



Indications actuelles de la lymphadénectomie dans le cancer du col utérin

**Anne-Sophie BATS, Chérazade BENSAID,
Aziz ACHOURI, Claude NOS, Fabrice LECURU**

Chirurgie Gynécologique et Cancérologique
Hôpital Européen Georges-Pompidou
Paris

Statut ganglionnaire

- Facteur pronostique majeur

Benedetti-Panici P, Gynecol Oncol 1996

Di Stefano AB, Gynecol Oncol 2005

Delpech Y, Ann Surg Oncol 2007

- Facteur indépendant de survie sans récurrence et de survie globale

Taux de survie à 5 ans, N- 90%

N+ pelvien 50-60%

N+ LA 20-45%

Tinga DJ, Gynecol Oncol 1990

- Le nombre de ganglions atteints et leur localisation ont un impact pronostique majeur.

Sakuragi N, Cancer 1999

Risque d'envahissement ganglionnaire

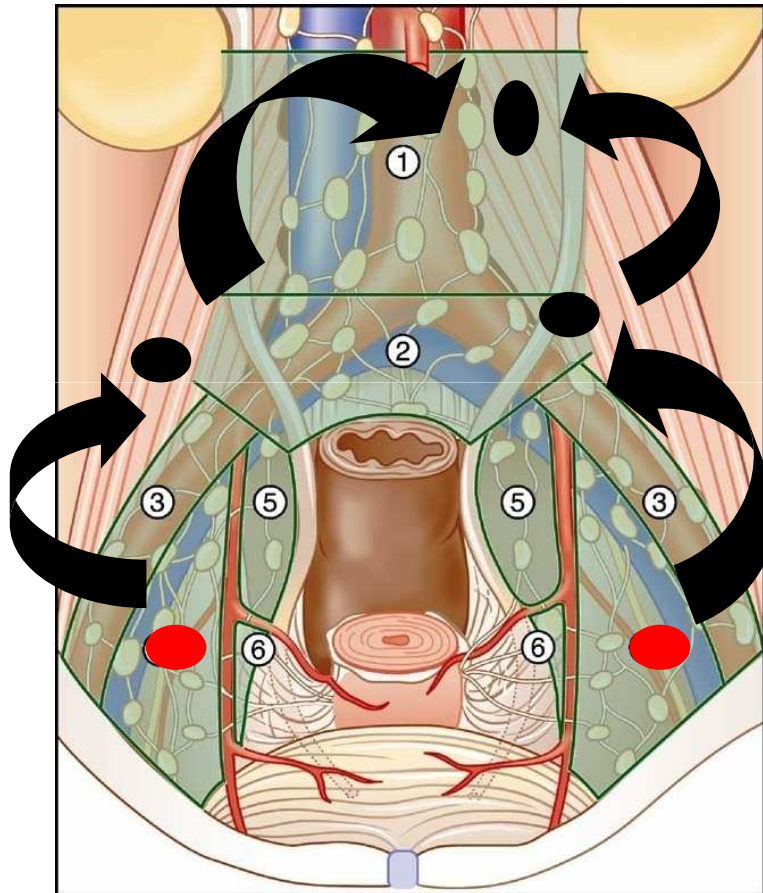
- Stade FIGO
 - IA1 sans embolie <1%
 - IB 12-22%
 - IIA 10-27%
 - IIB 34%-43%

Sakuragi N, Int J Clin Oncol 2007

- Invasion stromale
- Emboles lympho-vasculaires
- Atteinte du corps et des paramètres

Sakuragi N, Cancer 1999

Drainage lymphatique



- Skip metastases <1%
- 25% d'atteinte LA si N+ pelvien
- Atteinte LA dans 15 à 30 % des cancers du col avancés

Sakuragi N, Int J Clin Oncol 2007

Benedetti Panici P, Obstet Gynecol 1992

Querleu D, Cancer 2000

Benedetti-Panici P, Gynecol Oncol 1996

Sakuragi N, Cancer 1999

Franchi M, J Surg Oncol 2001

Stadification

- Classification FIGO = stadification clinique
- La connaissance du statut ganglionnaire est essentielle pour le pronostic et la prise en charge thérapeutique de la maladie.
- Comparée à la stadification FIGO clinique, la stadification chirurgicale améliore l'exactitude du diagnostic dans 24% des stades IB, 52% des stades II et 45% des stades IIIB

