

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD – LYON I
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE LYON
8, avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08

Année 2014

Thèse n° 34-2014

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE
PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Soutenu devant le jury interrégional le 27 octobre 2014

Par **Emmanuel ODOUARD**

Né le 31 juillet 1986 à Lyon 4e (Rhône)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**FACTEURS INFLUENÇANT
LA DÉTECTION DU GANGLION SENTINELLE
DANS LES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES**

JURY

Président :

Pr Gilles AULAGNER, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Membres :

Pr Benjamin GUILLET, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Dr Sophie LANCELOT, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Dr Agnès TESCARU, Praticien Hospitalier

Dr Claire BOLOT, Praticien Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université	M. François-Noël GILLY
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil Scientifique	M. Germain GILLET
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Jérôme ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : M. Yves MATILLON
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)	Directeur : M. Pascal FOURNIER
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMESNIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

• **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

• **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

• **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Emilie BLOND
Madame Florence RANCHON

• **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Sophie ASSANT 85^{ème} section
Monsieur Benoît BESTGEN 85^{ème} section
Madame Marine CROZE 86^{ème} section
Madame Mylène HONORAT MEYER 85^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Remerciements

À Monsieur le Professeur Gilles Aulagner,

Qui me fait l'honneur d'accepter la résidence de ce jury. Veuillez croire en l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Sophie Lancelot,

Je te remercie sincèrement de m'avoir confié ce travail, et pour ta disponibilité et le temps que tu m'as accordé.

À Madame le Docteur Agnès Tescaru,

Je vous remercie profondément d'avoir soulevé la problématique de ce travail et d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

À Madame le Docteur Claire Bolot,

Qui a accepté de participer à ce jury. Merci pour le temps que vous m'avez accordé lors de la récolte des données, et pour votre soutien et votre encadrement tout au long de ce semestre d'internat.

À Monsieur le Professeur Benjamin Guillet,

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, merci de l'honneur que vous me faites en ayant accepté.

À tous ceux dont j'ai croisé la route pendant mes études et mon internat,

Au Groupement Hospitalier Sud : Stéphanie, Marc, David, Delphine, Marion, Amélie, Saadia, et toute l'équipe ;

À l'équipe de l'hôpital Antoine Charial ;

Au CHU de Saint-Etienne : Anthony, Gilles, Sylvie, Charlène, et au service de médecine nucléaire ;

À l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon ;

À l'équipe du Groupement Hospitalier Est : Cécile, Aurélie, Valentine, Gabriel, Xavier, Sandra, Sylvain, Danièle et toute l'équipe,

Merci sincèrement de votre accompagnement et de votre soutien tout au long de ces années de travail commun.

À tous mes co-internes,

Merci pour tout !

À mes parents, à mes grands-parents, à ma sœur, à Clarisse, à mes amis,

Je vous remercie tous de ce que vous faites avec moi et pour moi au quotidien.

Mention spéciale à Thibaut pour ton aide jusqu'au dernier instant.

Table des matières

Liste des tables	13
Liste des figures	14
Liste des abréviations	15
Introduction.....	17
I. Cancers gynécologiques.....	19
A. Cancer du col de l'utérus.....	19
1. Épidémiologie.....	19
2. Facteurs de risque	20
3. Dépistage.....	20
4. Vaccination	21
5. Histologie.....	21
6. Présentation clinique et diagnostic.....	22
7. Bilan préthérapeutique d'extension locorégionale.....	23
8. Stadification.....	24
9. Traitement	26
10. Pronostic.....	27
B. Cancer de l'endomètre	27
1. Épidémiologie.....	28
2. Facteurs de risque	28
3. Histologie.....	29
4. Présentation clinique et diagnostic.....	29
5. Bilan préthérapeutique d'extension locorégionale.....	30
6. Stadification.....	31
7. Traitement	33
8. Pronostic.....	33
C. Cancer de la vulve	34
1. Épidémiologie.....	34
2. Facteurs de risque	35
3. Histologie.....	35
4. Présentation clinique et diagnostic.....	35
5. Bilan préthérapeutique	36
6. Stadification.....	37
7. Traitement	38
8. Pronostic.....	40
II. Technique du ganglion sentinelle.....	41
A. Historique	41
1. Drainage lymphatique des organes.....	41
2. Ganglion sentinelle et imagerie du système lymphatique.....	41
3. Utilisation en clinique.....	42
4. Évaluation en clinique	42
B. Déroulement d'une biopsie de ganglion sentinelle	43

1.	Détection préopératoire	44
2.	Détection peropératoire et prélèvement des GS	51
3.	Analyse en anatomopathologie	57
4.	Schéma récapitulatif	60
C.	Bénéfices attendus et risques de la procédure	60
1.	Évaluation de la biopsie de ganglion sentinelle	61
2.	Bénéfices attendus	63
3.	Inconvénients supplémentaires	65
4.	Recommandations internationales	65
III.	Le ganglion sentinelle en gynécologie oncologique	67
A.	Cancers du col de l'utérus	67
1.	Drainage lymphatique des cancers du col de l'utérus	68
2.	Évaluation de la faisabilité et taux de détection	68
3.	Reproductibilité, sensibilité, valeur prédictive négative	69
4.	Impact sur la morbidité	70
5.	Impact sur la survie	71
6.	État des lieux des recommandations actuelles	71
B.	Cancers de l'endomètre	72
1.	Drainage lymphatique de l'endomètre	72
2.	Évaluation de la faisabilité	72
3.	Reproductibilité, sensibilité, valeur prédictive négative	73
4.	Impact sur la morbidité et la mortalité	74
5.	Impact sur la survie	74
6.	État des lieux des recommandations actuelles	74
C.	Cancers de la vulve	75
1.	Drainage lymphatique de la vulve	75
2.	Évaluation de la faisabilité	75
3.	Taux de détection, sensibilité, valeur prédictive négative	76
4.	Impact sur la morbidité et la mortalité	76
5.	Étude coût-efficacité	78
6.	État des lieux des recommandations	78
D.	Facteurs influençant la détection du GS dans les cancers gynécologiques	79
IV.	Matériel & Méthodes	81
A.	Sélection des dossiers	81
1.	Patientes incluses	81
2.	Exclusion : informations manquantes	82
B.	Analyse des dossiers	83
C.	Facteurs étudiés	83
1.	MRP	84
2.	Activité injectée	84
3.	Volume injecté	84
4.	Opérateur et technique d'injection	84
5.	Conisation	85
6.	Délai entre l'injection du MRP et la chirurgie	85

7.	Modalité d'imagerie	85
8.	Détections préopératoire et peropératoire	86
D.	Analyse statistique	86
V.	Résultats	87
A.	Cancers du col de l'utérus	87
1.	Caractéristique des patientes incluses	87
2.	Taux de détection globaux	87
3.	Sensibilité et valeur prédictive négative	89
4.	Influence du choix du MRP	89
5.	Influence de la conisation	90
6.	Influence du délai entre l'injection du MRP et la chirurgie	90
7.	Activité et volume injectés	91
8.	Modalité d'imagerie	91
9.	Modalité de détection peropératoire	92
10.	Détections préopératoire et peropératoire	93
B.	Cancers de l'endomètre	93
1.	Caractéristiques des patientes	93
2.	Taux de détection globaux	93
3.	Sensibilité et valeur prédictive négative	94
4.	Influence du choix du MRP	95
5.	Influence du délai entre injection du MRP et chirurgie	95
6.	Activité et volume injectés	96
7.	Modalité d'imagerie	96
8.	Modalité de détection peropératoire	97
9.	Détections préopératoire et peropératoire	98
C.	Cancers de la vulve	98
1.	Caractéristiques des patientes	98
2.	Taux de détection globaux	98
3.	Sensibilité et valeur prédictive négative	100
4.	Influence du choix du MRP	100
5.	Influence du délai entre injection du MRP et chirurgie	100
6.	Activité et volume injectés	100
7.	Modalité d'imagerie	100
8.	Modalités de détection peropératoire	101
9.	Détections préopératoire et peropératoire	102
D.	Résultats communs	102
VI.	Discussion	103
1.	Taux de détection globaux	104
2.	Sensibilité et valeur prédictive négative	104
3.	Influence du choix du MRP	105
4.	Opérateur et technique d'injection	106
5.	Influence du délai entre injection du MRP et chirurgie	106
6.	Activité et volume injectés	106
7.	Modalité d'imagerie	107

8.	Modalité de détection peropératoire	108
9.	Détections préopératoire et peropératoire	108
VII.	Conclusions	109
VIII.	Bibliographie	112

Liste des tables

Table 1 - Classification FIGO des cancers du col de l'utérus.....	25
Table 2 - Prise en charge des cancers du col de l'utérus selon le stade	26
Table 3 - Classification FIGO des cancers de l'endomètre (28).....	32
Table 4 - Stratification du risque dans les cancers de l'endomètre de stade 1	32
Table 5 - Traitement des cancers de l'endomètre selon le stade et le risque	33
Table 6 - Classification FIGO des cancers vulvaires	38
Table 7 - Traitement des cancers de la vulve.....	39
Table 8 - Analyse statistique des biopsies de ganglion sentinelle	63
Table 9 - Analyse des résultats	83
Table 10 - Résultats de la détection préopératoire dans les cancers du col de l'utérus	88
Table 11 - Résultats de la détection peropératoire dans les cancers du col de l'utérus	88
Table 12 - Influence du MRP sur le taux de détection et la détection bilatérale préopératoire	89
Table 13 - Influence du MRP sur le taux de détection et la détection peropératoire par sonde gamma	90
Table 14 - Influence d'une conisation préalable sur le taux de détection et la détection bilatérale peropératoire	90
Table 15 - Détection préopératoire en scintigraphie planaire seule	91
Table 16 - Détection préopératoire en scintigraphie TEMP/TDM seule.....	91
Table 17 - Détection peropératoire du GS avec le colorant seul.....	92
Table 18 - Détection peropératoire du GS avec le radiotraceur seul	92
Table 19 - Détection préopératoire du GS dans les cancers de l'endomètre	94
Table 20 - Détection peropératoire du GS dans les cancers de l'endomètre	94
Table 21 - Influence du MRP sur la détection peropératoire	95
Table 22 - Influence du délai entre injection et chirurgie sur la détection peropératoire	95
Table 23 - Détection préopératoire en scintigraphie planaire seule	96
Table 24 - Détection préopératoire en scintigraphie TEMP/TDM seule.....	96
Table 25 - Détection peropératoire du GS avec le colorant seul.....	97
Table 26 - Détection peropératoire du GS avec le radioisotope seul.....	97
Table 27 - Détection préopératoire dans les cancers de la vulve.....	99
Table 28 - Détection peropératoire dans les cancers de la vulve.....	99
Table 29 - Influence du MRP sur la détection peropératoire du GS.....	100
Table 30 - Détection préopératoire du GS en scintigraphie planaire seule.....	101
Table 31 - Détection préopératoire du GS en scintigraphie TEMP/TDM seule	101
Table 32 - Détection peropératoire avec le colorant seul	102
Table 33 - Détection peropératoire avec le radioisotope seul	102

Liste des figures

Figure 1 - Modalités d'injection des traceurs dans le col de l'utérus.....	44
Figure 2 - Trousse de nanocolloïdes d'albumine humaine, Nanocoll®	45
Figure 3 - Trousse de sulfure de rhénium colloïdal, Nanocis®	47
Figure 4 - Position du GS identifiée au marqueur	49
Figure 5 - Lymphoscintigraphie d'un cancer du sein en TEMP et TEMP/TDM	50
Figure 6 - Structures chimiques de colorants utilisés pour la recherche de GS : A - Bleu patenté, B - Bleu patenté V, C - Bleu isosulfan (65).....	54
Figure 7 - Schéma récapitulatif de la technique du GS	60
Figure 8 - Drainage lymphatique des cancers du col de l'utérus.....	68
Figure 9 - Drainage lymphatique des cancers de l'endomètre	72

Liste des abréviations

ACOSOG	American College of Surgery Oncology Group
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALD	Affection Longue Durée
ALMANAC	Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
BRCA	BReast Cancer, cancer du sein
CAP	cyclophosphamide, doxorubicine (adriamycine), cisplatine
CIPR	Commission Internationale de Protection Radiologique
CT	computed tomography
CTI	cellules tumorales isolées
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPPI	eau pour préparations injectables
ESGO	European Society for Gynecologic Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FCU	frottis cervico-utérin
FDG	fluorodésoxyglucose
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FN	faux négatif
FP	faux positif
GCS	groupement de coopération sanitaire
GHEH	groupement hospitalier Édouard Herriot
GHS	groupement hospitalier sud
GHE	groupement hospitalier est
GS	ganglion sentinelle
HAS	Haute Autorité de Santé
HCL	Hospices Civils de Lyon
HE	hématoxyline éosine (coloration)
HES	hematoxylin-eosin stain
HNPCC	hereditary non polyposis colorectal cancer
HPV	Human Papillomavirus
INCa	Institut National du Cancer
IRM	imagerie par résonance magnétique
JSMO	Japanese Society for Medical Oncology
MRP	médicament radiopharmaceutique
ORL	oto-rhino-laryngologie
OSNA	one-step nucleic acid amplification
RCP	réunion de concertation pluridisciplinaire
Se	sensibilité
SFR	Société Française de Radiologie
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
Sp	spécificité

SPECT	single-photon emission computed tomography
TDM	tomodensitométrie
TEMP	tomographie d'émission monophotonique
TEP	tomographie par émission de positons
TNM	Tumor Node Metastasis
VP	vrai positif
VN	vrai négatif
VPN	valeur prédictive négative

Introduction

La lymphadénectomie (ou curage ganglionnaire) locale ou locorégionale, réalisée en parallèle de la chirurgie d'exérèse, est reconnue comme standard de traitement des tumeurs lymphophiles. L'élimination des ganglions drainés par la tumeur permet de diminuer les chances de métastases par envahissement lymphatique. Dans les cancers de stade précoce qui ont un risque d'évolution locale, mais dont la dissémination n'est pas encore détectable par les examens cliniques ou d'imagerie, cette chirurgie a donc fait ses preuves.

L'inconvénient de cette procédure est de causer chez une proportion élevée de patients des effets indésirables aussi bien dans les suites immédiates (infection, désunion de plaie opératoire), qu'à moyen terme (lymphœdème, lymphocèle). La fréquence de ces événements indésirables et leur retentissement néfaste sur la qualité de vie des patients permettent de penser qu'une alternative aussi efficace, mais avec moins de morbidité aurait toute sa place ici.

La technique du ganglion sentinelle, qui permet la détection, le prélèvement et l'analyse anatomopathologique approfondie d'un ou plusieurs ganglions sentinelles, est une alternative permettant un gain potentiellement important sur le plan de la morbidité. Lorsque son efficacité a été démontrée par des études cliniques, cette procédure est devenue le standard de traitement dans certains cancers du sein et mélanomes.

Les premières applications de cette procédure aux cancers gynécologiques ont vu le jour à la fin des années 1990 pour le cancer du col de l'utérus et le cancer de la vulve. Le cancer de l'endomètre a suivi de près dans les expérimentations. Cependant, après une quinzaine d'années de développement et d'études cliniques tentant de prouver l'intérêt de la recherche du ganglion sentinelle dans les cancers gynécologiques, fin 2013 aucune recommandation internationale n'était disponible. De plus, les données disponibles afin de comprendre la réussite de l'examen étaient principalement axées autour de la chirurgie gynécologique oncologique et assez peu sur les aspects de radiopharmacie et de médecine nucléaire.

Nous avons donc analysé rétrospectivement les dossiers des patientes ayant eu une recherche de ganglion sentinelle dans les cancers gynécologiques aux Hospices Civils de Lyon (HCL) de 2005 à 2014. L'objectif de ce travail était d'évaluer différents facteurs pouvant influencer la réussite de cette technique à différents niveaux : le choix et les caractéristiques du médicament radiopharmaceutique, les modalités d'imagerie, le délai entre l'injection du médicament radiopharmaceutique et la chirurgie, l'expérience de l'opérateur et l'influence d'une conisation préalable (dans les cancers du col de l'utérus).

Nous avons ensuite évalué l'impact des variations de ces facteurs sur la détection des GS dans les cancers du col de l'utérus, de l'endomètre et de la vulve. Ces résultats seront ensuite mis en perspective avec les recommandations de l'EANM et de l'ESGO, ratifiées par la SNMMI, qui ont été publiées entre le début de ce travail et sa concrétisation.

I. Cancers gynécologiques

Les cancers gynécologiques touchent le col de l'utérus, l'endomètre, les ovaires et la vulve par ordre décroissant de fréquence. Nous traiterons ici de ces cancers en écartant le cancer des ovaires qui n'est pas concerné par la procédure de recherche du ganglion sentinelle à l'heure actuelle.

Les cancers qui nous intéressent ici sont des cancers de pronostic favorable à intermédiaire du fait de leur localisation et de dépistages qui permettent un diagnostic précoce dans l'avancement de la pathologie.

A. Cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus fait l'objet de nombreuses recommandations de pratique clinique. Le guide affection longue durée (ALD) de la haute autorité de santé (HAS) et les recommandations de prise en charge de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) sont les documents de référence de prise en charge de ces cancers en France.

1. Épidémiologie

À l'échelle mondiale, le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer et premier cancer gynécologique chez la femme, avec 528 000 nouveaux cas en 2012, soit 7,9 % des nouveaux cas de cancer (1). L'incidence standardisée à la population mondiale est de 6,7 pour 100 000 femmes par année.

En France, le cancer du col de l'utérus est au douzième rang des cancers féminins, soit 2 % des cancers de la femme. 3028 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2012, l'âge médian au diagnostic était de 51 ans. En 2012, 1102 décès ont été imputés à ce cancer, avec un âge médian au décès de 64 ans.

L'âge moyen de diagnostic des carcinomes épidermoïdes est de 47 ans et il est un peu supérieur pour l'adénocarcinome.

2. Facteurs de risque

Le facteur de risque majeur des carcinomes épidermoïdes et des adénocarcinomes est l'infection chronique par HPV (Human Papillomavirus). Le papillomavirus est retrouvé dans 99,7 % des cancers du col de l'utérus (2). Ces cancers d'origine infectieuse évoluent lentement et mettent 10 à 15 ans à se développer. Les génotypes les plus fréquents sont HPV16 et HPV18 et sont présents dans 70 % des cancers du col utérin. Dans le carcinome épidermoïde, HPV16 représente 59 % des cas, les autres sous-types n'excédant pas 15 % chacun. Dans les adénocarcinomes, HPV16 et 18 sont représentés quasiment à égalité avec respectivement 36 et 37 % des cas. Les autres sous-types ne représentent pas plus de 5 % chacun.

Les facteurs de risque non infectieux des cancers du col de l'utérus, quelle que soit l'histologie, sont un début d'activité sexuelle précoce, des partenaires multiples, le contact avec des partenaires à risque, un historique de maladies sexuellement transmissibles et l'immunosuppression, qu'elle soit infectieuse ou médicamenteuse (3).

L'exposition au tabac est associée à un risque majoré de carcinome épidermoïde (4, 5).

Les adénocarcinomes semblent, eux, favorisés par une exposition endogène ou exogène aux œstrogènes et à l'obésité (4).

3. Dépistage

Un dépistage individuel est réalisé lors du suivi gynécologique classique des patientes. Il requiert la pratique d'un frottis cervico-utérin (FCU) tous les trois ans.

Le dépistage collectif du cancer du col utérin est organisé institutionnellement dans seulement 13 départements français sur 101. Il consiste en la mise en place dans les départements concernés de campagnes d'information et d'un suivi administratif pour chaque patiente. Cela permet des relances par courrier lorsqu'aucun FCU n'a été pratiqué depuis plus de 3 ans ou quand une anomalie a été détectée au FCU sans qu'elle soit suivie d'une visite de contrôle.

La couverture par le dépistage a été estimée à 57,4 % de la population sur la période de 2005 à 2007. Cependant, le nombre de FCU remboursés par la sécurité sociale correspond à une couverture de 89,4 % des femmes. Cela s'explique par de grandes disparités dans le suivi gynécologique, avec par endroits un suivi trop rapproché et une proportion de patientes ne participant pas au dépistage individualisé.

4. Vaccination

Une vaccination préventive, destinée aux jeunes filles, est disponible depuis 2006. Elle est proposée dans le calendrier vaccinal entre 11 et 14 ans, avant le premier rapport sexuel avec un schéma à deux injections vaccinales. Un rattrapage peut être proposé dans l'année suivant le début de la vie sexuelle des patientes avec un schéma à trois injections. Certains pays, comme l'Australie, instaurent l'extension de la vaccination aux jeunes garçons afin de diminuer le risque de contamination par HPV dans la population générale.

Deux vaccins sont disponibles en France : un vaccin bivalent (Cervarix®) contenant les souches 16 et 18 qui entraînent la majorité des lésions cancéreuses ; et un vaccin quadrivalent (Gardasil®), qui contient en plus les souches 6 et 11, à l'origine de condylomes n'entraînant pas de lésions précancéreuses ou cancéreuses.

La vaccination se positionne comme un moyen de protection supplémentaire, réalisé préalablement à la contamination par les HPV, et complémentaire de la prévention, en plus des FCU déjà réalisés. Ses effets sur l'incidence des cancers du col de l'utérus ne pourront pas être évalués avant que la première génération vaccinée atteigne l'âge de diagnostic des cancers du col de l'utérus.

5. Histologie

Il y a deux types histologiques dominants dans les cancers du col de l'utérus, qui sont respectivement les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes.

Les carcinomes épidermoïdes représentent environ 70 % des cas. Ils se développent à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol. La plupart des études sont faites sur ce type de

cancer, qui a de nombreuses similarités avec l'adénocarcinome, pour lequel peu de stratégies thérapeutiques isolées ont été élaborées.

L'adénocarcinome invasif représente actuellement environ 25 % des cancers du col de l'utérus. Ces cancers se développent à partir de l'épithélium cylindrique qui recouvre l'endocol. Sa prévalence était historiquement assez faible, avec une proportion de 10 à 15 % des cancers du col de l'utérus jusqu'à récemment. De ce fait, les études sont rares concernant ce type de cancer, qui a souvent été adossé aux carcinomes épidermoïdes avec des analyses communes des données cliniques. Les cancers adénoquameux touchent les deux types cellulaires à la fois et semblent associés à un plus mauvais pronostic (6).

Les tumeurs neuroendocrines, les tumeurs à petites cellules, les rhabdomyosarcomes qui touchent les adolescentes et les jeunes femmes, ainsi que les lymphomes et sarcomes du col totalisent quant à eux, toutes histologies confondues, 6 % des cancers du col.

6. Présentation clinique et diagnostic

Les FCU réalisés tous les trois ans permettent le diagnostic précoce de nombreuses lésions précancéreuses et cancers du col de l'utérus. Un suivi gynécologique régulier permet donc une prise en charge relativement précoce dans une proportion élevée de cancers du col de l'utérus. Le cancer peut également être découvert fortuitement lors d'une palpation (7).

Les signes précoces de maladie accompagnant souvent le diagnostic sont majoritairement des saignements postcoïtaux. Moins fréquemment, d'autres signes sont décrits : il s'agit de métrorragies, dyspareunies ou leucorrhées.

Les cancers du col de l'utérus à un stade avancé peuvent être accompagnés de douleurs pelviennes, du bas du dos ou de saignements urinaires ou digestifs, signes d'extension locorégionale de la tumeur.

7. Bilan préthérapeutique d'extension locorégionale

a) Confirmation par un prélèvement

Après un FCU douteux ou des symptômes évocateurs de cancer du col de l'utérus, la suspicion de cancer doit être confirmée.

Un prélèvement doit donc être effectué. Il s'agit en première intention d'une biopsie réalisée sous colposcopie ; celle-ci est centrée sur les zones lésionnelles si celles-ci sont visibles. Si la biopsie n'est pas réalisable (lésions non visibles à l'œil nu ou colposcopie impossible), l'alternative disponible est la conisation. Ce prélèvement consiste en l'ablation d'un fragment du col utérin en forme de cône, au niveau de la jonction de l'exocol et de l'endocol.

Le prélèvement ainsi réalisé est ensuite envoyé pour analyse au laboratoire d'anatomopathologie qui confirmera ou infirmera le diagnostic, et pourra préciser le type histologique de la tumeur et son avancement.

b) Examen clinique et interrogatoire

L'examen clinique comprend un examen gynécologique comprenant l'observation du col de l'utérus à la recherche de lésions évocatrices. Il est également convenu d'examiner l'abdomen et les régions pelviennes à la recherche de ganglions lymphatiques suspects.

L'interrogatoire permet de préciser les antécédents personnels et familiaux de cancer et l'historique gynécologique : date des dernières règles et du dernier frottis. Il permet d'évaluer les facteurs de risques et de rechercher des symptômes évocateurs de cancer du col de l'utérus.

c) Examens d'imagerie

L'IRM (imagerie par résonnance magnétique) est l'examen de référence du bilan préthérapeutique permettant d'évaluer l'étendue des lésions et de rechercher une extension à l'abdomen ou au rétropéritoine. C'est en effet l'examen d'imagerie qui a la meilleure

corrélation avec les résultats définitifs obtenus après chirurgie. Il est cependant à noter que les examens d'imagerie ont tendance à surestimer la taille de la lésion primaire (8).

Le scanner X (computed tomography, CT) peut être utilisé pour la recherche de ganglions métastatiques (9).

