

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]

InCa

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 coté 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 ...

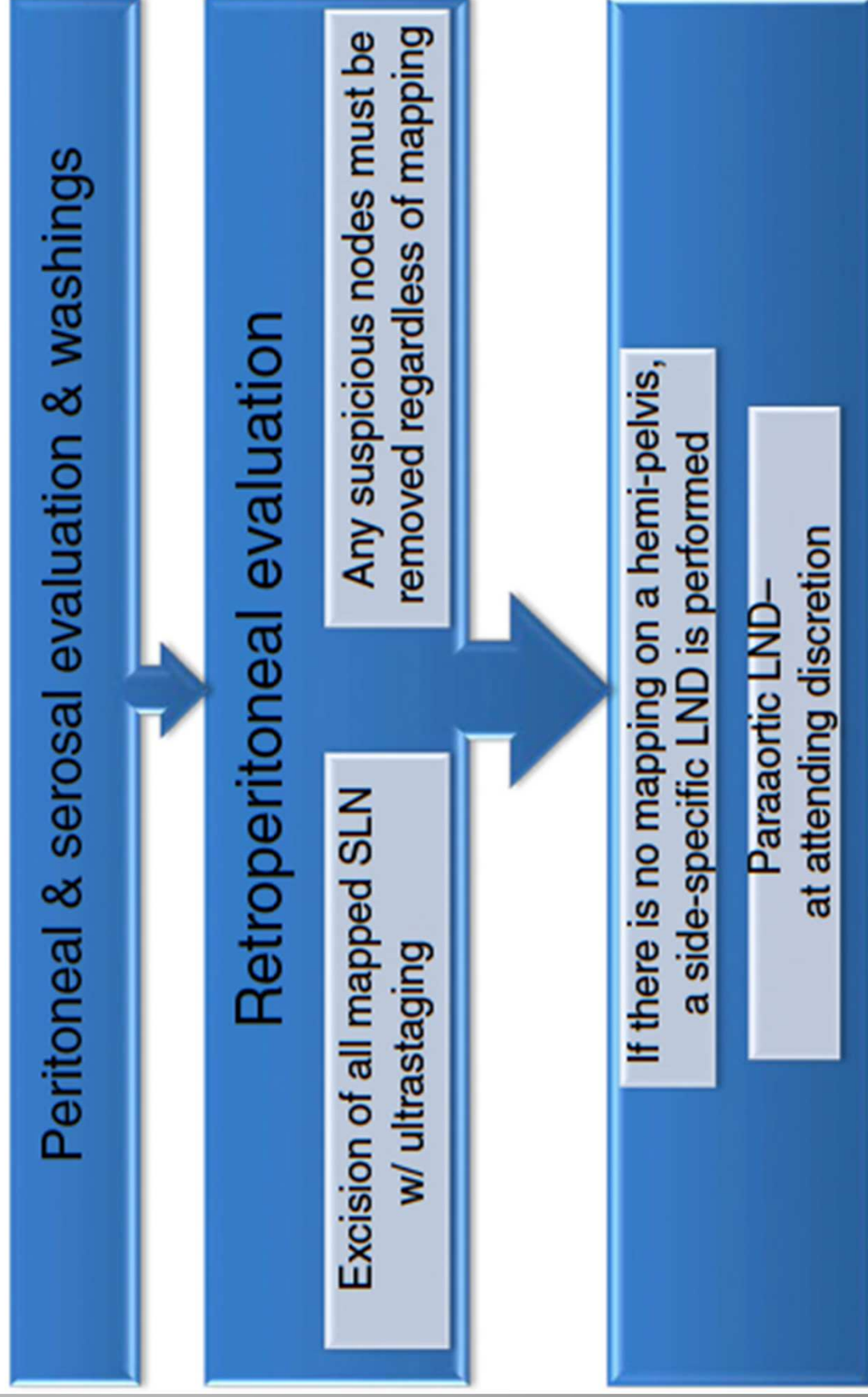


Fig. 1. Surgical algorithm for endometrial cancer.

