

Présentation et analyse des recommandations de l'InCA dans les cancers de l'endomètre: Focus sur l'exploration ganglionnaire

Emile Daraï, Charles Coutant, Elisabeth Chéreau, Bénédicte Lesieur, Marcos Ballester, Roman Rouzier, Serge Uzan.

Service de Gynécologie-Obstétrique et Reproduction Humaine, Hôpital Tenon, AP-HP, Université Pierre et Marie Curie Paris 6, France.

Incidence du cancer de l'endomètre

- Premier cancer gynécologique dans les pays développés:
 - USA: 40 000 N cas/an, 6 500 décès/an
 - France: 6 000 N cas/an
- Mortalité a diminué de 60% depuis 1950
- Pic d'incidence 61 ans

Pronostic du cancer de l'endomètre

- Survie globale à 5 ans tous stades confondus: 70%.
- 70% des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade précoce: survie globale à 5 ans de 95%.
- 8% des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade avancé: survie globale à 5 ans de 17,4%.

Problématique du cancer de l'endomètre

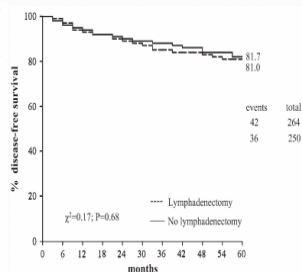
- La classification du cancer de l'endomètre est chirurgicale.
- Le traitement est chirurgical comportant au minimum une hystérectomie avec annexectomie bilatérale.
- La nécessité et l'étendue des lymphadénectomies est remise en cause.

Classification FIGO 2009

FIGO (2009)	TNM (2009) ⁹	DESCRIPTION	FIGO (1989)
Stades I*	T1	Tumeur limitée au corps utérin	Stades I
IA	T1a	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	IA-B
IB	T1b	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre	IC
Stades II*	T2	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus.	Stades IIA-B
Stades III*	T3 et/ou N1	Extension locales et/ou régionales comme suit :	Stades III
IIIA	T3a	Séreuse et/ou annexes**	IIIA
IIIB	T3b	Envahissement vaginal et/ou paramétrial**	IIIB
IIIC	N1	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux**	IIIC
IIIC1		Ganglions pelviens	
IIIC2		Ganglions para-aortiques +/- ganglions pelviens	
Stades IV*	T4 et/ou M1	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	Stades IVA-IVB
IVA	T4	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	IVA
IVB	M1	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	IVB

Cancer de l'endomètre: hystérectomie avec annexectomie avec ou sans lymphadénectomie

Recurrence site	Lymphadenectomy arm (n = 264)	No-lymphadenectomy arm (n = 250)
No recurrence, No. (%)	231 (87.5)	217 (86.8)
Recurrence, No. (%)	34 (12.9)	33 (13.2)
Lung	8 (3)	8 (3.2)
Intraperitoneum	8 (3)	7 (2.8)
Vagina	7 (2.6)	6 (2.4)
Lymph node	4 (1.5)	4 (1.6)
Bone	4 (1.5)	3 (1.2)
Liver	2 (0.7)	3 (1.2)
Missing data	3 (1.1)	3 (1.2)



Cancer de l'endomètre: hystérectomie avec annexectomie avec ou sans lymphadénectomie

Type of adjuvant therapy	Lymphadenectomy arm (n = 264)	No-lymphadenectomy arm (n = 250)	Total (n = 514)
No adjuvant therapy, No. (%)	182 (68.9)	162 (64.8)	344 (66.9)
Radiation therapy, No. (%)	44 (16.7)	63 (25.2)	107 (20.8)
Chemotherapy, No. (%)	23 (8.7)	14 (5.6)	37 (7.2)
Chemotherapy and radiation therapy, No. (%)	15 (5.7)	11 (4.4)	26 (5.1)

* $P = .07$, by the χ^2 test for the whole tabular values. No single comparison was done.

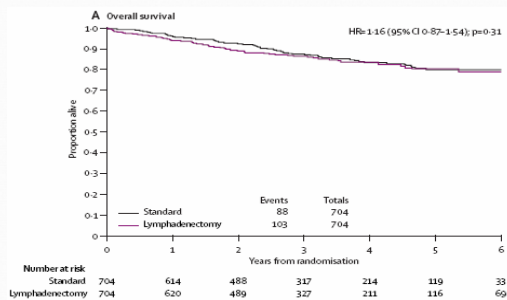
Benedeti Panici et al, JNCI 2008

Conclusion Although systematic pelvic lymphadenectomy statistically significantly improved surgical staging, it did not improve disease-free or overall survival.

