

La chirurgie des ganglions dans les cancers endométriaux

Lymphatic node surgery in endometrial cancer

V Lavoué*, C Bertel-Gauthier*, F Foucher* **, J Levêque* **

* Service de Gynécologie, CHU Anne de Bretagne, 16 Bd de Bulgarie, BP 90 347 F-35 203 Rennes Cedex 2

** Département d'oncologie chirurgicale, CRLCC Eugène Marquis, rue de la Bataille Flandres-Dunkerque, CS 44 229 F-35 042 Rennes Cedex

Mots clés

- ◆ Cancer de l'endomètre
- ◆ Chirurgie
- ◆ Ganglions
- ◆ IRM
- ◆ Echographie
- ◆ Scanner

Résumé

Environ 6 563 nouveaux cas de cancers endométriaux sont diagnostiqués par an en France, touchant des patientes volontiers fragiles (âgées, ou avec des co-morbidités qui sont autant de facteurs de risque) : la chirurgie des ganglions pose le problème de sa morbidité. Le statut ganglionnaire est un facteur pronostique reconnu des cancers endométriaux : les examens pré-opératoires rendent mal compte de l'envahissement ganglionnaire par défaut de sensibilité (IRM, TEP-scanner), défaut technique (absence de consensus actuel sur la réalisation pratique du ganglion sentinelle) ou difficultés à disposer avant l'intervention des autres facteurs pronostiques tels le grade histologique ou l'envahissement myométrial pour utiliser une combinaison de ces derniers afin de prédire le risque d'atteinte ganglionnaire. Deux essais contrôlés randomisés ont été récemment publiés dont les conclusions sont proches et hostiles au curage ganglionnaire systématique : la survie globale et sans récurrence, le taux et le siège des récurrences ne sont pas influencés par la lymphadénectomie, tandis que sa morbidité (en complications, temps opératoire et d'hospitalisation) est soulignée, même si ces essais ne sont pas exempts de critiques. Les données issues du réseau américain de surveillance épidémiologique des cancers tempèrent ces conclusions en montrant sur un nombre considérable de patientes un bénéfice de la lymphadénectomie chez les patientes ayant une tumeur à un stade avancé ou de grade élevé, peut-être par l'exérèse des micrométastases, une meilleure stadification permettant d'optimiser les traitements adjuvants, ou enfin par une illustration d'une meilleure prise en charge. Les résultats d'une étude rétrospective bicentrique japonaise mettent en évidence un bénéfice à la lymphadénectomie lombo-aortique associée chez les patientes à mauvais pronostic tant sur le plan de la survie globale que des récurrences. On voit donc que la tendance actuelle est de distinguer les tumeurs de bon pronostic où le curage n'apporte rien sinon sa morbidité propre, des tumeurs agressives où la chirurgie doit être plus conséquente et associée probablement à des traitements physiques et médicaux renforcés.

Keywords

- ◆ Endometrial cancer
- ◆ Surgery
- ◆ Lymphatic nodes
- ◆ MRI
- ◆ Sonography
- ◆ TDM

Abstract

Approximately 6,563 new cases of endometrial cancer are diagnosed each year in France, affecting fragile patients (elderly, or with co-morbidities which are also cancer risk factors): by the way, surgery of the lymph nodes raises the problem of its morbidity.

The nodal status is a recognized prognostic factor of endometrial cancer: preoperative examinations make a poor evaluation of the node status, due to the bad sensitivity of the radiological techniques (MRI, PET-CT), technical default (no current consensus on the sentinel node), or poor evaluation before the intervention of other prognostic factors such as histological grade or myometrial invasion (whose combination could be able to predict the risk of lymph node involvement). Two randomized controlled trials were recently published: the results of which are close and hostile to systematic lymphadenectomy. The overall survival and disease free survival, the rate and location of recurrences are not influenced by the lymphadenectomy, while the morbidity (complications, operative time and hospitalization) is stressed, although these trials are not free from criticism. Data from the U.S. SEER temper these conclusions by showing a considerable number of patients benefit from lymphadenectomy in patients with tumors at an advanced stage or high grade, perhaps by the removal of micrometastases, better staging to optimize adjuvant therapy, or finally by an illustration of better care. The results of a retrospective study from two Japanese centers show a profit at the para-aortic lymphadenectomy in patients associated with poor prognosis in both overall and disease free survival. So, the current trend is to distinguish tumors with good prognosis where there is no benefit from lymphadenectomy (with its own morbidity) from aggressive tumors where surgery must be more consistent and probably related to physical and medical treatments strengthened.

