

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS 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

Place des curages ganglionnaires dans les cancers de l'endomètre

F. LÉCURU ^{1, 2, 3}, A.S. BATS ^{1, 2, 3}, C. BENSAID ¹, C. HUCHON ^{1, 3},
A. ACHOURI ^{1, 3}, C. NOS ¹
(Paris)

Résumé

Le cancer de l'endomètre est le premier cancer gynécologique dans les pays industrialisés. Plusieurs essais thérapeutiques nous amènent à proposer une désescalade thérapeutique, tant pour les indications des curages que de l'irradiation adjuvante.

La majorité des patientes a un risque faible d'atteinte ganglionnaire (tumeurs endométrioïdes de faible grade et envahissant moins de 50 % du myomètre). Les curages vont rarement modifier les indications d'irradiation adjuvante, mais sont par contre responsables d'une morbidité incompressible. Une minorité de patientes a un risque d'atteinte ganglionnaire élevé. Les métastases peuvent alors siéger dans les secteurs pelviens et para-aortiques. Il est logique de proposer un curage complet, à condition que la patiente puisse le supporter et que l'indication thérapeutique en soit changée.

- 1 - Hôpital Européen Georges Pompidou - APHP - Service de chirurgie gynécologique et sénologique - 20 rue Leblanc - 75015 Paris
- 2 - Université Paris 5 René Descartes - Faculté de médecine - 75006 Paris
- 3 - Centre universitaire des Saints-Pères - Université Paris 5 René Descartes - UMR S 747 - 45 rue des Saints-Pères - 75006 Paris

Mots clés : cancer de l'endomètre, type histologique, grade, profondeur, risque de métastase ganglionnaire, complications de la chirurgie

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Fabrice Lécuru, 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.

La place des curages ganglionnaires dans les cancers de l'endomètre est en pleine évolution. Les recommandations françaises des standards options-recommandations (2001) [1] ou les recommandations de la SFOG (2008) [2] sont à reconsidérer dans les perspectives des essais thérapeutiques, publiés récemment, sur la chirurgie ou sur la radiothérapie. Les recommandations de l'INCa publiées cette année montrent une évolution franche vers une désescalade thérapeutique.

RISQUE D'ATTEINTE GANGLIONNAIRE

Il existe une corrélation entre les paramètres histologiques de la tumeur et le risque de métastases ganglionnaires. Creasman, à partir des données de l'essai GOG 33, avait montré le lien entre grade, profondeur d'invasion, siège tumoral, atteinte annexielle et risque d'atteinte ganglionnaire pelvienne ou lombo-aortique [3]. Les données du GOG 99 ont montré l'importance de l'âge en plus des facteurs précédents [4]. Morrow *et al.* avaient décrit l'impact pronostique de ces paramètres en fonction de l'irradiation adjuvante [5]. Plus récemment, l'ESMO a défini trois groupes de risque [6]. Le groupe à bas risque comporte les adénocarcinomes endométrioïdes, envahissant moins de 50 % de l'épaisseur du myomètre, de grade I ou II. Le groupe à risque intermédiaire comporte les adénocarcinomes endométrioïdes envahissant moins de 50 % de l'épaisseur du myomètre et de grade III, ou ceux envahissant plus de 50 % de l'épaisseur, de grade I ou II. Enfin, le groupe à haut risque comporte les adénocarcinomes endométrioïdes envahissant plus de 50 % de l'épaisseur du myomètre, de grade III,

ceux associés à des embolies lymphovasculaires, ou les tumeurs non endométrioïdes.

Il est intéressant de constater que 62 % des malades appartiennent au groupe à bas risque, 30 % au groupe de risque intermédiaire et 8 % au groupe à risque élevé [7]. Le risque d'atteinte ganglionnaire **pelvienne** est de 5 % pour le groupe à bas risque, de 10 % pour le groupe à risque intermédiaire et de 28 % pour le groupe à haut risque. Ces données confirment les études qui avaient rapporté moins de 5 % de récurrences après traitement chirurgical exclusif (hystérectomie) des cancers de l'endomètre à faible risque [8].