La tomographie par émission de positon au [¹⁸F]fluorodésoxyglucose ([¹⁸F]FDG) peut être proposée en réunion de concertation pluridisciplinaire dans les cancers avancés avec des lésions de plus de 4 cm afin d'évaluer l'extension à distance. En effet, sa sensibilité est meilleure dans les stades avancés (75 %) plutôt que dans les stades précoces (53-73 %) de la maladie (10).

d) Marqueurs sériques

Le seul marqueur sérique utile au suivi des carcinomes épidermoïdes est la présence de cellules squameuses dans la circulation sanguine.

Aucun marqueur sérique pertinent n'a été identifié dans le suivi des autres types histologiques des cancers du col de l'utérus.

8. Stadification

La stadification repose sur l'examen clinique approfondi du bassin, de la tumeur et d'éventuelles métastases à distance. Elle ne repose pas sur les examens d'imagerie qui ne font qu'orienter le traitement.

La classification est basée sur les recommandations de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), détaillée dans la Table 1 ci-dessous. Cette classification est basée sur la taille de la tumeur, l'infiltration du stroma cervical, l'extension à la vessie ou au rectum et sur la présence éventuelle de métastases à distance.

Table 1 - Classification FIGO des cancers du col de l'utérus

Stade	Caractéristiques
I	Lésion strictement confinée au col de l'utérus (ne pas tenir compte d'un envahissement du corps utérin)
IA	Cancer invasif microscopique (toute lésion macroscopique va dans le stade IB) ; l'envahissement est limité à une atteinte stromale mesurée d'une épaisseur maximale de 5 mm et d'une largeur inférieure à 7 mm
IA1	Envahissement stromal < 3 mm de profondeur, < 7 mm en largeur
IA2	Envahissement stromal > 3 mm et < 5 mm de profondeur, < 7 mm en largeur
IB	Lésions cliniques confinées au col ou lésions précliniques supérieures au stade IA
IB1	Lésions cliniques < 4 cm
IB2	Lésions cliniques > 4 cm
II	Extension au-delà de l'utérus, mais pas à la paroi pelvienne ou au tiers inférieur du vagin
IIA	Implication des deux tiers supérieurs du vagin ; pas d'envahissement clair du stroma cervical
IIA1	Lésion cliniquement visible < 4 cm
IIA2	Lésion cliniquement visible > 4 cm
IIB	Envahissement évident du stroma cervical, mais en dehors de la paroi pelvienne
III	Carcinome envahissant la paroi pelvienne. Au toucher rectal, pas d'espace libre entre la tumeur et la paroi pelvienne. Envahissement du tiers inférieur du vagin. Tous les cas d'hydronéphrose ou de rein non fonctionnel dus au cancer sont inclus dans ce stade
IIIA	Envahissement du vagin inférieur sans extension à la paroi pelvienne
IIIB	Extension à la paroi pelvienne ou hydronéphrose/rein non fonctionnel
IV	Extension de la lésion au-delà du petit bassin ou implique cliniquement les muqueuses de la vessie ou du rectum
IVA	Dissémination aux organes pelviens adjacents
IVB	Dissémination à des organes distants

9. Traitement

L'objectif du traitement est de prendre en charge les patientes de la manière la plus adaptée possible, en limitant les complications liées à la maladie ou aux traitements. L'accompagnement des patientes et le maintien de leur qualité de vie sont des éléments primordiaux.

Le traitement des cancers de stade précoce est uniquement chirurgical. La radiothérapie est utilisée comme complément en cas de chirurgie incomplète ou d'atteinte ganglionnaire. Dans les stades plus avancés, la radiochimiothérapie intervient en première ligne. Enfin, dans les stades métastatiques, la prise en charge est principalement une chimiothérapie et les traitements complémentaires sont discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (Table 2).

Table 2 - Prise en charge des cancers du col de l'utérus selon le stade

Stade	Traitement de première ligne	Curage ganglionnaire	Traitement complémentaire
IA1	Conisation Si marges non saines, trachélectomie simple	Lymphadénectomie pelvienne en cas d'invasion ganglionnaire	
IA2	Trachélectomie simple Si marges non saines, hystérectomie radicale	Lymphadénectomie pelvienne	Si invasion ganglionnaire constatée, possibilité de radiothérapie et de chimiothérapie
IB1 & IIA	Hystérectomie élargie Ovariectomie si âge < 40 ans Alternative : si facteurs de risques : radiothérapie adjuvante, puis colpohystérectomie élargie	Lymphadénectomie pelvienne	Complément : si invasion ganglionnaire ou marges de résection non saines, possibilité de radiochimiothérapie
IB2 & IIB - IVA	Radiothérapie et chimiothérapie	Lymphadénectomie pelvienne et lombo- aortique	Chirurgie discutée après la radiochimiothérapie
IVB	Chimiothérapie ou radiothérapie et chimiothérapie	Non précisé	La chirurgie complémentaire est rare chez ces patientes, elle est discutée en RCP

La radiothérapie, lorsqu'elle est utilisée, doit consister en une irradiation externe du bassin par des photons à doses élevées (80-90 Gy) répartis quotidiennement en une période courte inférieure à 55 jours. Elle est généralement complétée par une curiethérapie locale.

Les protocoles de radiochimiothérapie utilisent les mêmes séquences de radiothérapie que décrites ci-dessus et y adjoignent des administrations de 40 mg/m²/semaine de cisplatine le temps de la radiothérapie.

Récemment, un protocole de radiochimiothérapie adjuvante par cisplatine et gemcitabine a été évalué dans un essai clinique d'envergure. Il combinait l'utilisation hebdomadaire de cisplatine (40 mg/m²) et de gemcitabine (125 mg/m²) pendant la radiothérapie et 3 cures de chimiothérapie utilisant les mêmes molécules à des doses supérieures. Ses résultats ont été jugés encourageants, mais une évaluation complémentaire est nécessaire avant son utilisation en routine clinique (11).

10. Pronostic

La survie estimée sur des données nationales de 1988 à 2004 est de 66 % à 5 ans et de 59 % à 10 ans. Cela en fait un cancer de pronostic dit intermédiaire. Le pronostic est plus favorable chez les femmes jeunes de 15 à 44 ans (survie à 5 ans estimée à 82 %) et est plus défavorable chez les patientes âgées de plus de 75 ans avec une survie à 5 ans estimée à 38 %. Cette survie à 5 ans est nettement améliorée et estimée à 91,5 % si la prise en charge est précoce. En revanche, elle est en baisse dans les cancers localement avancés (57,7 %) et dans les cancers métastatiques (17,2 %).

B. Cancer de l'endomètre

Les recommandations de prise en charge clinique du cancer de l'endomètre en France datent de 2010 et ont été éditées par l'Institut National du Cancer (INCa). Elles sont complétées à l'échelle européenne par les directives de l'ESMO parues en 2013 qui sont approuvées par la Société Japonaise d'Oncologie Médicale (JSMO).

1. Épidémiologie

Le cancer de l'endomètre est le premier cancer gynécologique dans les pays développés (deuxième dans les pays en développement derrière le cancer du col de l'utérus) avec 320 000 nouveaux cas dans le monde en 2012 (13). C'est le sixième cancer de la femme en termes d'incidence mondiale et le quatrième dans les pays développés où son incidence est en augmentation (+40 % en Grande-Bretagne entre 1993 et 2007). Il représente 4,8 % des cancers chez les femmes (14). Aux États-Unis d'Amérique, le risque cumulé pour une femme de développer un cancer du corps utérin pendant sa vie entière est de 2,6 %. L'âge moyen au diagnostic est de 63 ans.

En France, 6560 nouveaux cas ont été diagnostiqués et environ 1900 décès ont été enregistrés en 2010.

2. Facteurs de risque

Les cancers de l'endomètre sont répartis en deux types nommés 1 et 2 selon l'histologie qui est développée dans le paragraphe suivant.

Le facteur de risque majeur des cancers de type 1 est la surexposition aux œstrogènes au long cours. L'origine des œstrogènes peut être endogène ou attribuable à l'obésité, à des tumeurs sécrétant des œstrogènes ou à des cycles menstruels sans ovulation (15). Les œstrogènes exogènes peuvent provenir d'une prise médicamenteuse sans progestatif (contraception ou traitement hormonal substitutif). L'exposition prolongée a pour conséquence un épaissement de l'endomètre chez de nombreuses patientes (16).

Les autres facteurs de risque de cancers de type 1 sont un antécédent de traitement par tamoxifène (17), l'obésité (18), la nulliparité, un diabète et l'hypertension artérielle (19). Le rôle des gènes BRCA est en cours d'évaluation (20).

Jusqu'à 5 % des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre présentent un syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC : hereditary non-polyposis colorectal cancer) de type II. Celui-ci entraîne une élévation du risque de cancer de l'endomètre de 30 à 60 % cumulés sur la durée de vie.

Concernant les cancers de type 2, les facteurs de risque sont dépendants de l'histologie.

3. Histologie

On peut répartir les cancers épithéliaux de l'endomètre en deux grands types histologiques (21, 22).

Les cancers de type 1 sont les carcinomes endométrioïdes. C'est le type histologique le plus courant parmi les cancers du corps de l'utérus et de l'endomètre dont il représente 80 % des cas. Le pronostic est relativement favorable et ces tumeurs sont souvent diagnostiquées aux stades précoces 1 ou 2 sous forme de saignements utérins. Ces cancers répondent aux œstrogènes et peuvent être précédés par des hyperplasies ou dysplasies endométriales.

Les cancers de type 2, quant à eux, sont souvent des tumeurs de haut grade 3 ou 4 et leur histologie n'est pas endométrioïde : ils peuvent être séreux, à cellules claires, mucineux, squameux, mésonéphriques, concerner les cellules de transition ou être constitués de cellules non différenciées. Ces tumeurs ne répondent pas aux œstrogènes et sont de pronostic beaucoup plus réservé.

4. Présentation clinique et diagnostic

Les patientes typiques se présentent avec saignements utérins anormaux (75-90 % des cas de cancer de l'endomètre), sans pathologie du col utérin et sont ménopausées (6 % des patientes ont moins de 44 ans, 19 % des patientes ont entre 45 et 54 ans et 75 % d'entre elles ont plus de 54 ans).

Le diagnostic est histologique, réalisé sur une biopsie endométriale, un curetage ou l'examen anatomopathologique d'une hystérectomie.

L'analyse anatomopathologique du prélèvement permet, après confirmation de la malignité, de réaliser le bilan d'extension en fonction de l'histologie des cellules tumorales. Les cancers endométrioïdes (de type 1) sont classés en trois grades en fonction du contingent de cellules indifférenciées, soit : grade 1 pour les contingents inférieurs à 5 %, grade 2 entre 5 et 50 % et

grade 3 pour les contingents représentant plus de la moitié des cellules. Tous les cancers non endométrioïdes sont de type 2.

5. Bilan préthérapeutique d'extension locorégionale

a) Interrogatoire et clinique

En premier lieu, un examen clinique axé sur la région pelvienne doit être pratiqué. Une attention particulière est portée aux caractéristiques de l'utérus : taille, mobilité, présence de masses et à la présence d'ascite. Une palpation des aires ganglionnaires est ensuite réalisée à la recherche de signes d'envahissement. La palpation n'est pas une méthode sensible dans la détection de ganglions métastatiques, car seulement 10 % des ganglions identifiés comme à risque sont réellement envahis après analyse anatomopathologique (23). Celle-ci permet cependant une première estimation grossière de l'atteinte ganglionnaire.

Un interrogatoire de la patiente est mené à la recherche des antécédents personnels et familiaux de cancer. Cela permet d'orienter la recherche vers un syndrome de Lynch si la patiente est jeune (moins de 50 ans) ou si des antécédents de cancers colorectaux sont présents dans la famille. Le syndrome de Lynch est une atteinte héréditaire entraînant dans le cadre familial des cancers colorectaux, de l'endomètre, de l'intestin grêle, de l'urothélium, des voies biliaires, de l'estomac et de l'ovaire.

Cet examen est complété par une radiographie pulmonaire, une échographie transvaginale, une numération de formule sanguine et un bilan des fonctions rénale et hépatique.

b) Imagerie

Le bilan d'imagerie repose sur la réalisation d'une IRM pelvienne et ganglionnaire selon les recommandations de la société française de radiologie (SFR) qui a proposé un compte rendu normalisé pour cet examen. Celui-ci permet une estimation de l'infiltration du myomètre et d'évaluer la possibilité d'envahissement ganglionnaire. La précision de l'IRM dans l'évaluation de l'infiltration du myomètre est équivalente à celle de l'échographie ; cependant, la

sensibilité de l'échographie est dépendante de l'opérateur et ne permet donc pas une répétabilité adéquate pour être recommandée en première ligne (24).

Le scanner X est indiqué lorsqu'il y a contre-indication à l'IRM ou une suspicion de métastase locorégionale ou dans les cancers de type 2 (25).

Les cancers de stade avancé font l'objet d'une recherche de métastases distantes par tomographie à émission de positons (TEP) au [¹⁸F]FDG.

c) Marqueurs sériques

Le dosage du CA125 > 40 U/mL (Se=0,78 ; Sp=0,81) n'est pas encore un excellent marqueur pour les métastases ganglionnaires (82). Le niveau de risque accompagnant une augmentation de ce marqueur dans les cancers de l'endomètre est encore à confirmer.

Il n'est donc dosé que dans les types 2 histologiques, si le stade est avancé ou si le cancer a d'ores et déjà envahi les ovaires.

6. Stadification

La stadification est réalisée selon les classifications FIGO et tumor node metastasis (TNM) (26, 27) en fonction des résultats du bilan d'extension préthérapeutique. La classification FIGO est détaillée dans la Table 3.

Table 3 - Classification FIGO des cancers de l'endomètre (28)

Stade	Caractéristiques
I	Tumeur confinée au corps de l'utérus
IA	Invasion de moins de la moitié du myomètre
IB	Invasion de la moitié ou plus du myomètre
II	Invasion du stroma cervical sans extension au-delà de l'utérus
III	Dissémination locale et/ou régionale
IIIA	Tumeur envahissant la séreuse du corps de l'utérus (périmètre) et/ou des annexes
IIIB	Envahissement vaginal et/ou du stroma cervical
IIIC	Métastases ganglionnaires pelvienne ou para-aortique
IIIC1	Ganglions métastatiques
IIIC2	Ganglions para-aortiques avec ou sans ganglions pelviens positifs
IV	Tumeur envahissant la vessie, et/ou la muqueuse intestinale, et/ou métastases distantes
IVA	Invasion de la vessie et/ou de la muqueuse intestinale
IVB	Métastases distantes y compris intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux

Les cancers de l'endomètre de stade 1 peuvent être stratifiés en trois niveaux de risque en fonction de l'histologie, du grade de la tumeur, de l'invasion du myomètre, de l'invasion lymphovasculaire, de la présence de métastases ganglionnaires et de la taille de la tumeur. Le niveau de risque est défini dans la Table 4 ci-dessous.

Table 4 - Stratification du risque dans les cancers de l'endomètre de stade 1

Risque	Caractéristiques
Faible	Stade IA, grades G1 et G2, type endométrioïde
Intermédiaire	Stade IA, grade G3, type endométrioïde ; et stade IB, grades G1 et G2, type endométrioïde
Élevé	Stade IB, grade G3, type endométrioïde ; et tous stades dans les cancers de type histologique 2

7. Traitement

Le choix des modalités thérapeutiques est fonction du type de cancer, de son grade, de son stade selon les classifications internationales et du risque de récurrence (Table 5).

Table 5 - Traitement des cancers de l'endomètre selon le stade et le risque

Stade	Traitement de première ligne	Curage ganglionnaire	Traitement complémentaire
1, risque faible	Hystérectomie totale et annexectomie bilatérale		
1, risque intermédiaire	Hystérectomie totale et annexectomie bilatérale	Lymphadénectomie pelvienne	Évaluation en cours de la radiothérapie et de la curiethérapie adjuvantes
1, risque élevé	Hystérectomie totale et annexectomie bilatérale	Lymphadénectomie pelvienne +/- lombo-aortique	Chimiothérapie avec cisplatine, cyclophosphamide, et doxorubicine, radiothérapie externe ou radiochimiothérapie sont possibles (pas de différences significatives de survie)
2	Hystérectomie totale et annexectomie bilatérale	Lymphadénectomie pelvienne et para-aortique	
3 ou 4, chirurgie possible	Chirurgie d'exérèse avec marges les plus larges envisageables		
3 ou 4, chirurgie impossible	Radiothérapie avec ou sans curiethérapie		

Les régimes de chimiothérapie recommandés sont basés sur un protocole CAP comprenant du cyclophosphamide à raison de 333 mg/m², la doxorubicine 40 mg/m², ainsi que du cisplatine 50 mg/m². Les protocoles appliqués actuellement aux Hospices Civils de Lyon dans cette situation ne comportent cependant pas de cyclophosphamide.

8. Pronostic

Le pronostic des cancers de l'endomètre, du fait du diagnostic principalement réalisé à des stades précoces, est favorable. En effet, selon l'étude Eurocare-4 (29), la survie globale à

5 ans est estimée à 78 % pour la période de 2000 à 2002 en Europe. Celle-ci était meilleure dans les pays du nord de l'Europe et moins bonne dans les pays de l'Est.

Les facteurs influençant le pronostic sont le stade, le grade, l'invasion du myomètre, l'invasion lymphatique et le type histologique.

La stadification FIGO de 2009 semble avoir stratifié au mieux la survie par stade. Celle-ci était par exemple de 89,6 % pour les stades 1A et de 57 % au stade 3C1 (30).

C. Cancer de la vulve

Les recommandations de prise en charge clinique des cancers de la vulve sont rares du fait de la prévalence faible de ce cancer. Les sociétés savantes françaises et européennes de médecine et de gynécologie n'ont pas émis de recommandations de pratique clinique. Le National Cancer Institute américain a présenté des recommandations disponibles en ligne sur son site internet dont la dernière mise à jour date de mars 2014. Les informations développées ci-dessous sont donc issues des recommandations américaines et de deux revues de la littérature (31,32).

1. Épidémiologie

Le cancer de la vulve est le quatrième cancer gynécologique dans le monde et représente 5 % des cancers génitaux féminins. L'incidence est de 2 à 3 pour 100 000 femmes par an dans le monde (33). Elle a augmenté de 20 % entre 1973 et 2000, concomitamment à une tendance au rajeunissement de l'âge médian au diagnostic. Celui-ci est actuellement estimé entre 65 et 70 ans (34).

Les données épidémiologiques françaises récentes ne sont pas disponibles pour ce cancer.

Des cancers synchrones du col de l'utérus sont fréquemment associés aux cancers vulvaires, leur nombre allant jusqu'à 22 % des cas selon les études (35).

2. Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque décrits pour les cancers de la vulve sont le tabac, des dystrophies vulvaires (lichen) persistantes, la présence d'HPV, les immunodépressions et les antécédents de cancer du col de l'utérus.

Les tumeurs vulvaires peuvent être réparties en deux étiologies majeures. La première est liée aux infections des muqueuses à HPV et représente 60 % des cancers de la vulve. Les sous-types de papillomavirus concernés sont majoritairement HPV16 et HPV33 (36). L'autre voie étiologique principale est liée aux états immunitaires et inflammatoires locaux (dystrophies, auto-immunité) (37).

Les facteurs de risque de métastase ganglionnaire sont l'aspect clinique ganglionnaire, l'âge, la différenciation tumorale, le stade, l'épaisseur et l'invasivité de la tumeur.

3. Histologie

Les types histologiques rencontrés dans les cancers vulvaires sont dominés largement par les carcinomes épidermoïdes qui représentent 80 à 90 % des cancers vulvaires (38).

Les carcinomes épidermoïdes sont répartis en deux sous-types. Le premier sous-type, nommé bowénoïde ou classique, rassemble des cancers issus de verrues à HPV (16, 18, 33) et est plus fréquent chez les patientes jeunes (39). Le second, nommé simplex, regroupe des cancers kératinisants, différenciés, plus fréquents chez les patientes âgées et n'est pas lié à HPV.

Les autres types histologiques sont les mélanomes (5-10 %) (40), les adénocarcinomes de la glande de Bartholin, les sarcomes, la maladie de Paget ou les carcinomes des cellules basales.

4. Présentation clinique et diagnostic

La présentation clinique du cancer vulvaire est similaire pour tous les types histologiques.

La tumeur est la plupart du temps constituée d'une plaque unifocale (seulement 5 % des cancers ont des lésions multifocales) sur la grande lèvre (les autres zones sont moins

touchées), avec une masse pouvant ressembler à un nodule, de la chair ou une verrue comme un condylome (41). Des ulcérations de cette zone unique peuvent apparaître avec l'avancement de la pathologie. Le prurit, résistant aux topiques, est une plainte fréquemment rencontrée chez les patientes et qui peut être à l'origine du diagnostic.

Des signes de maladie plus avancés, parmi lesquels des saignements des organes alentour (vessie, rectum), une dysurie ou un ganglion inguinal augmenté de volume et/ou douloureux indiquent souvent une progression locorégionale de la tumeur.

Au moment du diagnostic de la pathologie, 10 % des lésions sont trop étendues pour en localiser l'origine.

Le diagnostic définitif est réalisé sur une biopsie de la lésion, qui concerne les lésions suspectes, en relief ou pigmentées.

La présentation clinique est à différencier, grâce à la biopsie et selon les situations, d'autres pathologies de la vulve pouvant être confondues avec les cancers vulvaires. Les plus fréquentes sont les kystes et lentigos, la maladie de Bartholin, les acrochordons, la kératose séborrhéique, les hidradénomes, le lichen scléreux et plus largement les dermatoses ou les condylomes acuminés non cancéreux.

5. Bilan préthérapeutique

a) Interrogatoire et clinique

Un examen clinique local complet est accompli et accompagné de la palpation des régions inguinales et axillaires à la recherche de ganglions suspects.

Il peut être accompagné de l'application d'acide acétique sur la vulve afin d'apprécier l'extension de la tumeur initiale.

b) Imagerie

À cet examen clinique, il est possible d'ajouter des examens d'imagerie, afin d'évaluer la taille de la lésion et son éventuelle extension ganglionnaire. Une IRM est réservée aux patientes

ayant un cancer localement avancé. Celui-ci permet une meilleure appréciation de l'extension des lésions avant la chirurgie et peut orienter la radiothérapie pour les patientes qui n'auront pas de chirurgie.

La TEP couplée au scanner X ou tomodensitométrie, TEP/TDM, est l'examen de choix pour la détection de métastases ganglionnaires ou distantes (42). Dans cette indication, aucun examen d'imagerie ne s'est cependant montré supérieur à la palpation (43, 44).

c) Marqueurs sériques

Aucun marqueur sérique de cancer de la vulve n'est connu et utilisé actuellement.

6. Stadification

La stadification est permise par les classifications AJCC (American Joint Committee on Cancer) (27) et FIGO (26) qui sont établies à partir d'éléments de diagnostic chirurgicaux et anatomopathologiques (Table 6) (45).

Les stades 1 et 2 concernent les cancers sans invasion lymphatique ; dès l'invasion du premier ganglion sentinelle, les tumeurs sont classées au stade III ou au stade IV.

Table 6 - Classification FIGO des cancers vulvaires

Stade	Caractéristiques cliniques
I	Tumeur confinée à la vulve
IA	Lésion < 2 cm, confinée à la vulve et au périnée et invasion stromale < 1,0 mm, pas d'atteinte ganglionnaire
IB	Lésion > 2 cm ou avec invasion > 1,0 mm, confinée à la vulve et au périnée, ganglions négatifs
II	Tumeurs de toutes tailles invasives dans les structures périnéales adjacentes (tiers inférieur de l'urètre ou du vagin, anus), pas d'atteinte ganglionnaire
III	Tumeurs de toutes tailles, avec ou sans invasivité locale, avec ganglions inguino-fémoraux métastatiques
IIIA1	1 métastase ganglionnaire > 5 mm
IIIA2	1 ou 2 métastases ganglionnaires < 5 mm
IIIB1	2 métastases ganglionnaires ou plus > 5 mm
IIIB2	3 métastases ganglionnaires ou plus < 5 mm
IIIC	Ganglions métastatiques avec extension extracapsulaire
IV	Tumeur s'étendant à d'autres structures régionales (deux tiers supérieurs de l'urètre ou du vagin)
IVA	Tumeur envahissant l'un des suivants :
IVA1	Muqueuses urétrale ou vaginale supérieure, muqueuse de la vessie, muqueuse du rectum, ou os pelvien
IVA2	Ganglions pelviens fixés ou ulcéchants
IVB	Une quelconque métastase, parmi lesquelles les ganglions lymphatiques pelviens

7. Traitement

Le traitement des cancers vulvaires est d'abord chirurgical, avec une exérèse simple de la tumeur au stade IA, passant à la vulvectomie radicale dès le stade IB (Table 7).

Il inclut en outre dès le stade IB micro-invasif une recherche du ganglion sentinelle. Les stades plus avancés sont traités par une lymphadénectomie complète et une radiothérapie adjuvante.

Enfin, les stades IV métastatiques sont pris en charge par chirurgie élargie et radiothérapie adjuvante.

