



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**LE CURAGE GANGLIONNAIRE AMÉLIORE-T-IL LA SURVIE DES FEMMES
AYANT UN CANCER ENDOMÉTRIAL DE TYPE 1 A RISQUE INTERMÉDIAIRE
DE RECIDIVE ?**

UNE ÉTUDE MULTICENTRIQUE DU GROUPE FRANCOGYN

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2017 à 14 heures
au Pôle Formation
Par Lilia Bougherara

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric Lartigau

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Marcos Ballester

Monsieur le Docteur Eric Leblanc

Monsieur le Docteur Henri Azais

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Pierre Collinet

AVERTISSEMENT

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

SOMMAIRE

1 – Introduction.....	
2 – Matériels et méthodes.....	
2.1 Population d'étude.....	
2.2 Analyse histologique.....	
2.3 Traitements et suivi.....	
2.5 Définition et classification de la récurrence.....	
2.6 Analyse statistique.....	
3 – Résultats.....	
3.1 Sélection de la population.....	
3.2 Descriptif de la population d'étude.....	
3.3 Comparaison des deux groupes d'étude.....	
3.4 Analyse de la survie et du risque de récurrence.....	
4 – Discussion.....	
5 – Conclusion.....	
6 – Références.....	

1 Introduction

Le cancer de l'endomètre (CE) est le cancer gynécologique le plus fréquent en Amérique du Nord et dans les pays européens (1). La plupart des femmes sont diagnostiquées au stade précoce (80% au stade I selon la classification FIGO), avec une survie globale à cinq ans supérieure à 95%. Cependant, ce taux diminue à 68% en cas d'atteinte ganglionnaire et à 17% en cas d'extension à distance (2).

Les CE limités à l'utérus se caractérisent par une grande hétérogénéité, exposant ainsi les femmes à différents risques de récurrence (3–6). C'est pourquoi l'European Society for Medical Oncology (ESMO), avec les soutiens de l'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) et de l'European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), a proposé une nouvelle classification pour la pratique clinique en 2015, basée sur le risque de récurrence du CE (7). Celle-ci comprend désormais les groupes à risque faible, risque intermédiaire (RI), risque intermédiaire-élevé (RIE) et risque élevé de récurrence. Cette classification permet une meilleure identification des femmes pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant. Le curage ganglionnaire n'apporte pas de bénéfice thérapeutique pour les CE à faible risque (8–11). En revanche, une stadification ganglionnaire doit être faite pour les CE à risque élevé, afin d'adapter le traitement adjuvant (12). Cependant, la valeur clinique du curage ganglionnaire reste incertaine pour les femmes présentant un CE à RI de récurrence. A partir de la base de données rétrospective multicentrique française FRANCOGYN, cette étude a pour but d'évaluer l'impact du curage ganglionnaire pelvien +/- lombo-aortique sur la Survie Globale (SG) et la Survie Sans Récurrence (SSR) chez les patientes présentant un CE de type 1 (ou endométrioïde) à RI de récurrence.

2 Matériels et méthodes

2.1 Population d'étude

Le recueil rétrospectif des données a concerné des femmes opérées d'un CE de type 1 histologiquement prouvé entre novembre 2002 et août 2013, dans six Centres Hospitaliers et Universitaires (CHU), d'un Centre de lutte contre le cancer (CLCC) français (CHU de Reims, CLCC de Dijon, CHU de Rennes, CHU de Lille, CHU de Tours, CHU de Créteil et CHU de Tenon) et de l'essai clinique Sentiendo (13). La population de l'étude a été divisée en deux groupes comprenant les patientes ayant eu un curage ganglionnaire d'une part (quel que soit leur statut ganglionnaire) et patientes n'ayant pas eu de stadification ganglionnaire d'autre part.

Toutes les femmes ont donné leur consentement écrit pour participer à l'étude. Le protocole de recherche a été approuvé par le Comité d'Ethique de la Recherche en Obstétrique et Gynécologie (CEROG 2014-GYN-020). Toutes les femmes éligibles ont eu une biopsie pré-opératoire de l'endomètre et une imagerie par résonance magnétique abdomino-pelvienne en l'absence de contre-indication (un scanner abdomino-pelvien était effectué le cas échéant). Les données cliniques, para-cliniques et thérapeutiques ont été recueillies : âge, indice de masse corporelle (IMC), intervention chirurgicale, stadification ganglionnaire, analyses histologiques pré-opératoires et définitives (type histologique, grade, profondeur de l'invasion myométriale et présence d'emboles vasculaires) et les traitements adjuvants. La classification anatomo-pathologique définitive était définie selon les recommandations de 2014 de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) (14).

2.2 Analyse histologique

Les ganglions lymphatiques ont été considérés comme positifs en cas de macro et/ou de micro-métastases. Les macro-métastases ont été définies comme un foyer de cellules tumorales, mesurant plus de 2 mm par ganglion. Les micro-métastases ont été définies comme un foyer de cellules tumorales, mesurant entre 0,2 et 2 mm par ganglion (15). Les CE à RI de récurrence étaient définis par un cancer endométrial de type 1 (ou endométrioïde), de grade 1 ou 2, envahissant plus de 50% de l'épaisseur myométriale et indemne d'embolies vasculaires.