Les cancers de l'endomètre ont une incidence estimée en France de 6 563 nouveaux cas (taux standardisé monde de 10,6/100 000) avec 1 900 décès (2,2/100 000) en 2010 selon

l'INVS (1), en augmentation progressive probablement due à l'augmentation de l'espérance de vie. La chirurgie est le premier maillon de la chaîne thérapeutique en pratique, et deux

Correspondance :

Pr Jean Levêque, Service de Gynécologie, CHU Anne de Bretagne, 16 Bd de Bulgarie, BP 90 347 F-35 203 Rennes Cedex 2
T = 33 299 265 972

Disponible en ligne sur www.bium.univ-paris5.fr/acad-chirurgie
1634-0647 - © 2010 Académie nationale de chirurgie. Tous droits réservés.

éléments vont peser sur les choix thérapeutiques opératoires :

- la patiente elle-même, souvent fragile : par son âge (1), puisque 90 % des cancers endométriaux concernent des femmes de plus de 50 ans (en moyenne 68 ans en France), et les co-morbidités associées qui font partie des facteurs de risque reconnus de ce cancer (en particulier le syndrome métabolique) (2) ;
- le cancer et ses facteurs pronostiques reconnus (3).
- On voit donc que (comme toujours) il faut traiter justement une patiente atteinte d'une maladie et trouver une juste voie entre exigence thérapeutique et morbidité.

Les ganglions : un facteur pronostique essentiel

Facteurs pronostiques

Existents trois facteurs pronostiques majeurs qui sont interdépendants et modulent les indications thérapeutiques chirurgicales et adjuvantes (4) :

- le stade FIGO (Tableau I) (récemment modifié en 2009, raison pour laquelle nous utiliserons l'ancienne classification de 1989 sur laquelle repose la littérature actuelle) : il convient de noter que les cancers de stade I sont majoritairement représentés (75 % des cas) - en raison du signe d'alerte fort constitué par les métrorragies postménopausiques souvent présent dès le début de la maladie - et ont un pronostic des plus favorables avec une survie à 5 ans de 85 % ;
- le grade tumoral des tumeurs de type endométrioïdes, et les sous-types histologiques particulier : 80 % des tumeurs sont de type endométrioïdes avec un grade 3 dans 10 % des cas, dont les tumeurs séropapillaires (10 % des cas) et à cellules claires (3 %) partagent le pronostic plus péjoratif ;
- l'envahissement myométrial de plus de 50 % dont le poids pronostique a été consacré par la nouvelle classification FIGO 2009.
- Ainsi, on oppose schématiquement :
 - les stades IA et IB grade 1, dont la survie globale à 5 ans est de 97 % et qui présentent un risque d'envahissement ganglionnaire de 3 à 5 % (3) : la lymphadénectomie pelvienne dans ces cas n'est pas rentable si l'on met en balance la morbidité du geste (5) ;
 - les stades IC grade 3 et plus, avec une survie globale à 5 ans de moins de 50 % et une atteinte ganglionnaire de 15 % (stades IC) à 55 % (stades III) (3) : la lymphadénectomie pelvienne n'est ici probablement pas suffisante, en raison, d'une part, des drainages lombo-aortiques d'emblée observés sans atteinte ganglionnaire pelvienne et, d'autre part, de l'atteinte des ganglions lombo-aortiques dans 67 % des cas d'envahissement ganglionnaire pelvien (5, 6).

Évaluation de l'atteinte ganglionnaire

Si le statut ganglionnaire est si important, peut-on le connaître sans l'analyse histologique des ganglions ?