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

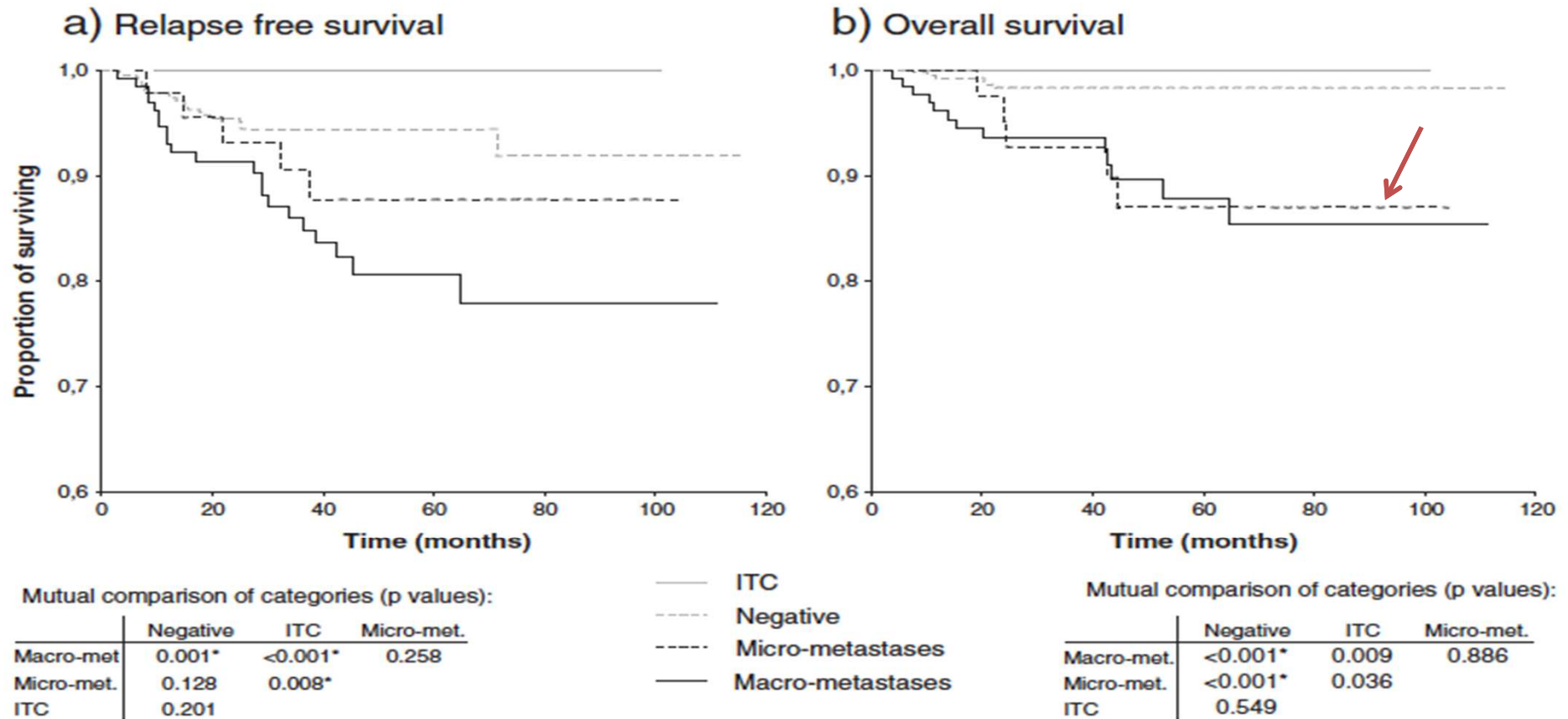
Bats AS ann surg Oncol 2012

- 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.