2.3 Traitement et suivi

Toutes les femmes ont eu une chirurgie première, comprenant au moins une hystérectomie totale avec une annexectomie bilatérale. Une partie d'entre elles avaient en plus un curage ganglionnaire pelvien (+/- technique du ganglion sentinelle +/- curage ganglionnaire lombo-aortique). La technique du Ganglion Sentinelle (GS) a été systématiquement suivie d'un curage ganglionnaire pelvien +/- lombo-aortique. La chirurgie a été effectuée conformément aux recommandations françaises (16,17) et à la discrétion du chirurgien. Pour les patientes qui ont bénéficié de la technique du GS, une double injection intra-cervicale a été réalisée, selon la validation histologique rapportée par Delpech et al. (18). La thérapie adjuvante a été administrée à titre individuel à la discrétion d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, selon les recommandations françaises (16,17). Elle pouvait comprendre une curiethérapie vaginale et/ou une radiothérapie externe et/ou une chimiothérapie. Les patientes ont été suivies avec des examens cliniques voire des examens d'imagerie en cas de point d'appel clinique. Les consultations de suivi ont été menées tous les trois mois pendant les deux premières années, tous les six mois pour les trois années suivantes puis une fois par an.

2.4 Définition et classification de la récurrence

La survenue d'une récurrence a été évaluée par un examen clinique, une preuve histologique lorsque cela était possible et des examens d'imagerie (c'est-à-dire échographie, scanner, imagerie par résonance magnétique, scintigraphie osseuse, tomographie par émission de positons au ^{18}F -FDG). Le premier site de récurrence de CE a été défini comme loco-régional (vaginale, pelvienne isolée, ganglionnaire sous-diaphragmatique, carcinose péritonéale) ou à distance (métastases osseuses, hépatiques, cérébrales, pulmonaires et ganglionnaire sus-diaphragmatique). La SSR a été définie comme la période s'écoulant entre chirurgie première et la première récurrence du CE. La SSR a été censurée à la date du dernier suivi ou à la date du décès sans récurrence. La SG a été définie comme le temps s'écoulant entre la chirurgie première et le décès (toutes causes confondues).

2.5 Analyse statistique

Les variables catégorielles ont été exprimées en fréquence et en pourcentage. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm Déviation-Standard (DS) ou en médiane et étendue. La distribution normale a été évaluée graphiquement et à l'aide du test Shapiro-Wilk.

Les comparaisons entre les deux groupes (curage ganglionnaire versus absence de curage ganglionnaire) ont été effectuées en utilisant le test du Chi^2 ou le test Exact de Fisher en cas de variables catégorielles et en utilisant le test t de Student pour les variables quantitatives. La SG et la SSR ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. La durée indiquée sur les courbes a été interrompue si moins de 10% des patientes étaient encore suivies, conformément aux recommandations (19). Les comparaisons de la SG et de la SSR entre les deux groupes ont été faites grâce au test log-rank sur l'ensemble du suivi. La même méthode a été utilisée pour l'analyse en sous-groupe comparant les femmes sans atteinte ganglionnaire, avec atteinte ganglionnaire et n'ayant pas eu de stadification ganglionnaire. Les tests statistiques ont été

effectués avec un seuil de significativité bilatéral à 0,05. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

3 Résultats

3.1 Sélection de la population

La méthode de sélection de la population est décrite dans le diagramme des flux (figure 1). Afin d'étudier la population des CE à RI selon la classification ESMO-ESGO-ESTRO (7), nous avons dans un premier temps sélectionné 1235 femmes présentant un CE de type 1 d'après les résultats pathologiques définitifs. Les CE de type 2 (adénocarcinome à cellules claires, adénocarcinome séreux et carcinosarcome) et les tumeurs mixtes ont été exclus. Nous avons ensuite sélectionné des femmes présentant en pré-opératoire des CE estimés à risque faible, RI et RIE de récurrence (n=1129). Après la chirurgie et d'après les résultats anatomo-pathologiques définitifs, nous avons enfin sélectionné le groupe à RI de récurrence. 108 femmes (8,5%) ont donc été évaluées de manière pré-opératoire comme ayant un risque faible, RI ou RIE puis finalement classées comme ayant un CE à RI post-opératoire, indépendamment de l'atteinte ganglionnaire. Parmi elles, 29 femmes (26,9%) ont été évaluées en pré-opératoire en tant que CE à faible risque, 18 femmes (16,7%) en tant que CE à RI et 3 femmes (2,8%) en tant que CE à RIE. Les données pré-opératoires sur grade et/ou le stade étaient manquantes pour 58 femmes (53,8%) : leur inclusion était alors basée sur les résultats anatomo-pathologiques post-opératoires.