En ce qui concerne l'atteinte ganglionnaire **lombo-aortique**, les travaux de Mariani donnent une bonne estimation des prévalences d'atteinte ganglionnaire. La fréquence observée est égale à 22 % pour les groupes à risque intermédiaire et élevé [9]. Le risque est plus important pour les tumeurs non endométrioïdes que pour les cancers endométrioïdes. La topographie était pelvienne uniquement dans 33 % des cas, mixte (pelvienne et lombo-aortique) dans 51 % des cas et uniquement lombo-aortique chez 16 % des malades. Lorsqu'il existe une atteinte ganglionnaire, celle-ci est au moins lombo-aortique dans 67 % des cas. Elle est alors fréquemment située au-dessus de l'artère mésentérique inférieure, imposant de réaliser un curage allant jusqu'à la veine rénale gauche.

MORBIDITÉ DES CURAGES

Les complications liées aux curages pelviens et/ou lombo-aortiques ont longtemps été sous-estimées, notamment en termes fonctionnels. Pourtant, le risque de lymphœdème, de lymphocèle, de plaies vasculaires ou nerveuses, etc. sont à prendre en considération. L'équipe du MSKCC a clairement montré que le risque de survenue d'un lymphœdème symptomatique était significativement associé au fait de réaliser un curage, et surtout de prélever plus de dix ganglions [10]. Dans notre expérience, les curages pelviens sont responsables d'un lymphœdème symptomatique chez 11 % des malades, d'une lymphocèle symptomatique chez 18 % et d'une lymphocèle radiologique chez 34 % [11]. Dans une étude de la littérature, Aalders a montré que le taux moyen de morbidité des stadifications chirurgicales était de 10 %, qu'il passait à 13 % en cas de stadification complétée par une irradiation,

mais qu'il était inférieur à 1 % en l'absence de stadification ganglionnaire et égal à 3 % en cas d'irradiation exclusive [8].

EFFET THÉRAPEUTIQUE DES CURAGES

L'étude de la base de données SEER par Chan a montré une amélioration significative de la survie par la réalisation des curages, et une amélioration avec le nombre de ganglions prélevés pour les malades des groupes de risques intermédiaires et élevés [12]. En revanche, il n'y avait pas d'amélioration de la survie dans les groupes à bas risques. Des données rétrospectives montrent également, pour les stades IIIc, la réalisation d'un curage lombo-aortique améliorant la survie chez les patientes qui ont moins de sites pelviens atteints (13). Dans une autre étude rétrospective, il apparaît que la survie des malades présentant des métastases lombo-aortiques est améliorée en cas de résection de celles-ci [14].

Deux essais thérapeutiques récents ont néanmoins donné des résultats inverses. Le premier, publié en 2008 par une équipe italienne, avait sélectionné des adénocarcinomes endométrioïdes de stade et de grade supérieurs à Ia grade I (ancienne classification FIGO) [15]. Les malades bénéficiaient d'un curage pelvien éventuellement complété par un curage lombo-aortique. Le traitement adjuvant était laissé libre au centre qui prenait en charge la malade. Cette étude montre clairement un allongement de la durée opératoire avec les curages, une augmentation non significative du nombre de transfusions et un allongement de la durée d'hospitalisation. Les courbes de survie étaient équivalentes et le taux de récurrences ganglionnaires dans le groupe lymphadénectomies était équivalent à celui du groupe sans lymphadénectomie. Cependant, un certain nombre de biais limitent la portée de cette étude. Il apparaît que 22 % des malades du groupe sans lymphadénectomie ont en réalité bénéficié d'un curage, et qu'inversement le nombre de ganglions prélevés est étonnamment bas chez plus de 30 % des malades du groupe lymphadénectomie. La radiothérapie a été plus souvent utilisée dans le groupe sans curage. Surtout cette étude a inclus essentiellement des malades à faible risque et à risque intermédiaire donc insuffisamment nombreuses pour montrer une différence.