Une méta-analyse récente a comparé trois techniques d'évaluation (7) : IRM, scanner et technique du ganglion sentinelle en cours de validation notamment en France (8, 9) (pas de consensus sur le site d'injection cervical ou endométrial lors de l'hystérocopie, taux d'identification bilatéral plus faible que le taux d'identification global). Sur la base de ces 18 études très hétérogènes en termes de recrutement et de méthodologie mais réunissant 693 patientes, l'IRM présente une sensibilité comparable à celle du ganglion sentinelle (Tableau II). La TEP Scanner présente une sensibilité moyenne (51 % à 69 % voisine de celle de l'IRM mais surtout dépendante de la taille des micrométastases (12,5 % de sensibilité pour la détection des métastases de moins de 4 mm dans l'essai améri-

FIGO 2009	Stades	FIGO 1989
I	Tumeur limitée au corps	I
IA	Tumeur limitée à l'endomètre ou n'en dépassant pas sa moitié	IA et IB
IB	Tumeur atteignant ou dépassant la moitié du myomètre	IC
II	Tumeur envahissant le stroma cervical sans dépasser l'utérus	IIA et IIB
III	Extension locale et régionale	III
IIIA	Atteinte de la séreuse e/ou des annexes	IIIA
IIIB	Envahissement vaginal et/ou paramétrial	IIIB
IIIC	Métastases ganglionnaires	IIIC
IIIC1	Pelviennes	
IIIC2	Lombo-aortiques et/ou pelviennes	
IV	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	IV
IVA	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	IVA
IVB	Métastases à distance (dont les métastases intra-abdominales et/ou ganglionnaires inguinales)	IVB

Tableau I - Classifications FIGO des cancers de l'endomètre

Test	Sensibilité	Spécificité	Rapport de Vraisemblance +	Rapport de Vraisemblance -
Ganglion Sentinelle détecté	0,79 [0,58-0,91]	0,96 [0,89-0,99]	18,88 [6,70-53,24]	0,22 [0,10-0,48]
Scanner	0,45 [0,28-0,64]	0,88 [0,78-0,94]	3,81 [2,00-7,28]	0,62 [0,45-0,86]
IRM	0,72 [0,55-0,85]	0,97 [0,93-0,99]	26,72 [0,56-67,64]	0,29 [0,17-0,49]

Tableau II - L'évaluation de l'envahissement ganglionnaire : comparaison de trois tests diagnostiques (7)

cain du GOG qui a conduit à son interruption) (10, 11). L'échographie semble peu contributive comme en témoigne la sensibilité médiocre de l'examen (33 %) sur une série de 90 patientes dont 15 % avaient *in fine* une atteinte ganglionnaire (12).

Une autre approche consiste à s'appuyer sur les autres facteurs pronostiques :

- le grade, en arguant du fait que les tumeurs de grade I ont un risque faible d'atteinte ganglionnaire : en réalité la sous-estimation du grade sur les prélèvements pré-opératoires (produit de curetage ou biopsie à la pipelle) est de 25 %, 22 % et 3 % dans les grades 1, 2, et 3 respectivement (13) (on en rapprochera l'association fréquente des types endométrioïdes et non endométrioïdes méconnue par les prélèvements histologiques pré-opératoires forcément incomplets) ;
- le stade. À l'identique, l'analyse des pièces d'hystérectomie met en évidence une sous-estimation de l'envahissement myométrial dans 21 % des stades IB grade 1 et 32 % des mêmes stades de grade 2 (14, 15).
- On voit donc que se baser sur le grade et l'envahissement myométrial ne peut se concevoir que sur la pièce d'hystérectomie, ce qui conduit dans un certain nombre de cas à envisager une 2ème intervention pour la réalisation du curage.

Intérêt du curage à la lumière de la littérature

À côté des essais rétrospectifs, monocentriques, comportant de faibles effectifs, et exposés aux biais de sélection et d'interprétation dont les résultats sont partagés, nous avons choisi