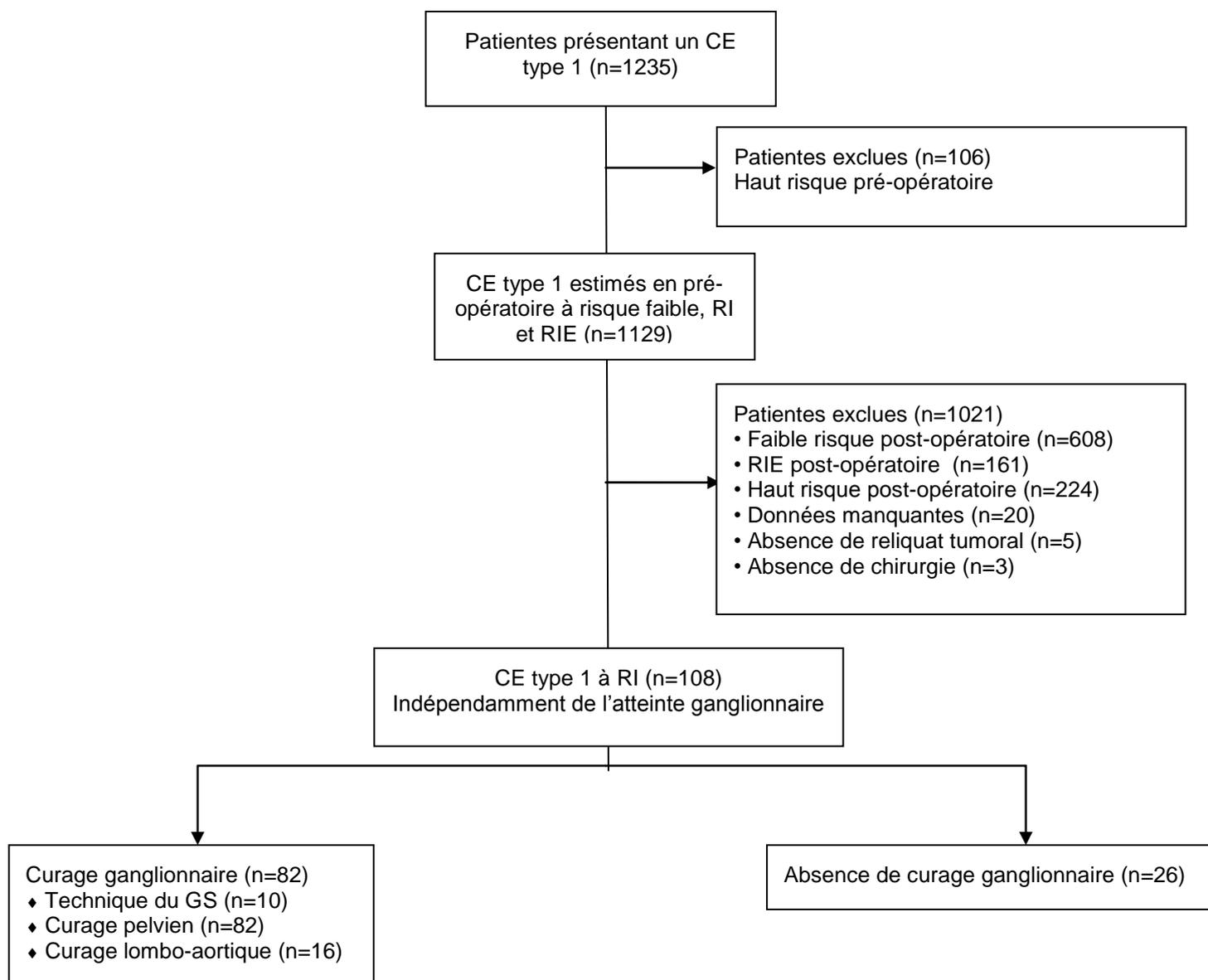


Figure 1 : Diagramme des flux de la population d'étude (n=108). CE : cancer endométrial, RI : risque intermédiaire de récurrence, RIE : risque intermédiaire-élevé de récurrence, GS : ganglion sentinelle

3.2 Descriptif de la population d'étude

Toutes les femmes ont reçu un traitement chirurgical premier selon la répartition suivante : CLCC de Dijon (23/108; 21,3%), CHU de Créteil (17/108; 15,7%), CHU de Lille (16/108; 14,8%), CHU de Reims (13/108; 12,0%), CHU de Rennes (7/108; 6,5%), CHU de Tours (22/108; 20,4%), CHU de Tenon (10/108; 9,3%) et l'essai clinique SENTIENDO (10/108; 9,3%). L'âge moyen était de 68,7 ans \pm 9,8 et l'IMC moyen était de 30,5kg/m² \pm 8,1. Les caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques de l'ensemble de la cohorte sont présentées dans le tableau 1. Parmi les 108 femmes atteintes de CE, 82 (75,9%) ont eu un curage ganglionnaire pelvien +/- lombo-aortique. Le nombre médian de ganglions pelviens prélevés était de 11 (de 1 à 44) et le nombre médian de ganglions lombo-aortiques était de 0 (de 0 à 47). Pour les 82 femmes qui ont eu un curage ganglionnaire pelvien +/- lombo-aortique, le taux d'atteinte ganglionnaire était de 32,4% (35/82). Parmi les 35 femmes présentant une atteinte ganglionnaire, deux avaient des micrométastases. Dix femmes ont bénéficié de la technique du GS dont deux étaient positifs.

3.3 Comparaison des deux groupes d'étude

Les comparaisons entre le groupe de patientes ayant eu un curage ganglionnaire et le groupe sans stadification ganglionnaire sont résumées dans le tableau 2. Les patientes qui n'avaient pas eu de curage ganglionnaire présentaient un IMC significativement plus élevé que celles qui avaient eu un curage ganglionnaire (respectivement 34,1 \pm 9,1 vs 29,3 \pm 7,4, $p = 0,008$). La moyenne d'âge n'était pas significativement différente entre les deux groupes.