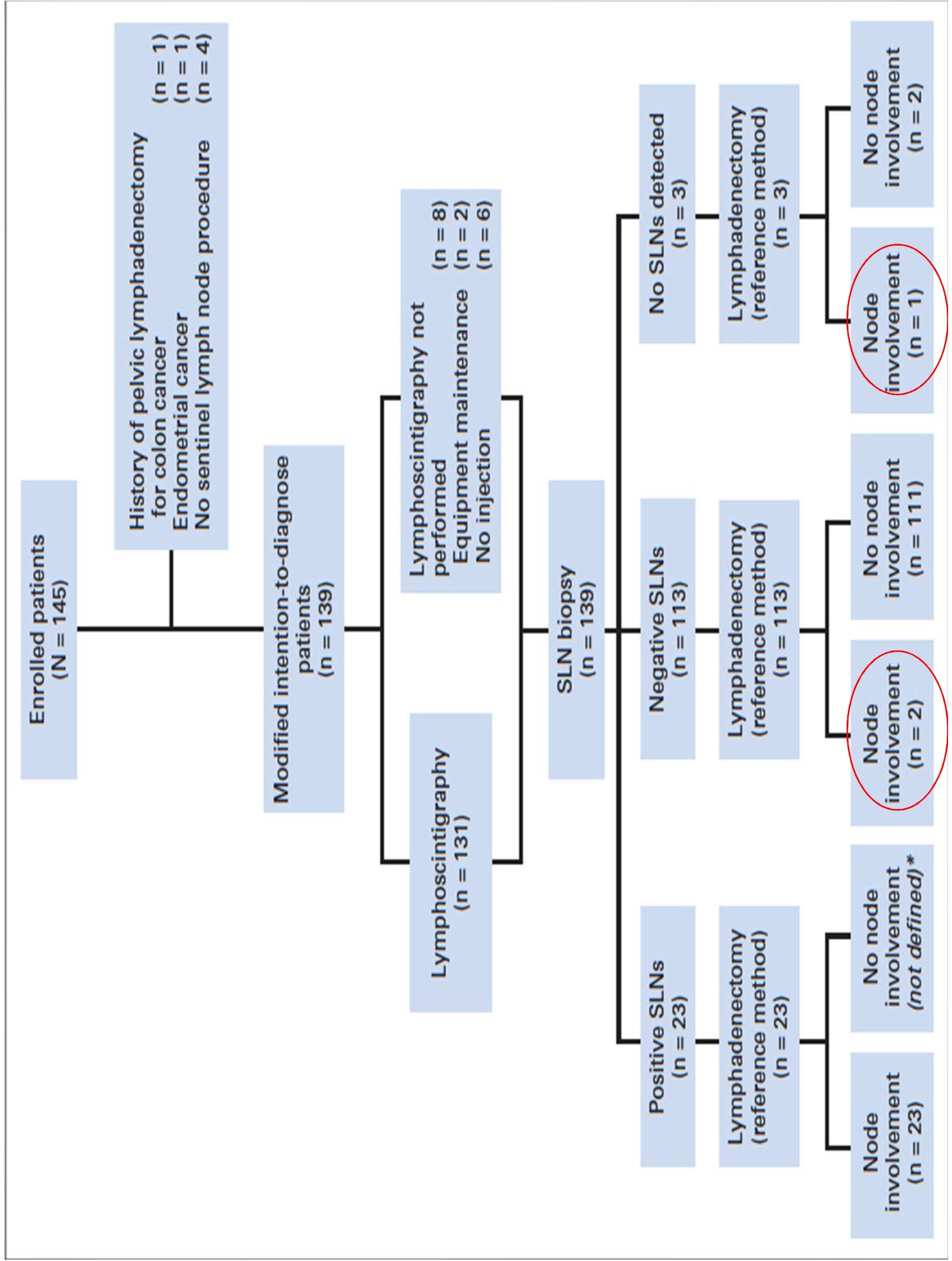
Valeur pronostiques des micrométastases

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)