Lagasse LD, Gynecol Oncol 1980

Lai CH, Gynecol Oncol 2003

Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis

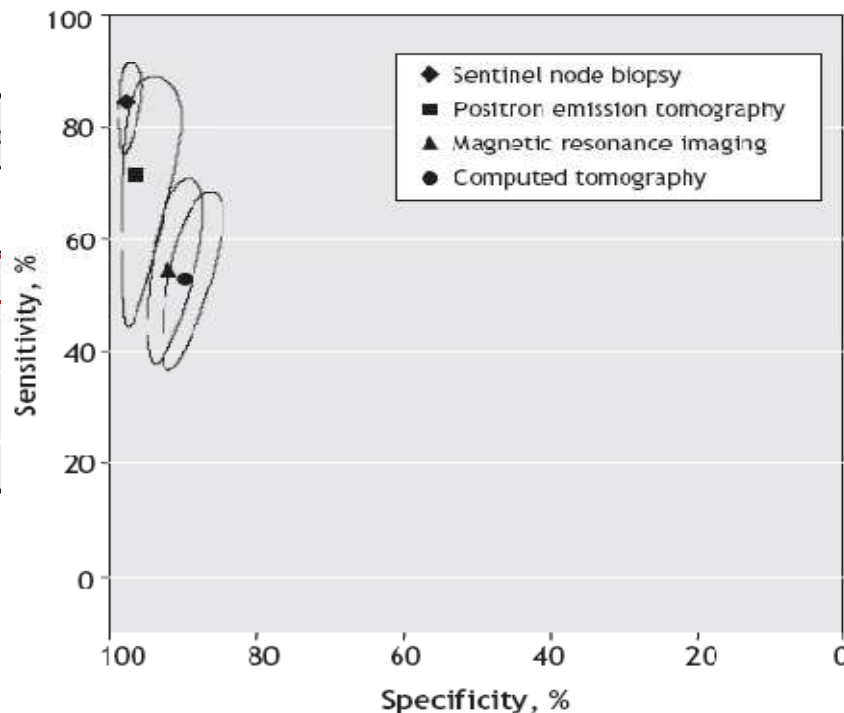


H E G P

Tara J. Selman, Christopher Mann MD, Javier Zamora PhD, Tracy-Louise Appleyard MBBS, Khalid Khan MSc

Table 2: Pooled and single estimates

Index test	No. of studies
Sentinel node biopsy	31
Positron emission tomography	8
Magnetic resonance imaging	24
Computed tomography	32



Index test	Pooled positive (95% CI)	Pooled negative LR (95% CI)
Sentinel node biopsy	(24.6-67.6)	0.18 (0.14-0.24)
Positron emission tomography	(7.9-29.6)	0.27 (0.11-0.66)
Magnetic resonance imaging	(4.9-8.3)	0.50 (0.39-0.64)
Computed tomography	(3.0-6.2)	0.58 (0.48-0.70)

Cancer du col précoce

FACULTÉ
DE MÉDECINE



HAS – Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades
INCa – Département des recommandations pour les professionnels de santé

Janvier 2010

-14-

Stade IA1 sans embol

- surveillance simple (conisation *in sano*)
- hystérectomie totale simple

Stade IA1 avec embol et stade IA2

- surveillance simple (conisation *in sano*, sans emboles)
- trachélectomie élargie
- hystérectomie élargie
- Une **lymphadénectomie pelvienne complémentaire**, réalisée habituellement par coelioscopie, est **indiquée dans tous les stades IA2**.
- Si la patiente présente un envahissement ganglionnaire, une chimioradiothérapie concomitante complémentaire est administrée.

Stade IB 1: Il n'y a pas de traitement standard.

- Colpohystérectomie élargie, +/- ovariectomie bilatérale et **lymphadénectomie pelvienne**
- Trachélectomie élargie et une **lymphadénectomie pelvienne**
- Association radiochirurgicale (curiethérapie préopératoire suivie d'une colpohystérectomie élargie)
- Radiothérapie externe associée à une curiethérapie
- En cas d'envahissement ganglionnaire ou de marges positives, une radiochimiothérapie concomitante complémentaire est administrée.
- *La technique du ganglion sentinelle est en cours d'évaluation.*



