

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech

EXTRAIT
des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique

Publié le 10 décembre 2010

Nota. Le « texte long » des recommandations pour la pratique clinique incluant les communications des experts et les références bibliographiques est publié dans un numéro spécial du Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Vol. 39 / suppl. 2 au n°8) sous la référence : J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S1-S342



TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 8-11 décembre 2010

Le ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre (résultats intermédiaires du protocole senti-endo)

E. DARAÏ, C. BEZU, C. COUTANT, E. CHÉREAU, R. ROUZIER,
M. BALLESTER *
(Paris)

Résumé

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent, avec près de 6 000 nouveaux cas par an. La classification internationale FIGO a récemment apporté des modifications substantielles en simplifiant la classification de 1988. L'apport des essais thérapeutiques contribue à une désinflation du traitement chirurgical en limitant les indications de la lymphadénectomie. Cependant, aucun des essais randomisés n'a pris en compte la contribution de la procédure du ganglion sentinelle. Pourtant, il a été démontré que l'association de la biopsie du ganglion sentinelle à l'ultrastadification histologique permettait la détection de micrométastases dont la valeur pronostique semble étayée. Quelle que soit la technique histologique utilisée pour détecter les métastases ganglionnaires, le taux de macrométastases varie de 0 % à 22 %. En H&E, le taux de macrométastases variait de 8 % à 22 %, mais aucune de ces études ne signalait la détection de micrométastases. La contribution de l'IHC a été particulièrement pertinente, permettant respectivement de trouver environ 20 % de micrométastases. La combinaison

* Hôpital Tenon - APHP - Service de gynécologie-obstétrique - CancerEst - Université Pierre et Marie Curie Paris 6 - 4 rue de la Chine - 75020 Paris

Correspondance : Professeur Émile Daraï - E-mail: emile.darai@tnn.aphp.fr

de l'H&E, des coupes sériées et de l'IHC permet de détecter 19,7 % de métastases dont 5,8 de micrométastases. Malgré ces résultats, la procédure du ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre reste discutée. Nous rapporterons les résultats intermédiaires de l'essai multicentrique français évaluant le ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre.

Mots clés : cancer de l'endomètre, ganglion sentinelle, ultrastadification, micro-métastase

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Émile Daraï, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial, en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent, se situant au 5^e rang des cancers chez la femme avec environ 6 000 nouveaux cas par an. L'âge moyen des patientes au diagnostic est de 68 ans. Le pronostic est très variable en fonction de l'étendue de la maladie. Les cancers de stades précoces représentent près de 70 % des cas et sont de très bon pronostic avec une survie relative à 5 ans dépassant 95 %.

La présence d'un envahissement ganglionnaire constitue un facteur pronostique majeur, ce qui a justifié jusqu'à un passé relativement récent une évaluation systématique du statut ganglionnaire par une lymphadénectomie. Les données concernant l'impact d'une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique sur la survie ont été discutées lors de l'écriture des nouvelles recommandations de l'INCa pour le traitement du cancer de l'endomètre. Certaines études ne retrouvent pas d'impact sur la survie de la réalisation d'une lymphadénectomie alors que d'autres études soulignent l'intérêt de la lymphadénectomie sur la survie. Cependant, l'ensemble de ces études ne tiennent pas compte l'apport de la procédure du ganglion sentinelle par sa contribution à la stadification du cancer et notamment par l'ultrastadification [1-4].

CONCEPT DE L'ULTRASTADIFICATION DANS LE CANCER DE L'ENDOMÈTRE

Le concept de l'ultrastadification dans les cancers gynécologiques a initialement été introduit dans le cancer de la vulve et du col utérin et secondairement pour le cancer de l'endomètre, ce qui explique que nous ayons surtout des données sur ces deux premiers types de cancer. En dépit de facteurs pronostiques favorables, une récurrence pelvienne est observée chez 15 % des patientes ayant un cancer du col de stade précoce et ayant des ganglions pelviens négatifs en histologie de routine (coloration en H&E). Holmgren *et coll.* ont suggéré que certaines de ces récurrences pourraient être dues à des métastases non détectées par l'histologie de routine, introduisant le concept de cellules dites « dormantes » ou de métastases « occultes » [2]. Häfner *et coll.* soulignaient qu'en utilisant l'histologie de routine, les chances d'identifier un groupe de cellules tumorales de moins de 3 cellules n'étaient que de 1 % [3].

En 2003, Dargent et Enria évoquaient la notion de micrométastases dans le cancer du col de l'utérus sans en donner une définition histologique [4]. Ces auteurs soulignaient que l'utilisation de coupes sériées et de l'IHC décuplait la détection des micrométastases [4]. En outre, en utilisant rétroactivement les coupes sériées et l'IHC sur les ganglions lymphatiques de femmes ayant récidivé, des micrométastases ont été observées. Dès lors émergeait le concept de l'ultrastadification.

