

# GS et cancer de l'endomètre.

Journée inter-régionale 2014.

# Rationnel: valeur pronostique du N+.

Survie sans récurrence à cinq ans:

- 90 % si N0.
- 75 % si N+ pelvien.
- 38 % si N+ lombo-aortique.

*Morrow CP Gynecol Oncol 1991.*

# Rationnel: risque de N+.

Type 1: *Chi DS Cancer 2008:*

	Risque faible	Risque intermédiaire	Risque élevé
fréquence	62%	30%	8%
N+	5%	10%	28%

Type 2: 40 % . *Mariani A. Gynecol Oncol 2008.*

# Rationnel: bénéfiques de la lymphadénectomie pelvienne ?

Neuf études, dont 2 essais randomisés (*Benedetti-Panicci J Natl Inst cancer 2008, ASTEC Lancet 2009*), 1 méta-analyse (*May K. Cochrane 2010*) ont évalué spécifiquement la réalisation d'une **lymphadénectomie pelvienne**:

- contribue à compléter la stadification chirurgicale
- aucun gain en termes de survie.
- augmentation:
  - des complications postopératoires précoces et tardives ( $p < 0,05$ )
  - de la durée opératoire ( $p < 0,001$ )
  - de la durée d'hospitalisation ( $p < 0,001$ )

[ASTECSTUDYGROUP2009] [BENEDETTI2008] [CECCARONI2004]

[CHI2008] [FRANCHI2001] [KODAMA2006] [KWON2004] [MARIANI2000A] [VIZZA2003]

# Rationnel: morbidité des lymphadénectomies

- Le taux de complications global de la stadification chirurgicale sans radiothérapie se situe entre 6 et 24 %.

*Orr Jr JW, Gynecol Oncol 1991. Larson DM,. Obstet Gynecol 1992.*

*Homesley HD Am J Obstet Gynecol 1992. Shaw E. J Clin Oncol 1997.*

*Boronow RC Obstet Gynecol 1984.*

- 6 à 18% de complications graves.

*Selman TJ, BMC Womens Health 2008. Keys HM, Gynecol Oncol 2004.*

*Baekelandt MM, Ann Oncol 2008.*

# Rationnel: place du GS dans le cancer de l'endomètre.

- La lymphadénectomie s'avère inutile (voir délétère) dans 80 à 90% des stades I.
- 20% des stades IA en IRM se révèlent des stades IB sur histologie finale ce qui pose le problème de la réévaluation ganglionnaire secondaire.
- 29% des grades I initiaux se révèlent être des grades II ou III à l'histologie finale. *Ballester M BMC Cancer 2010*
- Intérêts du GS:
  - diminution de la morbidité.
  - Ultra-stadification.
  - territoires gg aberrants.

# GS et endomètre: méthode

- Voies d'injection:
  - Intra-cervicale:
    - la plus simple
    - augmentation du taux de détection
    - pas de drainage LAo direct (*Bats As J Surg oncol 2008, Delpech Y Surg Oncol 2008*)
  - Injection hystéroscopique sous-muqueuse:
    - meilleure évaluation du drainage tumoral
    - procédure complexe
    - diminution du taux de détection des GG pelviens ?
    - facteur de dissémination péritonéale ?
    - plus grande détection Lombo-aortique (> 50%)
  - Injection myométriale sous-séreuse: moindre sensibilité ? *Kang S Gynecol Oncol 2011, Niikura H. Gynecol Oncol 2013*
- Méthode combinée: bleu patenté / indocyanide + technetium.

# Résultats: taux de détection

- La méthode combinée permet:
  - l'identification d'un GS dans 45 à 100% des cas
  - l'identification d'un GS bilatéral dans 46 à 87% des cas (*Lecuru EMC 2012*)
- Discordances lympho-scintigraphie/ détection per-op dans le nombre et la topographie des gg prélevés.

# GS: question du taux de fx -

faux - = n GS - avec GNS +/- N +

- Pas de consensus sur un taux acceptable. *Bonneau C, Bull Cancer 2011*
- Variable: de 0 à 9% *Inca*
- 3 cas de faux négatifs dans l'étude senti-endo avec type 2 et IB: tenir compte du type histologique et de la détection par hémibassin et non pas par patiente. *Ballester M Lancet Oncol 2011*
- Sensibilité de 79% *Selmann BMC Woman Health 2008.*

# Résultats: territoires inattendus

- 2 voies de drainage:
  - voie iliaque externe
  - voie LAo directe

*Lecuru F J Gynecol Obstet Biol reprod 1997*

- Cartographie des GS en cas de stade I:
  - 90% pelvis
  - 6% iliaque primitif
  - 4% LAo

*Abu-Rustum NR Gy,necol Oncol 2009*

# Place du GG sentinelle ?

**Recherche du ganglion sentinelle:** La faisabilité de cette technique a été évaluée par 21 études dont 1 méta-analyse [SELMAN2008].