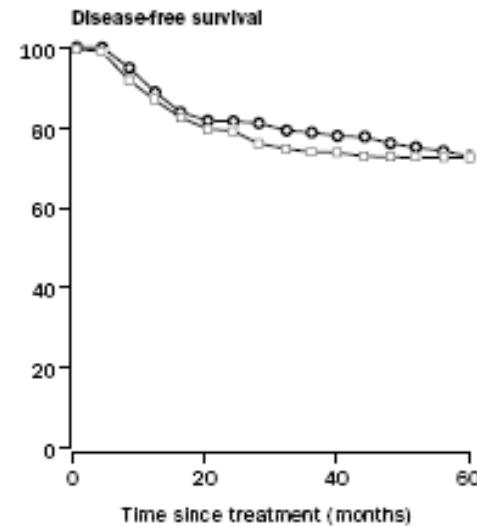
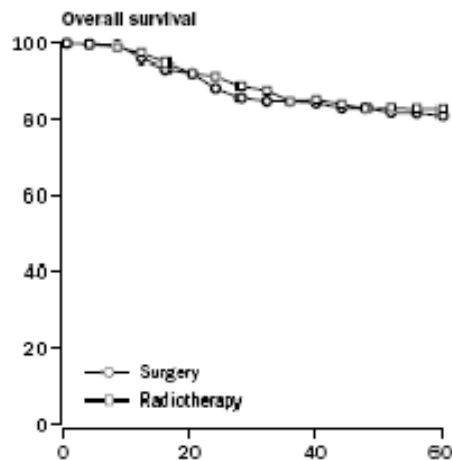
343 patientes randomisées:

- Groupe chirurgie = 172
- Groupe radiothérapie = 171

Suivi médian: 87 mois (57-120)

Survie globale à 5 ans = 83%

Survie sans récurrence = 74%



86 récurrences:

42 (25%) dans le groupe chirurgie et 44 (26%) dans le groupe RT

	Surgery				Total		Radiotherapy group	
	Surgery only		Surgery plus radiotherapy		≤4 cm	>4 cm	≤4 cm	>4 cm
	≤4 cm	>4 cm	≤4 cm	>4 cm				
Number of patients	53 (52)	9 (9)	62 (62)	46 (46)	115 (114)	55 (55)	113 (105)	54 (53)
Relapses	7 (13%)	2 (22%)	15 (26%)	17 (37%)	23 (20%)	19 (34%)	21 (18%)	23 (42%)
Pelvic	4	2	7	9	11	11	12	16
Distant	3	.	9	8	12	8	9	7
Morbidity								
Grade 2-3†	16 (31%)	3 (33%)	18 (29%)	11 (24%)	34 (30%)	14 (25%)	13 (12%)	6 (11%)
Short-term	10 (16%)		22 (20%)		32 (19%)		11 (7%)	
Long-term	15 (24%)		31 (29%)		46 (27%)		25 (16%)	

Comparison of surgery or radiotherapy on complications and quality of life in patients with the stage IB and IIA uterine cervical cancer.

Table 2
Comparisons of long-term side effects after different treatment modalities (n = 202).

Side effects	Surgery	Radiotherapy	χ^2 a,b	P value ^b	χ^2 a,c	P value ^c
1. Fatigue	41.8%	49.5%	1.222	0.269	3.605	0.058
2. Abdominal pain	6.6%	22.5%	9.767**	0.002	10.439**	0.001
3. Diarrhea	6.6%	43.2%	34.293***	<0.001	30.611***	<0.001
4. Constipation	70.3%	22.5%	46.370***	<0.001	45.930***	<0.001
5. Bloody stools	2.2%	24.3%	19.911***	<0.001	19.230***	<0.001
6. Urinary frequency	22.0%	31.5%	2.303	0.129	0.415	0.520
7. Dysuria	41.8%	14.4%	19.089***	<0.001	22.679***	<0.001
8. Urinary incontinence	42.9%	25.2%	7.013**	0.008	8.143**	0.004
9. Lower extremities edema	11.0%	10.8%	0.002	0.968	0.431	0.512
10. Low abdominal skin dryness	26.4%	28.8%	0.150	0.698	0.925	0.336
11. Vaginal discharge increasing	6.6%	12.6%	2.031	0.154	2.505	0.113
12. Vaginal dryness	35.2%	21.6%	4.577*	0.032	0.154	0.695
13. Dysparia	19.8%	9.0%	4.859*	0.028	0.512	0.474
14. Flushing	30.8%	6.3%	20.890***	<0.001	12.181***	<0.001

^a *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

^b Analyzed by raw data.

^c Analyzed by age adjusted standardization.

