

Juillet 2017

**LA SOCIÉTÉ DE GYNÉCO-ONCOLOGIE DU CANADA (GOC)
ÉNONCÉ DE POSITION – JUILLET 2017****IDENTIFICATION DU GANGLION SENTINELLE DANS LE CONTEXTE DU CANCER DE L'ENDOMÈTRE
ET DU COL DE L'UTÉRUS****ÉNONCÉ SOMMAIRE**

L'identification du ganglion sentinelle repose sur le postulat selon lequel le cancer se propage par le système lymphatique d'après une séquence ordonnée. Si on ne trouve pas de métastases dans le ganglion sentinelle (premier ganglion de la séquence anatomique), il est peu probable que celles-ci soient présentes au sein des autres ganglions lymphatiques du même bassin. Puisqu'elle cible les ganglions lymphatiques les plus susceptibles de renfermer des métastases, l'identification du ganglion sentinelle réduit le nombre de ganglions à retirer. Grâce à cette intervention, les patientes évitent la morbidité potentiellement liée à une lymphadénectomie systématique, et le pathologiste recueille le ganglion lymphatique le plus important à analyser.

Pour cette raison, l'identification du ganglion sentinelle est devenue la norme dans le traitement du mélanome, du cancer du sein et du cancer de la vulve. On y recourt largement dans les cas de cancer du col utérin, en se fondant sur un algorithme de traitement^{1,2}, et les données scientifiques appuient son utilisation de façon similaire dans le contexte du cancer de l'endomètre.

D'après les données probantes actuelles, la Société de gynéco-oncologie du Canada (GOC) recommande l'intégration de l'identification du ganglion sentinelle à la stratégie de stadification du cancer du col utérin et du cancer de l'endomètre, lorsqu'on envisage une analyse des ganglions lymphatiques.

CONTEXTE

Le rôle joué par la lymphadénectomie dans la stadification chirurgicale du cancer de l'endomètre à un stade apparemment précoce fait l'objet de débats dans la littérature médicale depuis plus de 10 ans. Non seulement cette intervention occasionne des frais supplémentaires et constitue une cause de morbidité, mais deux essais cliniques aléatoires n'ont pas réussi à établir que la lymphadénectomie de routine comporte un avantage pour la survie chez les populations à faible risque^{3, 4}. En parallèle, une faible proportion de patientes atteintes de la maladie à un stade apparemment précoce présentent effectivement des métastases ganglionnaires⁵, et cette information s'avère essentielle à l'orientation du processus décisionnel relatif au traitement d'appoint.

En raison de la morbidité associée à la lymphadénectomie, les gynécologues oncologues proposent de limiter cette intervention aux patientes exposées au risque de métastases le plus élevé. Il est parfois difficile d'identifier ces patientes avant la chirurgie, cependant. On ne peut pas se fier à l'imagerie ni à la palpation peropératoire pour détecter les métastases ganglionnaires⁵, et le grade préopératoire des tumeurs ne correspond pas toujours au grade réel de la maladie, déterminé par les analyses pathologiques finales⁶⁻⁸. En outre, l'imagerie visant à déterminer la profondeur de l'invasion myométriale révèle une sensibilité et une spécificité inconstantes⁹. L'évaluation intraopératoire des facteurs de risque utérins par coupe sous congélation contribue à identifier les patientes à faible risque¹⁰. Cependant, des contraintes financières et logistiques entravent l'exécution généralisée de cette stratégie dans la plupart des centres canadiens.

Alors que des spécialistes continuent de débattre la valeur de la lymphadénectomie, l'identification du ganglion sentinelle apparaît comme une stratégie de rechange moins efficace, qui permet une détection fiable de l'envahissement ganglionnaire¹¹. D'après une méta-analyse récente, cette intervention a généré des taux de détection pondérés de 81 % et un taux de sensibilité de 96 %¹², dans le contexte du cancer de l'endomètre. Ces résultats sont similaires à ceux déclarés dans les cas de mélanome et de cancer du sein, pour lesquels on considère l'identification du ganglion sentinelle comme la norme en matière de soins.

Bien que les lignes directrices et les énoncés de position américains^{1, 13} et européens¹⁴ considèrent l'identification du ganglion sentinelle comme une démarche pertinente de stadification chirurgicale des cancers de l'endomètre et du col utérin, de nombreux centres canadiens n'ont pas accès à l'équipement ni à l'infrastructure nécessaires.

En novembre 2016, les membres d'un groupe de travail de la GOC se sont réunis pour discuter de l'identification du ganglion sentinelle. En s'appuyant sur les données démontrant la valeur clinique de cette intervention, le groupe a formulé les conclusions suivantes : « S'il existe une indication relative à l'obtention de données sur le stade d'envahissement ganglionnaire dans les cas du cancer de l'endomètre ou du col utérin, l'identification du ganglion sentinelle fournit cette information en occasionnant une morbidité plus faible, comparativement à la lymphadénectomie, et elle n'engendre aucun impact significativement nuisible sur l'évolution de l'état de santé. »

PROTOCOLE D'IDENTIFICATION DU GANGLION SENTINELLE

Les rubriques suivantes mettent l'accent sur des aspects importants de l'identification du ganglion sentinelle. Ces points font l'objet d'une discussion détaillée dans un rapport d'analyse publié en 2015 par la GOC¹¹, et dans une méta-analyse récente de 4 915 femmes ayant subi une identification du ganglion sentinelle pour un cancer de l'endomètre¹².