- . Grande variation du taux d'identification observé par patiente.
- . Le taux d'identification bilatérale s'avère nettement plus faible (variant entre 36,6 % et 87,5 %) que le taux d'identification global.
- . L'association d'une détection colorimétrique (bleu patenté, vert indocyanide) et radio-isotopique confère de meilleurs résultats en termes de taux d'identification du ganglion sentinelle.
- . Cette procédure apparaît sensible: taux de faux négatifs variant entre 0 et 9 % et peu invasive (aucune complication liée à la procédure n'a été rapportée): sensibilité et spécificité moyennes, établies sur la base des données poolées à partir de 8 études, sont de respectivement 79 % [IC95 : 58 ; 91] et de 96 % [IC95 : 89 ; 99] [SELMAN2008].
- La technique du ganglion sentinelle confère un apport diagnostique pour l'évaluation ganglionnaire surtout en cas de résultat positif (RV+ = 18,88 [IC95 : 6,70 ; 53,24] ; RV- = 0,22 [IC95 : 0,10 ; 0,48]).

*Inca.*

# GS: Intêrêt de l'ultra-stadification ?

- taux de micro-métastases varie de 0 à 15 %.

*Bézu. J Exp Clin Cancer Res 2010.*

- une seule étude, montre un impact négatif de ces métastases « occultes ».

*Yabushita H, Gynecol Oncol 2001.*

# GS: valeur de l'extemporanée sur les GG pelviens ?

Technique GS impose:

- Soit extemporanée mais faible valeur diagnostique: cet examen manque:
  - 9/16 patientes (56%) dans essai senti-endo *Ballester M. Lancet Oncol 2011*
  - 2N+/3 dans la littérature *Pritauz Gynecol Oncol 2009,*
- Soit examen différé mais morbidité accrue de le reprise pour curage.

# Etude senti-endo.

L'étude senti-endo: n= 125 cancer type 1 et 2 stades précoces:

- Taux de détection par:
  - hémi-pelvis droit et gauche = 77 et 76 %.
  - taux de détection par patiente de 89 %.
- Détection:
  - unilatérale dans 34 cas (31 %)
  - bilatérale dans 77 cas (69 %).
- nombre moyen de GS détecté par hémi-pelvis droit et gauche = 1
- 5 patientes (4,5% ) avaient des GG Lao détectées mais toutes avaient un GS pelvien détecté associé.
- 19 N+ /111 (17 %).
- hémi-pelvis droit et gauche comme unité:
  - aucun cas de faux négatifs
  - sensibilité et la VPN était de 100 %.
- Patiente comme unité: trois cas de faux négatifs ont été observés: 2 cas de N+ conto-lateral, 1 cas de N+ Lao. (3 cas de type 2 stade Ib)
- Parmi les 57 patientes à risque faible, six (11 %) GS+ / GNS -.
- Parmi les 33 patientes à risque intermédiaire, cinq (15 %) GS+, GNS-
- 8/ 16 (50 %) avec un GS + / autres = micro-métastases.

*Ballester M. Lancet Oncol 2011*

# GS limites

- Taux relativement faible de détection bilatérale exposant à un risque de méconnaissance du côté de l'hemi-pelvis sans GS.
- Pas de GS pour les type 2 et les Ib grades 3
- Faible valeur de l'extemporanée:
  - étude en 2 temps ?
  - rôle de la biologie moléculaire ?

# GS et cancer de l'endomètre: conclusion.

- Grande variabilité des résultats selon les études.
- Modalités d'injection optimales non encore définies (cervicale ?)
- Intérêt du fait:
  - de l'absence de bénéfice du curage sur les 2 grands essais.
  - de la morbidité des curages chez des patientes avec comorbidité élevée.
- Place à définir chez les patientes à risque intermédiaire: IA gr 3, Ib Gr 2 ?
- Validation implique un essai comparatif GS/ Curage pelvien et lombo aortique // morbidité et survie ?

# GS perspectives ?

- .Essai prospectif comparant l'absence de lymphadénectomie à la procédure du GS (analyse par sous-groupes avec détection du GS bilatéral versus unilatéral et sans lymphadénectomie sur l'hémi-pelvis sans GS détecté).
- .STD: place dans les cancers à risque intermédiaire voir à bas risque ...