Table 7 - Traitement des cancers de la vulve

Stade	Traitement de première ligne	Curage ganglionnaire	Traitement complémentaire
IA	Excision complète de tumeur	Non	
IB, II	Vulvectomie radicale locale et marges d'exérèse > 1 cm	Oui : ganglion sentinelle en l'absence de signes cliniques d'invasion (palpation)	Aucun si GS négatif
III	Vulvectomie radicale locale et marges d'exérèse > 1 cm	Lymphadénectomie inguinale et fémorale bilatérale (> 6 ganglions par aine)	Radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires inguino-fémorales et pelviennes
IV, patientes opérables	Vulvectomie radicale locale et exérèse des tissus environnants envahis (urètre, vagin, anus) avec marges d'exérèse > 1 cm ; greffes ou lambeaux cutanés si nécessaire	Lymphadénectomie inguinale et fémorale systématique quel que soit le statut ganglionnaire	
IV, patientes inopérables	Radiochimiothérapie adjuvante +/- chirurgie en cours d'évaluation		Chimiothérapie

Peu de ces options thérapeutiques sont validées par des essais randomisés et contrôlés. Ces modes de prise en charge reposent donc sur des essais cliniques à faible valeur de preuve et de plus amples investigations sont nécessaires pour l'établissement de recommandations internationales.

8. Pronostic

Les cancers de la vulve se disséminent de proche en proche au vagin, à l'urètre, au clitoris ou à l'anus. Ce sont des tumeurs lymphophiles : aux stades précoces, plus de 10 % des cancers superficiellement invasifs (1-3 mm d'invasion) ont des métastases lymphatiques (46). En revanche, ces tumeurs ont peu d'invasivité hématogène aux autres organes sans avoir connu au préalable une invasion lymphatique : les métastases distantes sont diagnostiquées pour 4 % des patientes avec 0, 1 ou 2 ganglions métastatiques contre 66 % des patientes avec 3 ganglions atteints ou plus (46).

La survie à 5 ans sans envahissement ganglionnaire est relativement bonne entre 70 et 93 % selon les études ; elle est significativement plus basse en cas de métastases ganglionnaires (entre 25 et 41 %). Au total, environ 30 % des patientes ayant une tumeur opérable ont une métastase ganglionnaire.

II. Technique du ganglion sentinelle

Le prélèvement et l'évaluation du ganglion sentinelle (GS) est une technique de référence récente dans la prise en charge chirurgicale de certains cancers du sein et certains mélanomes. Cette partie retrace l'histoire de sa découverte, sa mise en place, le déroulement d'une procédure type et les principaux changements que la réalisation de cet examen induit dans la prise en charge d'un cancer.

A. Historique

Le ganglion sentinelle est le premier ganglion lymphatique drainé par une tumeur. Il est donc *a priori* le siège de la première métastase lymphatique d'une tumeur. Cette caractéristique est utilisée lors de la biopsie du GS, dont l'histoire du développement est résumé ci-dessous.

1. Drainage lymphatique des organes

L'idée de dissémination lymphatique des tumeurs et de séquestration des particules dans les ganglions a été développée par Virchow au XIX^e siècle. Dans les années 1940 et 1950, les équipes de Gilchrist et Zeidman ont cherché à démontrer ce rôle de filtre et à l'utiliser en clinique en étudiant le drainage de différents organes à l'aide de diverses injections dans les réseaux lymphatiques (47).

2. Ganglion sentinelle et imagerie du système lymphatique

Le terme de GS a été introduit en 1960 par Ernest A. Gould dans le cancer de la parotide(48). Il décrivait dans son rapport un ganglion lymphatique prélevé pendant la chirurgie d'exérèse d'une tumeur de la glande parotide et envahi par celle-ci. Cabañas décrit ensuite en 1977 la lymphangiographie comme un moyen d'identifier le GS dans le cancer de la verge (49). La lymphangiographie ne permet pas la détection « en direct » du GS pendant la chirurgie au bloc opératoire et n'a donc été que peu utilisée en clinique. Les colloïdes de phytate stanneux et sulfure d'antimoine radiomarqués au technétium 99m (^{99m}Tc) ont été les premiers radiotraceurs utilisés pour des lymphoscintigraphies de la prostate en 1979 (50).

3. Utilisation en clinique

La lymphangiographie a été utilisée pendant 10 ans en préopératoire, elle était alors réalisée avec injection de colloïdes d'or comme agent de contraste. Elle permettait à la fois l'identification préopératoire des voies de drainage lymphatique classiques et la mise en évidence de drainages lymphatiques inhabituels. Cette détection des voies inhabituelles de drainage lymphatique rendait possible le prélèvement chirurgical des ganglions initialement non suspects, mais potentiellement sièges de métastases de localisation rare.

La détection peropératoire du GS grâce à l'utilisation du bleu isosulfan comme colorant des voies lymphatiques a été décrite pour la première fois en 1992 par l'équipe de Morton pour localiser le GS d'un mélanome (51).

La technique peropératoire utilisant un colorant bleu comme traceur du GS dans le cancer du sein a été décrite pour la première fois par l'équipe de Giuliano en 1994 (52).

À la même époque, en 1993, a eu lieu la première description de détection *in vivo* chez l'animal d'un GS à l'aide d'une sonde gamma (53), puis la technique a été transposée chez l'homme pendant une chirurgie de mélanome (54) et enfin lors d'une chirurgie pour cancer du sein (55). Cette détection extemporanée dans le champ opératoire du GS marque le début de l'utilisation clinique de la technique du GS.

4. Évaluation en clinique

a) Évaluation de la faisabilité

La faisabilité de la détection extemporanée peropératoire du GS a été démontrée dans les cancers du sein et les mélanomes dans les années 1990 comme décrit ci-dessus.

b) Taux de détection, sensibilité, valeur prédictive négative

Les études qui ont suivi avaient pour objectif d'affiner la technique de détection et de prélèvement du ganglion sentinelle afin d'obtenir des taux de détection élevés et un taux de

faux négatifs faible. La méthodologie d'évaluation de la performance de la procédure de détection, de prélèvement et d'analyse du GS est décrite ci-après.

Comme toute nouvelle pratique chirurgicale, la maîtrise de la technique nécessaire à la biopsie de GS a bien été décrite, notamment dans l'essai randomisé ALAMANAC dans le cancer du sein (56). Avant de pouvoir participer à cet essai, chaque chirurgien devait pratiquer 40 biopsies de GS pour tenir compte de la courbe d'apprentissage. L'objectif de cet apprentissage était d'atteindre un taux de détection supérieur à 95 % concomitant à un taux de faux négatifs inférieur à 5 %.

c) Impact sur la morbidité et la mortalité

Lorsque l'accumulation d'expérience a permis des taux de détection élevés (> 95 %) et un nombre de faux négatifs conformes aux attentes (< 5 %), l'efficacité et les risques de la biopsie du GS seule ont été évalués. Les comparaisons ont été effectuées en opposant la technique du GS au curage ganglionnaire axillaire complet qui était le standard dans les cancers du sein. Les études méthodologiquement les plus abouties ont été des essais randomisés contrôlés. Leur objectif était de montrer une diminution de la morbidité et une amélioration de la qualité de vie lors de l'application de la technique du GS par rapport au curage axillaire dans le cancer du sein (57).

B. Déroulement d'une biopsie de ganglion sentinelle

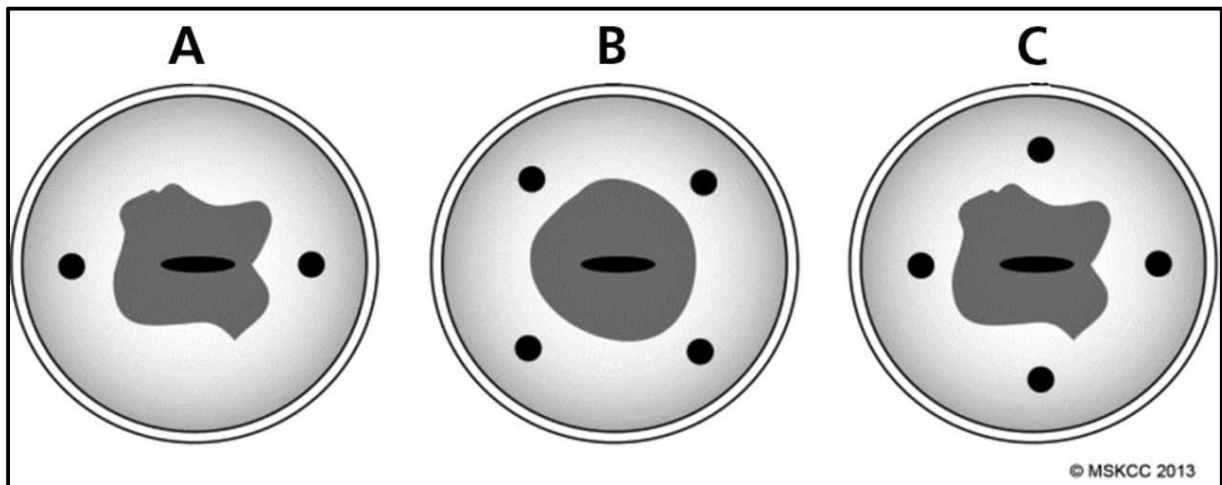
Le prélèvement et l'analyse du ganglion sentinelle est une technique réalisée en trois étapes que l'on peut distinguer sur le plan chronologique et sur le plan géographique. Il s'agit tout d'abord d'une détection préopératoire se déroulant dans le service de médecine nucléaire. L'examen se poursuit par le passage du patient au bloc opératoire, où se déroulent la détection peropératoire et le prélèvement du GS. La troisième étape est l'analyse anatomopathologique des tissus ganglionnaires prélevés. Nous allons passer ces différentes étapes en revue en suivant cet ordre.

1. Détection préopératoire

L'étape de détection préopératoire se déroule dans un service de médecine nucléaire. Elle requiert l'injection d'un médicament radiopharmaceutique qui sera le radiotracer du GS. Une lymphoscintigraphie est alors obtenue grâce au passage du patient sous une gamma-caméra. Les images de celle-ci doivent permettre la localisation d'un ou plusieurs GS.

a) Injection médicament radiopharmaceutique

Figure 1 - Modalités d'injection des traceurs dans le col de l'utérus



Un composé colloïdal marqué au ^{99m}Tc en radiopharmacie est injecté au patient. L'injection est réalisée en sous-cutané et en péri aréolaire dans les cancers du sein ; en sous-cutané et péri-tumoral dans les mélanomes et les cancers de la vulve. La détection du GS dans ces cancers nécessite une administration en 2 à 4 points selon la situation clinique. Lors de la recherche du GS dans les cancers du col ou du corps de l'utérus, l'injection est la plupart du temps réalisée sous colposcopie dans le col de l'utérus en quatre points cardinaux distincts.

b) Radiotraceurs utilisés

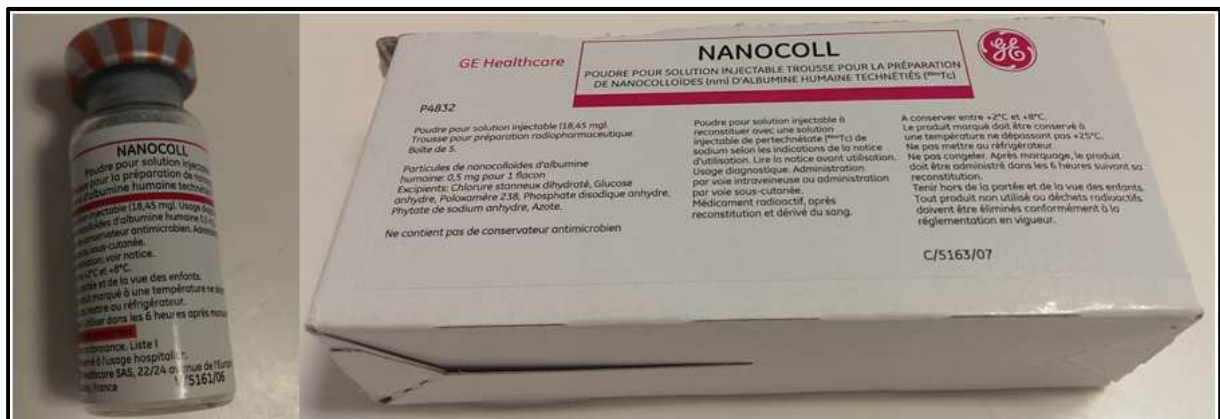
Les colloïdes ont une structure qui entraîne leur séquestration dans les vaisseaux lymphatiques. Ils se concentrent donc dans le premier ganglion rencontré lors de leur migration, autrement dit le ganglion sentinelle. Ils sont marqués par du ^{99m}Tc , isotope

radioactif qui permet à la fois la réalisation d'une lymphoscintigraphie préopératoire et une détection peropératoire pendant la chirurgie grâce à une sonde gamma.

Deux médicaments radiopharmaceutiques (MRP) ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe pour la réalisation de lymphoscintigraphie : les nanocolloïdes d'albumine (Nanocoll®) et le sulfure de rhénium colloïdal (Nanocis®).

(1) **Nanocolloïdes d'albumine humaine (Nanocoll®)**

Figure 2 - Trousse de nanocolloïdes d'albumine humaine, Nanocoll®



(i) Caractéristiques et reconstitution

Les nanocolloïdes d'albumine humaine sont des particules colloïdales d'albumine humaine, dont 95 % mesurent moins de 80 nm. Le flacon non reconstitué est à conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Le contenu d'un flacon est marqué lors de sa reconstitution par une activité comprise entre 185 et 5550 MBq dans un volume de 1 à 5 mL. Après reconstitution, le flacon doit être doucement retourné afin d'assurer une bonne dissolution du lyophilisat. La solution ainsi constituée doit ensuite être laissée au repos 30 min avant utilisation. La conservation de cette solution est possible à température ambiante jusqu'à décroissance de l'activité.

(ii) Activités prescrites

L'activité prescrite pour chaque site d'injection (jusqu'à 4 par patient) pour une lymphoscintigraphie est comprise entre 18,5 et 110 MBq. Celle-ci est déterminée en fonction

du délai entre l'injection et la biopsie du GS. Le volume injecté ne doit pas dépasser 0,5 mL par site d'injection sous-cutanée.

(iii) Pharmacodynamie et pharmacocinétique

Aux faibles quantités massiques et moléculaires injectées, l'albumine injectée n'a pas d'action pharmacodynamique significative. Du fait de la taille des colloïdes et de leur site d'injection, ceux-ci sont drainés par les canaux lymphatiques et séquestrés dans les GS. La clairance des éventuels colloïdes radiomarqués passant dans la circulation sanguine est assurée par les cellules réticulo-endothéliales du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Ces cellules assurent une dégradation protéolytique de l'albumine donnant des acides aminés qui sont à leur tour éliminés dans les urines ou recyclés. Le ^{99m}Tc pertechnétate issu de la dégradation est éliminé par décroissance radioactive et par les urines.

(iv) Effets indésirables

L'administration de MRP doit être justifiée par un bénéfice supérieur aux risques encourus pour chaque patient. Chaque injection sous-cutanée de 110 MBq de Nanocoll® à un patient de 70 kg entraîne une dose efficace au corps entier de 0,61 mSv. La fréquence des cancers radio-induits et des mutations génétiques entraînant des déficiences héréditaires est extrêmement faible à ces doses. Pour rappel, l'exposition annuelle moyenne en France due à la radioactivité naturelle est de 3,7 mSv et est due aux expositions telluriques, cosmiques, industrielles et médicales.

Les effets indésirables sans lien avec la radioactivité signalés sont de rares réactions allergiques.

(v) Traçabilité des médicaments dérivés du plasma

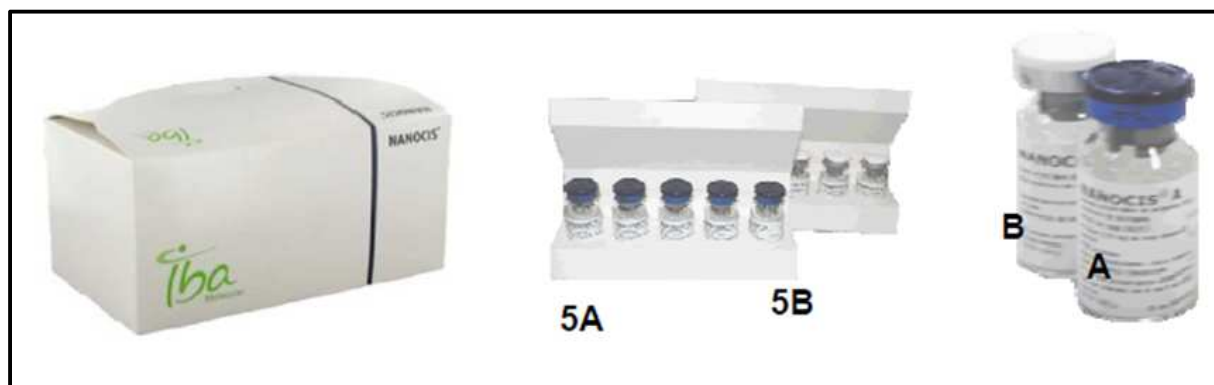
La présence d'albumine d'origine humaine dans le lyophilisat de Nanocoll® impose une traçabilité liée à l'utilisation des médicaments dérivés du sang(58). La durée de conservation des documents est donc de 40 ans à la fois dans le dossier médical du patient et dans les archives de la pharmacie qui a dispensé le médicament radiopharmaceutique (59).

(vi) Cas particulier de la grossesse

Chaque examen exposant à des rayonnements ionisants chez la femme enceinte expose également le fœtus. Des effets fœtaux des rayonnements ionisants peuvent survenir dès le dépassement d'une dose de 0,5 mGy au niveau du placenta, et pour une dose supérieure à 1 mSv selon la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique). Chaque examen devra donc faire l'objet d'une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque pendant la grossesse.

(b) Sulfure de rhénium colloïdal (Nanocis®)

Figure 3 - Trousse de sulfure de rhénium colloïdal, Nanocis®



(i) Caractéristiques et reconstitution

Chaque flacon de Nanocis® contient 0,24 mg de sulfure de rhénium sous forme colloïdale. Les particules de colloïdes ont un diamètre moyen de 100 nm. La conservation de la trousse avant marquage doit être faite au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Le marquage radioactif du sulfure de rhénium se déroule en trois étapes, dans le respect de conditions de stérilité et sans introduire d'air ni de pyrogènes au contact de la solution finale. Le lyophilisat du flacon A est d'abord mis en solution par 2 mL d'eau pour préparations injectables (EPI). On introduit ensuite 0,5 mL de la solution réductrice du flacon B dans le flacon A. Enfin, 1 à 2 mL de solution stérile de [^{99m}Tc]pertechnétate de sodium, correspondant à une activité comprise entre 370 et 5550 MBq sont ajoutés au flacon A. La solution ainsi reconstituée doit être conservée à température ambiante (moins de 25 °C) et utilisée dans les 4 heures.

(ii) Activités prescrites

L'activité prescrite est de 10 à 100 MBq par injection, dans des volumes n'excédant pas 0,5 mL par injection sous-cutanée. L'activité injectée dépend de l'organe concerné et du délai entre l'injection et le passage du patient au bloc opératoire.

(iii) Pharmacodynamie et pharmacocinétique

Du fait des faibles quantités molaires et massiques injectées, le sulfure de rhénium et de technétium colloïdal injecté n'a pas d'activité pharmacodynamique notable. Sa migration dans les vaisseaux lymphatiques est rapide et environ 3 à 4 % de l'activité injectée est localisée dans le GS à la première heure et à la troisième heure. L'élimination est majoritairement hépatique et urinaire, en effet, le système réticulo-endothélial hépatique capte environ 11 % de l'activité injectée à la troisième heure et l'activité retrouvée dans les urines une heure après l'injection est de 14 % et en augmentation rapide.

(iv) Effets indésirables

L'administration de MRP doit être justifiée par un bénéfice supérieur aux risques encourus pour chaque patient. Dans les cancers du sein, chaque injection sous-cutanée de 250 MBq de Nanocis® en péri-aréolaire à une patiente de 70 kg entraîne une dose efficace au corps entier de 1,66 mSv.

L'injection de Nanocis® peut en outre causer des douleurs au point d'injection.

(v) Cas particulier de la grossesse

Chaque examen exposant à des rayonnements ionisants chez la femme enceinte expose également le fœtus. Des effets fœtaux des rayonnements ionisants peuvent survenir dès le dépassement d'une dose de 0,5 mGy au niveau du placenta, et pour une dose supérieure à 1 mSv selon la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique). Chaque examen devra donc faire l'objet d'une évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque pendant la grossesse.

(c) Nouveaux traceurs bimodaux

D'autres types de traceurs, principalement fluorescents, ont été utilisés au début du développement de la procédure de recherche du GS. Leur migration se faisait dans tous les tissus environnant le point d'injection ; l'ubiquité de cette répartition leur faisait perdre toute sélectivité pour les canaux lymphatiques. Leur utilisation avait donc été rapidement abandonnée.

Ces molécules connaissent en revanche un net regain d'intérêt ces dernières années, avec le développement par des équipes entre autres néerlandaises de nouveaux traceurs bimodaux à la fois fluorescents et pouvant être marqués au ^{99m}Tc . La fluorescéine ou le vert d'indocyanine sont liés de manière covalente aux colloïdes dans ces nouveaux traceurs bimodaux autorisant le marquage au ^{99m}Tc . La détection peropératoire est alors trimodale : colorée, fluorescente et radioactive (60, 61, 62). L'intérêt de ces traceurs d'une nouvelle génération est actuellement étudié dans diverses situations cliniques.

c) Lymphoscintigraphie

Il s'agit ensuite de réaliser une lymphoscintigraphie par tomographie d'émission monophotonique (TEMP) grâce au passage du patient sous une gamma-caméra. Le médecin nucléaire peut alors identifier sur l'image obtenue les canaux lymphatiques drainant l'organe atteint par la tumeur et localiser un ou plusieurs GS. Il peut alors rédiger un compte rendu détaillant l'activité injectée, la technique d'injection utilisée et les drainages lymphatiques repérés. Un complément à ce compte rendu peut être le repérage des GS identifiés au marqueur directement sur la peau du patient.

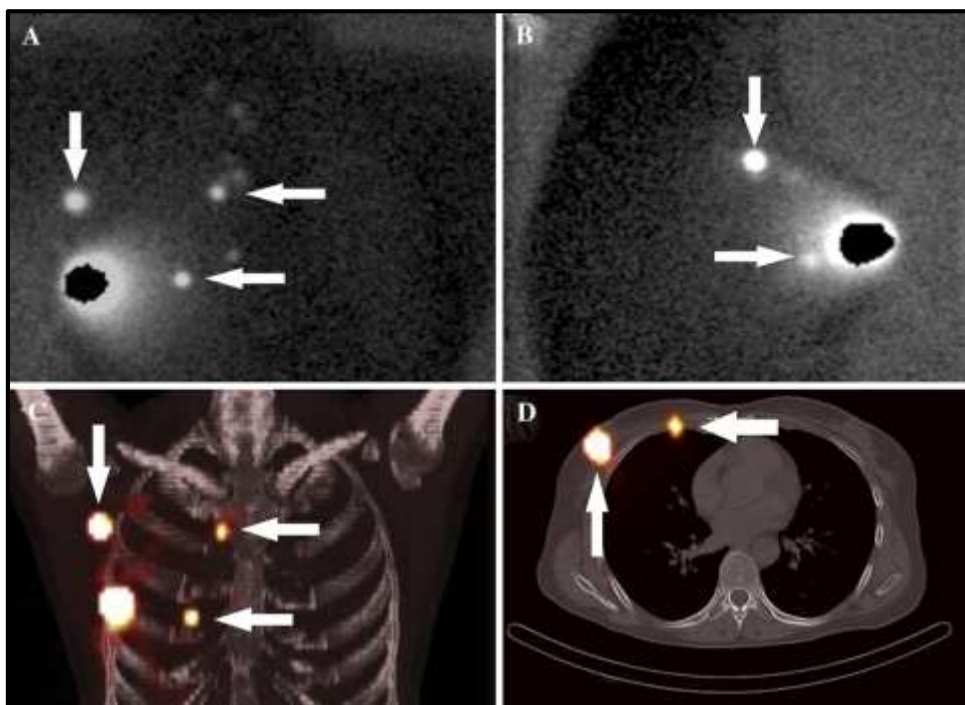
Figure 4 - Position du GS identifiée au marqueur



Les gamma-caméras utilisées peuvent avoir une ou deux têtes, en champ large. Le collimateur permet une détection des basses énergies en haute résolution. La détection est centrée autour de 140 ± 15 keV. Le patient est allongé sur le dos. Des acquisitions sont réalisées à 30 min et 1 à 2 h après injection pendant 3 à 5 min en vues antérieures et latérales.

Les gamma-caméras les plus récentes sont fréquemment couplées à un scanner X aussi appelé tomodensitométrie (TDM) ou computed tomography (CT scan) en anglais, ce qui permet de coupler l'imagerie fonctionnelle à une imagerie anatomique pour une meilleure localisation. La fusion des images de tomodensitométrie et de la scintigraphie (TEMP/TDM) augmente donc la précision anatomique et le contraste des images, améliorant de ce fait de la détection du GS, principalement lorsque le GS détecté est localisé en profondeur. Ces équipements induisent en contrepartie une modeste irradiation supplémentaire de la région anatomique étudiée par les rayons X de la TDM. L'intérêt et la place des lymphoscintigraphies de fusion TEMP/TDM fait l'objet d'un développement dans une partie ultérieure.