Contrairement au mélanome et au cancer du sein, il n'existe pas de consensus sur la définition histologique des métastases ganglionnaires dans le cancer du col et de l'endomètre. Par analogie au cancer du sein et suite à la conférence de consensus de Philadelphie sur les ganglions sentinelles dans le cancer du sein [5], des définitions ont été proposées :

- a) macrométastases comme un seul foyer de la maladie métastatique de plus de 2 mm,
- b) micrométastases foyer de maladie métastatique allant de 0,2 mm à 2 mm,
- c) et en accord avec Marchiolé *et coll.* [6], submicrométastases foyer de la maladie métastatique de moins de 0,2 mm (y compris la présence de cellules tumorales isolées).

Les ganglions sentinelles (GS) et les ganglions non sentinelles sont considérés comme positifs quand ils contiennent des macrométastases, micrométastases ou submicrométastases.

En 2007, la validation histologique du GS pour le cancer de l'endomètre a été faite en utilisant des coupes sériées et une IHC sur à

la fois les GS et les ganglions non sentinelles [7]. Cependant, il convient de souligner une limite importante de la procédure du GS pour le cancer de l'endomètre représentée par l'absence de consensus sur la technique de réalisation notamment sur le site d'injection à la fois des radio-colloïdes et du colorant (cervical, sous-endométrial sous contrôle hystérocopique, sous-séreux sous contrôle coelioscopique).

De même, il n'existe pas de consensus sur la technique histologique de l'ultrastadification. Ceci a été souligné dans un éditorial de Gien et Covens sur le contrôle de qualité de la technique du GS [8]. Les résultats de l'ultrastadification dépendent de plusieurs facteurs, notamment de la technique utilisée pour l'examen histologique en extemporané, de la technique de coupes sériées et des anticorps utilisés pour l'IHC.

La cytologie d'empreinte a été prouvée comme étant une technique ayant une faible précision pour détecter les micrométastases dans le cancer de l'endomètre, mais a l'avantage de préserver le tissu pour l'histologie définitive [9]. Cependant, aucun essai n'a comparé l'exactitude de la cytologie d'empreinte à celle des coupes obtenues au cryostat. Jusqu'à présent, les données disponibles sont insuffisantes pour évaluer la contribution de la biologie moléculaire pour détecter les métastases en peropératoire. Il existe des variations importantes des techniques histologiques pour analyser les GS. Sous le terme de coupe sériée, le nombre de niveaux de coupes peut varier d'un niveau supplémentaire jusqu'à cinq niveaux supplémentaires et l'intervalle entre deux coupes de 40 à 250 μm [10].

Or il a été démontré que le taux de faux négatif variait sensiblement en fonction de la technique de coupes sériées [1, 7]. De plus, si la plupart des publications sur la technique du GS utilisent des coupes sériées, il est à noter que la technique de coloration des lames varie sensiblement. En effet, certaines séries n'utilisent que la coloration H&E alors que d'autres utilisent un immunomarquage à la cytokératine (CK) [10]. La plupart des études soulignent que la meilleure méthode pour l'ultrastadification doit comprendre une IHC. L'amplification du signal produit par l'immunodétection facilite la détection des métastases comparée à la coloration par H&E. Dans les cancers de l'utérus, le type d'anticorps utilisés pour l'IHC varie également de manière notable. Bien que la majorité des auteurs utilisent des anti-CK AE1 et AE3, certains auteurs recommandent le KL1 anti-pancytokeratine. En revanche, les anticorps CAM sont rarement utilisés, même si cet anticorps différencie les métastases des cellules mésothéliales bénignes. Dans le cancer du col de l'utérus, Lentz *et coll.* [11], en utilisant l'IHC sans coupes sériées, ont montré que l'IHC permettait de

détecter des micrométastases chez 19 des 132 femmes ayant des ganglions négatifs en histologie de routine (15 %, 95 % intervalle de confiance (IC : 9 %-22 %)). Silva *et coll.* [12] ont souligné la contribution de l'IHC dans la détection des micrométastases dans une série de 52 patients ayant un cancer du col utérin de stade I-II. Dans leur expérience, l'IHC détectait des micrométastases chez cinq des 98 GS négatifs [12]. Euscher *et coll.* [10] suggèrent que le meilleur protocole pour l'ultrastadification devrait comporter au moins 3 coupes consécutives (5 µm d'épaisseur), obtenues sur 5 niveaux (40 µm d'intervalle). Le cocktail de cytokératine devrait être composé de 4 anticorps : AE1/AE3, CAM 5.2, Cytokeratin MNF116, Keratin 8 et 18 permettant à la fois la détection des métastases ainsi que de les différencier d'inclusions bénignes [10].