L'étude ASTEC, publiée fin 2008, avait inclus des tumeurs endométrioïdes ou non endométrioïdes randomisées entre hystérectomie et palpation aortique *versus* hystérectomie et curages pelviens [16]. Le traitement adjuvant était lui-même randomisé pour les groupes de risques intermédiaires et élevés. Ici encore les courbes de survie sont superposables, sans aucun bénéfice pour le groupe curages qui présente de plus la plus grande morbidité. Ici encore des biais sont à relever. Le groupe avec curages comportait des malades plus graves, présentant de manière plus fréquente une invasion supérieure à 50 %, un grade 3, et un IMC plus élevé, etc. Dans le groupe sans curage, on notait 5 % de lymphadénectomies, dont 30 % étaient positives. Inversement, dans le groupe avec lymphadénectomie, le nombre de ganglions prélevés était faible, avec 8 % des malades sans ganglion et 30 % avec moins de 9 ganglions. Enfin, le traitement était randomisé sans tenir compte du statut ganglionnaire, mais en cas de stade avancé, on observait plus de radiothérapie dans le groupe hystérectomies que dans le groupe curages. Il ressort de ces deux essais thérapeutiques que la lymphadénectomie allonge la durée opératoire, augmente la fréquence des complications per- et postopératoires et altère la qualité de vie sans modifier la survie. Cependant, les populations incluses et le schéma de ces deux études ne permettaient pas de répondre à la question posée.

CONCLUSION

La réalisation **systematique** des curages pour les cancers de l'endomètre de stade précoce ne paraît plus justifiée. La biopsie endométriale +/- curetage associée à l'IRM donne une estimation préopératoire fiable du type histologique, du grade et de la profondeur d'invasion. Cette prédiction peut être confirmée par un examen extemporané de la pièce d'hystérectomie qui se révèle pertinent sur l'estimation de la profondeur d'invasion [17], et probablement du grade et du type histologique [9].

Les tumeurs endométrioïdes de faible grade, envahissant moins de 50 % de l'épaisseur du myomètre, qui représentent la majorité des cas (> 60 %), sont associées à un risque ganglionnaire faible (5 %). La balance bénéfico-risque fait déconseiller les curages systématiques dans ce cas.

Les tumeurs endométrioïdes de stade et grade supérieurs et les tumeurs non endométrioïdes sont associées à un risque d'atteinte ganglionnaire ($> 20\%$) qui cautionne la réalisation de curages systématiques si l'état général de la patiente le permet. Faut-il alors effectuer un curage pelvien seul ou systématiquement associé à un curage lombo-aortique ? La réalisation d'un curage pelvien isolé permettra le diagnostic de 100% des métastases ganglionnaires pelviennes et de 76% des atteintes lombo-aortiques (si un examen extemporané est réalisé et que sa sensibilité est de 100%) [9]. Les métastases aortiques isolées (24% des métastases lombo-aortiques, 3% de la population totale) seront alors méconnues.

Bibliographie

- [1] Brémond A, Bataillard A, Thomas L, Achard JL, Fervers B, Fondrinier E *et al.* Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Standards, Options and Recommendations for the surgical management of carcinoma of the endometrium. *Bull Cancer* 2001;88:181-98.
- [2] Querleu D, Bonnier P, Morice P, Narducci F, Lhomme C, Haie-Meder C *et al.* Initial management of gynecologic cancers: reference guides of the Société française d'oncologie gynécologique (SFOG). *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36:338-52.
- [3] 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.
- [4] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD *et al.* Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.
- [5] Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD *et al.* Relationship between surgical pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.
- [6] Baekelandt MM, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(2):ii19-20.
- [7] Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K *et al.* The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:269-73.
- [8] Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer—revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2007;104:222-31.
- [9] Mariani A, Dowdy S, Cliby W, Gostout B, Jones M, Wilson T, Podratz K. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-18.
- [10] Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C *et al.* The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006;103:714-8.
- [11] Achouri A. Incidence et facteurs de risque des complications lymphatiques après cancers gynécologiques. Thèse pour le Doctorat en Médecine. Paris 2010.
- [12] Chan J, Cheung M, Huh W, Osann K, Husain A, Teng N, Kapp D. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer. A study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107:1823-1830.
- [13] Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, Yokoyama Y, Takano T, Shoji T *et al.* Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIc endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:253-9.
- [14] Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Alvarez Secord A, Valea FA, Clarke-Pearson DL *et al.* The prognostic significance of positive peritoneal cytology and adnexal/serosal metastasis in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:401-5.
- [15] Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G *et al.* Systematic pelvic lymphadenectomy *versus* no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.
- [16] The writing committee on behalf of the ASTEC study group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-136.
- [17] Huchon C, Macé G, Bats AS, Metzger U, Lefrère-Belda MA, Fournier L, Nos C, Bensaid C, Lécure F. Diagnostic performance of ultrasonography, magnetic resonance imaging, and intraoperative gross examination for assessing myometrial invasion by endometrial cancer. Submitted *Acta Obstet Gynecol Scand*.