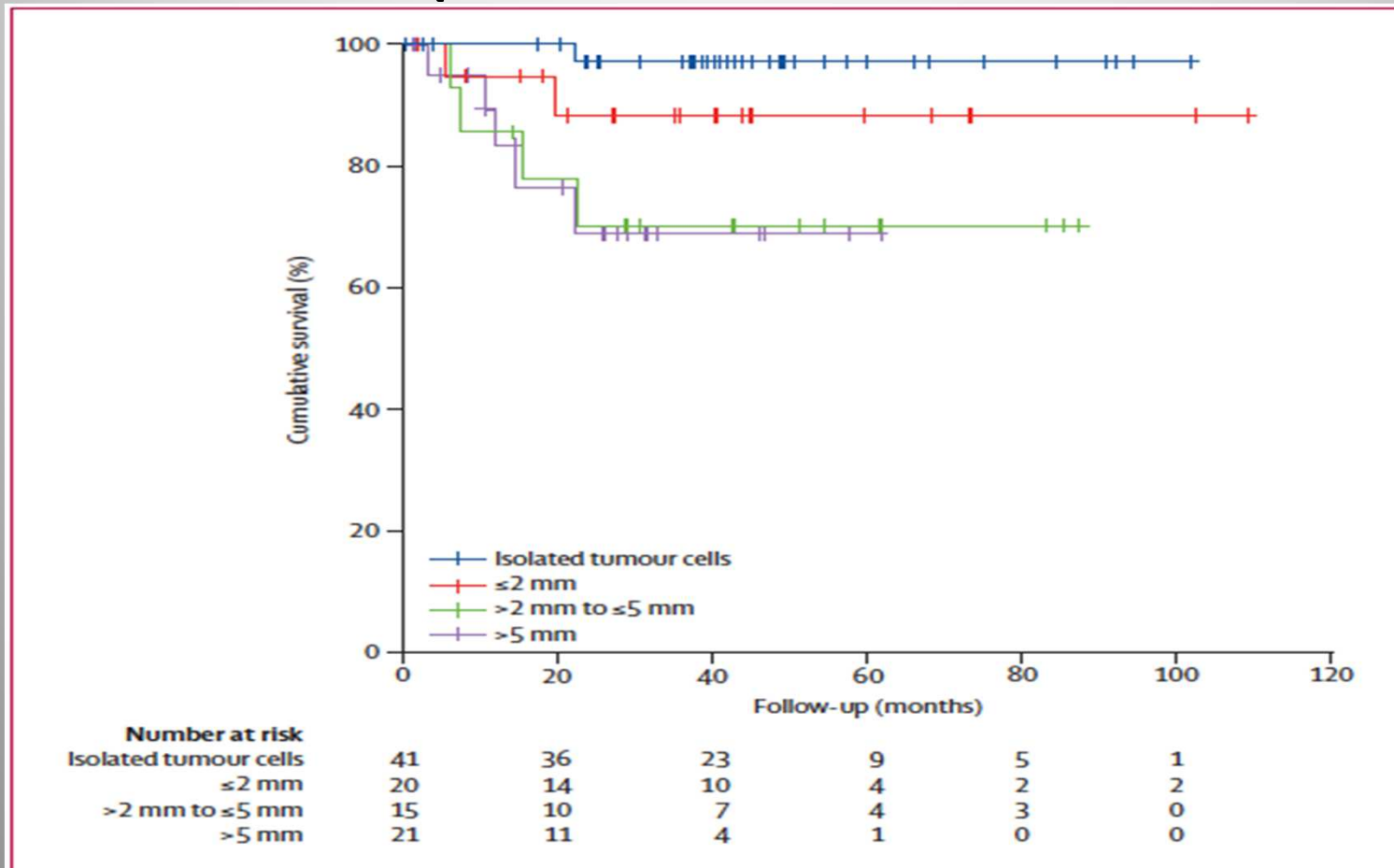


Figure 3: Disease-specific survival of patients with a positive sentinel node, by size of metastases

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 +++