Caractéristiques	Valeurs
Age (années), moyenne±DS	68.7 ± 9.8
IMC (kg/m ²), moyenne±DS	30.5 ± 8.1
Suivi (mois), médiane (étendue)	25.0 (0.4-154.8)
Curage ganglionnaire*, n (%)	
Pelvien seul	66 (80.5)
Pelvien et lombo-aortique	15 (19.5)
Nombre de ganglions*, médiane (étendue)	
Pelvien	11 (1-44)
Lombo-aortique	0 (0-47)
Chirurgie mini-invasive, n (%)	32 (29.6)
Grade, n (%)	
1	53 (51.0)
2	51 (49.0)
Atteinte ganglionnaire*, n (%)	
Ganglions pelviens positifs	30 (36.6)
Ganglions lombo-aortique positifs	5 (6.1)
Thérapies adjuvantes, n (%)	
Curiethérapie seule	60 (58.3)
Radiothérapie externe seule	17 (16.5)
Chimiothérapie seule	2 (1.9)
Plusieurs traitements adjuvants	21 (22.4)
Evènements, n (%)	
Récidive	14 (13.0)
- Récidive loco-régionale	8
- Récidive à distance	4
Décès	11 (10.2)

Table 1 : Données démographiques, clinico-pathologiques, thérapeutiques et survenue d'évènements de la population d'étude (n=108). DS : déviation standard, IMC : Index de Masse Corporelle

*Calcul à partir du nombre de patients ayant eu un curage ganglionnaire pelvien +/-lombo-aortique

Caractéristiques	Curage ganglionnaire (n = 82)	Pas de curage ganglionnaire (n = 26)	p
Age (années), moyenne±DS	68.4 ± 9.9	69.8 ± 9.6	0.52
IMC (kg/m ²), moyenne±DS	29.3 ± 7.4	34.1 ± 9.1	0.008
Grade, n (%)			0.21
1	37 (47.4)	16 (61.5)	
2	41 (52.6)	10 (38.5)	
Thérapies adjuvantes, n (%)			
Curiethérapie (± radiothérapie externe ± chimiothérapie)	55 (67.1)	23 (88.5)	0.003
Radiothérapie externe (±curiethérapie ± chimiothérapie)	31 (37.8)	7 (26.9)	0.31
Chimiothérapie (± radiothérapie externe ± chimiothérapie)	5 (6.1)	1 (3.9)	NA
Plusieurs traitements adjuvants	15 (20.0)	6 (24.0)	0.67

Table 2 : Données démographiques, clinico-pathologiques, thérapeutiques selon la réalisation d'un curage ganglionnaire ou non. DS : Déviation standard, IMC : Index de Masse Corporelle, NA : Non applicable

3.4 Analyse de la survie et du risque de récurrence

Le suivi médian était de 25 mois (de 0,4 à 155). La survie globale à 5 ans de l'ensemble de la population était de 81,2% (Intervalle de Confiance (IC) à 95% [65,4-90,3]).

Les pourcentages de SG à 5 ans étaient de 82,5% pour les patientes ayant eu un curage (IC95% [64,2-91,9]) contre 77,9% pour les femmes n'ayant pas eu de curage (IC95% [35,4-94,2]) (figure 2a). Les pourcentages de SSR à 5 ans étaient de 68,9% pour les patientes ayant eu un curage (IC95% [51,2-81,3]) contre 68,8% pour les femmes n'ayant pas eu de curage

(IC95% [29,1-89,3]) (figure 3a). Les différences entre SG et SSR n'étaient pas significatives entre les deux groupes.

Si l'on prenait en compte le statut ganglionnaire des patientes ayant eu un curage, la SG et la SSR étaient significativement meilleures chez les patientes indemnes d'atteinte ganglionnaire par rapport à celles d'ayant pas eu de stadification ganglionnaire. En effet, les pourcentages de SG à 5 ans étaient de 100% pour les femmes sans atteinte ganglionnaire, de 77,9% pour les femmes n'ayant pas eu de curage ganglionnaire (IC95% [35,4-94,2]) et de 61,6% en cas d'atteinte ganglionnaire (IC95% [31,1-81,8]) (figure 2b). Les pourcentages de SSR à 5 ans étaient de 87,5% pour les patientes indemnes d'atteinte ganglionnaire (IC95% [65,5-95,8]), de 68,8% pour les femmes n'ayant pas eu de curage ganglionnaire (IC95% [29,1-89,3]) et de 44,9% pour les femmes présentant une atteinte ganglionnaire (IC95% [18,9-68,0]) (figure 3b).