	Astec (16)	Italie (17)	SEER (18)				
	Suivi = 37 mois		Suivi = 49 mois				
	[24-58 mois]		[27-79 mois]				
Lymphadénectomie	- = 704	+ = 704	- = 233	+ = 226	- = 27,063	+ = 12,333	
Age (ans)	63	63	61	63	65	64	
	[36-89]	[34-93]	[55-68]	[56-68]	[19-102]	[22-99]	
Index de Masse Corporelle	29	29	26,9	26,6			
FIGO (%)	IA	13	12	3,2	0	26,6	15,9*
	IB	47	39	42,8	33	40,4	39,1*
	IC	22	28	32	39,4	8,2	13,6*
	IIA	5	5	2,4	4,5	6,8	9,8
	IIB	8	8	6	3,8		
	III / IV	6	8	12	15,9	9	17,2
Grade	I	33	31	7,6	7,2	49,4	30,0*
	II	44	43	59,2	56,8	32,4	40,2
	III	20	23	31,2	34,5	12,7	26,1
Endométrioïde	80	79	93,2	93,2			
Myomètre > 50 %	55	46	45	56			
Nombre moyen de ganglions	2	12	0	30		7 à 12	
Nombre de ganglions envahis		9				13,3	
Pas de radiothérapie	67	67	64,8	68,9	81,1	63,9*	

Tableau III - Description des populations dans les deux essais randomisés (16, 17) et dans le travail issu des SEER (18)

* Résultats statistiquement significatifs.

si trois études de niveau de preuve plus élevé sur leur qualité méthodologique ou leurs effectifs :

- deux essais contrôlés randomisés, britannique (essai ASTEC [16]) et italien (17), comparant la réalisation ou non d'une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique chez certaines patientes italiennes ;
- un travail rétrospectif multicentrique issu du réseau de surveillance épidémiologique américain dans lequel sont analysés les paramètres évolutifs dans les deux groupes ayant bénéficié ou non d'une lymphadénectomie (18).

La description des populations étudiées figure dans le tableau III.

Les deux essais randomisés offrent des conclusions similaires (Tableau IV) :

- les survies globale et sans récurrence sont identiques entre les deux groupes (survie globale de 81 % [bras lymphadénectomie] vs 80 % [bras sans curage] dans l'étude ASTEC après ajustement et de 90,6 % vs 85,9 % dans le travail italien en perprotocole et survie sans récurrence de 79 % vs 73 % et 83,3 % vs 80,0 %), ceci y compris dans les groupes de patientes à haut risque (haut risque histopronostic dans les stades précoces et stades tardifs) ;
- les taux de récurrences et les sièges des récurrences (locales, pelviennes et à distance) sont comparables dans les deux essais, sans différence entre les deux groupes de patientes, en particulier dans l'essai italien où les taux de récurrence ganglionnaire ne sont pas différents chez les patientes des deux bras de l'étude ;
- enfin, comme il fallait s'y attendre, le temps de séjour (seulement dans l'étude italienne où ont été réalisés en sus

des curages lombo-aortiques) sont plus longs et la morbidité plus importante dans les bras curage.

- Certaines critiques ont été faites à ces essais portant principalement sur la méthodologie ;
- les lymphadénectomies ont été réalisées dans les deux bras pour certaines patientes de l'essai britannique, n'avaient pas la même étendue dans l'essai italien, pelvienne et parfois lombo-aortique, avaient un taux de ganglions envahis faible (9 % et 13,3 % respectivement dans les essais britanniques et italiens) et étaient effectuées majoritairement dans les formes de mauvais pronostic dans l'essai ASTEC (19) ;
- le traitement adjuvant n'était pas protocolisé avec en particulier dans l'essai ASTEC une randomisation seconde de la radiothérapie adjuvante chez les patientes à haut risque sans tenir compte du statut ganglionnaire, des doses de radiothérapie allant de 40 à 46 Gy dans l'essai ASTEC, la prescription de chimiothérapie.
- Le travail américain (18) rétrospectif mais numériquement considérable offre des conclusions différentes :
- la lymphadénectomie est bénéfique pour les patientes ayant des stades avancés, et les tumeurs de haut grade : de plus, ce bénéfice est corrélé au nombre de ganglions examinés (validité interne) ;
- aussi, les auteurs concluent que la lymphadénectomie reste utile aux patientes, y compris dans les stades précoces en permettant une meilleure stadification guidant les traitements adjuvants, permet l'exérèse des micrométastases ganglionnaires méconnues par l'examen histologique standard, et est le reflet d'une qualité élevée de prise en charge des cancers endométriaux.