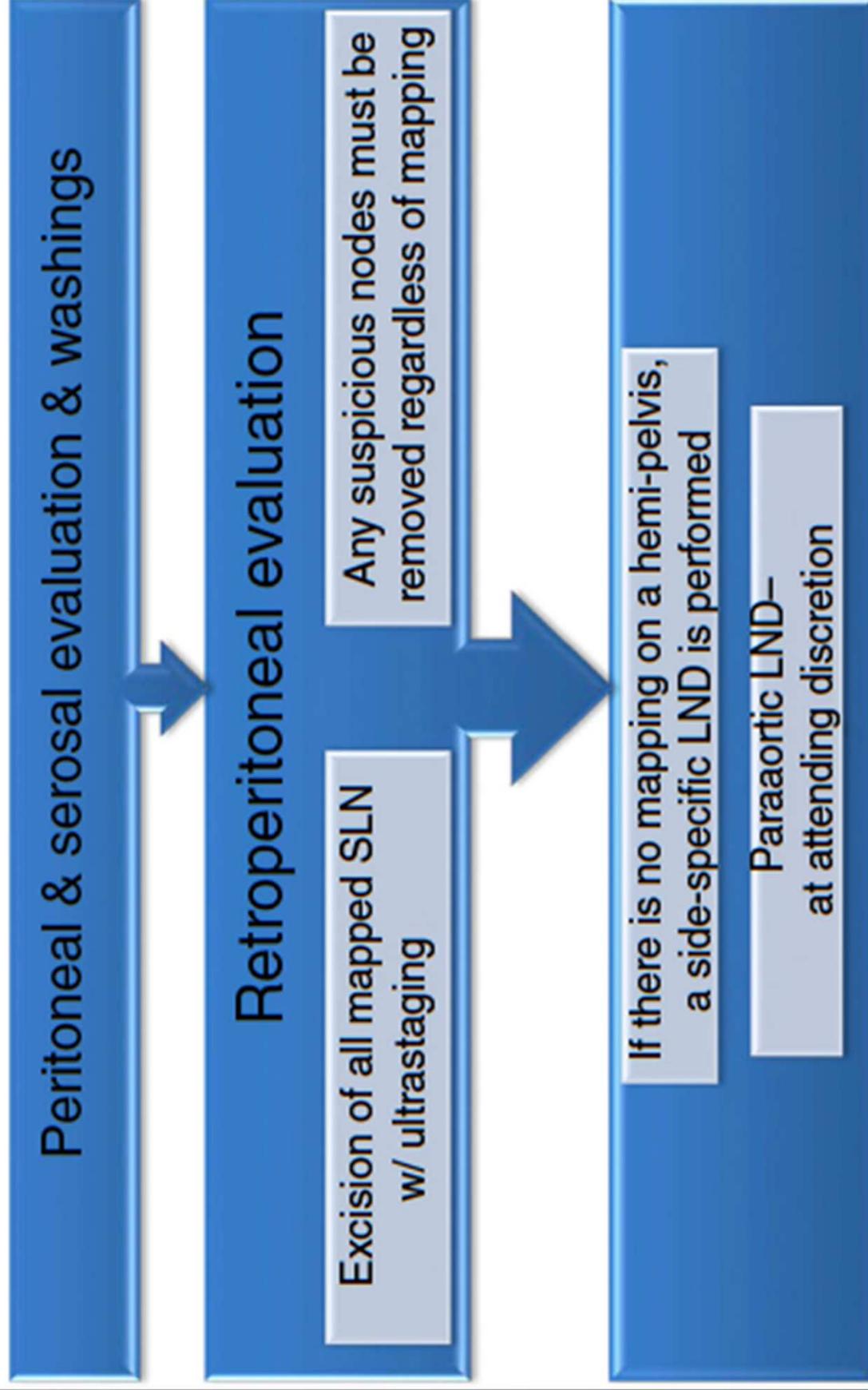


Fig. 1. Surgical algorithm for endometrial cancer.

# Essais en cours

- Site d'injection: Etude prospective de cohorte pour les stades I les types 1 gr 2 et 3 et les types 2 avec 2 modalités d'injection: technetium intra cervical et bleu patenté dans le myomètre (essai canadien NCT01564264) fin inclusions dec 2014.

# GS et Cancer du col utérin.

Journée inter-régionale 16 mai 2014.

# Rationnel.

- Statut ganglionnaire:
  - principal facteur pronostic
  - détermine indications thérapeutiques
- N+: de 1% (Ia1) à 30% (IIa) *Inoue T cancer 1990, Lee JM J Obstet Gynecol Res. 2007*
- Importance du N: peu de traitements adjuvants / N-.
- Stades précoces:
  - 1 seul N+: 49 à 80%
  - 40% de micro-métastases *Sakuragy N Cancer 1990 Gortkak-Uzan Gynecol oncol 2010*
- Insuffisance de l'imagerie standard et métabolique
- Morbidité du curage ganglionnaire.



Développement du concept du GS.