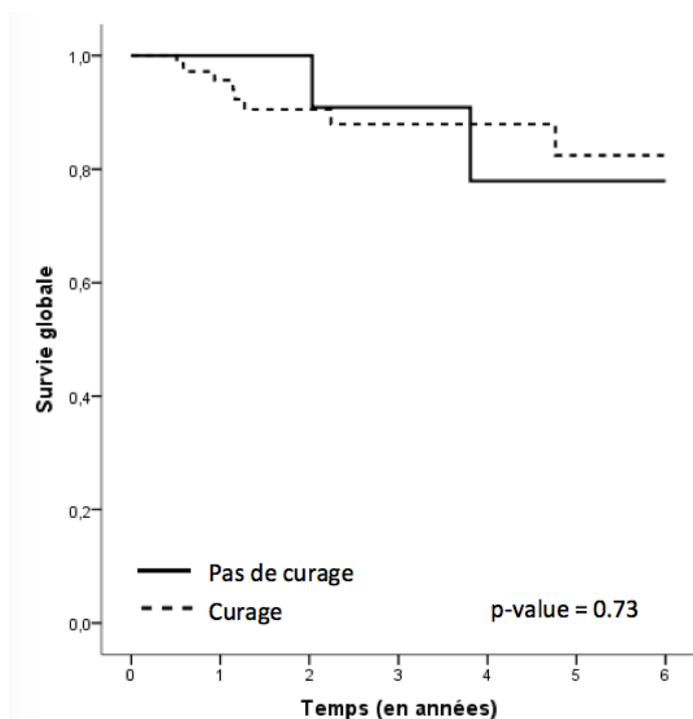


Fig. 2a

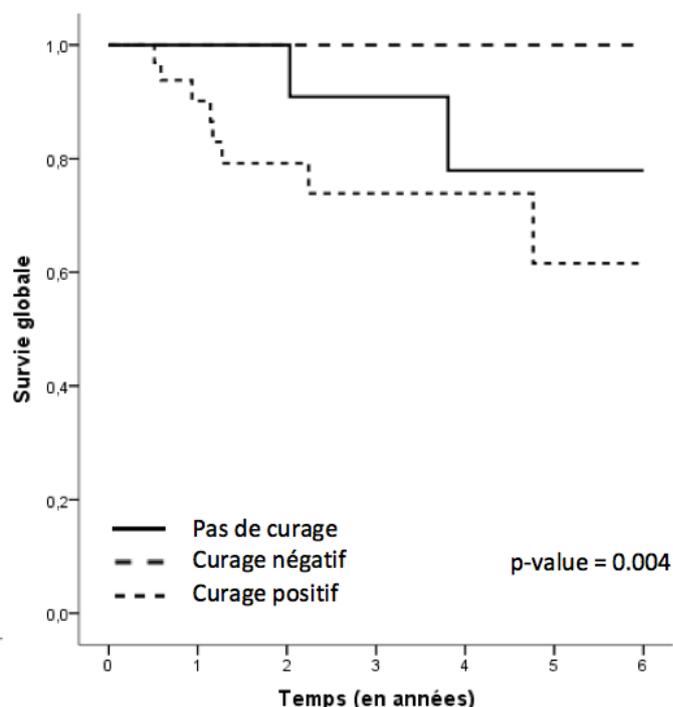


Fig. 2b

Figure 2 : survie globale selon la réalisation d'un curage ou non (2a) et selon le statut ganglionnaire (2b)

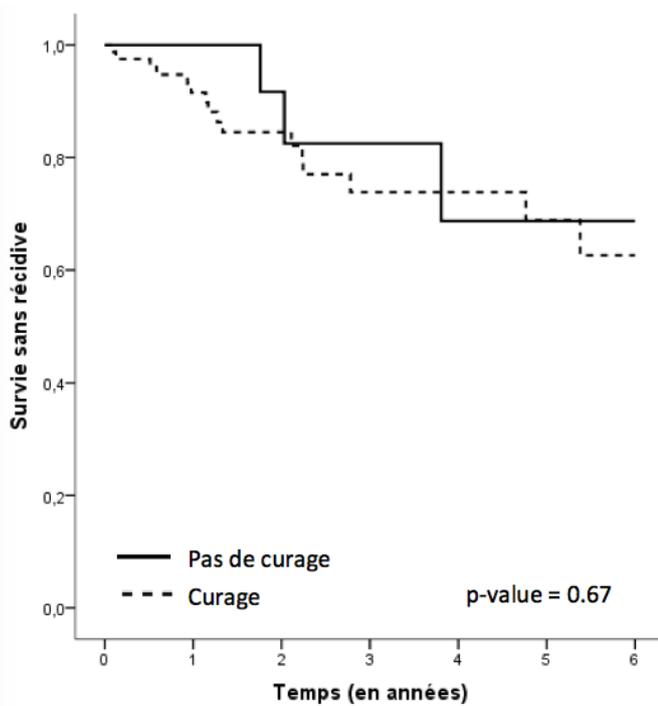


Fig. 3a

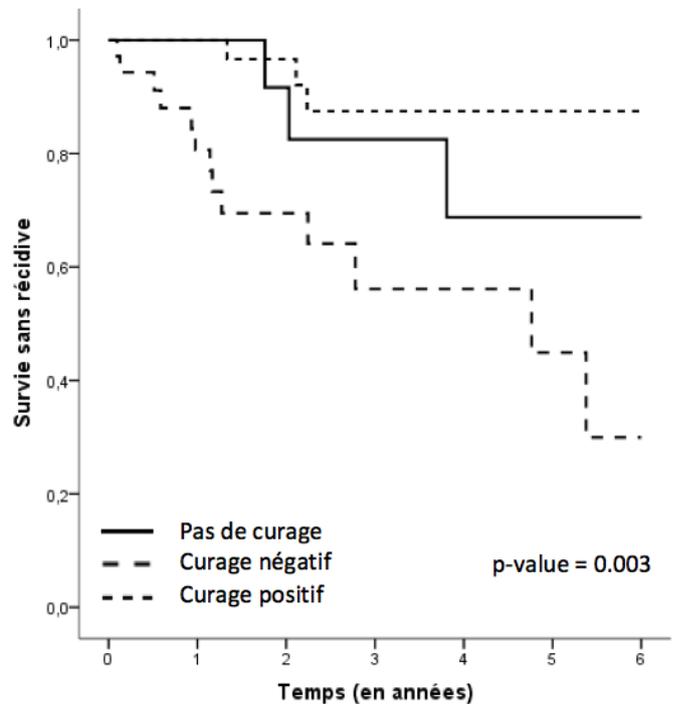


Fig. 3b

Figure 3 : survie sans récurrence selon la réalisation d'un curage ou non (3a) et selon le statut ganglionnaire (3b)

4 Discussion

Cette étude montre que le curage ganglionnaire chez les femmes atteintes d'un CE type 1 à RI de récurrence n'améliorerait pas de manière significative les taux de SG et de SSR à 5 ans. Deuxièmement, les femmes indemnes d'atteinte ganglionnaire auraient un meilleur pronostic par rapport aux femmes n'ayant pas eu de curage ganglionnaire.