Technique

Les rapports d'identification du ganglion sentinelle font mention de l'utilisation de différents colorants (technétium 99, bleu méthylène, Lymphazurin, bleu patenté, vert d'indocyanine). Historiquement, les études sur l'emploi d'un colorant bleu en association avec le technétium 99 ont généré les meilleurs taux de détection. Cependant, la popularité du technétium a diminué en raison des coûts et des inconvénients qui lui sont associés. Dans les études plus récentes, l'imagerie par immunofluorescence et le vert d'indocyanine donnent lieu à des taux de détection bilatérale encore plus élevés¹⁵, mais cette technique demeure onéreuse.

Pour ce qui concerne le cancer du col utérin, l'injection sous-muqueuse s'effectue directement dans le col, à trois heures et à neuf heures. Les sites d'injection étudiés dans les cas de cancer de l'endomètre comprennent l'injection sous-séreuse et l'injection par voie intramyométriale. Toutefois, l'injection cervicale (injection sous-muqueuse et profonde dirigée vers le segment inférieur de l'utérus, à trois heures et à neuf heures) semble générer les meilleurs taux de détection et elle s'avère plus pratique.

Ultra-stadification

Après sa détection, on devrait soumettre le ganglion sentinelle à l'ultrastadification. Ce processus, qui englobe la coupe sériée et la coloration immunohistochimique, permet de déceler la présence de cytokératine. Le ganglion sentinelle est considéré comme étant positif s'il renferme des macrométastases (grappes de cellules tumorales de > 2 mm), ou des micrométastases (grappes de cellules tumorales de < 2 mm et de > 0,2 mm)¹². On n'a pas encore clarifié l'importance clinique des

cellules tumorales isolées (grappes de cellules tumorales de < 0,2 mm), qui nécessitent des recherches plus approfondies.

La procédure d'ultrastadification engendre une « stadification à la hausse » (révision du cancer à un stade plus avancé) dans 5 % des cas environ. Elle contribue également à la détection de quelque 40 % des métastases ganglionnaires, qu'on n'aurait pas pu déceler autrement, y compris les micrométastases et les cellules tumorales isolées^{12, 14}. Bien que la prise en charge des métastases de faible volume continue de susciter la controverse, leur identification permet aux chercheurs de déterminer la meilleure démarche postopératoire pour ces cas en particulier.

Algorithme

L'algorithme de prise en charge chirurgicale proposé par les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) des États-Unis prévoit une lymphadénectomie latérale spécifique en cas d'échec de l'identification du ganglion sentinelle dans un hémipelvis, ainsi que le retrait de tous les ganglions lymphatiques suspects, indépendamment de l'identification¹. L'application de cet algorithme réduit le taux de faux négatifs à moins de 5 %^{16,17}. Il est d'ailleurs largement accepté dans le contexte du cancer du col utérin, puisqu'on s'entend généralement sur les indications relatives à l'analyse des ganglions lymphatiques. Cependant, la réalisation d'une lymphadénectomie latérale spécifique, advenant l'échec de l'identification du ganglion sentinelle dans les cas de cancer de l'endomètre à faible risque, fait l'objet de certaines critiques. L'une des stratégies de rechange consisterait donc à retirer les ganglions sentinelles (après leur détection, le cas échéant), mais à omettre la lymphadénectomie¹⁸.

Expérience clinique

L'identification du ganglion sentinelle devrait être effectuée par des spécialistes qualifiés, dans des centres ayant acquis une expérience en dissection des ganglions lymphatiques et une expertise en ultrastadification pathologique. Cette expertise est nécessaire à la localisation des ganglions sentinelles et à la minimisation des résultats faux négatifs. D'après des rapports d'étude, la courbe d'apprentissage s'établit à 30 cas ou moins pour les chirurgiens possédant des compétences en lymphadénectomie pelvienne^{19, 20}. La GOC recommande aux cliniciens de documenter leurs résultats jusqu'à ce que leurs taux de détection voisinent les 80 % et que leurs taux de faux négatifs s'établissent à moins de 5 %.

Sélection des patientes

L'identification du ganglion sentinelle représente une option de rechange raisonnable, lorsqu'on envisage une analyse des ganglions lymphatiques pelviens chez des patientes présentant un adénocarcinome endométrioïde de grade 1 de l'endomètre. Dans les cas à risque élevé, la décision d'accomplir une lymphadénectomie revient au chirurgien traitant. Elle repose sur les caractéristiques individuelles de la patiente et sur les critères de risque tumoral²¹.

L'identification du ganglion sentinelle est une méthode qui permet de déterminer le stade d'invasion ganglionnaire métastatique avec précision chez les patientes soumises à un traitement chirurgical en raison d'un cancer du col utérin. L'innocuité oncologique liée à l'omission de la lymphadénectomie pelvienne complète suite à la dissection du ganglion sentinelle fait l'objet d'essais cliniques aléatoires, à l'heure actuelle.