« Constipation, flushing, dysuria, urinary incontinence, dysparia and vaginal dryness were statistically higher in the surgery treated group, while diarrhea, bloody stools and abdominal pain were higher in the radiotherapy group. »

Hsu W, Gynecol Oncol 2009

EORTC QLQ-C30

European Organization for Research and Treatment of Cancer
Quality of Life Questionnaire and complications

Table 6

Comparisons of long-term quality of life between surgery and radiotherapy in early stage cervical cancer (n = 202).

	Surgery	Radiotherapy	t value	p value
Global health status/QoL	53.37	58.49	1.562	0.120
Physical functioning	85.42	82.76	1.257	0.210
Role functioning	88.64	90.84	0.688	0.492
Emotional functioning	30.31	83.93	1.298	0.196
Cognitive functioning	77.29	78.53	0.406	0.685
Social functioning	30.92	88.74	2.380*	0.018
Fatigue	25.27	20.52	1.575	0.095
Nausea/vomiting	6.23	4.96	0.707	0.480
Pain	9.16	11.41	0.915	0.361
Dyspnea	11.72	13.21	0.479	0.633
Insomnia	24.91	23.42	0.417	0.677
Appetite loss	10.99	12.61	0.565	0.572
Constipation	43.96	10.51	8.256***	<0.001
Diarrhea	7.49	15.02	2.650**	0.009
Financial difficulties	16.85	11.41	1.534	0.104

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

*** $p < 0.001$.



Morbidité des curages pelviens

- Morbidité per-opératoire
 - plaies vasculaires, nerveuses, urinaires,
 - durée d'intervention,
 - saignement,
 - ileus...

- Morbidité post-opératoire:
 - Lymphocèle pelvienne : 1,5-25%
 - Lymphoedème : 10-20%

Franchi M, J Surg Oncol 2001

Homesley HD, Am J Obstet Gynecol 1992



Incidence et FDR de lymphocèles et de lymphoedèmes après curages ganglionnaires pour cancers gynécologiques pelviens

- Etude rétrospective de janvier 2007 à novembre 2008
- Critères d'inclusion: patientes prises en charge pour cancer gynécologique bénéficiant d'une lymphadénectomie pelvienne et/ou lombo-aortique
- 88 patientes: 36 cancers de l'ovaire, 35 cancers de l'endomètre, 17 cancers du col
- Incidence des lymphocèles symptomatiques= 34,5% (IC95% [25-45])
- Incidence des lymphoedèmes des MI = 11,4% (IC95% [5-18])

Lymphocèles et type de cancer

Type de cancer	LSPO, n/N (%)	P
Col utérin	11/17(64.7%)	
Ovaire	17/35(48.6%)	
Endomètre	3/35(8.3%)	
Total	31/88(35.2%)	0.04

Le cancer de l'endomètre est un facteur protecteur concernant le LSPO (OR_a=0.09 IC [0.02-0.44])

Un curage pelvien métastatique est associé à un risque majoré de LSPO (OR_a=4.4 IC [1.2-16.3])

Lymphoedèmes et type de cancer

Type de cancer	LMI, n/N (%)	p
Col	4/17(23.5%)	
Ovaires	2/36(5.6%)	
Endomètre	4/35(11.4%)	
Total	10/88(11.4%)	0.26

Les curages pelviens sont-ils nécessaires?



- 49% des patientes pN1 n'ont qu'un seul ganglion envahi.

Sakuragi N, Cancer 1999

- Taille des métastases :

- 1-8mm

Gortzak-Uzan L, gynecol Oncol 2010

- 22% des métastases < 0,2cm, avec 1 seul ganglion envahi

Horn LC, Gynecol Oncol 2008

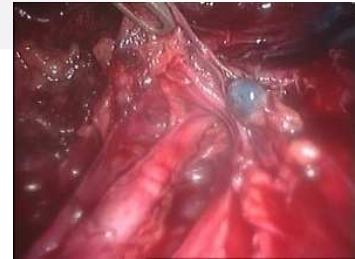
- Impact pronostique des micrométastases

Van Trappen PO, Lancet 2001

Jureska MM, Gynecol Oncol 2004

Marchiolé P, Gynecol Oncol 2005

**Bilateral Negative Sentinel Nodes Accurately Predict
Absence of Lymph Node Metastasis in Early Cervical
Cancer: Results of the SENTICOL Study.**



139 cancers du col de stades Ia1 avec ELV à Ib1

Taux de détection combinée = 97,8%

Territoires non attendus : 20% des GS et 38% des patientes

Sensibilité = 92% (95% CI 74 - 99)