Plusieurs études ont été menées pour évaluer le bénéfice thérapeutique du curage ganglionnaire chez les femmes atteintes de CE de type 1. La nécessité d'une stadification pour les CE à haut risque (7) s'explique par le fait que l'atteinte ganglionnaire est bien corrélée à l'augmentation de l'infiltration myométriale de la tumeur : alors que l'atteinte ganglionnaire est d'environ 3% pour les CE à faible risque, elle augmente de 16 à 32% pour la CE à RI, de 35 à 42% pour les CE à RIE et d'environ 46% pour les CE à risque élevé (5,10,20,21). La valeur thérapeutique du curage ganglionnaire reste incertaine pour les CE à RI et cela est en partie lié au fait que les études antérieures n'étaient pas exclusivement consacrées à la population des

CE à RI. Les deux essais randomisés de Benedetti Paccini et al. et ASTEC (8,9) n'ont pas démontré que le curage ganglionnaire pelvien systématique améliorerait la SG et SSR pour les stades précoces de CE de type 1 et 2. Cependant, ces résultats ont été difficiles à interpréter en raison de plusieurs biais. Bien que les populations d'étude aient été hétérogènes, ces deux essais comprenaient principalement des cancers à faible risque de récurrence selon la classification ESMO / ESGO / ESTRO. Le bénéfice du curage ganglionnaire était donc difficile à montrer dans cette population présentant un faible risque d'atteinte ganglionnaire. Deuxièmement, la réalisation de curages exclusivement pelviens a probablement conduit à un sous-traitement pour les femmes présentant une atteinte ganglionnaire. En effet, 1 à 16% des patientes présentant un CE à RI et haut risque de récurrence ont un envahissement ganglionnaire lombo-aortique isolé, sans atteinte ganglionnaire pelvienne associée (10,22,23). De plus, deux études rétrospectives ont montré une SG supérieure en cas de curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique par rapport à un curage ganglionnaire pelvien seul chez les patientes présentant un CE à RI, à RIE et à haut risque de récurrence (24,25). Ces données suggèrent qu'un curage lombo-aortique systématique devrait être réalisé lorsque qu'un curage ganglionnaire est indiqué. Concernant les femmes présentant un CE à RIE, une récente étude rétrospective nationale française a montré que le curage ganglionnaire pelvien (+/- lombo-aortique) améliorerait la survie globale et le risque de récurrence ganglionnaire (21). À notre connaissance, notre travail est le premier à se concentrer exclusivement sur les patientes présentant un CE à RI de récurrence.

Cette cohorte multicentrique présente une bonne validité externe, grâce à la méthode de sélection de la population. Nous avons d'abord sélectionné des femmes sur des critères pré-opératoires de CE de type 1 à faible risque, RI et RIE. Les patientes à risque faible et à RIE ont été incluses pour tenir compte de toute discordance pré-opératoire. En effet, la différence entre l'évaluation pré-opératoire et post-opératoire du risque de récurrence varie de 16 à 32% (3, 26, 27). Les patientes présentant un risque élevé de récurrence ont été exclues de l'analyse car elles ont toutes eu un curage ganglionnaire et une thérapie adjuvante, selon les recommandations de l'ESMO (7). Après la chirurgie et selon les données anatomo-pathologiques post-opératoires,

nous avons sélectionné exclusivement les patientes présentant un CE à RI de récurrence. Afin d'éviter les biais de sélection, cette inclusion était basée sur des critères utérins, indépendamment de l'atteinte ganglionnaire. Enfin, le curage ganglionnaire a été systématiquement réalisé avec un nombre suffisant de ganglions lymphatiques pelviens (moyenne de 12,2 ganglions), évitant ainsi les biais de performance.

La présente étude a également certaines limites. L'analyse multivariée n'a pas été possible en raison d'un nombre limité d'événements statistiques (récurrence et décès). Le manque d'ajustement, notamment sur la curiethérapie vaginale, peut induire un biais de confusion. Cependant, une grande majorité de la population d'étude a reçu un traitement adjuvant (92,8%), limitant ainsi ce biais. Une autre limitation liée aux données manquantes concernait l'impact du curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique par rapport au curage ganglionnaire pelvien seul sur la SG et la SSR. En outre, le faible nombre moyen de ganglions lombo-aortiques prélevés suggère que le curage lombo-aortique n'était pas une procédure standardisée. Cette étude est également limitée par son caractère rétrospectif.