J Natl Cancer Inst 2008;100:1707-1716

Benedeti Panici et al, JNCI 2008

Survie dans l'étude ASTEC



Astec trial, Lancet 2009

Recommandations de l'InCA: cancer endomètre type 1

RISQUE INTERMÉDIAIRE

- o Une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale est recommandée
- o Une curiethérapie postopératoire à haut débit de dose est recommandée
- o La lymphadénectomie pelvienne n'est pas recommandée. Elle peut cependant être envisagée en cas de stade IB/T1b grade 2 ou de stade IA/T1a grade 3 avec envahissement myométrial
- o La pertinence de la détection du ganglion sentinelle pour ces patientes est en cours d'évaluation
- o Une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée
- o Une hormonothérapie adjuvante n'est pas recommandée

Recommandations de l'InCA: cancer endomètre type 1

RISQUE ÉLEVÉ

- o Une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale est recommandée
- o Une lymphadénectomie lombo-aortique et iliaque commune est recommandée. Dans ce contexte, l'endoscopie extra-péritonéale est recommandée en raison de la réduction du risque adhérentiel
- o Il n'y a pas d'attitude standard pour la lymphadénectomie pelvienne. Son intérêt thérapeutique chez des patientes qui n'ont pas d'adénomégalies suspectes à l'imagerie et qui vont recevoir une irradiation externe pelvienne n'est pas démontré
- o En cas de découverte de facteurs de risque élevé sur la pièce d'hystérectomie, une reprise de stadification ganglionnaire et/ou péritonéale, de préférence coelioscopique, peut être discutée
- o Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) postopératoire est recommandée
- o Il n'y a pas d'attitude standard concernant l'indication de la curiethérapie vaginale de surimpression. Une curiethérapie à bas débit de dose n'est pas recommandée
- o Une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée
- o Une hormonothérapie adjuvante n'est pas recommandée

Recommandations de l'InCA: cancer endomètre type 2

CARCINOMES A CELLULES CLAIRES OU PAPILLAIRES SÉREUX

- o Une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale, une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique, une omentectomie infracolique, une cytologie et biopsies péritonéales sont recommandées
- o Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) postopératoire est recommandée
- o Une chimiothérapie intraveineuse postopératoire peut être discutée en complément de la radiothérapie
- o Une curiethérapie postopératoire à haut débit de dose n'est pas recommandée

Recommandations de l'InCA: cancer endomètre type 2

CARCINOSARCOMES

- o Une hysterectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale, une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique et une cytologie et biopsies péritonéales sont recommandées
- o Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) postopératoire est recommandée
- o Il n'y a pas d'attitude standard concernant l'indication de la curiethérapie vaginale de surimpression. Une curiethérapie à bas débit de dose n'est pas recommandée
- o Une chimiothérapie adjuvante peut être discutée en complément de la radiothérapie

Grade histologique définitif chez des patientes ayant une tumeur présumée de grade 1 sur la biopsie pré-opératoire

Postoperative grade	
G1	129 (70.9%)
G2	41 (22.5%)
G3	12 (6.6%)

Eltabbakh et al, Gynecol Oncol 2005

Corrélation entre le stade à l'IRM et à l'histologie

Presumed Stage on MRI	FIGO stage after definitive histology						Total	Presumed Stage on MRI	FIGO stage after definitive histology				Total
	IA	IB	IC	IIA	IIB	IIIA			IA	IB	II	IIIA	
IA	78.5%	43%	14.2%	0	14.2%	0	14	IA	73%	19.2%	7.8%	0	52
IB	31.5%	40%	2.9%	5.5%	0	0	35	IB	18.5%	74%	3.7%	3.7%	27
IC	0	18.5%	7.4%	3.7%	0	3.7	27	II	50%	0	50%	0	2
IIA	0	67%	3.3%	0	0	0	3	IIIA	0	100%	0	0	1
IIB	0	50%	0	0	0	50%	2	Total	53.5%	37.8%	7.3%	1.4%	82
IIIA	0	0	100%	0	0	0	1						
Total	18.3%	34%	3.9%	3.5%	2.5%	2.5%	82						