# Méthode

- Méthode combinée:
  - bleu patenté: 15 mn avant temps optimal de détection  
*Rob L Gynecol Oncol 2005, Bricou A gynecol oncol 2009 Pluta M Gynecol Oncol 2009*
  - technetium:
    - protocole long (20 à 24 h avant chir)
    - court (2 à 4 h avant chir)
    - ultra-court sans lymphoscintigraphie.
- Injection:
  - 1ml aux 4 points cardinaux / 3 h et 9 h *Cormier B Gynecol Oncol 2011.*
  - lit du conisat *Rob L Gynecol Oncol 2005, Slama j Gynecol Oncol 2012*
  - Sous-muqueuse ou dans le stroma *Lukas R Expert Rev Anticancer The. 2013)*
  - Pas d'injection intra-tumorale (diminution taux de détection)  
*Rob L Gynecol Oncol 2005, Slama j Gynecol Oncol 2012.*

# Détection combinée.

- Détection: péritoine fermé puis ouverture des fosses (laparoscopie):
  - GS bleu.
  - lymphatique afférent bleu et « gros » gg.
  - GG « chaud » = 3 à 10 fois le bruit de fond.



*Lukas R. Expert Rev Anticancer Ther. 2013*

- Bleu: détection des N du paracervix *Rob L gynecol Oncol 2005*  
*Roy M Gynecol Oncol 2012 Pluta M gynecol Oncol 2009.*
- Lymphoscintigraphie:
  - discordance entre résultats et détection per-opératoire.
  - Recherche des GS ectopiques *Roy M gynecol Oncol 2011, Bats AS Ann Surg Oncol 2008, Viera SC Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009.*

**Taux de détection** =  $\frac{\text{Nbre patientes} \geq 1\text{GG}}{\text{Nbre de patientes injectées}}$

- Médiane: n = 3,6 (2 pelviens, 1 Lao) (*Rob L. Gynecol Oncol. 2005, Lecuru F. JCO 2011*)
- Variable selon:
  - stade FIGO
  - taille tumorale
  - modalités de détection
  - expérience de l'opérateur

	Taux de détection /patiente	Taux de détection / Hemi-plevis
Global	92,3%	80,3%%
<2cm	95,4%	84,1%
>2cm	80,1%	58,8%

*Lukas R expert Rev Anticancer Ther. 2013*

# Résultats: taux de faux négatifs

- « L'oubli » du GS +: forte incidence pronostique et thérapeutique +++
- Taux variable selon les séries.
- Passe de 8 à 0 % si GS identifié de façon bilatérale (senticol1) *Lecuru F. JCO 2011*

Taille tumorale	Sensibilité	VPN
T<2cm	100%	100%
T>2cm	89,3%	94,9%

*Lukas R expert Rev Anticancer Ther. 2013*

- Réduction du taux de faux-:
  - détection bilatérale.
  - comparaison lymphoscintigraphie/ détection per-op.
  - exploration des paramètres.
  - traceurs fluorescents ?

# Résultats: localisation anatomique des GS

- 71% des GS sont observés dans le territoire ilio-obturateur
- 29% sont situés:
  - iliaque interne
  - paramètre
  - iliaque externe
  - iliaque primitif
  - lombo-aortique *Manitz S. Gynecol. Oncol . 2010, , Lecuru F. JCO 2011*
- 9% des patientes présentent seulement un GS + dans ces territoires: intérêt de la lymphoscintigraphie.

*Lecuru F. JCO 2011*

# Résultats: valeur de l'extemporanée

- Faible sensibilité:
  - 20% par GG
  - 50% pour les macro-métastases *Slama J Gynecol Oncol 2013*
  - nulle pour les micro ou cellules isolées *Bats AS Gynecol Oncol 2010*
- Valeur identique entre appositions et coupes congelées.

# Résultats: ultrastadification

- 8 à 44% des GS considérés négatifs en STD se révèlent + en IHC ou PCR.

*Horn LC, Gynecol Oncol 2008. Juretzka MM. Gynecol Oncol 2004. Lentz SE, Obstet Gynecol 2004. Van Trappen PO, Lancet 2001. Wang HY, Int J Gynecol Cancer 2006*

- Ultrastadification:

- 14,7% de macroM
- 10,1% de microM
- 4,5% de cellules tumorales isolées

*Cibula D Gynecol Oncol 2012*

- Réduit le taux de faux négatifs à 2,8% et à 1,3% si détection bilatérale.