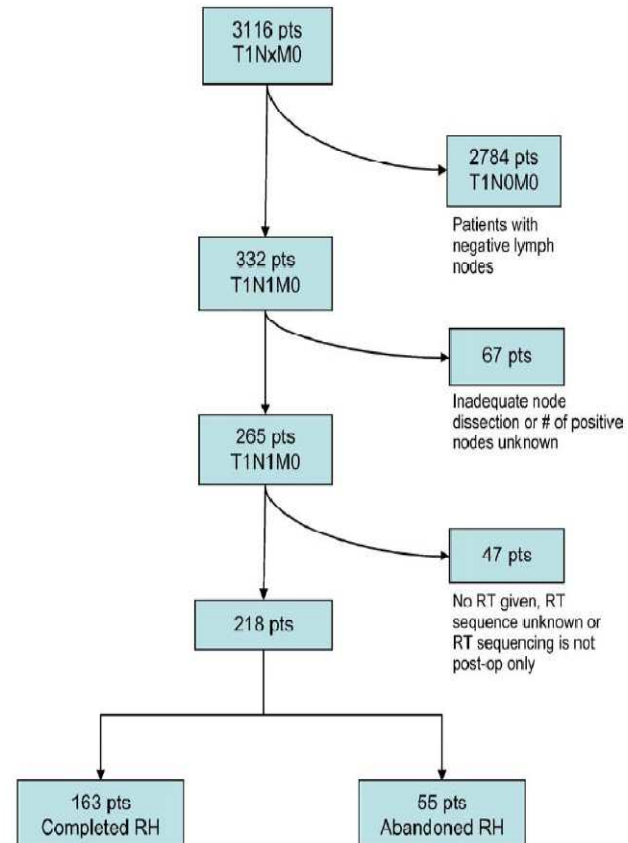
2 Faux Négatifs (Pas de FN avec détection bilatérale)

Détection Unilatérale → lymphadénectomie controlatérale

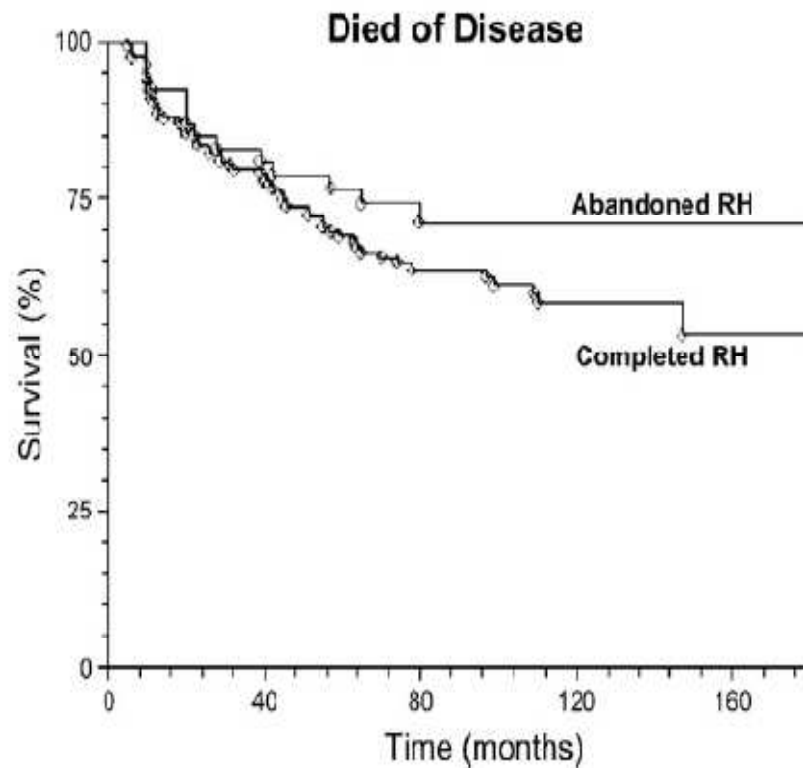


Cancer du col précocé, N+ pelvien

- SEER database (1988-1998)
- Cancer du col stade IB
- Patientes N+ pelvien avec curage pelvien et lombo-aortique
- Comparaison de la survie à 5 ans selon chirurgie + RT vs RT seule



Survie à 5 ans : groupe avec hystérectomie radicale vs groupe sans hystérectomie radicale



Suivi médian:
6,42 ans vs 5,75 ans

Survie à 5 ans:
69% vs 71%, $p=0,46$



HAS – Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades
INCa – Département des recommandations pour les professionnels de santé

Janvier 2010

-14-

Stades IB 2- IVA: Le traitement de référence est la
Radiochimiothérapie concomitante.