Figure 5 - Lymphoscintigraphie d'un cancer du sein en TEMP et TEMP/TDM



d) Rôle de la TEMP/TDM dans la détection du GS

L'intérêt de la TEMP/TDM (SPECT/CT en anglais) a été bien évalué dans les cancers du sein et les mélanomes. Il a été démontré chez les patientes obèses dans le cancer du sein et dans les mélanomes de localisation cervicale (63).

2. Détection peropératoire et prélèvement des GS

La détection préopératoire du GS permet une première identification des voies de drainage lymphatiques de la tumeur du patient. Celles-ci sont décrites dans le compte rendu de médecine nucléaire accessible au chirurgien avant le passage du patient au bloc opératoire. L'intervention chirurgicale couple dans la grande majorité des cas la recherche et le prélèvement du GS avec l'exérèse élargie de la tumeur. Lors de celle-ci, un colorant bleu est injecté selon les mêmes modalités que le radiotraceur et permet une détection peropératoire bimodale du GS, à la fois colorimétrique et radioactive. Les GS identifiés sont alors prélevés et envoyés en anatomopathologie pour examen à la recherche de cellules tumorales.

a) Délai avant la chirurgie

Les radiotraceurs utilisés pour la détection préopératoire du GS en médecine nucléaire ont une demi-vie biologique d'environ 6 heures. Celle-ci dépend principalement de la période radioactive du ^{99m}Tc qui est de 6,02 h, l'élimination biologique étant beaucoup plus lente.

Cette demi-vie d'élimination courte implique une bonne coordination des événements entre la lymphoscintigraphie en médecine nucléaire et le passage du patient au bloc opératoire. De manière générale, deux schémas d'organisation sont rencontrés : le premier est un protocole en une journée (protocole court), avec détection préopératoire le matin et passage au bloc opératoire l'après-midi ; le deuxième est un protocole en deux jours (protocole long), la détection préopératoire étant réalisée un après-midi, le patient reste alors hospitalisé la nuit et la chirurgie a lieu le lendemain matin.

Les délais décrits entre l'injection du MRP et l'exérèse du ganglion sentinelle sont donc pour la plupart compris entre 4 et 6 heures pour les protocoles courts et de 16 à 20 heures

environ pour les protocoles longs. L'augmentation de ce délai n'a pas été corrélée avec un changement significatif du taux de détection peropératoire du GS ; en revanche, ce facteur n'a pas été clairement évalué. Son influence dans le résultat de l'examen n'est donc pas clairement identifiée.

b) Chirurgie

L'intervention chirurgicale est la plupart du temps réalisée en trois phases. La première consiste en la préparation du patient ; c'est à ce moment que le colorant bleu est injecté selon les mêmes modalités que le radiotraceur pour la lymphoscintigraphie. La deuxième étape consiste en la recherche et l'exérèse du GS, puis son envoi en anatomopathologie pour un premier examen extemporané. Enfin, la chirurgie d'exérèse tumorale est réalisée.

(1) Injection du colorant

Les chirurgies d'exérèse tumorale couplées à la détection du GS commencent par l'injection sous-cutanée ou sous-muqueuse d'un traceur coloré pendant la préparation du patient, soit 15 à 30 min avant le début du geste chirurgical. Cette étape réalisée à ce moment-là permet de laisser le temps au colorant de migrer le long des voies de drainage lymphatique avant l'inspection colorimétrique de celles-ci.

(2) Détection peropératoire et exérèse du GS

La détection peropératoire du GS consiste en trois étapes consécutives permettant d'évaluer grossièrement la position des GS, puis de les localiser plus précisément de manière individuelle selon les deux modalités de détection.

Il s'agit tout d'abord, avant l'incision cutanée, de détecter grossièrement avec une sonde gamma la position des GS identifiés par le colloïde radiomarqué. La localisation de celui-ci doit être facilitée par la lecture du compte rendu de lymphoscintigraphie, et le marquage cutané éventuel de la position du ou des GS.

Après cette première localisation, l'incision cutanée est réalisée, puis l'abord chirurgical est organisé de manière à permettre l'accès aux GS à identifier. La sonde gamma joue alors le

rôle de détecteur de la radioactivité du médicament radiopharmaceutique, en même temps que l'œil du chirurgien observe la coloration bleutée des canaux lymphatiques.

Les GS identifiés grâce à cette double détection sont alors prélevés, identifiés comme étant colorés (bleus), radioactifs (chauds) ou les deux (bleus et chauds), puis acheminés vers le service d'anatomopathologie.

c) Détection colorimétrique (visuelle)

(1) Traceurs colorés

Les traceurs colorés utilisés pour la détection du GS sont principalement le bleu patenté (Bleu Patenté V 2,5 %) en Europe et le bleu isosulfan (Lymphazurine®) aux États-Unis. Les autres colorants qui ont été évalués en amont sont le bleu de méthylène, le cyalume et la fluorescéine. Ils ont tous été comparés au préalable dans des modèles félins par l'équipe de Morton (51). Le bleu de méthylène diffusait bien dans les tissus, mais n'était pas séquestré dans les ganglions lymphatiques. Le cyalume migrait correctement, mais nécessitait la pénombre pour la détection, ce qui n'est pas compatible avec une salle de bloc opératoire. Enfin, la fluorescéine migrait également avec fixation dans les ganglions lymphatiques, mais sa diffusion importante dans les tissus environnants a limité son potentiel (64). Le vert d'indocyanine est utilisé dans cette indication au Japon.

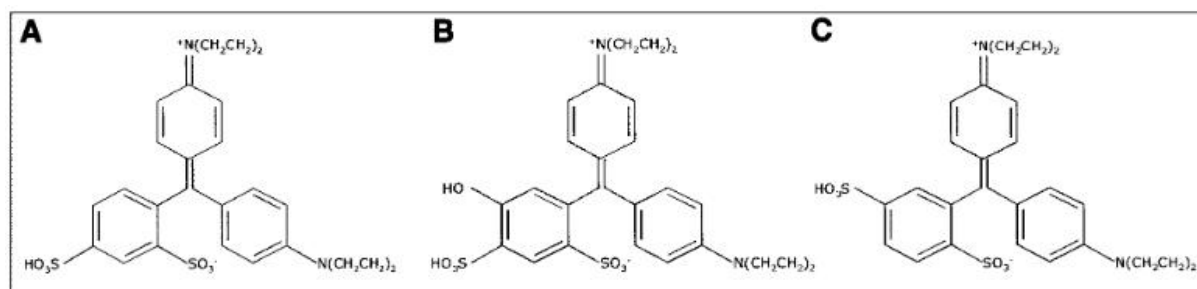
L'avantage du bleu isosulfan et du bleu patenté est donc clair par rapport aux autres colorants évalués, grâce à une migration limitée aux tissus lymphatiques et à une absence de diffusion dans les tissus environnants.

(a) Colorants utilisés

Le bleu isosulfan utilisé aux États-Unis d'Amérique et autorisé par la Food and Drug Administration (FDA) est commercialisé sous le nom de Lymphazurine®. En Europe, le colorant autorisé est le bleu patenté V, commercialisé par les laboratoires Guerbet. Ces deux molécules sont très proches chimiquement, seulement différenciées par une fonction hydroxyle supplémentaire dans le bleu patenté V. Une troisième forme chimique proche est

même commercialisée au Canada, nommée bleu patenté. Ces trois formes de colorant ont parfois été confondues dans les publications et leur différenciation a fait l'objet de précisions dans l'erratum d'un article de l'équipe de Tsopeles et Sutton (65) et dont est extraite la Figure 6.

Figure 6 - Structures chimiques de colorants utilisés pour la recherche de GS : A - Bleu patenté, B - Bleu patenté V, C - Bleu isosulfan (65)



Le bleu patenté V est également utilisé comme colorant alimentaire dans l'Union Européenne et est codé sous le numéro E131. En revanche, son utilisation comme colorant est interdite aux États-Unis, au Canada, en Australie et en Norvège du fait des réactions allergiques disproportionnées pour une utilisation alimentaire.

(b) Autres traceurs

Depuis quelques années, des équipes travaillent sur de nouveaux radiotraceurs bimodaux permettant la détection radioactive, colorée et fluorescente. Une étude de faisabilité a étudié un traceur couplant en une seule injection le vert d'indocyanine et des nanocolloïdes marqués au ^{99m}Tc . 15 patientes et 29 hémibassins ont été inclus dans l'étude qui a permis le prélèvement en chirurgie dans 98 % des cas des GS par radioactivité, 96 % par fluorescence et 65 % par l'injection de bleu (réalisé chez 13 patientes sur 15 seulement). *In vivo* les résultats dépassaient le résultat obtenu en chirurgie avec respectivement 100 % et 100 % de détection par lymphoscintigraphie et par fluorescence (66).

(c) Cinétique de détection

Les colorants bleus commercialisés sont utilisés dilués au demi depuis une étude montrant la meilleure détection des ganglions paramétriaux avec du bleu patenté dilué (67) chez des

patientes ayant un cancer du col de l'utérus. La cinétique des colorants bleus après injection sous-cutanée est due à leur liaison rapide avec l'albumine interstitielle et leur absorption dans les vaisseaux lymphatiques. La cinétique de cette séquestration est rapide, grâce à leur faible diamètre et leur aptitude à diffuser rapidement dans les tissus. Ils colorent le ganglion sentinelle en 14 min ou moins chez 95 % des patientes (67). Cette détection est rapide, et permet une injection au début du geste opératoire, contrairement aux nanocolloïdes radiomarqués dont la concentration dans les ganglions est optimale entre 2 et 24 heures après injection.

(d) Effets indésirables

L'utilisation des colorants bleus a été corrélée avec des réactions allergiques graves pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. Ces réactions allergiques ont été recensées dans 0,06 % des cas dans l'essai randomisé ALMANAC (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance) et dans le programme de formation NEW START en Grande-Bretagne qui ont inclus des patientes souffrant de cancers du sein (68). L'essai ACOSOG Z0010 (American College of Surgeons Oncology Group) a mis en évidence un taux de chocs anaphylactiques de 0,1 % et des réactions allergiques sévères de grade 3 dans 0,2 % des cas (69).

L'utilisation d'autres colorants pourrait permettre de diminuer l'incidence de ces événements indésirables, mais aucun colorant ne permet les performances élevées du bleu isosulfan et du bleu patenté V. De plus, l'environnement dans lequel la procédure chirurgicale se déroule avec la présence d'un médecin anesthésiste au bloc opératoire permet de limiter les risques cliniques liés à ces réactions allergiques. Une alternative possible est d'utiliser des prémédications de corticostéroïdes et d'antihistaminiques, cependant, ces prémédications n'ont pas semblé diminuer significativement le nombre de réactions allergiques. De plus, contrairement à l'effet escompté de diminution de la morbidité associée au geste opératoire, les corticoïdes semblent avoir augmenté les complications postopératoires liées à la cicatrisation (70).

d) Détection par sonde gamma

Les GS repérés par injection de colloïdes d'albumine ou de sulfure de rhénium marqués par le ^{99m}Tc sont repérés soit 2 à 6 heures après l'injection (protocole court), soit une quinzaine d'heures après injection (protocole long). Cette lymphoscintigraphie est obtenue par une gamma-caméra couplée ou non à un scanner X. Le compte rendu de la lymphoscintigraphie est alors transmis au chirurgien qui connaît la localisation des ganglions sentinelles repérés à la gamma-caméra. Ceux-ci peuvent, selon les pratiques de chaque centre, être identifiés par le médecin nucléaire sur le patient au marqueur ou à l'aide d'un crayon au ^{57}Co (cobalt) sur la peau.

(1) Caractéristiques des sondes gamma

Les chirurgiens possèdent des sondes gamma permettant une sensibilité élevée de détection à proximité des ganglions sentinelles. Celles-ci sont sélectionnées pour avoir une excellente résolution spatiale afin de déterminer très précisément la localisation du ganglion sentinelle dans le champ opératoire. La région à couvrir par la sonde gamma est de petite taille et peut donc être sondée une première fois avant l'incision afin d'obtenir un repérage avant l'incision. Cela permet de restreindre la région à couvrir pendant l'opération chirurgicale aux zones préalablement identifiées lors de la lymphoscintigraphie et immédiatement avant le geste chirurgical.

Les sondes gamma utilisées pour ces procédures opératoires sont généralement composées d'un détecteur de scintillation NaI(Tl), ou semi-conducteur CdZnTe, avec écrans protecteurs et collimateurs en plomb ou en tungstène. Ces détecteurs sont particulièrement efficaces lorsqu'ils sont utilisés pour détecter des rayonnements gamma de faible énergie comme le ^{99m}Tc , ou l' ^{123}I . Leur résolution spatiale est dégradée rapidement avec l'augmentation de la distance sonde-ganglion sentinelle, ce qui augmente l'intérêt d'une détection préopératoire. Les sondes gamma utilisées sont en général longues de 30 à 35 cm, et possèdent les caractéristiques requises pour pouvoir être stérilisées et donc réutilisées.

e) Prélèvement des GS

Les GS identifiés par détection bimodale à la fois isotopique et colorimétrique sont ensuite prélevés, identifiés et envoyés dans le service d'anatomopathologie pour une analyse d'abord extemporanée.

Les recommandations actuelles dans les cancers du sein consistent à prélever uniquement le GS le plus radioactif ; tandis que dans les cancers où la technique est en cours de développement tout ganglion radioactif et/ou coloré est prélevé pour analyse.

3. Analyse en anatomopathologie

Initialement, il n'existait pas de consensus sur la technique la plus efficace et chaque équipe a mis en place ses propres pratiques selon l'accessibilité au matériel et aux colorants et la formation du personnel. Les disparités des pratiques qui existent entre différents centres européens ont été évaluées en 2004. Parmi 240 laboratoires qui ont répondu à un questionnaire sur leurs pratiques, 123 différents protocoles différents étaient utilisés. La question sur les coupes en série des ganglions sentinelles a une réponse évocatrice de ces différences de pratiques : la méthode la plus courante qui consistait en la réalisation de 6 coupes séparées de 150 µm n'était utilisée que par 8 laboratoires sur les 240 (71).

Les résultats inquiétants de cette étude ont conduit à la parution dès 2006 de recommandations européennes assurant la qualité et la reproductibilité du diagnostic du cancer du sein (72). Les recommandations issues de ce guide européen pour l'étude des GS dans le cancer du sein concernent la manipulation des GS, leur examen extemporané, le type de coupe à réaliser et les examens à pratiquer sur chaque bloc et enfin la manière de rendre compte des résultats.

a) Examen extemporané

Les sections congelées et la cytologie d'une empreinte sont les alternatives possibles pour l'examen extemporané. Le choix doit dépendre de l'expérience du centre et de l'expérience de l'opérateur, car malgré leurs différences les deux méthodes ont une sensibilité et une spécificité équivalentes lorsqu'elles sont réalisées dans des conditions optimales.

b) Blocs de tissu et coupes sériées

Chaque GS doit être mis en bloc de paraffine séparément. La méthodologie doit permettre une probabilité optimale de trouver une métastase par coloration hématoxyline-éosine (HE). Une découpe en deux parties dans le sens longitudinal est optimale pour les ganglions positifs à l'examen extemporané.

Les ganglions négatifs extemporanément nécessitent des coupes semi-sériées. Chaque coupe doit mesurer idéalement entre 150 et 200 µm d'épaisseur. Cela permet une détection optimale des micrométastases en tenant compte des éventuelles pertes de tissus. Il est recommandé de commencer par quelques coupes seulement afin de préserver du tissu en cas d'analyse complémentaire. Les coupes plus fines ou la coloration immunohistochimique par anticorps antikératine peut être utilisée dans le cadre de la recherche, mais n'est pas conseillée en routine dans les cancers du sein.

c) Méthodes d'identification des cellules cancéreuses

La méthode classique repose sur une coloration par HES (Hématoxylin Eosin Stain) d'un plan de coupe ganglionnaire. Elle est réalisée extemporanément pendant la chirurgie sur un ganglion coupé en deux longitudinalement.

Elle est également apposée sur toutes les surfaces des ganglions analysés par coupes semi-sériées.

Cette coloration standard peut être complétée par identification immunohistochimique par anticorps anticytokératine AE1 et AE3. Cette identification plus sensible permet d'identifier davantage de cellules tumorales dans les ganglions sentinelles. Cette technique prend plus d'importance dans la technique du GS que dans les curages ganglionnaires complets réalisés précédemment qui ne permettaient pas sa mise en place à grande échelle.

La pratique cumulée des coupes semi-sériées, de la coloration standard et de la recherche immunohistochimique des cellules tumorales est appelée ultrastadification. L'impact de la détection d'un plus grand nombre de cellules tumorales avec davantage de précision par

ultrastadification n'a pas encore été analysé. Son impact est potentiellement important dans la prise en charge chirurgicale, de radiothérapie et médicamenteuse des cancers dans lesquels la technique du GS est appliquée.

d) Compte rendu

Il doit rappeler le nombre de GS analysés, la présence ou non d'un envahissement macroscopique, le nombre de GS macroscopiquement envahis, la taille de la plus grande métastase ganglionnaire et l'utilisation de méthodes inhabituelles afin de s'assurer de la reproductibilité interlaboratoire.

e) État des pratiques

L'intérêt majeur de la biopsie de ganglion sentinelle est le diagnostic plus précis des métastases ganglionnaires, même occultes, par coupes semi-sérialisées (+7 %), coloration standard HES et immunohistochimie (+20 %) dans le cancer du sein (76).

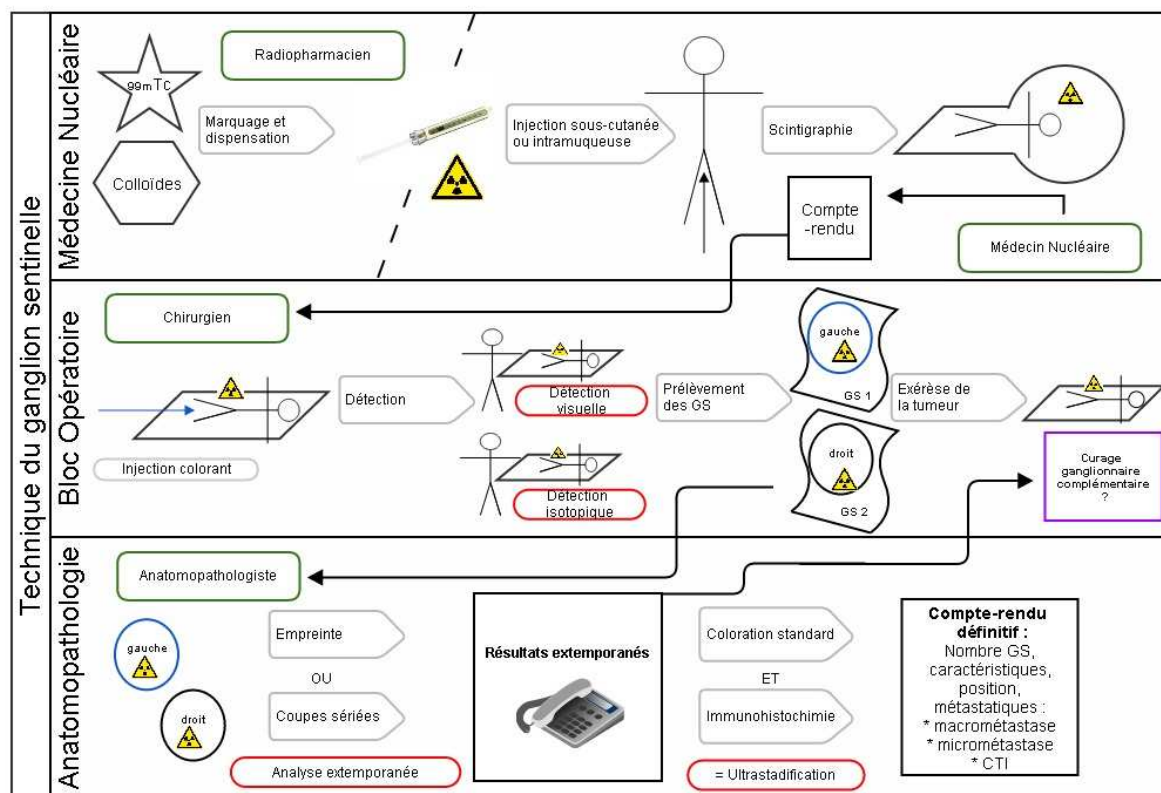
L'impact des micrométastases sur le pronostic des cancers n'est pas encore déterminé ; des cas de récurrence inguinale après micrométastases ont été décrits (73) lorsque l'identification de celles-ci n'avait pas entraîné une prise en charge spécifique.

Ces dernières années, de nouvelles techniques d'analyse anatomopathologiques des GS sont en cours d'évaluation. Il s'agit de l'OSNA (One-step nucleic acid amplification) permettant une détection facilitée de la présence de cellules métastatiques dans les GS.

4. Schéma récapitulatif

Les différentes étapes de la technique du GS sont résumées dans la Figure 7.

Figure 7 - Schéma récapitulatif de la technique du GS



C. Bénéfices attendus et risques de la procédure

La technique du GS est un examen en cours de développement dans différents cancers. Son évaluation repose sur des notions qui seront définies ici. Les bénéfices attendus du prélèvement isolé du GS par rapport au standard du traitement habituel qu'est la lymphadénectomie complète d'une aire ganglionnaire, ainsi que les risques attendus seront décrits. Enfin, la place prise par la recherche et le prélèvement du GS dans la pratique actuelle sera rappelée.

1. Évaluation de la biopsie de ganglion sentinelle

Les études analysant la procédure de recherche et d'exérèse du GS utilisent des méthodologies et des méthodes statistiques dont les principes de base sont développés ici.

a) Taux de détection

Le premier critère indiquant le bon déroulement d'une biopsie de ganglion sentinelle est un bon niveau de détection. Ce niveau de détection est défini selon la localisation de l'organe atteint par la tumeur. En effet, le drainage lymphatique n'est pas le même selon la localisation de celui-ci.

Les organes très latéralisés comme le sein ont un drainage lymphatique unilatéral, alors que les organes axiaux comme l'utérus ont naturellement un drainage bilatéral. De ce fait, la détection d'un ganglion sentinelle ipsilatéral à la tumeur sera suffisante dans un cancer du sein. En revanche, la possibilité de drainage d'une cellule métastatique est équivalente entre la droite et la gauche pour la tumeur d'un organe axial, comme l'endomètre ou le col de l'utérus.

Cette différence implique que la détection d'un seul ganglion sentinelle par patient dans un cancer du sein entraînera un taux de détection de 100 %, contre seulement 50 % dans un cancer du col de l'utérus, où deux ganglions sentinelles sont nécessaires à une détection dans 100 % des hémibassins un hémibassin correspondant au drainage latéralisé à gauche ou à droite.

Le taux de détection dans les organes axiaux pourra donc être exprimé en fonction du nombre de demi-patients analysés, chaque demi-patient ayant une probabilité de drainage équivalente.

$$\text{Taux de détection de GS (organe latéralisé)} = \frac{\text{Nombre de patients avec } \geq 1 \text{ GS}}{\text{Nombre de patients étudiés}}$$

$$\text{Taux de détection de GS (organe axial)} = \frac{\text{Nombre de demi - patients avec } \geq 1 \text{ GS}}{\text{Nombre de demi - patients étudiés}}$$

La détection bilatérale est définie comme le nombre de patientes atteintes d'un cancer touchant un organe axial chez qui un GS a été détecté dans les deux hémibassins en préopératoire ou en peropératoire.

Enfin le taux de détection par hémibassin est défini comme le nombre d'hémibassins dans lesquels un GS a été identifié parmi tous les hémibassins analysés.

b) Sensibilité (Se) et valeur prédictive négative (VPN)

La définition de plusieurs abréviations doit être donnée avant toute analyse des résultats. Chaque ganglion identifié comme sentinelle lors de la détection peropératoire est nommé GS dans la suite. Son statut métastatique ou non sera indiqué par la présence d'un signe + et d'un signe – selon l'anatomopathologie : GS+ métastatique et GS- sain. Les autres ganglions lymphatiques non identifiés comme sentinelle, mais prélevés dans le cadre d'un contrôle ou d'un curage ganglionnaire complémentaire seront notés N, suivi des signes + ou – en fonction du statut métastatique.

La positivité (vrai positif, VP) de la biopsie de ganglion sentinelle est définie comme un examen se déroulant avec détection d'un ganglion sentinelle, lui-même contenant une métastase (GS+). Les vrais négatifs (VN) sont tous les ganglions non métastatiques (GS- et N-) lors de l'analyse en anatomopathologie.

Les faux négatifs (FN) sont les ganglions non sentinelles prélevés, qui reviennent positifs à l'anatomopathologie (N+) et les ganglions sentinelles prélevés lors de cette même procédure qui ne contiennent pas de cellules métastatiques (GS- de la même procédure).

Enfin, il n'y a pas de possibilité de faux positifs (FP), même si tous les ganglions sont négatifs, étant donné que la positivité est définie comme une métastase retrouvée dans le ganglion prélevé comme sentinelle. En revanche, si on limite l'analyse à la détection préopératoire, on peut introduire la notion de faux positif comme étant une image évoquant un GS, celle-ci ne correspondant pas anatomiquement à un GS lors de la chirurgie, cette image étant donc considérée comme un artéfact. Ces informations sont regroupées dans la Table 8.

