles à Ib1 avec une histologie épidermoïde ou adénocarcinomeuse, pouvaient être incluses. Les patientes mineures, enceintes, présentant une histologie rare ou ayant été préalablement traitées, ne pouvaient participer à l'étude. Ces patientes bénéficiaient d'une injection cervicale de 120 MBq de technétium 99 la veille ou le matin de l'intervention. Une lymphoscintigraphie préopératoire était effectuée. Pendant l'intervention, 2 ml de bleu patenté étaient injectés dans le col. Les canaux lymphatiques et les ganglions bleus et/ou radioactifs étaient détectés pendant l'intervention, grâce à l'utilisation d'une sonde de détection endoscopique. Les ganglions sentinelles identifiés étaient prélevés spécifiquement, puis une lymphadénectomie pelvienne était systématiquement réalisée.

Les ganglions sentinelles étaient définis par les ganglions colorés en bleu, des ganglions non colorés mais avec un collecteur lymphatique coloré, les ganglions radio-actifs. L'analyse histologique comportait un prélèvement tous les 200 µ avec pour chaque niveau une coloration HES et 1 immuno-histochimie avec un anticorps anti cyto-kératine AE1-AE3. Les ganglions non sentinelles étaient examinés de la même façon. Les métastases étaient définies par une taille supérieure à 2 mm ; les micrométastases par une taille comprise entre 0,2 et 2 mm ; les cellules tumorales isolées par une taille inférieure à 0,2 mm.

L'effectif de l'étude (> 120 patientes) a été déterminé par la prévalence attendue des métastases ganglionnaires (< 20%) [6] et la sensibilité attendue du test (87%) [7].

Cette étude a été financée par L'institut national du cancer et acceptée par un comité d'éthique (CPP Paris - HEGP Broussais).

Résultats

Cent quarante-cinq patientes ont été incluses ; 18 ont été exclues pour déviation au protocole, laissant 127 patientes pour analyse finale.

L'âge moyen était de 44 ans (+/- 13). Les variétés épidermoïdes étaient les plus nombreuses (67%). Les stades étaient Ia1 avec des emboles lymphovasculaires dans 3,4% des cas, Ia2 dans 16,6% et Ib1 dans 86,9% des cas.

Le taux de détection avec le bleu seul était de 89%, avec l'isotope seul de 87% et avec la méthode combinée de 96%.

Le nombre médian de ganglions détectés par patiente était de 3 ; il était de 1 par côté. La majorité des ganglions sentinelles prélevés étaient dans le territoire ilio-obturateur. Cependant plus de 15% des ganglions sentinelles siégeaient dans le paramètre, le territoire iliaque commun, pré-sacré ou para-aortique (tableau 2).

Sept patientes (5,5%) présentaient au moins un ganglion sentinelle métastatique. Dans 6 cas, il s'agissait de métastases siégeant dans le territoire ilio-obturateur. Dans 1 cas, la métastase siégeait dans le territoire para-aortique. Une patiente présentait une micrométastase dans le ganglion sentinelle localisé sur le promontoire. Enfin, une patiente présentait des métastases ganglionnaires multiples. Chez elle, aucun ganglion sentinelle n'avait été identifié.

Aucun curage complémentaire n'a identifié de ganglion métastatique lorsque les ganglions sentinelles étaient normaux.

Tableau 1. Centres ayant participé à l'étude.

Hôpital Edouard. Herriot	Lyon - France
Hôpital Européen Georges Pompidou - AP HP	Paris - France
Institut Claudius Regaud	Toulouse - France
Centre Oscar Lambret	Lille - France
Institut Gustave Roussy	Villejuif - France
Hôpital de Tenon	Paris - France
CHRU de Tours	Tours - France

Dans cette série, la sensibilité est donc de 100% (par patiente) et la spécificité de 100% (par patiente) ; 0 faux négatif, valeur prédictive négative : 100% (IC à 95% : 93,7-100). Aucune complication spécifique à la technique du ganglion sentinelle n'a été enregistrée dans cette série.

Discussion

Ces résultats confirment les premières données disponibles dans la littérature. La faisabilité de la technique est excellente, puisque tous les malades ont pu bénéficier de la procédure. Le taux de détection est plus élevé avec la technique combinée qu'avec le bleu seul ou le radio-isotope seul. Ceci est concordant avec les autres séries de la littérature et les séries de cancer du sein (7-9). On sait par ailleurs que le taux de détection est meilleur pour les petites tumeurs qui constituent la réelle indication de cette technique (10).

Cette technique permet d'identifier au moins un ganglion sentinelle, chez 9 malades sur 10. Ces ganglions sont bilatéraux dans environ 60% des cas. Ils siègent le plus souvent dans le territoire ilio-obturateur qui constitue en quelque sorte une aire sentinelle. Cependant, la technique permet d'identifier des ganglions sentinelles dans le paramètre, la région hypogastrique, iliaque commune, le promontoire ou l'aire lombo-aortique. Cette situation est observée dans environ 15% des cas. La technique du ganglion sentinelle apporte donc une information anatomique supplémentaire. Elle permet de corriger le statut ganglionnaire chez les malades pour lesquelles un prélèvement ilio-obturateur isolé les aurait fait classer à tort comme indemnes. Ce résultat est en accord avec les travaux anatomiques qui montrent que les métastases ganglionnaires uniques des cancers du col siègent une fois sur cinq en dehors de l'aire ilio-obturatrice (11). Nous n'avons pas observé de faux négatifs dans cette série. Les données de la littérature montrent que le taux de faux négatifs est très faible. En réalité, beaucoup de cas ne correspondent pas à des faux négatifs, mais plutôt à des échecs de la technique. Chez ces malades, aucun ganglion sentinelle n'avait été détecté du côté où les métastases ont été observées (12).

Conclusion

Cette étude montre donc que la technique du ganglion sentinelle est applicable aux cancers précoces du col utérin, qu'elle peut être réalisée par cœlioscopie, et que le taux de faux négatifs est faible. Elle permet de prélever des ganglions dans des territoires qui ne sont pas explorés en routine. En revanche la valeur pronostique des micrométastases et l'impact sur la réduction des morbidités des curages restent à démontrer.

Paramètre	2,7%
Aire ilio-obturatrice	83,5%
Aire iliaque commune	8,5%
Aire para-aortique et présacrée	5,1%

Tableau 2. Topographie des ganglions sentinelles.

Références

- Giuliano AE. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-8.
- de Hullu JA, Doting E, Piers DA, et al. Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J Nucl Med* 1998;39:1381-5.
- Van Trappen PO, Gyselman VG, Lowe DG, et al. Molecular quantification and mapping of lymph-node micrometastases in cervical cancer. *Lancet* 2001;357:15-20.
- Juretzka MM, Jensen KC, Longacre TA, Teng NN, Husain A. Detection of pelvic lymph node micrometastasis in stage IA2-IB2 cervical cancer by immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol* 2004;93:107-11.
- Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:457.
- Lecuru F, Neji K, Robin F, Darles C, de Bievre P, Taurelle R. Lymphatic drainage of the uterus. Preliminary results of an experimental study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997;26:418-23.
- Levenback C, Coleman RL, Burke TW, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20:688-93.
- Lambdaudie E, Collinet P, Narducci F, et al. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. *Gynecol Oncol* 2003;89:84-7.
- Martinez-Palones JM, Gil-Moreno A, Perez-Benavente MA, Roca I, Xercavins J. Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radiolabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection. *Gynecol Oncol* 2004;92:845-50.
- Rob L, Strnad P, Robova H, et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;98(2):281-8.
- Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999;85:1547-54.
- Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105(2):285-90.