CONCLUSION

La technique d'identification du ganglion sentinelle peut améliorer la détection de l'envahissement ganglionnaire métastatique chez les femmes, tout en minimisant la morbidité et le fardeau imposé par une lymphadénectomie étendue. Bien que l'identification du ganglion sentinelle demeure un domaine de recherche active, la GOC la considère comme une technique qui contribue considérablement à la prise en charge clinique de nombreuses patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre ou du col utérin. Elle estime également qu'on devrait accroître sa disponibilité et sa mise en œuvre dans l'ensemble du pays.

Au nom de la Société de gynéco-oncologie du Canada,



Walter H. Gotlieb, M.D., Ph. D.
Président



Béatrice Cormier, M.D., FRCSC
Codirigeante, communauté de
pratique sur le ganglion sentinelle



Lesla Dawson, M.D.
Collaboratrice, communauté de
pratique sur le ganglion sentinelle

RÉFÉRENCES

1. Koh, W. J., B. E. Greer, N. R. Abu-Rustum et coll. « Cervical cancer, version 2.2015 », *J Natl Compr Canc Netw*, vol. 13, p. 395-404.
2. Cormier B., J. P. Diaz, K. Shih, R. M. Sampson, Y. Sonoda, K. J. Park et coll. « Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer », *Gynecologic Oncology*, vol. 122, 2011, p. 275-280.
3. Kitchener, H. et coll. « Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study », *Lancet*, vol. 373, 2009, p. 125-136.
4. Benedetti Panici, P. et coll. « Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial », *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 100, 2008, p. 1707-1716.
5. Creasman, W. T. et coll. « Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study », *Cancer*, vol. 60 (suppl. 8), 1987, p. 2035-2041.
6. Ben-Shachar, I. et coll. « Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma », *Obstetrics and Gynecology*, vol. 105, 2005, p. 487-493.
7. Frumovitz, M. et coll. « Predictors of final histology in patients with endometrial cancer », *Gynecologic Oncology*, vol. 95, 2004, p. 463-468.
8. Mavromatis, I. D. et coll. « Validity of intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a meta-analysis », *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 91, 2012, p. 779-793.
9. Patel, S. et coll. « Imaging of endometrial and cervical cancer », *Insights Imaging*, vol. 1, 2010, p. 309-328.
10. Mariani, A. et coll. « Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging », *Gynecologic Oncology*, vol. 109, 2008, p. 11-8.
11. Abu-Rustum, N. R. « Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging », *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, vol. 12, 2014, p. 288-297.
12. Bodurtha Smith, A. J. et coll. « Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis », *Am J Obstet Gynecol*, 18 nov. 2016 [publicité électronique préimpression].
13. Holloway, R. W. et coll. « Sentinel Lymph Node Mapping and Staging in Endometrial Cancer: A Society of Gynecologic Oncology Literature Review with Consensus Recommendations », *Gynecologic Oncology*, 2017 (sous presse).
14. « ESMO/ESGO/ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment, and follow-up », *Annals of Oncology*, vol. 27, 2016, p. 16-41.
15. Papadia, A. et coll. « Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99m with blue dye versus indocyanine green fluorescent dye », *J Cancer Res Clin Oncol*, vol. 143, n° 3, mars 2017, p. 475-480.
16. Cormier, B. et coll. « Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research », *Gynecologic Oncology*, vol. 138, 2015, p. 478-485.
17. Barlin, J. al. « The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: beyond removal of blue nodes », *Gynecologic Oncology*, vol. 125, 2012, p. 531-5.
18. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Scientific Impact Paper No. 51*, Royaume-Uni.
19. Khoury-Collado, F. et coll. « Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? », *Gynecologic Oncology*, vol. 115, 2009, p. 453-455.
20. Cusimano, M. et coll. « Implementing a Cervical Sentinel Lymph Node Biopsy Program: Quality Improvement in Gynecologic Oncology », *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2017 (sous presse)
21. Schiavone, M. B. et coll. « Survival of Patients with Uterine Carcinosarcoma Undergoing Sentinel Lymph Node Mapping », *Annals of Surgical Oncology*, vol. 23, 2016, p. 196-202.

MISSION

La Société de gynéco-oncologie du Canada (GOC), organisme sans but lucratif, est constituée de médecins, d'infirmières, de scientifiques et d'autres professionnels de la santé qui se spécialisent en gynéco-oncologie. Elle s'est donné pour but d'améliorer les soins aux femmes qui sont atteintes d'un cancer gynécologique ou qui risquent d'en souffrir. Ainsi, elle s'applique à rehausser les normes de pratique, à encourager la recherche en cours, à promouvoir les innovations en matière de prévention, de soins et de recherche, et à faire progresser la sensibilisation. La GOC cherche également à diffuser de l'information sur les cancers gynécologiques à l'intention des praticiens, des patientes et du grand public. Enfin, elle collabore également avec d'autres organismes se consacrant aux soins de santé des femmes, à l'oncologie et à des domaines connexes.