Ce travail ne met pas en évidence un bénéfice clinique lié au curage ganglionnaire chez les patientes présentant un CE à RI. En outre, les résultats ont montré que les femmes indemnes d'atteinte ganglionnaire avaient un meilleur pronostic que les patientes n'ayant pas eu de curage ganglionnaire. Cela peut s'expliquer par un sous-traitement de ces patientes non stadifiées dont une partie présente atteinte ganglionnaire occulte. Le pourcentage d'atteinte ganglionnaire dans cette cohorte est d'environ 36%, ce qui justifie l'importance d'une stadification ganglionnaire afin d'éviter un sous-traitement dans cette population. Cela nous amène à penser que la technique du GS pourrait avoir toute sa place dans le traitement chirurgical des CE à RI. Le curage ganglionnaire systématique est associé à une morbidité significative (22). La technique du ganglion sentinelle est moins invasive et représente une alternative performante de stadification ganglionnaire, comme le montre la cohorte prospective multicentrique de l'étude FIRES (28). En effet, Rossi et al. ont montré que chez les femmes atteintes d'un CE de stade précoce, la sensibilité de la détection de l'atteinte ganglionnaire de

97,2% et la valeur prédictive négative est de 99,6%, ce qui équivaut aux performances diagnostiques du curage ganglionnaire. La méta-analyse récente de Bodurtha Smith et al. (29) a montré une sensibilité équivalente de la technique du GS (d'environ 96%) et significativement plus de traitements adjuvants chez les patientes ayant bénéficié de cette procédure. Cependant, cette méta-analyse ne met pas en évidence de SSR significativement différente entre les patientes ayant eu un GS par rapport au curage ganglionnaire. Il semblerait donc que l'existence d'un traitement adjuvant n'améliore pas la SSR chez les patientes présentant un CE à RI, ce qui est cohérent avec le faible risque de récurrence locale et à distance dans cette population. Cependant, l'essai randomisé PORTEC 1 (30) a montré une baisse significative du risque de récurrence loco-régionale chez les patientes ayant eu radiothérapie externe adjuvante par rapport au traitement chirurgical seul, sans pour autant influencer la SG entre ces deux groupes. Ces données ont été confirmées par une méta-analyse récente de Kong et al. (31) qui a montré que la radiothérapie externe réduisait significativement le risque de récurrence pelvienne de 14% à 4% (sans influencer la SG) et augmentait le risque d'effets indésirables. L'essai de non infériorité PORTEC-2 (32) a montré des SG et SSR similaires entre radiothérapie externe et curiethérapie ainsi qu'une baisse significative de la toxicité gastro-intestinale en cas de curiethérapie.

Plusieurs essais sont en cours concernant la technique du GS, notamment sur son impact clinique en terme d'amélioration de la SG et la SSR. Seule l'étude SENTIRAD inclut des CE à RI (33). Cet essai randomisé recrute actuellement des participantes et vise à comparer la technique du GS à un curage ganglionnaire pelvien +/- lombo-aortique pour les CE précoces à risque intermédiaire et élevé de récurrence.

5 Conclusion

Ce travail ne met pas en évidence de bénéfice clinique à la réalisation d'un curage ganglionnaire pelvien +/- lombo-aortique chez les patientes présentant un CE de type 1 à RI de récurrence. La technique du GS représente un moyen de stadification ganglionnaire alternatif qui semble être aussi performant pour cette population.

6 Références

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 1 mars 2015;136(5):E359-86.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute.
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*. 15 oct 1987;60(8 Suppl):2035-41.
4. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol*. juin 2000;182(6):1506-19.
5. Nugent EK, Bishop EA, Mathews CA, Moxley KM, Tenney M, Mannel RS, et al. Do uterine risk factors or lymph node metastasis more significantly affect recurrence in patients with endometrioid adenocarcinoma? *Gynecol Oncol*. 1 avr 2012;125(1):94-8.
6. Milam MR, Java J, Walker JL, Metzinger DS, Parker LP, Coleman RL, et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. févr 2012;119(2 Pt 1):286-92.
7. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 janv 2016;27(1):16-41.
8. Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic Pelvic Lymphadenectomy vs No Lymphadenectomy in Early-Stage Endometrial Carcinoma: Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst*. 3 déc 2008;100(23):1707-16.
9. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet Lond Engl*. 10 janv 2009;373(9658):125-36.
10. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 1 avr 2008;109(1):11-8.
11. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol*. mai 2014;133(2):216-20.
12. Kim TH, Kim HS, Kim T-J, Chang S-J, Kim D-Y, Ryu S-Y, et al. Survival impact based on the thoroughness of pelvic lymphadenectomy in intermediate- or high-risk groups of