- L'irradiation est pelvienne +/- lombo-aortique et s'étale sur 5 semaines.
- **Les volumes d'irradiation sont basés sur les examens d'imagerie (IRM, TEP-TDM au 18F-FDG) et/ou sur les résultats d'une lymphadénectomie lombo-aortique laparoscopique première.**
- La curiethérapie utérovaginale est réalisée 8 à 10 jours après la fin de la radiothérapie externe.
- Les indications et modalités de la **chirurgie de complément** sont à discuter en RCP, en fonction d'une nouvelle évaluation clinique et des résultats de l'IRM en fin de traitement.

Cancer du col avancé

- Standard thérapeutique = radiochimiothérapie concomitante (RCC) puis une curiethérapie

Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. J Clin Oncol 2008

- La stadification chirurgicale a pour objectif
 - de définir les champs d'irradiation
 - d'éliminer une carcinose diffuse

- Modifications thérapeutiques chez 52 % des patientes par rapport au plan de traitement initialement prévu

Leblanc E, Gynecol Oncol 2007

- Si l'impact pronostique du curage LA dans cette indication paraît établi, son impact thérapeutique demeure discuté

Extension des curages

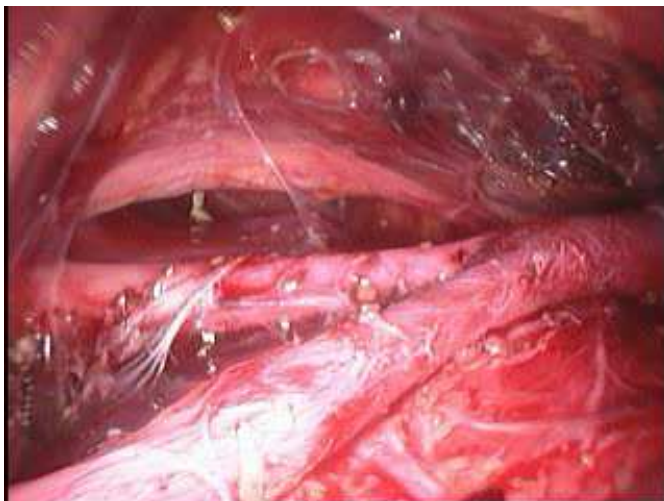
- 72% des atteintes LA sont latéro-aortiques, principalement supra-mésentériques
Michel G, Obstet Gynecol 1998

- Curage pelvien associé ?
 - Pas de modification du champ d'irradiation
 - Morbidité non négligeable
 - Atteinte ganglionnaire pelvienne après RCC : 11 à 15,9 %
Possover M, Gynecol Oncol 1998
Houvenaeghel G, Gynecol Oncol 2006
Ferrandina G, Ann Surg Oncol 2007
 - Risque potentiel de récurrence ?
Pötter R, Radiother Oncol 2007
Leblanc E, Gynecol Oncol 2007, Touboul C, Oncologist 2010
 - Chirurgie de clôture et volumineuse adénopathies résiduelles
 - Optimisation des radiothérapies (surimpression, IMRT)



Morbidité du CLA et voie d'abord

	VOIE RETRO	VOIE TRANS
Exposition	excellente	difficile
Prélèvement	LA (latéro-aortique)	Curages pelviens
Complications	<i>lymphocèle</i>	Adhérences





Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer☆

Chyong-Huey Lai, M.D.,^{a,*} Kuan-Gen Huang, M.D.,^a Ji-Hong Hong, M.D.,^d
Chyi-Long Lee, M.D.,^b Ihung-IIsueh Chou, M.D.,^a Ting-Chang Chang, M.D.,^a
Swei Hsueh, M.D.,^c Huei-Jean Huang, M.D.,^a Koon-Kwan Ng, M.D.,^e
and Chieh-Sheng Tsai, M.D.^c