*Cibula Gynecol Oncol 2012*

- 2 / 14 (14,3%) des GS micro-métastatiques ont des GNS métastatiques

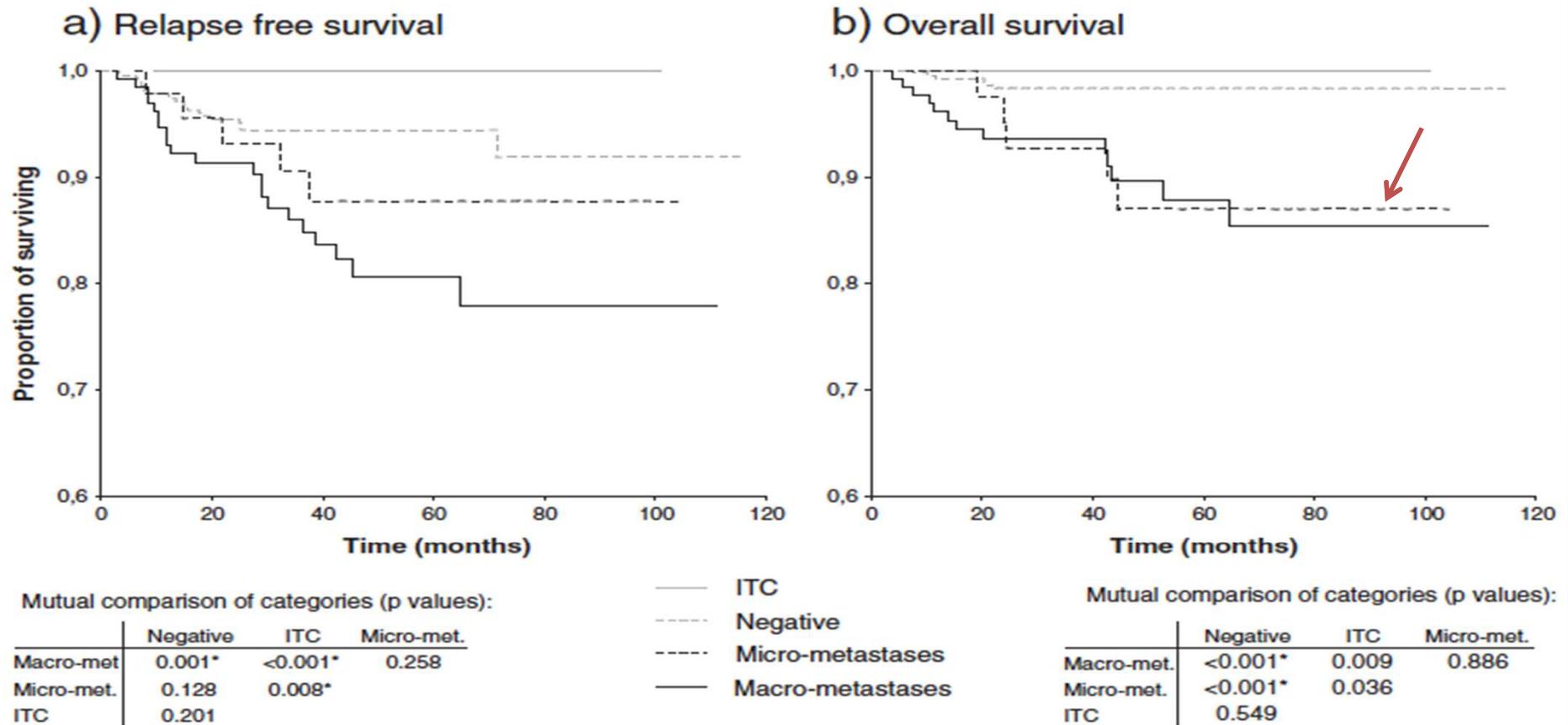
*Bats AS ann surg Oncol 2012*

- Effet pronostique sur la survie ?

*Horn LC, Gynecol Oncol 2008. Juretzka MM. Gynecol Oncol 2004. Van Trappen PO, Lancet 2001. Marchiolo P, Gynecol Oncol 2005. Yuan SH, Clin Cancer Res 2008.*