Dans le cancer de l'endomètre, des résultats similaires montrant que l'IHC améliore la sensibilité de détection des métastases par rapport à la coloration en H&E ont été rapportés [13, 14]. Dans une étude pilote utilisant l'H&E et l'IHC sans coupes sériées [13], 12,5 % des patients avec des ganglions pelviens négatifs en H&E avaient des métastases en IHC. Niikura *et coll.* [15], en utilisant des coupes sériées et l'IHC, ont noté que des micrométastases ou des cellules tumorales isolées ont été détectées dans quatre des 24 GS négatifs (5 % des patients) et dans quatre des 1 350 ganglions non sentinelles. Ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes, Fersis *et coll.* [16] et Pelosi *et coll.* [17]. Enfin, Delpech *et coll.* [7], dans leur étude sur la validation histologique du GS dans le cancer de l'endomètre, ont montré que l'IHC et les coupes sériées permettaient de détecter des micrométastases ganglionnaires chez trois des cinq patientes métastatiques [7]. À notre connaissance, seule une étude a évalué l'apport de la biologie moléculaire, notamment par RT-PCR de la CK-20, dans les GS de patientes atteintes de cancer de l'endomètre ne permettant pas de conclure sur la contribution de cette technique [18].

INCIDENCE DES MICROMÉTASTASES CHEZ LES PATIENTS AYANT UN CANCER DE L'ENDOMÈTRE

La définition des micrométastases est rarement clairement mentionnée dans les études publiées, représentant un risque de biais dans l'interprétation de leur pertinence pronostique. Dans le cancer de l'endomètre, quelle que soit la technique histologique utilisée pour

détecter les métastases ganglionnaires, le taux de macrométastases variait de 0 % à 22 %. Sept études ont rapporté une analyse histologique des ganglions lymphatiques à l'aide de la coloration H&E [19-25]. Le taux de macrométastases variait de 8 % à 22 %, mais aucune de ces études n'a signalé la détection de micrométastases. Comme pour le cancer du col de l'utérus, l'utilisation de l'H&E seule n'était pas en mesure de détecter les micrométastases confirmant que cette technique est insuffisante pour stadifier le cancer de l'endomètre.

La combinaison de l'H&E et de l'IHC a été utilisée dans 2 études [15, 17]. La contribution de l'IHC a été particulièrement pertinente, permettant respectivement de trouver 18 % et 20 % des patientes micrométastatiques. Six études ont utilisé la combinaison de l'H&E, des coupes sériées et de l'IHC pour détecter les micrométastases [7, 26, 27]. Le taux de micrométastases varie de 0 % à 15 %. Parmi les 238 patientes ayant un cancer de l'endomètre, le taux global de métastases ganglionnaires était de 19,7 %, dont 5,8 % avec micrométastases. Les données les plus frappantes ont été observées dans la série de Ballester *et coll.* montrant que 10 des 46 patientes atteintes de cancer de l'endomètre avaient des métastases ganglionnaires [28]. Dans leur étude, trois des 10 patientes métastatiques avaient des macrométastases et sept des micro- ou submicrométastases. Tous les trois cas de macrométastases et les trois micrométastases supplémentaires ont été détectés par H&E, tandis que trois micrométastases et une submicrométastase ont été diagnostiquées par coupes sériées et l'IHC. Au stade précoce de cancer de l'endomètre, Yabushita *et coll.* [14] ont analysé la relation entre récurrence de la maladie et la présence de micrométastases par IHC dans les ganglions lymphatiques pelviens. Dans leur expérience, la présence de micrométastases était associée au risque de récurrence, tant en analyse unie que multivariée.

Cependant, les données restent encore trop faibles et les séries souvent courtes pour définir la place que pourrait avoir la technique du GS dans le traitement du cancer de l'endomètre. Nous présenterons les résultats intermédiaires de l'étude multicentrique française évaluant la contribution du GS et son rôle potentiel.