Table 8 - Analyse statistique des biopsies de ganglion sentinelle

	Métastase	Pas de métastase
Biopsie de GS réussie	GS+	Seulement en détection préopératoire : image artéfactuelle
Biopsie de GS échouée	N+, et les GS- de cette procédure	GS- autres et N-

$$\text{Sensibilité (Se)} = \frac{FN}{(VP + FN)}$$

$$\text{Valeur prédictive négative (VPN)} = \frac{FN}{(VN + FN)}$$

La sensibilité est définie classiquement et permet donc d'estimer la proportion d'exams positifs parmi les patients effectivement porteurs d'une métastase ganglionnaire.

La valeur prédictive négative prend toute son importance dans l'analyse de la performance d'une procédure d'identification du ganglion sentinelle. En effet, celle-ci retranscrit bien une proportion de ganglions positifs qui seraient manqués par la procédure si aucune lymphadénectomie complémentaire n'était réalisée et correspondrait à une perte de chance pour le patient concerné.

La spécificité n'est pas utilisée, du fait de l'impact faible de l'obtention d'un faux positif lors de la détection préopératoire.

2. Bénéfices attendus

a) Moins de morbidité ?

La détection peropératoire et le prélèvement du seul ganglion sentinelle plutôt que la réalisation d'un curage ganglionnaire complet permet une diminution de la morbidité liée au geste(74). En effet, les lymphadénectomies d'une aire ganglionnaire complète sont souvent

accompagnées d'événements indésirables à la fois immédiats et à plus long terme. L'acte chirurgical en lui-même comporte des risques de complications vasculaires, nerveuses, lymphatiques ou de lésions des organes adjacents. Les retards de cicatrisation et les infections cutanées de type érysipèle ou cellulite sont des événements décrits dans les semaines suivant un curage ganglionnaire. Enfin, des lymphocèles et des lymphœdèmes des membres peuvent survenir jusqu'à plusieurs mois après l'acte chirurgical (75).

Du fait de la morbidité élevée induite par la réalisation d'une lymphadénectomie, le prélèvement du ganglion sentinelle est un examen qui a cristallisé une bonne partie des efforts de la recherche clinique dans les années 2000. Ceci est en outre expliqué par le manque de sensibilité et de spécificité de la palpation seule des ganglions inguinaux, car 16 à 24 % des patients ont des métastases ganglionnaires fémorales profondes plutôt qu'inguinales et superficielles. En outre, 24 à 41 % des patients avec ganglions cliniquement suspects sont négatifs à l'histopathologie (76).

Les effets indésirables liés à la chirurgie des cancers gynécologiques sont majoritairement dus au curage ganglionnaire inguino-fémoral. D'après une étude de 2003, des complications liées à la plaie sont rencontrées dans 20 à 40 % des cas ; tandis que les lymphœdèmes concernent 30 à 70 % des patientes (77).

b) Moins de mortalité ?

L'avantage de la technique du GS par rapport à un curage ganglionnaire complet réside dans une diminution de la mortalité due à la meilleure détection de micrométastases et de cellules tumorales isolées et induisant une modification de la prise en charge thérapeutique. L'impact potentiel est donc une meilleure prise en charge des métastases ganglionnaires occultes et/ou de petite taille, mieux identifiées par ultrastadification que par la technique de coloration standard, la seule réalisable lors de curages complets.

Cet aspect n'est pas encore évalué cliniquement par des études de grande ampleur.

3. Inconvénients supplémentaires

Une contrepartie à ces avantages est l'augmentation des risques allergiques liés à l'utilisation des colorants bleus (bleu patenté V, bleu isosulfan) permettant la visualisation du drainage lymphatique dans le champ opératoire. Ce point a été développé dans la partie concernant les traceurs colorés du drainage lymphatique.

La douleur ressentie à l'injection est faible dans les injections sous-cutanées et même dans les injections sous-muqueuses dans les cancers du col de l'utérus et de l'endomètre.

4. Recommandations internationales

a) Cancer du sein

La technique du GS a été introduite dans les recommandations TNM 2002, avec réalisation d'une double détection colorimétrique et isotopique par des équipes formées dont la courbe d'apprentissage a été validée. L'utilisation de cette technique concerne les situations où la prévalence des métastases ganglionnaires est faible, c'est-à-dire les carcinomes infiltrants opérables, unifocaux, de taille inférieure à 2 cm, en place, sans traitement adjuvant, avant chirurgie et T1N0 cliniquement. Cette indication repose sur l'essai clinique randomisé ALMANAC qui a comparé la réalisation d'un curage ganglionnaire ou d'une biopsie aléatoire de ganglions à la réalisation de la technique du ganglion sentinelle chez 1260 patientes (78). Par ailleurs dans le cancer du sein, l'attitude à adopter en cas de GS métastatique a également été analysée par des études randomisées débutées à l'aube des années 2000 (79).

En outre, les recommandations françaises préconisent la recherche et le prélèvement de GS dans les tumeurs T2N0, les carcinomes intracanalaires *in situ* à risque d'invasivité (de haut grade, étendus, > 2 cm), dans les carcinomes invasifs lobulaires infiltrants à risque d'atteinte ganglionnaire élevé, après une chirurgie d'exérèse avec injection des traceurs dans le site de tumorectomie et dans des essais cliniques randomisés après chimiothérapie néoadjuvante.

b) Mélanome

Les recommandations européennes jointes de l'EANM et de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) de 2009 préconisent la recherche et le prélèvement du GS dans différentes indications à risque modéré de métastase clinique et métastase ganglionnaire clinique. Cela concerne les mélanomes d'épaisseur comprise entre 0,75 et 1 mm (risque 5 %), les mélanomes de 1 à 4 mm d'épaisseur (risque de 8 à 30 %), ceux d'épaisseur > 4 mm d'épaisseur (risque 40 %), les mélanomes de faible épaisseur avec niveau de Clark IV-V, les mélanomes ulcérés, ceux avec un index mitotique supérieur à 1/mm², les mélanomes de tous stades T1b à T4b, N0, M0 et les MUMP (melanocytic lesion of uncertain metastatic potential).

c) Autres cancers

De nombreuses indications sont en cours d'évaluation par différentes équipes dans des essais cliniques à différents niveaux d'avancement : cela concerne des cancers superficiels ORL, vulvaires, péniens, anaux ; ainsi que des cancers plus profonds comme le col utérin, l'endomètre, la prostate, l'estomac et le côlon.

III. Le ganglion sentinelle en gynécologie oncologique

La technique de recherche du ganglion sentinelle n'est pas validée par des consensus internationaux dans les indications de cancers gynécologiques. L'entrée de la technique du GS dans la prise en charge en routine d'un type de cancer nécessite le franchissement de plusieurs étapes d'évaluation. Il faut premièrement s'assurer de la faisabilité de la détection préopératoire et peropératoire du GS. Il faut ensuite s'assurer de l'obtention de bons taux de détection et d'une faible proportion de faux négatifs, soit une bonne sensibilité et une bonne valeur prédictive négative. Les essais cliniques doivent également permettre d'évaluer l'impact sur la morbidité et sur la mortalité avec un suivi prolongé dans chaque pathologie cancéreuse. Enfin, l'impact sur la prise en charge clinique des patients et sur la survie des patients doit être évalué.

Ce processus est long et demande des essais de bonne qualité méthodologique pour être validé. Cette partie fera l'état des lieux des connaissances dans chacun des cancers qui nous intéressent ici, soit les cancers du col de l'utérus, de l'endomètre et de la vulve.

A. Cancers du col de l'utérus

La connaissance du statut ganglionnaire des cancers du col de l'utérus n'est pas nécessaire dans la stadification de ces cancers selon la classification FIGO. Ce statut a cependant un impact dans la prise en charge thérapeutique de ces cancers.

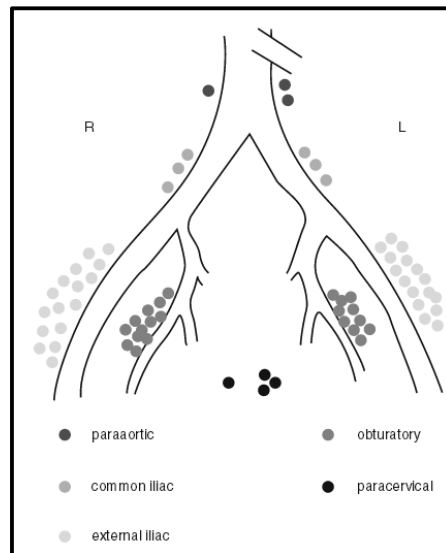
Le statut ganglionnaire des patientes souffrant d'un cancer de l'utérus est usuellement évalué chirurgicalement par une lymphadénectomie dont l'extension est sous-tendue par le stade FIGO initial. Les cancers de stade IA1 ont une probabilité inférieure à 1 % d'avoir des métastases lymphatiques, aucun ganglion n'est donc prélevé lors de leur chirurgie (80). Les cancers de stade IA2 ou IB1 microscopiques ont un taux de métastases ganglionnaires entre 2 et 8 %. La répartition des métastases principalement en zone pelvienne pousse donc à privilégier une lymphadénectomie pelvienne seule chez ces patientes (81). Enfin, dans les cancers macroscopiques de stade IB1 et IIA1, une lymphadénectomie complète allant parfois même jusqu'aux ganglions para-aortiques peut être pratiquée.

1. Drainage lymphatique des cancers du col de l'utérus

Le col de l'utérus est drainé par des canaux lymphatiques irriguant les aires ganglionnaires inguinales interne et externe. Ces canaux lymphatiques se déversent ensuite dans les territoires lombo-aortiques.

La technique du GS permet d'identifier environ 70 % de ganglions dans les zones inguinales et 30 % dans les territoires lombo-aortiques (localisation assez inattendue). Un des intérêts de la lymphoscintigraphie préopératoire est d'identifier un GS de ce territoire en amont de la chirurgie.

Figure 8 - Drainage lymphatique des cancers du col de l'utérus



2. Évaluation de la faisabilité et taux de détection

La faisabilité de la détection du GS dans les cancers du col de l'utérus a été évaluée dans la deuxième moitié des années 1990. De nombreuses équipes ont rapporté de bons taux de détection en couplant la détection isotopique et colorimétrique (82).

Dans une revue de la littérature de 2007, le taux de détection par patient atteignait 84 % et 66 % lors d'une analyse bilatérale des résultats (83). Les séries les plus récentes ont des taux de détection dépassant souvent les 95 % par patient et 85 % par hémibassin (84).

Différents facteurs sont connus comme étant susceptibles d'affecter le taux de détection. Il s'agit du stade FIGO, de la taille de la tumeur primitive, de l'expérience de l'opérateur, de la technique de détection et la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante(85).

La réalisation au préalable d'une conisation ou d'une curiethérapie ne semble pas affecter le taux de détection (12).

3. Reproductibilité, sensibilité, valeur prédictive négative

En 2007, une revue de la littérature menée chez 1811 patientes rapporte un taux de détection 92,3 %, une sensibilité de 100 % et une détection augmentée à 95,4 % si on limite les données aux patientes ayant une tumeur de moins de 2 cm (86).

Cette approche *via* la détection et le prélèvement pour analyse du GS seul a été décrite comme plus performante que les techniques d'imagerie dans une méta-analyse de 72 études réalisées chez 5042 femmes (86). On retrouve une sensibilité et une spécificité respectivement de 91 et 100 % avec la technique de recherche du GS, 75 et 98 % avec la TEP, 56 et 93 % avec l'IRM et 58 et 92 % avec le scanner X. Une critique pouvant être faite à cette méta-analyse est que la spécificité est naturellement de 100 % lors de la détection du ganglion sentinelle et que la valeur prédictive négative aurait eu plus de pertinence dans cet examen.

Le respect des indications et de certaines règles de qualité dans la réalisation de l'examen permet de limiter le nombre de faux négatifs. Les tumeurs de plus de 2 cm ont une probabilité plus importante de causer des métastases ganglionnaires, en diminuant la détection par la recherche du GS (87). La recherche bilatérale du GS permet de s'assurer que la totalité des voies de drainage lymphatique du col de l'utérus a bien été évaluée (83). La présence d'emboles lymphovasculaires est également associée à une augmentation du nombre de faux négatifs (88). Les ganglions paramétriaux sont fréquemment le siège de métastases qui peuvent rester non détectées par inattention ou méconnaissance de cette problématique. En effet, la proximité de cette localisation avec le point d'injection peut empêcher de discerner les deux sources radioactives, ce qui peut être une source de faux

négatif (89). Enfin, l'analyse par ultrastadification en anatomopathologie permet de mettre en évidence des micrométastases ou des cellules tumorales isolées (CTI), permettant de traiter comme métastatique un cancer qui n'aurait pas été diagnostiqué comme tel sans prélèvement du GS (88).

4. Impact sur la morbidité

Le curage ganglionnaire qui était réalisé en routine avant l'avènement de la technique de prélèvement isolé du GS présente deux défauts majeurs : la morbidité est importante, avec par exemple des lymphocèles chez environ un tiers des patientes, et des lymphœdèmes chez 1,2 à 30,2 % des patientes (90). Le nombre de faux négatifs est élevé, du fait d'une analyse moins exhaustive des ganglions prélevés, entraînant ainsi une inefficacité de la prévention des récives. En outre, le temps opératoire est allongé.

Une étude de 2012 analysant l'utilité de la TEMP/TDM dans les cancers du col de l'utérus (10 patientes) et de l'endomètre (25 patientes) a souligné un meilleur taux de détection en TEMP/TDM par rapport à la lymphoscintigraphie seule. De plus, le couplage au scanner X donne la possibilité de mieux localiser les ganglions sentinelles détectés.

En 2013, une série de 42 patientes ayant un cancer du col de l'utérus et de 26 patientes présentant un cancer de l'endomètre a été analysée afin d'évaluer l'intérêt de la TEMP/TDM dans ces cancers. Les taux de détection rapportés dans les deux cancers ont été similaires dans les deux modalités d'imagerie comparées : dans les cancers du col de l'utérus, les taux de détection étaient de 94,9 % en mode planaire et 95,2 % en TEMP/TDM ; dans les cancers de l'endomètre, la détection était de 73,9 % en planaire et de 84 % (91). En revanche, la TEMP/TDM a permis une meilleure détection bilatérale dans certains cas où la scintigraphie planaire ne détectait un ganglion sentinelle que dans un hémibassin ou une meilleure détection des ganglions de localisation inhabituelle.

Les avantages de la procédure de détection et de prélèvement du GS sont la moindre morbidité, la précision accrue de l'analyse anatomopathologique des ganglions prélevés et le gain de temps opératoire (92).

5. Impact sur la survie

Le seul travail paru dans la littérature à notre connaissance qui a étudié l'impact de la détection et du prélèvement du GS sur la survie des patientes a trouvé des résultats encourageants (93). Parmi les 23 patients dont les GS étaient négatifs, aucun n'a connu de récurrence. Cependant, ces résultats demandent à être confirmés par des études randomisées, contrôlées, à plus grande échelle et avec un suivi de longue durée.

L'impact clinique des micrométastases (0,2-2 mm) semble être le même que celui des macrométastases ; la technique d'ultrastadification prend donc toute son importance (94).

6. État des lieux des recommandations actuelles

La procédure de détection et de prélèvement pour analyse approfondie du GS semble être la technique de choix d'évaluation ganglionnaire chez les patientes ayant une tumeur de taille inférieure à 2 cm, sans adénopathie visible cliniquement ou à l'IRM. La technique utilisée doit associer une détection isotopique et une détection colorimétrique afin de limiter le nombre de faux négatifs.

Les patientes sélectionnées doivent donc avoir les caractéristiques suivantes : stade clinique inférieur à IIA1, une tumeur de taille inférieure à 30 mm et des paramètres normaux à l'IRM abdomino-pelvienne et pas d'adénopathies pelviennes ou lombo-aortique suspectes. L'équipe de médecine nucléaire doit être entraînée à l'injection intracervicale d'isotopes et à la lecture des scintigraphies. L'équipe chirurgicale doit être entraînée à la technique d'injection intracervicale de colorant et à la détection bimodale des GS et doit réaliser la détection des GS des deux côtés du bassin. L'équipe d'anatomopathologie, enfin, doit être entraînée à l'examen extemporané des GS et à leur ultrastadification ultérieure.

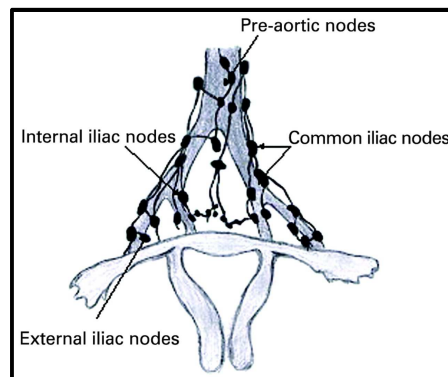
La TEMP/TDM semble apporter une détection facilitée des ganglions en position inhabituelle, améliorer le taux de détection et semble permettre une réduction du temps chirurgical de recherche des GS.

B. Cancers de l'endomètre

1. Drainage lymphatique de l'endomètre

Les deux tiers inférieurs du corps de l'utérus sont drainés dans les ganglions pelviens ou iliaques, tandis que le tiers supérieur du corps de l'utérus est drainé dans les ganglions para-aortiques.

Figure 9 - Drainage lymphatique des cancers de l'endomètre



2. Évaluation de la faisabilité

La première trace de l'évaluation de la faisabilité de la détection du GS dans les cancers de l'endomètre date de 1996 par l'équipe de Burke et coll. (95). Cette équipe rapportait un taux de détection de 67 % (10 patientes sur 15), et le seul traceur injecté était le bleu isosulfan.

Les dernières études parues rapportent des taux de détection de plus de 90 % dans les cancers peu avancés : 97 % pour Sawicki et coll., 92 % pour How et coll. et 91 % pour Buda et coll. (96).

Une étude parue en 2014 a étudié la localisation des ganglions métastatiques d'après les lymphadénectomies complètes de 266 patientes. Sur les 42 cas de GS positifs, les sites les plus fréquents dans l'ordre décroissant étaient para-aortique (9,8 %), obturateur (9,4 %), iliaque interne (7,1 %) et iliaque commun. Seulement 0,38 % des métastases était localisé en fémoral (ou inguinal profond). Leur recommandation est donc une lymphadénectomie

iliaque superficielle (97). Cette même équipe propose la mise en place d'un essai randomisé de phase III comparant le curage inguinal seul au curage inguinal et lombo-aortique (98).

3. Reproductibilité, sensibilité, valeur prédictive négative

Après une nécessaire courbe d'apprentissage, les valeurs de sensibilité et de valeur prédictive négative sont bonnes voire excellentes dans les dernières études parues ; celles-ci dépassent les 90 % dans toutes les études (99).

De nombreux facteurs influençant la détection ont été évalués dans les cancers de l'endomètre, à commencer par le site d'injection. Ainsi trois modalités d'injection principales ont été évaluées avec les injections dans le col de l'utérus, les injections sous-séreuses et les injections dans l'endomètre sous hystéroscopie. Enfin, une nouvelle technique a été décrite en 2013 par Thorne et coll. ; il s'agit d'une injection dans le myomètre sous contrôle échographique (99).

L'évaluation des GS de localisation para aortique donne des résultats très variables, avec un pourcentage variant de 0 à 78,2 % selon les études (99). Le drainage lymphatique complexe du corps de l'utérus semble pouvoir expliquer une bonne partie de ces résultats. En effet, le bas du corps de l'utérus est drainé dans les ganglions pelviens, tandis que le haut du corps de l'utérus est drainé dans les ganglions para aortiques. Les facteurs influençant les taux de détection des GS para aortiques ne sont pas clairs à l'heure actuelle.

La modalité chirurgicale micro-invasive ou à ventre ouvert ne semble pas influencer le taux de détection ; en effet, les taux rapportés pour les études adoptant ces deux méthodes différentes sont similaires entre 67 et 100 %. Cependant, la seule étude ayant comparé les deux modalités a trouvé une différence significative avec un taux de détection de seulement 41 % sous laparotomie (99).

Les traceurs n'ont que peu été comparés dans des études directes comparant l'utilisation de radioisotopes, de bleu patenté ou de vert d'indocyanine. Lorsque les résultats ont pu être exprimés, d'autres modalités de prise en charge (comme les sites d'injection) variaient

également, ne permettant pas de confronter les différents colorants (100). Ce point nécessite de futures études.

4. Impact sur la morbidité et la mortalité

L'impact de la recherche du GS par rapport à la réalisation d'un curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique a été assez peu évalué dans les cancers de l'endomètre. Environ 6 % des patientes présentent un lymphœdème après curage ganglionnaire pelvien dans les cancers de l'endomètre. Ce nombre pourrait diminuer en ne retirant que le GS.

Un essai chez 266 patientes a permis d'identifier le GS chez 84 % d'entre elles, parmi lesquelles 12 % avaient des métastases ganglionnaires et 3 % des métastases trouvées seulement par immunohistochimie (101).

Une autre étude a trouvé des métastases chez 10 % des patientes ayant un cancer à bas risque et 15 % des patientes à risque intermédiaire, ayant pour conséquence de placer des patientes à un stade supérieur à la stadification clinique habituelle, et donc par la suite à modifier leur prise en charge thérapeutique postchirurgicale (84).

5. Impact sur la survie

Aucune étude à notre connaissance n'a réalisé un suivi au long cours après réalisation de la recherche du GS en confrontant les résultats obtenus avec ceux des curages ganglionnaires radicaux.

Ces études randomisées ne peuvent être réalisées que lorsque des taux de détections supérieurs à 95 % seront obtenus, et donc après s'être assuré que toutes les équipes impliquées dans la procédure auront bien suivi une courbe d'apprentissage et validé l'uniformisation des protocoles suivis.

6. État des lieux des recommandations actuelles

En fonction de la classification de la tumeur, la lymphadénectomie réalisée est plus ou moins étendue. Dans les tumeurs à faible risque, aucune lymphadénectomie n'est réalisée, un essai

randomisé chez 1408 patientes au cancer initialement de stade 1 n'a en effet pas montré de bénéfice à la stadification face à l'absence de lymphadénectomie (102).

Le risque augmentant, une lymphadénectomie d'abord uniquement pelvienne, puis pelvienne et lombo-aortique doit être réalisée selon les recommandations.

La technique du GS est évaluée actuellement dans les cancers T1 de risque intermédiaire, dans les tumeurs T1 à risque plus élevé ou T2 à faible risque. La technique ne sera validée pour une utilisation en routine qu'après la parution de ces études actuellement en cours.

L'envahissement ganglionnaire des tumeurs de l'endomètre constitue un facteur pronostic majeur. Le risque d'envahissement est évalué entre 3 à 5 % pour les tumeurs bien différenciées et peu invasives et à 20 % dans le cas de tumeurs peu différenciées très invasives (103). Ce risque est augmenté en présence d'une histologie de type 2 (104), d'une invasion du myomètre de plus de 50 % ou d'une tumeur de taille supérieure à 2 cm.

C. Cancers de la vulve

1. Drainage lymphatique de la vulve

En 1983, des colloïdes marqués au technétium permettaient une description du drainage lymphatique de la vulve lors d'une étude chez 54 patientes (105). Le clitoris et le périnée semblent avoir un drainage bilatéral. Dans les autres localisations, le drainage est principalement ipsilatéral, avec cependant des voies de drainage contralatérales mineures chez 67 % des patientes. La chaîne iliaque externe représente 73 % de l'activité drainée, et une certaine activité est parfois retrouvée dans les chaînes iliaque commune ou iliaque latérale.

2. Évaluation de la faisabilité

Après une première étude infructueuse tentant la biopsie du GS avec l'injection de traceur coloré bleu seul, les études ont pour la plupart utilisé les traceurs isotopiques seuls ou couplés avec une détection colorimétrique. En 2000, la première étude de faisabilité de la détection du GS avec traceurs radiomarqués rapportait une détection de 100 % des GS et

8 ganglions positifs parmi 55 aires inguinales chez 37 patientes (106). Une étude de 2003 chez 21 patientes et parmi 31 aires inguinales expérimente la détection combinée radioactive et colorée. Les taux de détection sont de 19/31 GS pour la détection colorée et de 100 % grâce au radiotraceur. Neuf ganglions sentinelles métastatiques avaient été retrouvés et aucun faux négatif n'avait été retrouvé lors des lymphadénectomies complémentaires (107).

En 2007, l'équipe de Vidal-Sicart cherche à valider sa méthode par une courbe d'apprentissage chez 70 patientes atteintes de cancers vulvaires sans distinction histologique. Les 50 premières patientes constituent la phase d'apprentissage et ont toutes un cancer squameux. Les vingt dernières patientes permettent d'appliquer la validation de la courbe d'apprentissage. Les résultats obtenus sont une détection de 40 et 49 ganglions sentinelles respectivement grâce au bleu et aux colloïdes radiomarqués en phase d'apprentissage. Parmi ces ganglions, 16 sont positifs et la VPN est de 100 %. Lors de la phase d'application, les taux de détection sont respectivement de 17 et 19/20 (108).

Une revue de la littérature avec méta-analyse de sensibilité réalisée par l'équipe de Hassanzade a inclus 49 études. Les taux de détection relevés sont de 94,4 % si on tient compte du nombre de patients et de 84,6 % sur les aires inguinales.