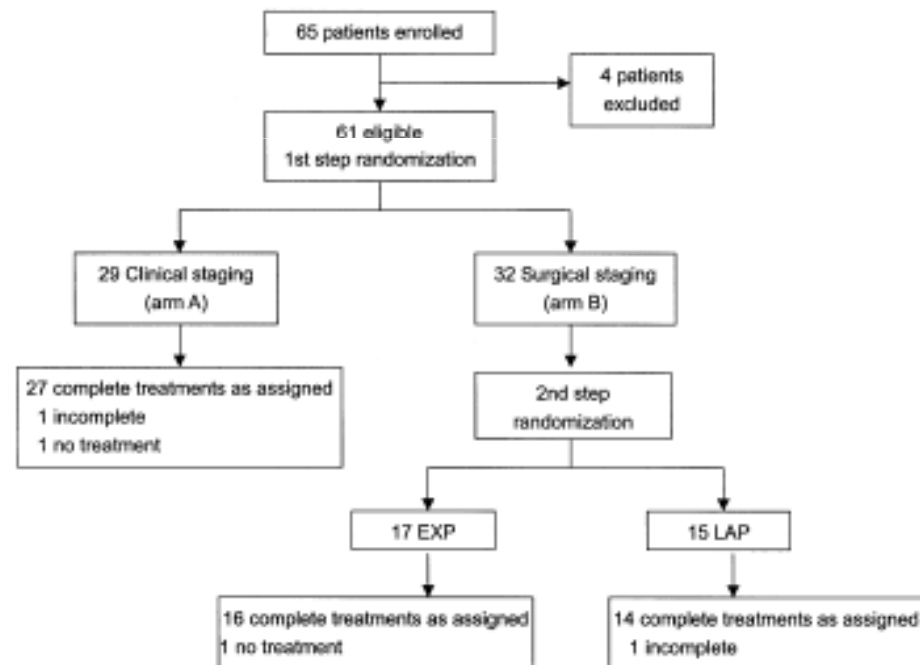


Fig. 1. Trial profile. EXP, extraperitoneal approach; LAP, laparoscopic approach.

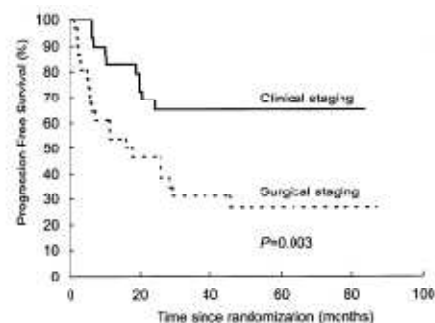
Table 3
Comparison of relevant variables by type of staging (analysis based on intention-to-treat)^a

Outcome variable	Clinical staging (n = 29)		Surgical staging (n = 32)		P	LAP (n = 15)		EXP (n = 17)		P
	No. of patients	%	No. of patients	%		No. of patients	%	No. of patients	%	
Lymph node metastasis	NA		11	34	NA	6	40	5	29	0.529
Para-aortic nodes	NA		8	25	NA	5	33	3	18	0.423
Pelvic nodes	NA		10	31	NA	6	40	4	31 ^b	0.450
Toxicity (≥grade 3)	13	45	12	38	0.610	7	47	5	29	0.467
Recurrence/persistent	10	34	21	66	0.021	11	73	10	59	0.427
Site of recurrence										
Local + pelvic	5	17	11	34		6	40	6	35	0.668
Local + distant/distant alone	5	17	10	31		5	33	4	24	
Time to recurrence, months										
Median	14.3		14.3		0.186	5.6		9.1		0.512
Range	6.2–22.9		1.4–45.9			1.4–45.9		2.3–28.4		

Limites

^a LAP, laparoscopy; EXP, extraperitoneal laparotomy; NA, not applicable.

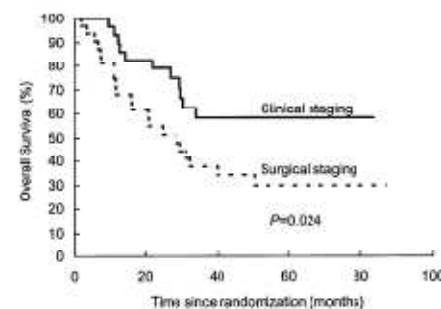
^b Of the 13 patients who underwent pelvic node sampling, 4 (31%) had pelvic node metastasis.



Number at risk

	0	20	40	60	80	100
clinical staging	29	20	19	19	19	19
surgical staging	32	16	10	9	9	9

Fig. 2. Kaplan-Meier curves showing progression-free survival.



Number of patients at risk

	0	20	40	60	80	100
clinical staging	29	24	18	18	18	18
surgical staging	32	20	12	9	9	9

Fig. 3. Kaplan-Meier curves showing overall survival.