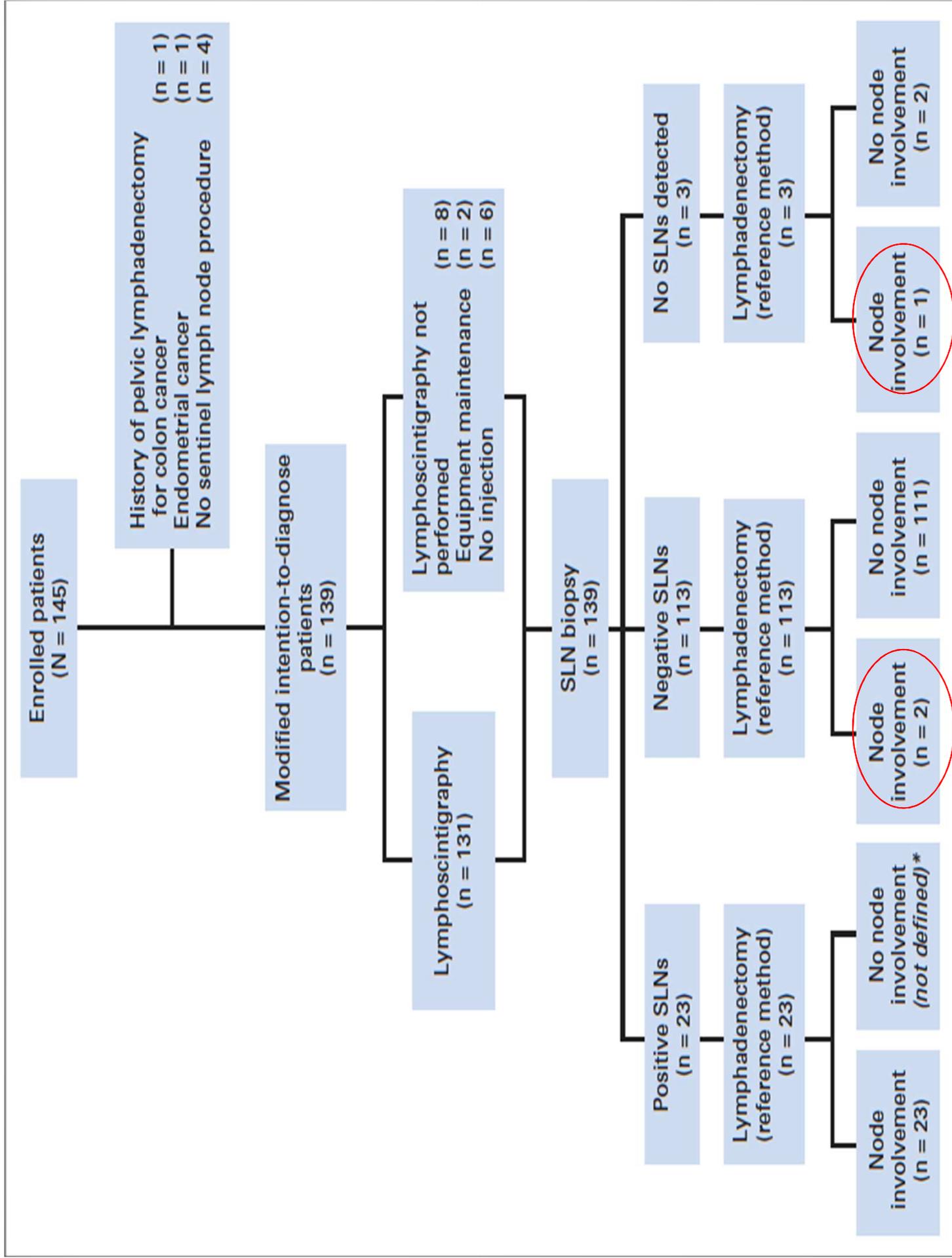
# Valeur pronostiques des micrométastases

*D. Cibula et al. / Gynecologic Oncology 124 (2012) 496–501*



\* Mark of statistical significance: p values lower than Bonferroni –corrected threshold  $p = 0.008$

**Fig. 2.** Survival endpoints stratified according to final lymph node status (based on SN ultrastaging and pelvic nSN evaluation).



# GS et col perspectives

Discussion d'une stratégie en 2 temps pour les T < 4cm avec: évaluation initiale du GS avec ultra-stadification:

- Si +: reprise pour curage Lao +/- pelvien complémentaire et RCT
- Si -: CHL ou trachélectomie.

*S. Bats, A. Buénerd, D. Querleu et al., Gynecol. Oncol., 2011.*

# Senticol 2

- Essai médico-économique multicentrique dans les cancers localisés du col utérin: randomisation GS plus curage / GS seul si macroscopie ou extempo négative.
- Si GS + en histo différée (macro ou micro): curage complémentaire puis RCT.
- Objectif principal complications à court et moyen terme.
- Objectifs secondaires:
  - sites de récidence
  - SSR à 3 ans.

# Conclusion: GS et col

- La prévalence des N+ diagnostiqués par GS significativement (10%) > curage conventionnel.

*Gortzak-Uzan Gynecol Oncol 2010.*

- Le GS dans le col permet un prélèvement ciblé parfaitement adapté à une situation où:
  - le N+ est relativement rare.
  - le nombre de N+ faible.
  - la localisation du N+ parfois atypique.
  - valeur pronostique et l'incidence thérapeutique du N+ élevée.
- Faible valeur de l'extemporanée.
- Ré-intervention / curage LAO si N+ pelvien macro car risque de N+ LAO = 26%.
- Ré-intervention / curage complémentaire si microméta ?

GS et cancer de la vulve.

Journée inter-régionale 2014.

# Cancer de la vulve: problématique du N+.

- 1/3 des stades précoces sont N+.

*Gonzales-Bosquet J Int J radiat Oncol Biol Phys 2003*

- Premier facteur pronostic = envahissement ganglionnaire:

– survie: 90% → 50% si N+

*Burger MP Gynecol Oncol 1995*

– RL vulvaire à 5 ans: 12% → 37% si N+

*Rouzier R J Am Coll Surg 2003*

- Survie après récurrence inguinale très faible.

*Hopkins MP Gynecol Oncol 2008*

- Morbidité du curage bilatéral élevée.

*Rouzier R Am Coll Surg 2003*

- Aucune technique d'imagerie ne permet de prédire de façon exacte le statut ganglionnaire.