Bibliographie

- [1] Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Gusterson B, Neville AM. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet* 1999 Sep 11;354(9182):896-900.
- [2] Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med* 1995 Feb;1(2):149-53.
- [3] Häfner N, Gajda M, Altgassen C, Hertel H, Greinke C, Hillemanns P, Schneider A, Dürst M. HPV16-E6 mRNA is superior to cytokeratin 19 mRNA as a molecular marker for the detection of disseminated tumour cells in sentinel lymph nodes of patients with cervical cancer by quantitative reverse-transcription PCR. *Int J Cancer* 2007 May 1;120(9):1842-6.
- [4] Dargent D, Enria R. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph nodes in early cervical cancer. Technique—preliminary results and future developments. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48(3):305-310.
- [5] Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19 to 22, 2001. Philadelphia, Pennsylvania Hum Pathol 2002;33:579-89.
- [6] Machiolé P, Buénerd A, Benchaib M, Nezhat K, Dargent D, Mathevet P. Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study. *Gynecol Oncol* 2005;97:727-732.
- [7] Delpech Y, Cortez A, Coutant C, Callard P, Uzan S, Darai E, Barranger E. The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Ann Oncol* 2007;18:1799-1803.
- [8] Gien LT, Covens A. Quality control in sentinel node biopsy in cervical cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(18):2943-2951.
- [9] Darai E, Rouzier R, Ballester M, Barranger E, Coutant C. Sentinel lymph node biopsy in gynaecological cancers: the importance of micrometastases in cervical cancer. *Surg Oncol* 2008;17(3):227-235.
- [10] Euscher ED, Malpica A, Aykinson EN, Levenback CF, Frumovitz M, Deavers MT. Ultrastaging improves detection of metastases in sentinel lymph nodes of uterine cervix squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2008;32(9):1336-1343.
- [11] Lentz SE, Muderspach LI, Felix JC, Ye W, Groshen S, Amezcuca CA. Identification of micrometastases in histologically negative nodes of early-stage cervical cancer patients. *Obstet Gynecol* 2004;103(6):1204-1210.
- [12] Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman p, Triginelli SA, de Lima CF, Siqueira CF, Barroso A, Rossi TM, Pedrosa MS, Miranda D, Melo JR. Sentinel node detection in cervical cancer with (99m)Tcphylate. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):588-595.
- [13] Gonzalez Bosquet J, Keeney GL, Mariani A, Webb MJ, Cliby WA. Cytokeratin staining of resected lymph nodes may improve the sensitivity of surgical staging for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003;91(3):518-525.
- [14] Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, Sawaguchi K, Noguchi M, Nakanishi M, Kawai M. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in nodenegative endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80(2):139-144.
- [15] Niikura H, Okamoto S, Yoshinaga K, Nagase S, Takano T, Ito K, Yaegashi N. Detection of micrometastases in the sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105(3):683-686.
- [16] Fersis N, Gruber I, Relakis K, Friedrich M, Becker S, Wallwiener D, Wagner U. Sentinel node identification and intraoperative lymphatic mapping. First results of a pilot study in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25(3):339-42.
- [17] Pelosi E, Arena V, Baudino B, Bellò M, Giusti M, Gargiulo T, Palladin D, Bisi G. Preoperative lymphatic mapping and intraoperative sentinel lymph node detection in early stage endometrial cancer. *Nucl Med Commun* 2003 Sep;24(9):971-5.

- [18] Fishman A, Klein A, Zemer R, Zimlichman S, Bernheim J, Cohen I, Altaras MM. Detection of micrometastasis by cytokeratin-20 (reverse transcription polymerase chain reaction) in lymph nodes of patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 77(3):399-404.
- [19] Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 1996;62(2):169-73.
- [20] Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *South Med J* 1999;92(2):204-8.
- [21] Holub Z, Jabor A, Lukac J, Kliment L. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes using blue dye in women with cervical and endometrial cancer. *Med Sci Monit* 2004; 10(10):CR587-91.
- [22] Raspagliesi F, Ditto A, Kusamura S, Fontanelli R, Vecchione F, Maccauro M, Solima E. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(2):435-9.
- [23] Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D, Diedrich K, Hornemann A. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;105(2):457-61.
- [24] Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, Coleman RL, Sood AK, Gershenson DM, Burke TW, Levenback CF. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 104(1):100-3.
- [25] Li B, Li XG, Wu LY, Zhang WH, Li SM, Min C, Gao JZ. A pilot study of sentinel lymph nodes identification in patients with endometrial cancer. *Bull Cancer* 2007;94(1):E1-4.
- [26] Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G, Villano C, Castellani MR, Solima E, Bombardieri E. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of ^{99m}Tc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(5):569-74.
- [27] Bats AS, Clément D, Larousserie F, Le Frère-Belda MA, Pierquet-Ghazzar N, Hignette C, Lécuru F. Does sentinel node biopsy improve the management of endometrial cancer? Data from 43 patients. *J Surg Oncol* 2008;97(2):141-5.
- [28] Ballester M, Dubernard G, Rouzier R, Barranger E, Darai E. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer *Ann Surg Oncol* 2008;15(5):1523-9.