3. Taux de détection, sensibilité, valeur prédictive négative

Selon une revue de la littérature avec méta analyse parue en 2013, la sensibilité moyenne de la procédure de recherche et de prélèvement du GS dans les cancers de la vulve est de 92 %. La valeur prédictive négative était de 97 % par hémibassin et de 98 % (109).

4. Impact sur la morbidité et la mortalité

Les événements indésirables associés aux vulvectomies, outre ceux liés à la détection du ganglion sentinelle, sont les événements thrombo-emboliques veineux et les traumatismes de la veine saphène. Les retards de cicatrisation sont diminués par la pratique extemporanée de lambeaux et de greffes (110).

En 2008, une étude a permis une analyse sur le long terme avec un suivi des complications et des récurrences pendant une durée médiane de 35 mois. Elle a été réalisée chez 403 patientes ayant un cancer unifocal classé T1 ou T2 et la recherche du GS a été menée parmi 623 aires inguinales. Les GS étaient envoyés en anatomopathologie pour examen extemporané et une lymphadénectomie pelvienne complète était réalisée dès lors qu'un GS était métastatique. La survie des patientes à 3 ans a été de 97 %. Le suivi des 259 patientes dont les ganglions sentinelles étaient revenus négatifs a montré seulement 6 récurrences ganglionnaires. Concernant les événements indésirables, 11,7 % (n=31) des patientes n'ayant eu que le prélèvement de ganglion sentinelle contre 34 % (n=16) des patientes ayant connu une lymphadénectomie complémentaire ont eu des cicatrisations retardées. Respectivement dans les mêmes groupes de patientes, 4,5 % (n=12) contre 21,3 % (n=10) des patientes ont présenté une cellulite. Sur le long terme, l'érysipèle a touché 0,4 contre 16,2 % des patientes et 1,9 contre 25,2 % des patientes ont subi un lymphœdème d'un membre inférieur (75).

Une autre étude, parue en 2014, a suivi des patientes pendant une durée médiane de 58,5 mois (111). La biopsie du GS n'a été suivie d'une lymphadénectomie que chez les patientes ayant eu un ganglion sentinelle positif à l'examen extemporané. L'étude a été réalisée chez 73 patientes aux stades I et II, dont 69 qui ont eu les injections de traceurs (sulfure de rhénium marqué au technétium 99m et bleu patenté). La détection a été bilatérale chez 63 patientes. Parmi les 111 aires inguinales analysées, 93 % ont présenté un GS, parmi lesquelles 11 ganglions métastatiques et 92 ganglions négatifs. Les 57 patientes dont les GS étaient négatifs ont présenté 5 lymphœdèmes, 1 cellulite, 1 abcès, et 2 lymphocèles. 3 récurrences ont été diagnostiquées parmi ces 57 patientes. L'analyse menée sur les taux de détection a montré que celui-ci était moindre si des ganglions inguinaux étaient palpables à l'examen clinique.

La lymphadénectomie inguino-fémorale concerne les ganglions superficiels (inguinaux) et profonds (fémoraux). Elle n'est pas réalisée dans les stades IA, car ceux-ci sont métastatiques dans seulement 1 % des cas. Le risque de morbidité associé à la lymphadénectomie à ce stade est donc trop important par rapport au faible nombre de patientes susceptibles de développer un ganglion métastatique. Celle-ci est en revanche bien réalisée pour les cancers

de stades IB ou IIA où le nombre de métastases supérieur à 8 % dans ces tumeurs justifie cette pratique.

La lymphadénectomie sera unilatérale si les patientes réunissent les critères suivants (112) : lésion initiale inférieure à 2 cm, éloignée de l'axe médian de la vulve de plus de 2 cm, région inguinale sans ganglion palpable et dans les cancers squameux (dont le pronostic vital est meilleur). Toutes les autres situations donneront lieu à une lymphadénectomie bilatérale.

L'efficacité de cette lymphadénectomie a été démontrée dans les stades précoces, avec un taux de récurrence ganglionnaire situé entre 1 et 10 % (113).

5. Étude coût-efficacité

Une analyse coût-efficacité a montré la supériorité de la lymphadénectomie inguino-fémorale sur la survie à 2 ans par rapport à la technique du GS pratiquée seule. Ce rapport s'inversait sur la morbidité à deux ans. Les autres conclusions de l'étude étaient que le traceur coloré ne doit pas être utilisé seul et que l'examen anatomopathologique des ganglions sentinelles devait être réalisé en coloration standard et en immunohistochimie (114).

6. État des lieux des recommandations

Selon les dernières études parues, les patientes doivent bénéficier d'une biopsie du ganglion sentinelle plutôt que d'une lymphadénectomie complète si elles présentent une lésion de moins de 4 cm infiltrante sur plus de 1 mm à un stade précoce T1 ou T2. Les aires inguinales ne doivent pas présenter de ganglions suspects à la palpation ni d'adénopathies suspectes à l'IRM. L'absence d'identification d'un GS doit entraîner la réalisation d'une lymphadénectomie bilatérale systématique.

Un antécédent de chirurgie vulvaire met en doute la réalisation de la procédure, du fait du remaniement des tissus provoqués par la chirurgie précédente.

La biopsie de ganglion sentinelle doit être bilatérale si la lésion est proche de l'axe (< 1 ou 2 cm selon les études).

D. Facteurs influençant la détection du GS dans les cancers gynécologiques

La technique du GS est en cours de développement dans les cancers gynécologiques. Cette technique requiert l'articulation optimale des opérateurs agissant dans trois étapes-clés.

À l'heure actuelle, les pratiques à chacune de ces étapes ne sont pas harmonisées. Les problèmes qui en découlent sont un manque de reproductibilité des études cliniques selon les centres de chirurgie oncologique gynécologique. Ce manque d'harmonisation engendre des différences selon les pays et selon les centres sur le plan de la détection du GS et d'impact de la découverte d'un GS+ sur la prise en charge thérapeutique d'une patiente après chirurgie.

Les référentiels qui existent dans la technique du GS ne prennent pas en compte la globalité de la technique depuis la médecine nucléaire jusqu'à l'examen en anatomopathologie. Cela peut être expliqué par le fait que chaque étape concerne une spécialité médicale différente, émettant chacune ses propres recommandations.

Les critères de variabilité du résultat de l'examen sont donc nombreux et difficilement identifiables dans la globalité de la technique.

Les critères ayant potentiellement une influence sur la réussite de la technique sont :

Sur l'étape de détection préopératoire :

- le choix du MRP,
- l'activité administrée,
- le volume administré,
- le nombre de points d'injection,
- l'opérateur de l'injection,
- les modalités d'imagerie,
- le délai entre l'injection et l'imagerie,
- l'expérience du médecin analysant les images.

Sur l'étape de détection peropératoire :

- le délai entre l'injection du MRP et la chirurgie,
- la dilution du traceur coloré,
- le choix du traceur coloré,
- l'opérateur de l'injection,
- la performance de la sonde gamma utilisée,
- l'expérience de l'opérateur,
- la corpulence de la patiente,
- un antécédent de chirurgie gynécologique,
- la réalisation préalable d'une conisation lors du diagnostic du cancer du col de l'utérus.

Les facteurs ayant une influence sur la précision du résultat de l'étape d'analyse du GS sont :

- la conservation des échantillons de ganglions et leur identification,
- le choix de la méthode d'analyse extemporanée,
- le choix du colorant HES,
- la méthode de coupe et l'épaisseur sélectionnée,
- l'application ou non d'une technique d'immunohistochimie,
- l'expérience du manipulateur,
- la réalisation de l'ultrastadification.

IV. Matériel & Méthodes

A. Sélection des dossiers

Une étude rétrospective sur les recherches de ganglion sentinelle dans les cancers gynécologiques a été réalisée d'après les ordonnanciers de quatre services de médecine nucléaire :

- du Groupement Hospitalier d'Edouard Herriot (GHEH), Hospices Civils de Lyon (HCL), entre 2005 et 2009,
- du Groupement Hospitalier Est, HCL, à partir de 2009 (transfert du service de Gynécologie du GHEH),
- du Groupement de Coopération Sanitaire (GCS) Lumen, HCL et Centre Léon Bérard, à partir de 2013,
- du Groupement Hospitalier Sud (GHS), HCL, de 2009 à 2013.

1. Patientes incluses

Des extractions du logiciel de gestion des services de Médecine Nucléaire et de Radiopharmacie (Gera ou Pharma 2000) ont permis d'identifier les patientes chez qui un traceur du GS a été préparé et injecté dans la zone pelvienne. Les informations relatives à la détection peropératoire et en anatomopathologie ont été extraites à partir du logiciel de gestion hospitalier Cristal-Net. Les dossiers inclus ont permis d'extraire les données concernant :

- l'identité des patientes,
- la date de l'examen en médecine nucléaire,
- les données sur le médicament radiopharmaceutique utilisé : activité et volume préparés,
- comptes rendus de scintigraphie,
- les comptes rendus opératoire et d'anatomopathologie, ainsi que les RCP précédant et suivant le passage de chaque patiente au bloc opératoire.

Les informations attendues ont été extraites des dossiers ainsi composés pour chaque patiente. Celles-ci ont été groupées dans un tableur. Les données ainsi recueillies étaient :

- service et établissement d'hospitalisation,
- organe atteint,
- le stade de la tumeur.
- Sur la détection préopératoire :
 - date de l'examen en médecine nucléaire,
 - MRP utilisé, activité et volume préparés,
 - localisation de l'injection, praticien concerné, technique d'injection,
 - délai entre l'injection et la lymphoscintigraphie,
 - type d'images acquises,
 - nombre de GS identifiés au total et par demi-bassin,
- Sur la détection peropératoire :
 - injection de traceur coloré et technique d'injection,
 - nombre et caractéristiques des ganglions prélevés,
 - type de chirurgie pratiqué, type de curage ganglionnaire complémentaire pratiqué,
- Sur les résultats définitifs de la technique du GS :
 - résultats définitifs anatomopathologie,
 - stadification définitive si disponible et suites de prise en charge particulières.

Il est à noter que les données de certaines patientes prises en charge au GHE, ont été mises généreusement à notre disposition par l'équipe de Bournaud et coll (91). Cela concerne 42 patientes atteintes de cancers de l'utérus et 26 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre.

2. Exclusion : informations manquantes

Les dossiers ainsi constitués ont été analysés et certains ont été exclus. Cela concernait les dossiers de patientes ayant une pathologie différente des trois cancers attendus. Cela concernait également les dossiers dans lesquels des informations concernant le MRP

manquaient et avaient mal été tracées. Enfin, lorsque le dossier d'anatomopathologie et/ou le compte rendu opératoire ne permettaient pas de connaître le nombre, la localisation, ni les caractéristiques des GS prélevés, les dossiers étaient également exclus.

B. Analyse des dossiers

L'analyse des données a été réalisée par organe atteint, sans dissocier les types histologiques de tumeurs. Chaque série de données correspondant à une patiente a été classée selon la réussite de l'examen.

Le critère primaire de réussite est le taux de détection des GS en peropératoire pour analyse anatomopathologique.

Des critères secondaires ont été établis : détection bilatérale peropératoire, taux de détection peropératoire par hémibassin, taux de détection préopératoire, détection bilatérale préopératoire, et enfin, taux de détection préopératoire par hémibassin.

Les données ont ensuite été analysées selon ces critères de réussite en formant des tables de contingence exprimant chaque critère de réussite en fonction des différents facteurs analysés. Un exemple de table est donné dans la Table 9.

Table 9 - Analyse des résultats

	Facteur +	Facteur -
Critère de réussite +	n1	n2
Critère de réussite -	n3	n4

C. Facteurs étudiés

Concernant la réussite pré et peropératoire, les facteurs analysés sont :

- le choix du MRP (nanocolloïdes d'albumine ou sulfure de rhénium colloïdal),
- l'activité préparée,
- le volume des seringues préparées,
- l'opérateur et la technique d'injection,
- le délai entre l'injection et la chirurgie (protocole court en un jour, protocole long en deux jours),
- les modalités d'imagerie (TEMP ou TEMP/TDM)

- les modalités de détection peropératoire (colorimétrique, isotopique ou les deux).

Le taux de détection, la proportion de détection bilatérale et le taux de détection par hémipelvis ont également été déterminés pour chaque cancer et chaque modalité de détection.

1. MRP

La détection du GS est communément réalisée dans les cancers du sein et du mélanome grâce aux deux médicaments radiopharmaceutiques actuellement disponibles sur le marché qui sont les nanocolloïdes d'albumine (Nanocoll®) et le sulfure de rhénium colloïdal (Nanocis®). La différence majeure entre ces deux médicaments radiopharmaceutiques d'un point de vue pharmacologique est la taille des particules de colloïdes, inférieure à 80 nm pour le Nanocoll® et en moyenne de 100 nm pour le Nanocis®.

2. Activité injectée

Les activités injectées sont habituellement de 120 à 180 MBq réparties en quatre points d'injection lors du protocole long (2 j). Elles sont diminuées entre 40 et 100 MBq pour les protocoles courts (1 j).

3. Volume injecté

Le volume injecté dépend principalement de l'ancienneté de la préparation utilisée en radiopharmacie. Elle est généralement autour de 0,1 mL par seringue et ne dépasse que très rarement 0,2 mL par seringue.

4. Opérateur et technique d'injection

Les MRP doivent être injectés par un médecin nucléaire, or ceux-ci ne sont pas forcément expérimentés dans les injections réalisées dans le col de l'utérus, la patiente étant en position gynécologique. Certaines des injections sont réalisées par des gynécologues au sein du service de médecine nucléaire.

La technique d'injection fait l'objet de controverses dans le cancer de l'endomètre, les différences dans les modalités d'injections pouvant changer le taux de détection du GS.

5. Conisation

La conisation est une biopsie en forme de cône qui fait parfois partie des étapes de diagnostic du cancer du col de l'utérus lorsque la biopsie classique n'est pas réalisable. Une conisation prélève du tissu dans le col utérin, laissant moins de tissu disponible ; une injection dans le tissu cicatriciel après conisation a tendance à augmenter le reflux de solution injectée et ne permet pas la détection du GS ; elle n'est donc pas recommandée. Cela peut rendre plus délicate l'injection dans le col de l'utérus.

6. Délai entre l'injection du MRP et la chirurgie

La technique du GS est réalisée alternativement selon un protocole court ou long, selon les disponibilités des caméras en médecine nucléaire et des différentes salles de bloc opératoire en chirurgie.

L'influence du délai entre l'injection de MRP et le passage au bloc des patientes n'a jamais été étudiée à notre connaissance.

7. Modalité d'imagerie

La lymphoscintigraphie réalisée en médecine nucléaire peut être réalisée en TEMP ou en TEMP/TDM. Les caméras couplées permettant l'examen en TEMP/TDM sont récentes, les premières patientes ayant pu en bénéficier ont été prises en charge au GHE à partir de 2009.

L'imagerie hybride a *a priori* plusieurs avantages : une plus grande précision de la localisation des GS, en particulier des GS profonds, une meilleure détection des GS et enfin une diminution du temps de détection des GS en peropératoire.

Nous avons donc étudié la réalisation de cette modalité d'imagerie complémentaire afin d'évaluer son impact sur le taux de détection du GS en peropératoire.

8. Détections préopératoire et peropératoire

Plusieurs niveaux de détection ont été étudiés à chacune des étapes de la technique :

- Taux de détection : proportion d'examens dans lesquels on détecte au moins un GS,
- Détection bilatérale : proportion d'examens dans lesquels on détecte au moins un GS par hémibassin,
- Taux de détection par hémibassin : proportion d'hémibassins dans lesquels on détecte au moins un GS.

Nous avons ainsi pu évaluer l'impact des différents facteurs relevés sur la détection préopératoire (TEMP et TEMP/TDM) et peropératoire (colorimétrique et isotopique) des GS.

D. Analyse statistique

L'analyse statistique des tables de contingence a été menée selon deux modalités, selon que le facteur analysé était un facteur numérique continu ou un facteur catégoriel ou binomial.

L'analyse des facteurs numériques continus a été réalisée en faisant la moyenne des résultats ayant conduit à la réussite ou à l'échec de l'examen selon le critère analysé. L'analyse statistique des deux valeurs obtenues a alors été réalisée par un **test t pour valeurs non appariées** (seuil $p < 0,05$).

L'analyse des facteurs catégoriels a été réalisée sur les tables de contingence en appliquant un **test exact de Fischer** qui permet de s'affranchir des différences d'effectifs et de donner un seuil de significativité pour chaque critère (seuil $p < 0,05$).

V. Résultats

A. Cancers du col de l'utérus

1. Caractéristique des patientes incluses

Sur les quatre services de médecine nucléaire, 110 dossiers de patientes prises en charge pour un cancer du col de l'utérus ont pu être analysés.

L'âge moyen des patientes au moment de l'examen est de 42 ans avec une médiane à 39 ans. Les cancers concernés sont majoritairement de stade 1A1 et 1B1. 62,7 % sont des carcinomes épidermoïdes et 25,5 % des adénocarcinomes. Les autres cancers sont adénosquameux ou mucineux (n=3) à cellules claires, séreux ou papillaires séreux (n=1), les autres cancers n'étant pas caractérisés histologiquement.

2. Taux de détection globaux

a) Détection préopératoire

Le taux de détection préopératoire dans les cancers du col de l'utérus a été de 93,6 %, la détection bilatérale du GS concernant 67,3 % des patientes (Table 10). Parmi les 110 examens analysés, 36, soit 32,7 % ont été insuffisamment informatifs, omettant la détection du GS dans un ou deux hémibassins. Enfin, aucun GS n'a été détecté chez 7 patientes.

En analysant ces résultats par hémibassin, on peut recenser 43 aires ganglionnaires parmi les 220 analysées sans aucune détection de GS, ne permettant pas au compte rendu de médecine nucléaire d'être informatif pour le chirurgien.

Table 10 - Résultats de la détection préopératoire dans les cancers du col de l'utérus

Détection préopératoire en médecine nucléaire				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	110		220	
Nombre de ganglions fixant	360			
Examens détectant au moins un ganglion	103	93,6 %	177	80,5 %
Examens à détection bilatérale	74	67,3 %		
Examens ne détectant rien	7	6,4 %	43	19,5 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	36	32,7 %		

b) Détection peropératoire

Le taux de détection peropératoire du GS dans les cancers du col de l'utérus a été de 94,7 %, la détection bilatérale du GS concernant 78,9 % des patientes (Table 11). Parmi les 95 examens analysés, 20, soit 21,1 % ont été insuffisamment informatifs. Enfin, 5 examens n'ont permis de détecter aucun GS.

En analysant ces résultats par hémibassin, on peut recenser 25 aires ganglionnaires parmi les 190 analysées sans aucune détection de GS entraînant la réalisation d'un curage ganglionnaire complet potentiellement non nécessaire dans 13,2 % des hémibassins.

Table 11 - Résultats de la détection peropératoire dans les cancers du col de l'utérus

Détection peropératoire				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	95		190	
Nombre de ganglions fixant	276			
Examens détectant au moins un ganglion	90	94,7 %	165	86,8 %
Examens à détection bilatérale	75	78,9 %		
Examens ne détectant rien	5	5,3 %	25	13,2 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	20	21,1 %		

3. Sensibilité et valeur prédictive négative

La sensibilité et la valeur prédictive négative calculées de manière globale ont été de 100 % sur les résultats globaux peropératoires.

Ces valeurs ne prennent pas en compte d'éventuelles récurrences ganglionnaires diagnostiquées lors du suivi ultérieur des patientes, celles-ci n'ayant pas été analysées. Cependant, la majorité des patientes a eu un curage ganglionnaire complémentaire dont les ganglions étaient analysés en anatomopathologie. Si un N+ avait été trouvé, il aurait été consigné.

4. Influence du choix du MRP

Le choix du Nanocis® plutôt que le Nanocoll® lors de l'injection du MRP n'a pas permis un meilleur taux de détection préopératoire du GS. En revanche, il a permis une meilleure détection bilatérale (71,0 %, n=66 contre 47,1 %, n=8) lors de la détection préopératoire, sans que ce résultat soit statistiquement significatif (Table 12).

Table 12 - Influence du MRP sur le taux de détection et la détection bilatérale préopératoire

	Critère de réussite			
	Unilatéral (NS, p=1)		Bilatéral (NS, p=0,089)	
	%	n	%	n
Nanocis® (n=93)	93,5 %	87	71,0 %	66
Nanocoll® (n=17)	94,1 %	16	47,1 %	8

Le choix du Nanocis® plutôt que du Nanocoll® lors de l'injection du MRP a permis un meilleur taux de détection (94,9 %, n=75 contre 81,3 %, n=13, résultat non significatif) et une meilleure détection bilatérale (77,2 %, n=61 contre 50,0 %, n=8 ; p=0,0346) lors de la détection isotopique peropératoire par sonde gamma (Table 13).

Table 13 - Influence du MRP sur le taux de détection et la détection peropératoire par sonde gamma

	Critère de réussite			
	Unilatéral (NS, p=0,090)		Bilatéral (S, p=0,035)	
	%	n	%	n
Nanocis® (n=79)	94,9 %	75	77,2 %	61
Nanocoll® (n=16)	81,3 %	13	50,0 %	8

5. Influence de la conisation

La réalisation préalable d'une conisation lors de la démarche diagnostique du cancer du col de l'utérus n'a pas influencé le résultat de la détection peropératoire du GS (Table 14).

Table 14 - Influence d'une conisation préalable sur le taux de détection et la détection bilatérale peropératoire

	Critère de réussite			
	Unilatéral (NS, p=0,599)		Bilatéral (NS, p=1)	
	%	n	%	n
Oui (n=44)	97,7 %	43	79,5 %	35
Non (n=39)	94,9 %	37	82,1 %	32

6. Influence du délai entre l'injection du MRP et la chirurgie

Bien que le résultat ne soit pas significatif, le taux de détection du GS a été meilleur dans les protocoles longs en deux jours. Ce résultat est significatif lorsqu'il s'agit de la détection bilatérale (87,8 %, n=43 dans les protocoles longs, contre 65,4 %, n=17 dans les protocoles courts ; p=0,033) (Table 15).

Table 15 - Influence du délai entre l'injection du MRP et la chirurgie sur la détection peropératoire du GS

	Critère de réussite			
	Unilatéral (NS, p=0,117)		Bilatéral (S, p=0,033)	
	%	n	%	n
Protocole court (n=26)	88,5 %	23	65,4 %	17
Protocole long (n=49)	98,0 %	48	87,8 %	43

7. Activité et volume injectés

L'activité et le volume injectés ne semblent pas exercer d'influence sur le résultat de la détection du GS dans les cancers du col de l'utérus, que ce soit le taux de détection, la détection bilatérale ou le taux de détection par hémibassin.

8. Modalité d'imagerie

Les taux de détection préopératoire en scintigraphie planaire seule et en scintigraphie TEMP/TDM seule sont consignés dans les Tables 15 et 16. De meilleurs résultats sont obtenus en TEMP/TDM, cependant l'analyse statistique montre que cette différence n'est pas significative.

Table 15 - Détection préopératoire en scintigraphie planaire seule

Détection préopératoire en scintigraphie planaire seule				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	94		188	
Nombre de ganglions fixant	299			
Examens détectant au moins un ganglion	84	89,4 %	144	76,6 %
Examens à détection bilatérale	60	63,8 %		
Examens ne détectant rien	10	10,6 %	44	23,4 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	34	36,2 %		

Table 16 - Détection préopératoire en scintigraphie TEMP/TDM seule

Détection préopératoire en scintigraphie TEMP/TDM seule				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	58		116	
Nombre de ganglions fixant	213			
Examens détectant au moins un ganglion	56	96,6 %	95	81,9 %
Examens à détection bilatérale	39	67,2 %		
Examens ne détectant rien	2	3,4 %	21	18,1 %
Examens insuffisants (n = 0 ou 1)	19	32,8 %		

9. Modalité de détection peropératoire

Les taux de détection peropératoire en scintigraphie planaire seule et en scintigraphie TEMP/TDM seule sont consignés dans les Tables et 18.

Des résultats supérieurs sont obtenus à l'aide du radiotraceur, cependant l'analyse statistique montre que cette différence n'est pas significative.

Table 17 - Détection peropératoire du GS avec le colorant seul

Détection peropératoire avec le bleu seul				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	95		190	
Nombre de ganglions fixant	219			
Examens détectant au moins un ganglion	84	88,4 %	143	75,3 %
Examens à détection bilatérale	59	62,1 %		
Examens ne détectant rien	11	11,6 %	47	24,7 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	36	37,9 %		

Le taux de détection peropératoire par hémibassin est significativement plus élevé avec la méthode combinée (Table 11) par rapport à la détection colorimétrique seule (détection colorimétrique par hémibassin de 75,3 %, n=143 vs détection bimodale par hémibassin 86,8 %, n=165 ; p=0,006).

Table 18 - Détection peropératoire du GS avec le radiotraceur seul

Détection peropératoire avec le ^{99m} Tc seul				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	95		190	
Nombre de ganglions fixant	248			
Examens détectant au moins un ganglion	88	92,6 %	157	82,6 %
Examens à détection bilatérale	69	72,6 %		
Examens ne détectant rien	7	7,4 %	33	17,4 %
Examens insuffisants (n = 0 ou 1)	26	27,4 %		

10. Détections préopératoire et peropératoire

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les taux de détection en TEMP/TDM (96,6 %, Table 16) et ceux de la scintigraphie planaire (89,4 %, Table 15). Les performances en TEMP/TDM ne sont pas différentes statistiquement de celles observées en peropératoire (94,7 %, Table 11). En revanche, nous avons pu observer une meilleure performance de la technique peropératoire par rapport à la scintigraphie planaire en ce qui concerne la détection bilatérale et par hémibassin.