*Oonk MH cancer 2006*

# GS et cancer de la vulve: enjeu ?

Limiter la morbidité avec taux de survie équivalent au curage ce qui implique un taux de faux négatifs < 3%.



# GS et vulve : technique.

- Site d'injection: intra-dermique en 4 points autour de la lésion.
- Méthode combinée qui augmente le taux de détection.
- La scintigraphie détermine la latéralité de la diffusion (unilatérale dans  $\frac{1}{4}$  des cas de tumeur centrale). *Hassanzade M Gynecol Oncol 2013*

# GS et vulve: résultats

- Taux de détection:
  - / patiente de 94,4%
  - / creux inguinal : 84,6%
  - Taux de faux –:
    - 8%
    - 2%

*Hassanzade M Gynecol Oncol 2013*

*Martinez-Palones Gynecol Oncol 2006, Van der Zee AG JCO 2008*

- Sensibilité de 92%
- VPP de 100%
- VPN:

*Hassanzade M Gynecol Oncol 2013*

*HAMPL L Gynecol Oncol 2008*

- / patiente: 97% VPN
- / coté= 98%

*Hassanzade M Gynecol Oncol 2013*

- Le risque de GNS + augmente avec la taille du GS+:
  - 4% /cellules isolées
  - 10,5% / micro-meta,
  - 13,3 % / macro meta < 5mm
  - 47,6 /macrometa > 5mm



Ce qui implique:

- Ultrastadification
- Curage systématique quelque soit la taille de la métastase ganglionnaire.

*Terada KY Gynecol Oncol 2008*

*Oonk Lancet oncol 2010*

# Valeur pronostique de la taille de la métastase (Oonk Lancet Oncol 2010)

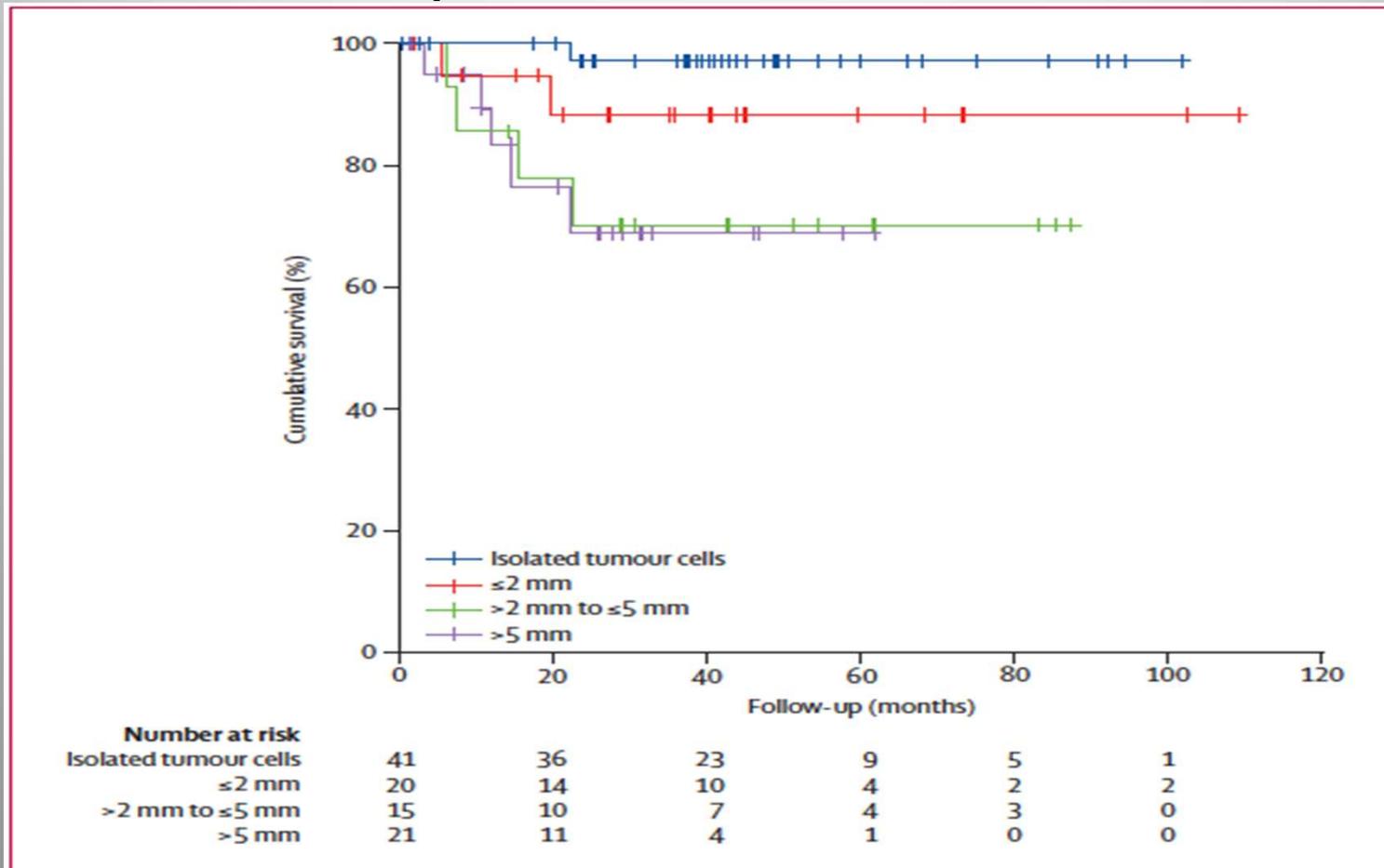


Figure 3: Disease-specific survival of patients with a positive sentinel node, by size of metastases