Surgical Versus Radiographic Determination of Para-aortic Lymph Node Metastases Before Chemoradiation for Locally Advanced Cervical Carcinoma

A Gynecologic Oncology Group Study



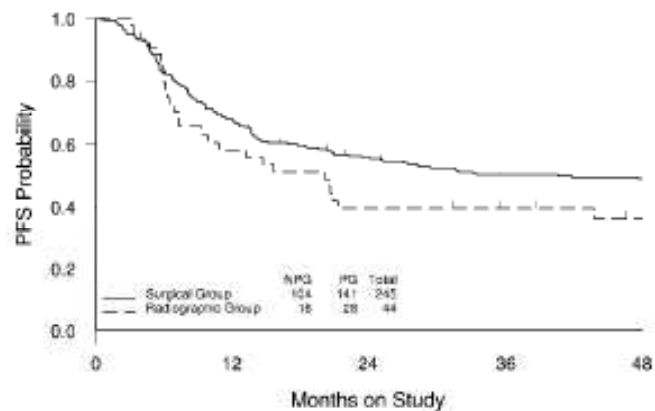
H E G P

- 3 essais du GOG dont l'objectif principal était d'évaluer la radiochimiothérapie concomitante

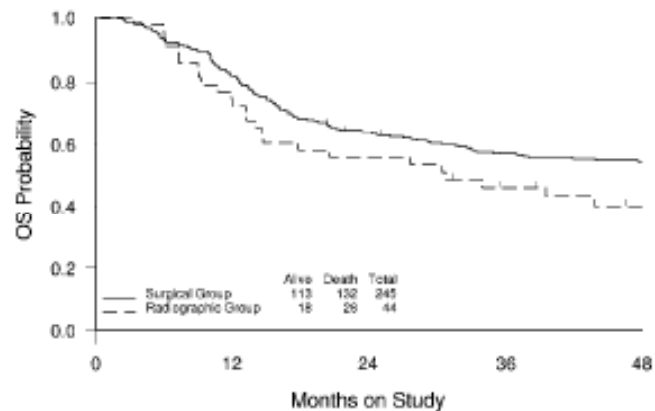
- Stadification
 - Groupe chirurgical (n = 555)

 - Groupe imagerie (TDM, IRM ou lymphographie, n = 159)


Survie supérieure dans le groupe chirurgie confirmée par l'analyse multivariée



Malgré des facteurs de mauvais pronostic :
 plus de stade III/IV
 plus d'atteinte paramétriale
 taille tumorale moyenne plus élevée



moins de récurrence LA dans le groupe chirurgie (31 vs 15 %)



Incidence of micrometastases in histologically negative para-aortic lymph nodes in advanced cervical cancer patients



A. Martínez ^{a,*}, E. Mery ^b, G. Ferron ^a, D. Querleu ^a

- 581 ganglions LA histologiquement négatifs chez 24 patientes avec cancer du col avancés
- Incidence de micrométastases: 0,003%.
- Micrométastases : 2 patientes (8,3%)
- CIT: 1 patiente (4,1%).

Quoique l'ultrastadification ganglionnaire soit coûteuse et longue, le CLA pourrait bénéficier à un sous-groupe de patientes ayant un cancer du col avancé avec métastases ganglionnaires non visibles sur l'imagerie.

Adénopathies macroscopiques

- Revue rétrospective de 266 patientes avec CLA+CP avant radiothérapie.

Le groupe avec ganglions pelviens ou LA macroscopiques complètement réséqués avait une survie comparable au groupe avec ganglions positifs microscopiques.

Dans ces 2 cas, le pronostic était meilleur que pour les patientes avec maladie macroscopique résiduelle.

Cosin JA, Cancer 1998

- Effet limité de la radiothérapie sur les adénopathies macroscopiques

Querleu D, Cancer 2000



- Les prélèvements ganglionnaires ont pour objectif de mieux appréhender *l'extension ganglionnaire* des cancers du col utérin et de modifier la *stratégie thérapeutique*.
- Biopsie du GS
La faisabilité à valeur diagnostique de ces techniques est aujourd'hui acceptée. Il faut attendre le résultat des essais thérapeutiques en cours pour mesurer l'impact sur la morbidité et la survie.
- CLA
Des études complémentaires sont en cours pour confirmer le bénéfice rendu de cette chirurgie par rapport à l'imagerie