Kappa test = 0.24 (moderate)

Kappa test = 0.45 (moderate)

Ballester & Darai, BMC Cancer 2010

Pertinence de l'examen extemporané pour évaluer le stade des cancers de l'endomètre

Predictor	Sensitivity	Specificity	PPV	Kappa
IaG1 (n = 24)	0.50	0.88	0.33	0.32
IaG2 (n = 5)	0	0.95	0	0.02
IbG1 (n = 103)	0.72	0.52	0.52	0.22
IbG2 (n = 44)	0.46	0.84	0.34	0.26

PPV—positive predictive value.

Frumovitz et al, Gynecol Oncol 2004

Moyens d'évaluation du statut ganglionnaire

Index test	Mean sensitivity (95%CI)	Mean specificity (95%CI)	Positive likelihood ratio (95% CI)	Negative likelihood ratio (95% CI)
Sentinel Node (SN)	0.79 (0.58 to 0.91)	0.96 (0.89 to 0.99)	18.88 (6.70 to 53.24)	0.22 (0.10 to 0.48)
CT scan	0.45 (0.28 to 0.64)	0.88 (0.78 to 0.94)	3.81 (2.00 to 7.28)	0.62 (0.45 to 0.86)
MRI	0.72 (0.55 to 0.85)	0.97 (0.93 to 0.99)	26.72 (10.56 to 67.64)	0.29 (0.17 to 0.49)

Sensitivity: p-value SN vs CT = 0.018, p-value SN vs MRI = 0.546, p-value CT vs MRI = 0.039.

Specificity: p-value SN vs CT = 0.095, p-value SN vs MRI = 0.546, p-value CT vs MRI = 0.014

Selman et al, BMC Health Women, 2008

Intérêt du ganglion sentinelle dans cancer de l'endomètre: Essai Senti-endo

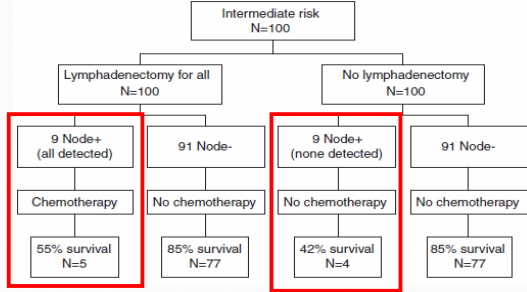
	No SLN detected, N	SLN detected, N	Positive SLNs, N (%)	Histological type (N)	Histological status of non-SLNs
Low-risk					
IA (grade 1 or 2)	4	57	6 (11%)	Endometrioid (6)	Negative
Intermediate-risk					
IA (grade 3)	2	10	2 (20%)	Endometrioid (1), other (1)	Negative
IB (grade 1 or 2)	2	23	3 (13%)	Endometrioid (3)	Negative

SLN—sentinel lymph node.

Table 4: Contribution of SLN procedure to detect metastases in patients with low-risk and intermediate-risk endometrial cancer

Ballester & Daraï, Lancet Oncol 2011

Impact de la lymphadénectomie sur l'indication de chimiothérapie et la survie



Kwon et al, Gynecol Oncol 2011

Conclusion

- Désescalade thérapeutique pour les stades précoces.
- Pour les stades avancés et les types 2 augmentation de l'agressivité du traitement chirurgical.
- Reste des questions sur la non indication de lymphadénectomie :
 - Risque de sous traitement en méconnaissant le statut ganglionnaire: intérêt du ganglion sentinelle
 - Risque de poser une indication de chirurgie seconde pour lymphadénectomie après résultat histologique définitifs
 - Risque de sous traitement en ignorant l'apport de l'ultra-stadification associée au ganglion sentinelle.

Recommandations de l'InCA: cancer endomètre type 2

CARCINOMES A CELLULES CLAIRES OU PAPILLAIRES SÉREUX

- o Une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale, une lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique, une omentectomie infracolique, une cytologie et biopsies péritonéales sont recommandées
- o Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) postopératoire est recommandée
- o Une chimiothérapie intraveineuse postopératoire peut être discutée en complément de la radiothérapie
- o Une curiethérapie postopératoire à haut débit de dose n'est pas recommandée