B. Cancers de l'endomètre

1. Caractéristiques des patientes

Les dossiers de 49 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre ont pu être analysés. Les patientes étaient âgées en moyenne de 65 ans au moment de l'examen ; l'âge médian est également de 65 ans. Parmi les 49 patientes concernées, les grades 1, 2 et 3 étaient retrouvés respectivement pour 12,2 %, 46,9 % et 20,4 % des patientes ; celui-ci n'étant pas renseigné pour les 20,4 % manquants. Plus de 80 % des cancers concernés étaient des adénocarcinomes, 8,2 % des carcinomes papillaires séreux, les autres types histologiques n'étant représentés que par une patiente.

2. Taux de détection globaux

a) Préopératoire

Le taux de détection préopératoire dans les cancers de l'endomètre a été de 87,8 %, la détection bilatérale du GS concernant 42,9 % des patientes. Parmi les 49 examens analysés, 28, soit 57,1 % ont été insuffisamment informatifs, omettant la détection du GS dans un ou deux hémibassins. Enfin, 6 examens n'ont détecté aucun GS.

En analysant ces résultats par hémibassin, on peut recenser 34 aires ganglionnaires parmi les 98 analysées sans aucune détection de GS, ne permettant pas au compte rendu de médecine nucléaire d'être informatif pour le chirurgien (Table 19).

Table 19 - Détection préopératoire du GS dans les cancers de l'endomètre

Détection préopératoire en médecine nucléaire				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	49		98	
Nombre de ganglions fixant	106			
Examens détectant au moins un ganglion	43	87,8 %	64	65,3 %
Examens à détection bilatérale	21	42,9 %		
Examens ne détectant rien	6	12,2 %	34	34,7 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	28	57,1 %		

b) Peropératoire

Le taux de détection peropératoire du GS dans les cancers de l'endomètre a été de 95,3 %, la détection bilatérale du GS concernant 58,1 % des patientes. Parmi les 43 examens analysés, 18, soit 41,9 % ont été insuffisamment informatifs, omettant la détection du GS dans un ou deux hémibassins. Enfin, aucun GS n'a été retrouvé chez deux patientes (Table 20).

En analysant ces résultats par hémibassin, on peut recenser 20 aires ganglionnaires parmi les 86 analysées sans aucune détection de GS, entraînant la réalisation d'un curage ganglionnaire complet qui aurait pu être inutile dans 23,3 % des hémibassins.

Table 20 - Détection peropératoire du GS dans les cancers de l'endomètre

Détection peropératoire				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	43		86	
Nombre de ganglions fixant	104			
Examens détectant au moins un ganglion	41	95,3 %	66	76,7 %
Examens à détection bilatérale	25	58,1 %		
Examens ne détectant rien	2	4,7 %	20	23,3 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	18	41,9 %		

3. Sensibilité et valeur prédictive négative

La sensibilité et la valeur prédictive négative calculées de manière globale ont été de 100 % sur la détection peropératoire.

Ces valeurs ne prennent pas en compte d'éventuelles récurrences ganglionnaires diagnostiquées lors du suivi ultérieur des patientes, celles-ci n'ayant pas été analysées. Cependant, la majorité des patientes a eu un curage ganglionnaire complémentaire dont les ganglions étaient analysés en anatomopathologie. Si un N+ avait été trouvé, il aurait été consigné.

4. Influence du choix du MRP

Le choix du Nanocis® plutôt que le Nanocoll® lors de l'injection du MRP n'a pas influencé les taux de détection ou la détection bilatérale. Cependant, le nombre de patientes ayant eu une injection de Nanocoll® est très faible (3 sur 43) (Table 21).

Table 21 - Influence du MRP sur la détection peropératoire

	Critère de réussite			
	Unilatéral (NS, p=1)		Bilatéral (NS, p=1)	
	%	n	%	n
Nanocis (n = 40)	95,0%	38	57,5%	23
Nanocoll (n = 3)	100,0%	3	66,7%	2

Ces résultats sont équivalents concernant la détection préopératoire et la détection peropératoire isotopique.

5. Influence du délai entre injection du MRP et chirurgie

La réalisation de la technique du GS en deux jours plutôt qu'en une journée n'a pas influencé le taux de détection de manière statistiquement significative. Cependant, il est à noter une détection bilatérale supérieure dans les protocoles longs (68 %, n=17 vs 50 %, n=8) (Table 22).

Table 22 - Influence du délai entre injection et chirurgie sur la détection peropératoire

	Critère de réussite			
	Unilatéral (NS, p=0,532)		Bilatéral (NS, p=0,330)	
	%	n	%	n
Protocole court (n=16)	100,0 %	16	50,0 %	8
Protocole long (n=25)	92,0 %	23	68,0 %	17

6. Activité et volume injectés

L'activité et le volume injectés par seringue n'ont pas influencé significativement le taux de détection. Cependant, un seul examen dont on connaissait l'activité a échoué dans la détection unilatérale, ce qui rend le résultat difficilement interprétable d'un point de vue statistique.

7. Modalité d'imagerie

Les taux de détection préopératoire en scintigraphie planaire seule et en scintigraphie TEMP/TDM seule sont consignés dans les Tables 23 et 24.

Des résultats supérieurs sont obtenus à l'aide de la TEMP/TDM, cependant l'analyse statistique montre que cette différence n'est pas significative.

Table 23 - Détection préopératoire en scintigraphie planaire seule

Détection préopératoire en scintigraphie planaire seule				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	29		58	
Nombre de ganglions fixant	47			
Examens détectant au moins un ganglion	23	79,3 %	31	53,4 %
Examens à détection bilatérale	8	27,6 %		
Examens ne détectant rien	6	20,7 %	27	46,6 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	21	72,4 %		

Table 24 - Détection préopératoire en scintigraphie TEMP/TDM seule

Détection préopératoire en scintigraphie TEMP/TDM seule				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	44		88	
Nombre de ganglions fixant	98			
Examens détectant au moins un ganglion	37	84,1 %	56	63,6 %
Examens à détection bilatérale	19	43,2 %		
Examens ne détectant rien	7	15,9 %	32	36,4 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	25	56,8 %		

8. Modalité de détection peropératoire

Les taux de détection peropératoire grâce à la détection colorimétrique seule et isotopique seule sont consignés dans les Tables 25 et 26.

Des résultats supérieurs sont obtenus à l'aide du radiotraceur, cependant l'analyse statistique montre que cette différence n'est pas significative. Ces taux de détection ne sont pas significativement différents de ceux obtenus grâce à la méthode combinée peropératoire (Table 20).

Table 25 - Détection peropératoire du GS avec le colorant seul

Détection peropératoire avec le bleu seul				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	43		86	
Nombre de ganglions fixant	82			
Examens détectant au moins un ganglion	36	83,7 %	56	65,1 %
Examens à détection bilatérale	20	46,5 %		
Examens ne détectant rien	7	16,3 %	30	34,9 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	23	53,5 %		

Table 26 - Détection peropératoire du GS avec le radioisotope seul

Détection peropératoire avec le ^{99m} Tc seul				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	43		86	
Nombre de ganglions fixant	87			
Examens détectant au moins un ganglion	38	88,4 %	58	67,4 %
Examens à détection bilatérale	20	46,5 %		
Examens ne détectant rien	5	11,6 %	28	32,6 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	23	53,5 %		

9. Détections préopératoire et peropératoire

Dans les cancers de l'endomètre, malgré les meilleurs taux de détection observés en TEMP/TDM seule (84,1 %, Table 24) et ceux de la scintigraphie planaire seule (79,3 %, Table 23), aucune différence significative n'a pu être mise en évidence. Les taux de détection (bilatérale, 58,1 % et par hémibassin, 76,7 %, Table 20) en méthode combinée peropératoire sont significativement plus élevés que ceux observés à la scintigraphie planaire (respectivement 27,6 % et 53,4 %, Table 23). Ces taux de détection en peropératoire n'ont pas montré de différence significative avec ceux observés en TEMP/TDM.

C. Cancers de la vulve

1. Caractéristiques des patientes

L'âge moyen des patientes au moment de l'examen était de 63 ans et la médiane de 67 ans. Les dossiers de 27 patientes ont pu être analysés. Les cancers concernés étaient majoritairement des carcinomes épidermoïdes (20/27). Les stades au diagnostic étant mal renseignés, l'analyse de leur répartition n'a pas pu être réalisée.

2. Taux de détection globaux

a) Préopératoire

Le taux de détection préopératoire du GS dans les cancers de la vulve a été de 84,6 %, la détection bilatérale du GS concernant 38,5 % des patientes (Table 27). Parmi les 26 examens analysés, 16, soit 61,5 % ont été insuffisamment informatifs, omettant la détection du GS dans un ou deux hémibassins. Enfin, 4 examens n'ont détecté aucun GS. Ces résultats sont à analyser avec prudence, car la détection du GS n'a parfois été réalisée que dans un des deux côtés du bassin, lorsque les lésions primaires sont bien latéralisées. Cependant, cet élément clinique majeur n'étant pas renseigné dans les dossiers médicaux, nous n'avons pas pu en tenir compte dans cette analyse.

En analysant ces résultats par hémibassin, on peut recenser 20 aires ganglionnaires parmi les 52 analysées sans aucune détection de GS ne permettant pas au compte rendu de médecine nucléaire d'être informatif pour le chirurgien.

Table 27 - Détection préopératoire dans les cancers de la vulve

Détection préopératoire en médecine nucléaire				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	26		52	
Nombre de ganglions fixant	62			
Examens détectant au moins un ganglion	22	84,6 %	32	61,5 %
Examens à détection bilatérale	10	38,5 %		
Examens ne détectant rien	4	15,4 %	20	38,5 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	16	61,5 %		

b) Peropératoire

Le taux de détection peropératoire dans les cancers de l'endomètre a été de 96,2 %, la détection bilatérale du GS concernant 26,9 % des patientes (Table 28). Parmi les 26 examens analysés, 19, soit 73,1 % ont été insuffisamment informatifs, omettant la détection du GS dans un ou deux hémibassins. Enfin, un examen n'a détecté aucun GS.

En analysant ces résultats par hémibassin, on peut recenser 20 aires ganglionnaires parmi les 52 analysées sans aucune détection de GS, entraînant la réalisation d'un curage ganglionnaire complet qui aurait dû être inutile dans 38,5 % des hémibassins.

Table 28 - Détection peropératoire dans les cancers de la vulve

Détection peropératoire				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	26		52	
Nombre de ganglions fixant	58			
Examens détectant au moins un ganglion	25	96,2 %	32	61,5 %
Examens à détection bilatérale	7	26,9 %		
Examens ne détectant rien	1	3,8 %	20	38,5 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	19	73,1 %		

3. Sensibilité et valeur prédictive négative

La sensibilité et la valeur prédictive négative calculées de manière globale ont été respectivement de 86,7 % et de 98,1 %.

Ces valeurs ne prennent pas en compte d'éventuelles récurrences ganglionnaires diagnostiquées lors du suivi ultérieur des patientes, celles-ci n'ayant pas été analysées. Cependant, la majorité des patientes a eu un curage ganglionnaire complémentaire dont les ganglions étaient analysés en anatomopathologie. Dans un des examens, deux N+ ont été trouvés.

4. Influence du choix du MRP

Le choix du Nanocis® plutôt que le Nanocoll® lors de l'injection du MRP n'a pas influencé les taux de détection ou la détection bilatérale en peropératoire (Table 29).

Table 29 - Influence du MRP sur la détection peropératoire du GS

	Critère de réussite			
	Unilatéral (NS, p=1)		Bilatéral (NS, p=1)	
	%	n	%	n
Nanocis® (n=19)	94,7 %	18	26,3 %	5
Nanocoll® (n=6)	100,0 %	6	33,3 %	2

5. Influence du délai entre injection du MRP et chirurgie

Toutes les patientes ont eu l'examen sur une durée de deux jours ; aucune analyse statistique de l'influence du délai entre l'injection et la chirurgie n'a donc été possible.

6. Activité et volume injectés

L'activité et le volume injectés par seringue n'ont pas influencé significativement le taux de détection.

7. Modalité d'imagerie

Les taux de détection préopératoire en scintigraphie planaire seule et en scintigraphie TEMP/TDM seule sont consignés dans les Tables 30 et 31.

Des résultats supérieurs sont obtenus à l'aide de la TEMP/TDM, cependant l'analyse statistique montre que cette différence n'est pas significative.

Table 30 - Détection préopératoire du GS en scintigraphie planaire seule

Détection préopératoire en scintigraphie planaire seule				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	12		24	
Nombre de ganglions fixant	18			
Examens détectant au moins un ganglion	9	75,0 %	14	58,3 %
Examens à détection bilatérale	5	41,7 %		
Examens ne détectant rien	3	25,0 %	10	41,7 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	7	58,3 %		

Table 31 - Détection préopératoire du GS en scintigraphie TEMP/TDM seule

Détection préopératoire en scintigraphie TEMP/TDM seule				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	26		52	
Nombre de ganglions fixant	62			
Examens détectant au moins un ganglion	22	84,6 %	32	61,5 %
Examens à détection bilatérale	10	38,5 %		
Examens ne détectant rien	4	15,4 %	20	38,5 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	16	61,5 %		

8. Modalités de détection peropératoire

Les taux de détection peropératoire par détection colorimétrique seule ou isotopique seule sont consignés dans les Tables 32 et 33.

Des résultats supérieurs sont obtenus à l'aide du radiotraceur, cependant l'analyse statistique montre que cette différence n'est pas significative. Ces taux de détection ne sont pas significativement différents de ceux obtenus grâce à la méthode combinée peropératoire (Table 28).

Table 32 - Détection peropératoire avec le colorant seul

Détection peropératoire avec le bleu seul				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	24		48	
Nombre de ganglions fixant	36			
Examens détectant au moins un ganglion	18	75,0 %	21	43,8 %
Examens à détection bilatérale	3	12,5 %		
Examens ne détectant rien	6	25,0 %	27	56,3 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	21	87,5 %		

Table 33 - Détection peropératoire avec le radioisotope seul

Détection peropératoire avec le ^{99m} Tc seul				
	par patiente		par hémibassin	
	n	proportion	n	proportion
Nombre d'examens analysés	26		52	
Nombre de ganglions fixant	54			
Examens détectant au moins un ganglion	20	76,9 %	26	50,0 %
Examens à détection bilatérale	6	23,1 %		
Examens ne détectant rien	6	23,1 %	26	50,0 %
Examens insuffisants (n=0 ou 1)	20	76,9 %		

9. Détections préopératoire et peropératoire

La comparaison des taux de détection obtenus en préopératoire et en peropératoire permet d'évaluer l'impact de la combinaison des différentes modalités de détection du GS.

Il s'avère que la détection peropératoire est supérieure à la détection préopératoire, sans que le résultat soit statistiquement significatif.

D. Résultats communs

L'opérateur de l'injection et la technique d'injection étaient peu ou mal tracés dans les comptes rendus de médecine nucléaire, quelque soient le service de médecine nucléaire ou la pathologie concernée. Ce facteur n'a donc pas pu faire l'objet d'une analyse correcte.

VI. Discussion

La mise à disposition de recommandations pratiques pour la réalisation de la technique du GS est un travail délicat qui requiert l'articulation de trois spécialités médicales dont les actions doivent se coordonner. C'est probablement une des raisons pour lesquelles nous constatons une absence de recommandations dans la technique du GS dans les cancers gynécologiques. Les divers documents disponibles, comme les recommandations de l'EANM en médecine nucléaire ou les recommandations de l'ESGO en gynécologie oncologique, s'intéressent chacun à une seule dimension de cet examen.

Les éléments encore à clarifier dans les cancers gynécologiques concernent les variations dans les taux de détection, ce qui demandera une uniformisation des pratiques. Celle-ci est maintenant toute proche dans les cancers de la vulve et dans les cancers du col de l'utérus. En revanche, les hésitations concernant le site d'injection sont encore à éclaircir dans les cancers de l'endomètre.

Le nombre de procédures à réaliser avant la validation de la technique par un établissement n'est pas encore clair non plus dans la littérature ; certains auteurs évoquent le nombre de 30 (115) quand d'autres fixent un nombre de faux-négatif maximum de 5 %.

Parmi les points faibles de notre travail, nous pouvons noter que l'analyse rétrospective ne nous a pas permis de contrôler les paramètres désirés. Cela entraîne de nombreux biais potentiels, principalement dus au fait que chacun des groupes de patientes n'est pas uniforme et que plusieurs critères peuvent varier à l'intérieur de chaque groupe. De plus, le travail en rétrospectif ne permet pas de s'assurer qu'une double lecture a bien été réalisée en médecine nucléaire et en anatomopathologie.

Nous avons cependant pu observer des résultats significatifs qui devront être confirmés par des études prospectives.

1. Taux de détection globaux

Les taux de détection obtenus sont similaires à ceux obtenus dans la littérature pour les cancers du col de l'utérus et de l'endomètre, autour de 95 % (116).

Les mauvais résultats obtenus dans notre étude concernant les taux de détections dans les cancers vulvaires sont à remettre en perspective au vu de l'absence de données quant à la localisation de la lésion primaire. Les mauvais taux de détection décrits ici pourraient s'avérer en réalité meilleurs si le côté de la lésion primaire était renseigné et son éloignement par rapport à l'axe du pelvis. Cela n'est le cas chez aucune des patientes et nous ne pouvons donc pas tirer de conclusions de ces taux de détection relativement plus mauvais que dans les données actuelles de la littérature.

2. Sensibilité et valeur prédictive négative

Les sensibilités et les valeurs prédictives négatives obtenues ici sont bonnes, avec 100 % dans les cancers du col de l'utérus et de l'endomètre (116).

Les valeurs obtenues dans les cancers de la vulve, inférieures aux valeurs attendues d'après les données de la littérature, sont dues à la présence de deux ganglions métastatiques non détectés lors de la recherche du GS chez une seule patiente, ce qui, au vu du faible nombre de patientes inclus dans l'étude, impacte beaucoup les résultats (109).

Notre analyse rétrospective ne nous permet pas de faire un suivi des récurrences métastatiques des cancers des patientes suivies. Le nombre de ganglions faussement positifs ne peut donc pas être analysé de la même manière que ceux obtenus après la réalisation de la recherche et du prélèvement du GS sans curage ganglionnaire dans des études avec un long suivi. Cependant, la plupart des patientes dont les résultats ont été analysés ici ont également eu un curage ganglionnaire complémentaire qui aurait pu permettre la découverte de N+. Cela n'a pas été le cas, ce qui semble indiquer une bonne sensibilité et une bonne valeur prédictive négative des techniques appliquées dans nos établissements.

3. Influence du choix du MRP

Le changement du médicament radiopharmaceutique utilisé n'est pas connu pour avoir une influence sur le déroulement de la détection. Le seul élément attendu est un temps de migration et de rétention dans les ganglions lymphatiques plus important au fur et à mesure que la taille des particules de colloïdes augmente (116).

Dans cette perspective, notre analyse qui retrouve de meilleurs taux de détection peropératoire à la sonde gamma du GS avec le Nanocis® dans les cancers du col de l'utérus exprime un résultat intéressant.

La taille des particules de colloïdes de chacun des MRP utilisés au cours de notre étude est en effet différente ; avec moins de 80 nm pour la plupart des particules de Nanocoll® et une moyenne de 100 nm pour le Nanocis®. On pourrait donc supposer que la taille supérieure des particules trouvées dans le Nanocis® permet une meilleure séquestration dans les ganglions lymphatiques ou une séquestration de plus longue durée et par conséquent une meilleure détection peropératoire.

Ce résultat n'est en revanche pas retrouvé dans les cancers du col de l'endomètre ni de la vulve.

L'explication avancée pour expliquer ce résultat peut être mise en perspective avec une meilleure détection retrouvée dans les protocoles en deux jours, cela corroborant l'hypothèse selon laquelle la migration des colloïdes est ralentie et plus persistante avec l'augmentation de la taille des colloïdes.

Ces résultats obtenus rétrospectivement devront être confirmés par une étude réalisée de manière randomisée et en double aveugle pour le médecin nucléaire qui analysera les images et le chirurgien.

4. Opérateur et technique d'injection

Nous n'avons pas pu obtenir de données correctes concernant l'opérateur et la technique d'injection employée en médecine nucléaire. Les différences de pratiques entre médecins nucléaires et gynécologues n'ont donc pas pu être analysées.

5. Influence du délai entre injection du MRP et chirurgie

La détection peropératoire bilatérale du GS a été significativement supérieure lors de la réalisation des protocoles longs de recherche de GS dans les cancers du col de l'utérus. En outre, le taux de détection est également meilleur dans ces cancers sans cependant que le résultat soit significatif. Une meilleure détection bilatérale a également été retrouvée dans les cancers de l'endomètre pour les protocoles longs, sans que ce résultat soit significatif.

Ce paramètre n'a, à notre connaissance, jamais été étudié dans les cancers gynécologiques, mais une étude avait réalisé ce travail dans les cancers du sein. Les résultats alors décrits ne faisaient pas état d'une différence de détection entre les protocoles courts et les protocoles longs (117). Ces résultats pourraient être expliqués par un temps supérieur laissé au MRP pour migrer du point d'injection dans le réseau lymphatique ou artériel, permettant un différentiel de concentration plus grand entre le point d'injection et les aires ganglionnaires. Un autre avantage de ce délai plus grand est de permettre l'acquisition d'images scintigraphiques elles aussi retardées et de la même manière, cela pourrait permettre une meilleure discrimination entre l'activité trouvée au point d'injection et celle retrouvée dans les GS, rendant de ce fait la détection plus aisée.

Nos résultats retrouvant également de meilleurs niveaux de détection grâce au Nanocis® dont les particules sont de plus grande taille s'orientent également dans cette direction.

Cependant, ces explications nécessitent d'être confirmées par des essais prospectifs.

6. Activité et volume injectés

L'activité ou le volume injectés ne semblent pas influencer le résultat de la détection pré ou peropératoire du GS. Ces résultats étaient attendus (116).

Ils pourraient permettre de diminuer encore plus les activités injectées lors de la recherche du GS de manière à diminuer davantage l'impact dosimétrique de cette technique pour la patiente, mais aussi pour les professionnels de santé impliqués dans sa réalisation de manière à respecter les recommandations d'optimisation de l'exposition aux rayonnements ionisants. Cependant, les données de dosimétrie actuelle montrent déjà des niveaux d'exposition très faibles pour cet examen, largement en deçà des limites d'exposition annuelles pour chacun des professionnels impliqués de la médecine nucléaire à l'anatomopathologiste.

7. Modalité d'imagerie

Une équipe a mis en évidence chez 62 patientes consécutives atteintes de cancers du col utérin une détection peropératoire plus rapide lors de la réalisation d'un TEMP/TDM pendant la lymphoscintigraphie. La plus grande précision dans les localisations indiquées dans le compte rendu de médecine nucléaire a ainsi permis de passer d'un temps moyen de 75 min pour le prélèvement de tous les GS en cas de lymphoscintigraphie planaire à 50 min (92).

Le bénéfice de la pratique d'une TEMP/TDM n'est donc pas définitivement démontré, mais il semblerait améliorer la précision dans la localisation des ganglions détectés et permettre un gain de temps dans la détection du ganglion sentinelle dans le champ opératoire.

Malgré l'absence de résultats significatifs dans les comparaisons directes de la scintigraphie planaire et de la TEMP/TDM, une nette tendance s'affirme en faveur de la réalisation de l'imagerie hybride.

L'apport de la TEMP/TDM dans la détection du GS est important à au moins deux niveaux : il permet davantage de précision dans la localisation des GS décrits dans les comptes rendus de médecine nucléaire ; cette précision plus grande facilite la détection ultérieure dans le champ opératoire par le chirurgien à l'aide de la sonde gamma. Cette plus grande facilité de détection a d'ailleurs été démontrée par l'équipe de Hoogendam (92) qui a décrit une diminution d'un tiers du temps nécessaire à l'extraction des GS après réalisation d'une TEMP/TDM par rapport à une scintigraphie planaire simple.

8. Modalité de détection peropératoire

Bien que les résultats ne soient pas significatifs, notre étude montre également une tendance vers une meilleure détection, par ordre croissant, de la détection colorimétrique à la détection isotopique et à la méthode combinée. Ces résultats démontrent l'importance de la réalisation de la technique complète permettant la détection du GS.

L'apport des deux méthodes de détection est important, chacune des deux modalités prises séparément pouvant échouer pour diverses raisons, comme le reflux du soluté injecté qui peut arriver si l'injection est faite rapidement ou le passage veineux/artériel du traceur, empêchant sa migration dans le réseau lymphatique.

Ces résultats sont comparables à ceux décrits habituellement par les équipes de chirurgie gynécologique, qui notent tous une amélioration des résultats de détection peropératoire lors de l'injection des traceurs isotopique et coloré. Ainsi, les taux de détection rapportés sont de 44 à 92 % par le bleu seul et en moyenne de 83 % par méthode combinée dans le cancer de l'endomètre. Dans les cancers de la vulve, la détection grâce au bleu seul était inférieure à 90 %, alors qu'elle atteint 95 à 100 % en technique combinée (116).