# Détection selon latéralité

- Pas d'identification contro-latérale ou bilatérale si tumeur unifocale latérale.
- Si lésion < 1 cm de ligne médiane: détection
  - unilatérale dans 93%
  - bilatérale dans 46%
- Si lésion attenante à la ligne médiane: détection
  - unilatérale dans 100%
  - bilatérale dans 93%
- 22 % des patientes avec lésion attenante à la ligne médiane ont un drainage uniquement unilatéral: GS contro-latéral + ?: curage contro-latéral recommandé.

*Van Ostrum N AOGS 2011*

*Hassanzade M Gynecol Oncol 2013*

# GS et survie

Etude observationnelle multicentrique de phase II  
n=403 (GROINS V1):

- taux de RL = 6 / 259 patientes avec tumeur unifocale < 4cm et GS - (2,3%)
- de survie à 3 ans de 97% si GS – sans curage.
- Réduction significative de la morbidité:  $p < 0,001$

Le GS devient un std pour les tumeurs unifocales < 4cm )

*Van der Zee JCO 2008.*

# GS et morbidité

- Désunion cicatricielle après GS / Curage: 11,7% / 34 % (p<0.001)
- Cellulite pelvienne après GS versus curage: 4,5% / 21,3% (p<0.001)
- Durée de séjour après GS: curage: 8.4j / 13.7j (p<0.001). *Van der Zee JCO 2008*
- Lymphoedème transitoire après GS: 13% / 39% après curage *Johann et al. Gynecol Oncol 2008*

# Indication reconnue du GS:

Indication: carcinome épidermoïde stade FIGO I et II (< 4 cm), avec absence d'adénopathie inguinale fixée suspecte à la palpation et absence d'adénopathie inguinale de plus de 15mm sur l'IRM ou le TDM. *Hampf L Gynecol Oncol 2008*

# Perpectives

- Essai GOG (GROINSS VII) qui évalue l'intérêt d'une irradiation inguinale versus curage ganglionnaire complet si GS + (étude observationnelle). 600 patientes. Fin d'inclusion juillet 2015.
- Dans l'attente, curage toujours nécessaire en regard du très mauvais pronostic des récidives inguinales.

# Conclusion: objectifs du ganglions sentinelle ?

- Objectif initial: limiter la morbidité.
- Objectifs secondaires:
  - Extemporaneé ciblé.
  - Détection de drainages « ectopiques ».
  - Ultra-stadification.

# Synthèse GS et utérus

	Technique	Détection macroM	Détection microM	Faux - Sensibilité	VPN	pratique
col	cervicale	7,1 à 36,3%(25,8%)	0 à 47,4% (28,3%)	0 à 8% /90 à 100%.	90 à 100%	senticol 2 ?
endomètre	cervicale	0 à 22 %	0 à 15 % (5,8%)	0 à 9%/79%	96 à 100%	GS seul ? GS + Curage/ extempo ? N° de risque ?

# GS et col: situation actuelle

- Validité de la technique dans le cancer débutant du col de l'uterus en terme de :
  - Taux de détection.
  - Validité diagnostique.
  - Ultra-stadification.
- Question posée du GS seul sans curage complémentaire si GS- (senticol 2) ?
- La faible valeur de l'extemporanée pose le problème de la chirurgie en 2 temps: évaluation du sentinelle puis reprise secondaire soit:
  - pour curage contro-latéral en l'absence de détection bilatérale avec GS négatif.
  - pour curage lombo-aortique si GS+.
- Même attitude si GS micrométastatique ...

# GS et endomètre: situation actuelle

- Valeur plus discutable avec des taux de détection et de faux négatifs très variables selon les séries influencés par le mode d'injection (voie cervicale)
- Place dans les cancers à risque intermédiaires, voir bas risque ?
- Faible valeur de l'extemporanée ce qui pose la question de la chirurgie en 2 temps avec curage lombo-aortique complet.

# GS et vulve: situation actuelle

- Validé dans le cancer de la vulve < 4 cm.
- Résout le problème de la morbidité du curage
- Valeur pronostique et thérapeutique du curage si N+
- Protocole rigoureux pour ne pas manquer le GS + car incidence pronostique majeure +++