- endometrioid-type endometrial cancer: A multi-center retrospective cohort analysis. *Gynecol Oncol.* juin 2016;141(3):440-6.
13. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* mai 2011;12(5):469-76.
 14. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* mai 2014;125(2):97-8.
 15. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 sept 2002;20(17):3628-36.
 16. Querleu D, Planchamp F, Narducci F, Morice P, Joly F, Genestie C, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France: recommendations of the Institut National du Cancer and the Société Française d'Oncologie Gynécologique. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* juill 2011;21(5):945-50.
 17. Brémond A, Bataillard A, Thomas L, Achard J-L, Fervers B, Fondrinier E, et al. [Standards, Options and Recommendations 2000: non metastatic endometrial cancer]. *Bull Cancer (Paris).* août 2002;89(7-8):697-706.
 18. Delpech Y, Cortez A, Coutant C, Callard P, Uzan S, Darai E, et al. The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* nov 2007;18(11):1799-803.
 19. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet Lond Engl.* 11 mai 2002;359(9318):1686-9.
 20. Lee K-B, Ki K-D, Lee J-M, Lee J-K, Kim JW, Cho C-H, et al. The risk of lymph node metastasis based on myometrial invasion and tumor grade in endometrioid uterine cancers: a multicenter, retrospective Korean study. *Ann Surg Oncol.* oct 2009;16(10):2882-7.
 21. Ouldamer L, Bendifallah S, Body G, Canlorbe G, Touboul C, Graesslin O, et al. Call for Surgical Nodal Staging in Women with ESMO/ESGO/ESTRO High-Intermediate Risk Endometrial Cancer: A Multicentre Cohort Analysis from the FRANCOGYN Study Group. *Ann Surg Oncol.* 5 janv 2017;1-7.
 22. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol.* nov 2009;115(2):236-8.
 23. Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R, Schefold JC, Lichtenegger W, Sehouli J. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: Lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 avr 2010;149(2):199-203.
 24. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *The Lancet.* 2010;375(9721):1165-1172.
 25. Eggemann H, Ignatov T, Kaiser K, Burger E, Costa SD, Ignatov A. Survival advantage of lymphadenectomy in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1 mai 2016;142(5):1051-60.

26. Di Cello A, Rania E, Zuccalà V, Venturella R, Mocciaro R, Zullo F, et al. Failure to recognize preoperatively high-risk endometrial carcinoma is associated with a poor outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* nov 2015;194:153-60.
27. Werner HMJ, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff AC, Engh ME, et al. A discordant histological risk classification in preoperative and operative biopsy in endometrial cancer is reflected in metastatic risk and prognosis. *Eur J Cancer.* 1 févr 2013;49(3):625-32.
28. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* mars 2017;18(3):384-92.
29. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 18 nov 2016;
30. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma.* *Lancet Lond Engl.* 22 avr 2000;355(9213):1404-11.
31. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 7 nov 2012;104(21):1625-34.
32. Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 6 mars 2010;375(9717):816-23.
33. Evaluation of Sentinel Node Policy in Early Stage Endometrial Carcinomas at Intermediate and High Risk of Recurrence. - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Disponible sur:<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02598219?term=sentinel+node+early+stage+endometrial+carcinomas&type=Intr&rank=1>

AUTEUR : Nom : Bougherara

Prénom : Lilia

Date de Soutenance : 29 juin 2017

Titre de la Thèse : Le curage ganglionnaire améliore-t-il la survie des femmes ayant un cancer endométrial de type 1 à risque intermédiaire de récurrence ? Une étude multicentrique du groupe FRANCOGYN.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : *Cancérologie gynécologique*

DES + spécialité : *Gynécologie obstétrique*

Mots-clés : cancer de l'endomètre, risque intermédiaire de récurrence, curage ganglionnaire, ganglion sentinelle, survie globale

Résumé :

Contexte. L'European Society for Medical Oncology (ESMO), avec les soutiens de l'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) et de l'European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) a proposé une nouvelle classification en 2015, basée sur le risque de récurrence du cancer endométrial (CE). Celle-ci comprend désormais les groupes à risque faible, risque intermédiaire (RI), risque intermédiaire-élevé (RIE) et risque élevé de récurrence. La pertinence clinique du curage ganglionnaire reste peu claire pour le groupe à risque intermédiaire. A partir de la base de données rétrospective multicentrique française FRANCOGYN, cette étude vise à évaluer l'impact du curage ganglionnaire sur la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR) pour les patientes présentant un CE de type 1 (ou endométrioïde) à RI de récurrence.

Méthodes. Les femmes présentant un CE à RI évalué sur des critères pré-opératoires et post-opératoires (CE de type 1, de grade 1 ou 2 avec infiltration myométriale profonde (> 50%) et absence embolus vasculaires) ont eu une chirurgie première entre novembre 2002 et août 2013.

Résultats. A partir de 1235 patientes sélectionnées, nous avons inclus 108 femmes présentant un CE à RI. Quarante-deux patientes (75,9%) ont eu une stadification ganglionnaire (consistant en un curage ganglionnaire pelvien +/- lombo-aortique). Parmi elles, 35 (32,4%) présentaient une atteinte ganglionnaire (dont les deux avec des micro-métastases). Dix femmes avaient bénéficié de la technique du ganglion sentinelle (GS), suivie systématiquement par un curage ganglionnaire. Les pourcentages de SG à 5 ans étaient de 82,5% pour les patientes ayant eu un curage (Intervalle de Confiance (IC) à 95% [64,2-91,9]) contre 77,9% pour les femmes n'ayant pas eu de curage (IC 95% [35,4-94,2]) ($p = 0,73$). Les taux de SSR à 5 ans étaient de 68,9% pour les patientes ayant eu un curage (IC 95% [51,2-81,3]) contre 68,8% pour les femmes n'ayant pas eu de curage (IC 95% [29,1-89,3]) ($p = 0,67$).

Conclusion. Le curage ganglionnaire systématique ne semble pas améliorer la SG et la SSR pour les femmes présentant un CE à RI de récurrence. La procédure technique du GS pourrait représenter une méthode de stadification ganglionnaire alternative performante et moins invasive que le curage ganglionnaire.

Composition du Jury :

Président : Professeur LARTIGAU

Assesseurs : Professeur BALLESTER, Docteur LEBLANC, Docteur AZAIS

Directeur de thèse : Professeur COLLINET