	ASTEC (16)		Italie (17)	
Lymphadénectomie	- = 704	+ = 704	- = 233	+ = 226
Survie Globale	81 %	80 %	90,6 %	85,9 %
	RR = 1,04 [95%IC : 0,74-1,45]		RR = 1,20 [95%IC : 0,67-2,13]	
Survie sans récurrence	79 %	73 %	83,3 %	80,0 %
	RR = 1,25 [05%IC : 0,93-1,66]		RR = 1,26 [05%IC : 0,78-2,03]	
Récurrence				
Locale	25 %	27 %	18 %	21 %
Pelvienne	15 %	11 %	33 %	35 %
A distance	60 %	58 %	42 %	41 %
Temps opératoire	60'	90'	120'	180'
Transfusion	4	6	7,6	9,8
Temps de séjour	6 jours	6 jours	5 jours	6 jours
Taux de complications	1,9 %	5,1 %	6 %	35 %

Tableau IV - Principaux résultats des deux essais randomisés (16, 17)

Une étude japonaise récente (20) a tout dernièrement comparé deux cohortes de patientes ayant eu une lymphadénectomie iliaque externe, interne et primitive (325 patientes) et associée à une lymphadénectomie lomboaortique (346 patientes) : la survie globale et sans récurrence était meilleure chez les patientes ayant eu une lymphadénectomie lomboaortique dans les groupes de pronostic moyen ou mauvais (selon le stade et le grade) (+ 10,5 % de survie globale à 5 ans dans le groupe de mauvais pronostic). Les récurrences extrapelviennes étaient moins nombreuses, et notamment les récurrences ganglionnaires para-aortiques (1 % vs 5 %). De plus, les auteurs insistent sur l'intérêt d'une chimiothérapie dans ce dernier groupe de patientes.

Conclusion

La chirurgie des ganglions dans les cancers de l'endomètre est un sujet d'actualité. Les recommandations de la Société française d'oncologie gynécologique (21) et les toutes prochaines recommandations françaises de la Haute Autorité de santé prennent en compte les progrès médicaux dans ce domaine en autorisant de traiter :

- avec mesure les patientes fragiles et ayant des éléments de pronostic histologique favorable (absence d'envahissement myométrial grade 1 et 2, ou de moins de 50 % grade 1) en s'abstenant d'un curage pelvien ;
- tout en insistant sur l'intérêt d'une chirurgie plus agressive comportant des lymphadénectomies étendues aux territoires lomboaortiques (et des résections comparables à celles qui sont indiquées dans les cancers épithéliaux de l'ovaire) et de promouvoir des essais thérapeutiques avec chimiothérapie adjuvante (essai PORTEC 3) (22).

Références

1. INVS. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Corps de l'utérus. www.invs.sante.fr 2010.
2. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005 ; 366 : 491-505.
3. Plataniotis G, Castiglione M. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 ; 21 Suppl 5 : v41-5.
4. Lu KH. Management of early-stage endometrial cancer. *Semin Oncol* 2009 ; 36 : 137-44.
5. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987 ; 60 : 2035-41.
6. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008 ; 109 : 11-8.
7. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health* 2008 ; 8 : 8.
8. Ballester M, Rouzier R, Coutant C, Kerrou K, Darai E. Limits of lymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 348-52.
9. Lecuru F, Bats AS, Faraggi M. Sentinel node of endometrial cancer after hysteroscopic injection. *Gynecol Oncol* 2009 ; 113 : 296-7 ; author reply 297.
10. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Kaji Y and Sugimura K. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. *Eur Radiol* 2009 ; 19 : 1529-36.
11. Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008 ; 108 : 486-92.
12. Sawicki W, Spiewankiewicz B, Stelmachow J, Cendrowski K. The value of ultrasonography in preoperative assessment of selected prognostic factors in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003 ; 24 : 293-8.
13. Neubauer NL, Havrilesky LJ, Calingaert B, Bulusu A, Bernardini MQ, Fleming ND, et al. The role of lymphadenectomy in the management of preoperative grade 1 endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 511-6.
14. Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer--revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 222-31.
15. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, Bodurka DC. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004 ; 95 : 463-8.
16. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009 ; 373 : 125-36.
17. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 1707-16.
18. Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 106 : 282-8.
19. Creasman WT, Mutch DE, Herzog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 : 293-4.
20. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 1165-72.
21. SFOG. <http://asfog.free.fr>. 2009.
22. McMeekin DS. Where is the future of endometrial cancer therapy? *Ann Oncol* 2009 ; 20 : 1757-61.