9. Détections préopératoire et peropératoire

La détection globale peropératoire est sensiblement, mais non significativement plus précise que la détection préopératoire.

Dans notre étude, l'apport de la TEMP/TDM semble montrer un intérêt dans les cancers du col de l'utérus et de l'endomètre. En effet, la détection bilatérale et le taux de détection par hémibassin sont significativement supérieurs en peropératoire par rapport à la scintigraphie planaire. En revanche, l'apport de la TEMP/TDM permet d'atteindre les mêmes performances que la méthode peropératoire.

Ces résultats doivent être confirmés par des études complémentaires.

VII. Conclusions

La technique de recherche et d'analyse du ganglion sentinelle repose sur un examen diagnostique préopératoire en médecine nucléaire suivi d'une détection peropératoire colorimétrique et isotopique (à l'aide d'une sonde gamma), puis de sa caractérisation en anatomopathologie. Elle est indiquée dans la prise en charge des cancers du sein et du mélanome à certains stades, en remplacement des curages ganglionnaires radicaux. Cette technique n'est cependant pas encore validée dans les cancers gynécologiques (col de l'utérus, endomètre et vulve).

L'objectif de ce travail a été d'identifier et d'évaluer l'impact de différents facteurs sur les taux de détection préopératoire et peropératoire du GS dans les cancers gynécologiques.

Une analyse rétrospective des examens de recherche et de prélèvement du GS dans les cancers gynécologiques réalisés de 2005 à 2014 aux Hospices Civils de Lyon a été menée. Les facteurs évalués ont été l'impact du médicament radiopharmaceutique (choix du MRP, volume et activité préparés), la technique d'injection, la modalité d'imagerie (scintigraphie planaire ou TEMP/TDM) et le délai entre l'injection du MRP et la chirurgie (protocole court ou long). L'influence d'une conisation antérieure a en outre été évaluée.

Parmi les 223 dossiers extraits, 185 ont pu être analysés dont 110 cancers du col de l'utérus, 49 cancers de l'endomètre et 26 cancers de la vulve.

Le volume et l'activité du MRP n'ont influencé aucun des résultats de la technique dans les cancers gynécologiques étudiés.

Les paramètres liés à la technique d'injection n'ont pas pu être étudiés, faute de données reportées de manière fiable dans les dossiers.

Les taux de détection préopératoire du GS ont été respectivement de 93,6 %, 87,8 % et 84,6 % dans les cancers du col, de l'endomètre et de la vulve ; en peropératoire, ils ont été respectivement de 94,7 %, 95,3 % et 96,2 %.

Aucun résultat significatif concernant les cancers de la vulve n'a pu être mis en évidence au vu du nombre limité de patientes.

Dans les cancers du col de l'utérus, il apparaît que le choix du MRP pourrait avoir un impact sur le taux de détection peropératoire ($p < 0,05$ pour le taux de détection et la détection bilatérale). Le délai entre l'injection et la chirurgie semble être un autre facteur à prendre en compte puisqu'une meilleure détection peropératoire bilatérale a été observée pour les protocoles longs ($p = 0,033$).

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative entre les taux de détection en TEMP/TDM par rapport à ceux de la scintigraphie planaire. Les performances en TEMP/TDM ne sont pas différentes statistiquement de celles observées en peropératoire. En revanche, nous avons pu observer une meilleure performance de la technique peropératoire par rapport à la scintigraphie planaire en ce qui concerne la détection bilatérale et par hémibassin.

Dans les cancers de l'endomètre, malgré les meilleurs taux de détection observés en TEMP/TDM par rapport à la scintigraphie planaire, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence. Les taux de détection (bilatérale et par hémibassin) en peropératoire sont significativement plus élevés que ceux observés à la scintigraphie planaire. Ces taux de détection en peropératoire n'ont pas montré de différence significative avec ceux observés en TEMP/TDM.

Même si l'intérêt de la TEMP/TDM par rapport à la scintigraphie planaire seule n'est pas démontré dans cette étude, l'imagerie hybride fournit des performances similaires à celle de la technique peropératoire pour la détection du GS.

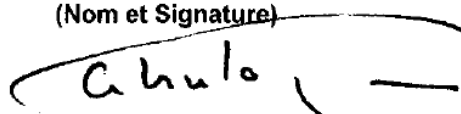
Ces résultats pourraient démontrer indirectement une amélioration de la valeur diagnostique de la technique, notamment pour la détection bilatérale du GS, grâce à la TEMP/TDM.

En peropératoire, même si ces résultats ne sont pas significatifs, on note une amélioration de la détection grâce à la méthode couplant évaluation colorimétrique et isotopique par rapport à ces deux méthodes prises isolément.

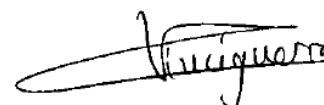
Ces résultats sont conformes aux données de la littérature quant à la faisabilité, la sensibilité et la performance respective des différentes modalités de détection du GS. Certains facteurs dont l'impact a rarement été évalué (choix du MRP, délai entre l'injection et la chirurgie) ont eu un effet significatif inattendu sur la réussite de l'examen dans le cancer du col de l'utérus. Cela confirme le besoin de référentiels méthodologiques permettant d'uniformiser les pratiques.

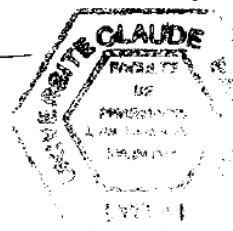
Des études prospectives avec un suivi clinique des patientes sur le long terme pourront étudier les avantages de cet examen sur la morbidité et la mortalité vis-à-vis du curage ganglionnaire radical. Elles seront nécessaires à son application en routine diagnostique et clinique.

Le Président du Jury,
(Nom et Signature)


A. Aulagnier
VU ET PERMIS D'IMPRIMER,
Lyon, le 18.10.14

Vu, la Directrice de l'ISPB, Faculté de Pharmacie de Lyon
Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,


Professeure C. VINCIGUERRA



VIII. Bibliographie

1. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin.* 2001; 51 (1): 15-36.
2. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189 (1): 12-9.
3. Berrington de González A, Green J. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2007; 120 (4): 885-91.
4. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98 (5): 303-15.
5. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006; 118 (6): 1481-95.
6. Grisar D, Covens A, Chapman B, Shaw P, Colgan T, Murphy J, et al. Does histology influence prognosis in patients with early-stage cervical carcinoma? *Cancer.* 2001; 92 (12): 2999-3004.
7. Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Fahey PJ, Farmer M, Garcia RL, et al. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2010; 8 (12): 1358-86.
8. Mitchell DG, Snyder B, Coakley F, Reinhold C, Thomas G, Amendola M, et al. Early invasive cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed tomography, and clinical examination, verified by pathologic results, in the ACRIN 6651/GOG 183 Intergroup Study. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (36): 5687-94.
9. Wagenaar HC, Trimbos JB, Postema S, Anastasopoulou A, van der Geest RJ, Reiber JH, et al. Tumor diameter and volume assessed by magnetic resonance imaging in the prediction of outcome for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2001; 82 (3): 474-82.
10. Patel CN, Nazir SA, Khan Z, Gleeson FV, Bradley KM. 18F-FDG PET/CT of cervical carcinoma. *Am J Roentgenol.* 2011; 196 (5): 1225-33.
11. Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F, Alcedo JC, Beslija S, Casanova L, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (13): 1678-85.
12. Lecuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Darai E, et al. Bilateral Negative Sentinel Nodes Accurately Predict Absence of Lymph Node Metastasis in Early Cervical Cancer: Results of the SENTICOL Study. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (13): 1686-91.
13. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61 (2): 69-90.

14. World Cancer Research Fund International. Worldwide cancer statistics. http://www.wcrf.org/cancer_statistics/world_cancer_statistics.php, consulté le 11 août 2014
15. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin.* 2001; 51 (1): 38-75.
16. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.
17. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, Howell A, Evans G, Sestak I, et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38 (4): 318-28.
18. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008; 371 (9612): 569-78.
19. Furberg A-S, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer.* 2003; 104 (6): 669-76.
20. Beiner ME, Finch A, Rosen B, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol.* 2007; 104 (1): 7-10.
21. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983; 15 (1): 10-7.
22. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control.* 2010; 21 (11): 1851-6.
23. 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 (8 Suppl): 2035-41.
24. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31 (5): 560-6.
25. Sala E, Rockall A, Kubik-Huch RA. Advances in magnetic resonance imaging of endometrial cancer. *Eur Radiol.* 2011; 21 (3): 468-73.
26. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 105 (2): 103-4.
27. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7e éd. Springer; 2010.
28. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2014; 125 (2): 97-8.
29. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007; 8 (9): 784-96.

30. Werner HMJ, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff AC, Amant F, et al. Revision of FIGO surgical staging in 2009 for endometrial cancer validates to improve risk stratification. *Gynecol Oncol.* 2012; 125 (1): 103-8.
31. Woelber L, Trillsch F, Kock L, Grimm D, Petersen C, Choschzick M, et al. Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage. *Ther Adv Med Oncol.* 2013; 5 (3): 183-92.
32. De Hullu JA, van der Avoort IAM, Oonk MHM, van der Zee AGJ. Management of vulvar cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32 (8): 825-31.
33. Bodelon C, Madeleine MM, Voigt LF, Weiss NS. Is the incidence of invasive vulvar cancer increasing in the United States? *Cancer Causes Control.* 2009; 20 (9): 1779-82.
34. Hemminki K, Li X, Vaittinen P. Time trends in the incidence of cervical and other genital squamous cell carcinomas and adenocarcinomas in Sweden, 1958-1996. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 101 (1): 64-9.
35. Collins CG, Lee FY, Roman-Lopez JJ. Invasive carcinoma of the vulva with lymph node metastasis. *Am J Obstet Gynecol.* 1971; 109 (3): 446-52.
36. Insinga RP, Liaw K-L, Johnson LG, Madeleine MM. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2008; 17 (7): 1611-22.
37. De Koning MNC, Quint WGV, Pirog EC. Prevalence of mucosal and cutaneous human papillomaviruses in different histologic subtypes of vulvar carcinoma. *Mod Pathol.* 2008; 21 (3): 334-44.
38. Hørding U, Junge J, Daugaard S, Lundvall F, Poulsen H, Bock JE. Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses: indications for two different etiologies. *Gynecol Oncol.* 1994; 52 (2): 241-6.
39. Iwasawa A, Nieminen P, Lehtinen M, Paavonen J. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the vulva by polymerase chain reaction. *Obstet Gynecol.* 1997; 89 (1): 81-4.
40. Sugiyama VE, Chan JK, Shin JY, Berek JS, Osann K, Kapp DS. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol.* 2007; 110 (2): 296-301.
41. Zacur H, Genadry R, Woodruff JD. The patient-at-risk for development of vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 1980; 9 (2): 199-208.
42. Basu S, Li G, Alavi A. PET and PET-CT imaging of gynecological malignancies: present role and future promise. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9 (1): 75-96.
43. Bipat S, Fransen GA, Spijkerboer AM, van der Velden J, Bossuyt PMM, Zwinderman AH, et al. Is there a role for magnetic resonance imaging in the evaluation of inguinal lymph node metastases in patients with vulva carcinoma? *Gynecol Oncol.* 2006; 103 (3): 1001-6.
44. De Hullu JA, Pruim J, Qué TH, Aalders JG, Boonstra H, Vaalburg W, et al. Noninvasive detection of inguinofemoral lymph node metastases in squamous cell cancer of the vulva by L-. *Int J Gynecol Cancer.* 1999; 9 (2): 141-6.
45. Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, Krans M, Pras E, Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulval carcinoma patients. *Gynecol Oncol.* 1995; 57 (3): 327-34.
46. Hacker NF, Nieberg RK, Berek JS, Leuchter RS, Lucas WE, Tamimi HK, et al. Superficially invasive vulvar cancer with nodal metastases. *Gynecol Oncol.* 1983; 15 (1): 65-77.

47. Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ Th, Kroon BB. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res.* 2001; 3 (2): 109-12.
48. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960; 13: 77-8.
49. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977; 39 (2): 456-66.
50. Kaplan WD, Davis MA, Rose CM. A comparison of two technetium-99m-labeled radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: concise communication. *J Nucl Med.* 1979; 20 (9): 933-7.
51. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992; 127 (4): 392-9.
52. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994; 220 (3): 391-8.
53. Alex JC, Krag DN. Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol.* 1993; 2 (3): 137-43.
54. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol.* 1993; 2 (5): 303-8.
55. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993; 2 (6): 335-9.
56. Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE, ALMANAC Trialists Group. The learning curve in sentinel node biopsy: the ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11 (3 Suppl): 211S-5S.
57. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2006; 7 (12): 983-90.
58. Loi n°93-5 du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament (J.O. 4 janvier 1993).
59. Décret n°95-566 du 6 mai 1995, (J.O. 7 mai 1995).
60. Brouwer OR, Buckle T, Vermeeren L, Klop WMC, Balm AJM, van der Poel HG, et al. Comparing the Hybrid Fluorescent-Radioactive Tracer Indocyanine Green-99mTc-Nanocolloid with 99mTc-Nanocolloid for Sentinel Node Identification: A Validation Study Using Lymphoscintigraphy and SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2012; 53 (7): 1034-40.
61. Van der Vorst JR, Hutteman M, Gaarenstroom KN, Peters AAW, Mieog JSD, Schaafsma BE, et al. Optimization of Near-Infrared Fluorescent Sentinel Lymph Node Mapping in Cervical Cancer Patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21 (8): 1472-8.
62. Crane LMA, Themelis G, Pleijhuis RG, Harlaar NJ, Sarantopoulos A, Arts HJG, et al. Intraoperative Multispectral Fluorescence Imaging for the Detection of the Sentinel Lymph Node in Cervical Cancer: A Novel Concept. *Mol Imaging Biol.* 2011; 13 (5): 1043-9.
63. Vermeeren L, van der Ploeg IMC, Olmos RAV, Meinhardt W, Klop WMC, Kroon BBR, et al. SPECT/CT for preoperative sentinel node localization. *J Surg Oncol.* 2009; 101: 184-90.
64. Bostick PJ, Giuliano AE. Vital dyes in sentinel node localization. *Semin Nucl Med.* 2000; 30 (1): 18-24.

65. Anonyme. Erratum. *J Nucl Med*. 2003; 44 (4): 649.
66. Mathéron HM, van den Berg NS, Brouwer OR, Kleinjan GH, van Driel WJ, Trum JW, et al. Multimodal surgical guidance towards the sentinel node in vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2013; 131 (3): 720-5.
67. Altgassen C, Paseka A, Urbanczyk H, Dimpfl T, Diedrich K, Dahmen G, et al. Dilution of dye improves parametrial SLN detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007; 105 (2): 329-34.
68. Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE, NEW START and ALMANAC study groups. Adverse reactions to patent blue V dye - The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol*. 2010; 36 (4): 399-403.
69. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM, et al. Surgical Complications Associated With Sentinel Lymph Node Biopsy: Results From a Prospective International Cooperative Group Trial. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13 (4): 491-500.
70. Raut CP, Daley MD, Hunt KK, Akins J, Ross MI, Singletary SE, et al. Anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast cancer lymphatic mapping in patients given preoperative prophylaxis. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (3): 567-8.
71. Cserni G. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol*. 2004; 57 (7): 695-701.
72. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa R. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed. European Commission, Directorate-General for Health and Consumer Protection, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
73. Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2000; 76 (1): 40-4.
74. Mathevet P. Évaluation ganglionnaire chirurgicale dans les cancers du col utérin. *Cancer/Radiothérapie*. 2009; 13 (6-7): 499-502.
75. Van der Zee AGJ, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (6): 884-9.
76. Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Magtibay PM, Gaffey TA, Cha SS, Jones MB, et al. Patterns of inguinal groin metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2007; 105 (3): 742-6.
77. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimpos JB, Agous I, Amant F, Peters A a. W, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13 (4): 522-7.
78. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98 (9): 599-609.
79. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJH, Mansel RE, Bogaerts J, et al. Sentinel Node Identification Rate and Nodal Involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17 (7): 1854-61.
80. Sevin BU, Nadji M, Averette HE, Hilsenbeck S, Smith D, Lampe B. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Cancer*. 1992; 70 (8): 2121-8.

81. Koh W-J, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Chan J, et al. Uterine neoplasms. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2014; 12 (2): 248-80.
82. Malur S, Krause N, Köhler C, Schneider A. Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Cervical Cancer. *Gynecol Oncol*. 2001; 80 (2): 254-7.
83. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007; 105 (2): 285-90.
84. 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*. 2011; 12 (5): 469-76.
85. Lécuru F, Bats A-S, Bensaid C, Hauser ND, Seror J, Nos C, et al. Ganglion sentinelle dans les cancers du col de faible stade. Données actuelles. Assurance qualité. Perspectives. *Bull Cancer*. 2014; 101 (4): 349-53.
86. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard T-L, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2008; 178 (7): 855-62.
87. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, Kohler C, Durst M, Schneider A. Multicenter Validation Study of the Sentinel Lymph Node Concept in Cervical Cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26 (18): 2943-51.
88. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Slama J, Zikán M, Zaal A, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis. *Gynecol Oncol*. 2012; 127 (3): 462-6.
89. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (3): 688-93.
90. Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lécuru F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39 (1): 81-6.
91. Bournaud C, Le Bail-Carval K, Scheiber C, de Charry C, Mathevet P, Moreau-Triby C. Apport de la TEMP/TDM pour la détection du ganglion sentinelle dans les cancers du col utérin et de l'endomètre. *Médecine Nucl*. 2013; 37 (9): 387-96.
92. Hoogendam JP, Hobbelen MGG, Veldhuis WB, Verheijen RHM, van Diest PJ, Zweemer RP. Preoperative sentinel node mapping with 99mTc-nanocolloid SPECT-CT significantly reduces the intraoperative sentinel node retrieval time in robot assisted laparoscopic cervical cancer surgery. *Gynecol Oncol*. 2013; 129 (2): 389-94.
93. Niikura H, Okamoto S, Otsuki T, Yoshinaga K, Utsunomiya H, Nagase S, et al. Prospective Study of Sentinel Lymph Node Biopsy Without Further Pelvic Lymphadenectomy in Patients With Sentinel Lymph Node–Negative Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22 (7): 1244-50.
94. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Zikán M, Zaal A, Sevcik L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012; 124 (3): 496-501.
95. 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.

96. Buda A, Elisei F, Arosio M, Dolci C, Signorelli M, Perego P, et al. Integration of hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography in the preoperative assessment of sentinel node in patients with cervical and endometrial cancer: our experience and literature review. *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22 (5): 830-5.
97. Odagiri T, Watari H, Kato T, Mitamura T, Hosaka M, Sudo S, et al. Distribution of lymph node metastasis sites in endometrial cancer undergoing systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy: a proposal of optimal lymphadenectomy for future clinical trials. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21 (8): 2755-61.
98. Watari H, Todo Y, Kang S, Odagiri T, Sakuragi N. Proposal of a concept and design of a randomized phase III trial investigating the survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014; 40 (2): 312-6.
99. Levinson KL, Escobar PF. Is Sentinel Lymph Node Dissection an Appropriate Standard of Care for Low-Stage Endometrial Cancers? A Review of the Literature. *Gynecol Obstet Invest*. 2013; 76 (3): 139-50.
100. Robova H, Charvat M, Strnad P, Hrehorcak M, Taborska K, Skapa P, et al. Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19 (3): 391-4.
101. Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2011; 122 (2): 251-4.
102. 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*. 2009; 373 (9658): 125-36.
103. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol*. 1984; 63 (6): 825-32.
104. Mahdi H, Kumar S, Al-Wahab Z, Ali-Fehmi R, Munkarah AR. Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine serous cancer. *Int J Obstet Gynaecol*. 2013; 120 (4): 384-91.
105. Iversen T, Aas M. Lymph drainage from the vulva. *Gynecol Oncol*. 1983; 16 (2): 179-89.
106. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M, et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *Br J Cancer*. 2000; 82 (2): 295-9.
107. Moore RG, DePasquale SE, Steinhoff MM, Gajewski W, Steller M, Noto R, et al. Sentinel node identification and the ability to detect metastatic tumor to inguinal lymph nodes in squamous cell cancer of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2003; 89 (3): 475-9.
108. Vidal-Sicart S, Puig-Tintoré LM, Lejárcegui JA, Paredes P, Ortega ML, Muñoz A, et al. Validation and application of the sentinel lymph node concept in malignant vulvar tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34 (3): 384-91.
109. Hassanzade M, Attaran M, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol*. 2013; 130 (1): 237-45.
110. Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2013; 131 (2): 467-79.

111. Robison K, Roque D, McCourt C, Stuckey A, DiSilvestro PA, Sung CJ, et al. Long-term follow-up of vulvar cancer patients evaluated with sentinel lymph node biopsy alone. *Gynecol Oncol*. 2014; 133 (3): 416-20.
112. Rouzier R, Haddad B, Dubernard G, Dubois P, Paniel B-J. Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. *J Am Coll Surg*. 2003; 196 (3): 442-50.
113. Kirby TO, Rocconi RP, Numnum TM, Kendrick JE, Wright J, Fowler W, et al. Outcomes of Stage I/II vulvar cancer patients after negative superficial inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2005; 98 (2): 309-12.
114. Sutton AJ, Barton P, Sundar S, Meads C, Rosenthal AN, Baldwin P, et al. Cost-effectiveness of sentinel lymph node biopsy vs inguinofemoral lymphadenectomy in women with vulval cancer. *Br J Cancer*. 2013; 109 (10): 2533-47.
115. Khoury-Collado F, Glaser GE, Zivanovic O, Sonoda Y, Levine DA, Chi DS, et al. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: how many cases are needed? *Gynecol Oncol*. 2009; 115 (3): 453-5.
116. Giammarile F, Bozkurt MF, Cibula D, Pahisa J, Oyen WJ, Paredes P, et al. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41 (7): 1463-77.
117. Babiera G, Delpassand ES, Breslin TM, Ross MI, Ames FC, Singletary SE, et al. Lymphatic Drainage Patterns on Early Versus Delayed Breast Lymphoscintigraphy Performed after Injection of Filtered Tc-99m Sulfur Colloid in Breast Cancer Patients Undergoing Sentinel Lymph Node Biopsy. *Clin Nucl Med*. 2005; 30 (1): 11-5.

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ODOUARD Emmanuel

Facteurs influençant la détection du ganglion sentinelle dans les cancers gynécologiques

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014, 125 p.

RÉSUMÉ

La technique du ganglion sentinelle est devenue récemment une référence dans les cancers du sein et les mélanomes. Son rôle possible dans les cancers gynécologiques (cancer du col de l'utérus, de l'endomètre et de la vulve) est en cours d'investigation. La technique est d'ores et déjà appliquée dans certains cancers du col de l'utérus et de la vulve par les équipes qui en ont l'expérience.

Nous avons souhaité analyser les facteurs qui peuvent influencer sa réussite par une étude rétrospective sur les examens réalisés aux Hospices Civils de Lyon de 2005 à 2014.

Nous avons identifié des facteurs potentiellement impliqués dans la réussite de l'examen et les avons extraits des dossiers des patientes chez qui un ganglion sentinelle pelvien avait été recherché. L'influence de ces facteurs a ainsi pu être confrontée aux résultats de détection préopératoire et peropératoire de recherche du ganglion sentinelle.

Les taux de détection retrouvés ont été respectivement de 93,6 %, 87,8 % et 84,6 % respectivement dans les cancers du col de l'utérus, de l'endomètre et de la vulve. Dans les cancers du col de l'utérus, une différence significative de détection a été observée lorsque le médicament radiopharmaceutique (Nanocis® ou Nanocoll®) variait et quand le protocole long était appliqué plutôt que le protocole court. Dans les trois cancers, nous avons pu observer des taux de détection préopératoires s'améliorant lorsque la détection couplait TEMP et TDM plutôt que lors de la réalisation d'une scintigraphie planaire seule. Nous avons également pu observer une amélioration de la détection peropératoire combinée, colorimétrique et visuelle, par rapport à ces deux modalités réalisées seules dans chacun des cancers. Ces résultats ne sont cependant pas significatifs. Enfin, aucune modification de la détection ne semble être retrouvée lors de la modification de l'activité ou du volume de médicament radiopharmaceutique administré, ni lors de la réalisation d'une conisation dans les cancers du col de l'utérus.

Les taux de détection retrouvés ont été conformes aux données actuelles de la littérature pour les cancers du col de l'utérus et de l'endomètre ; ils ont été inférieurs dans les cancers de la vulve. Les différences de taux de détection retrouvées dans les protocoles longs et lors des modifications de médicament radiopharmaceutique semblent pouvoir être expliquées par la différence de taille des colloïdes des deux médicaments radiopharmaceutiques qui modifie leur cinétique. La variation des taux de détection selon les modalités préopératoire et peropératoire de recherche du ganglion sentinelle est conforme aux données de la littérature.

L'évaluation de cette technique doit se poursuivre afin d'harmoniser les pratiques et ainsi établir des recommandations.

MOTS CLÉS

Radiopharmacie
Ganglion sentinelle
Cancers gynécologiques

JURY

M. AULAGNER Gilles, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Mme LANCELOT Sophie, Maître de Conférences – Praticien Hospitalier
M. GUILLET Benjamin, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Mme TESCARGU Agnès, Praticien Hospitalier
Mme BOLOT Claire, Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE

Lundi 27 octobre 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR

87, Avenue Berthelot – 69007 LYON