



GANGLION SENTINELLE : UNE VÉRITABLE DÉESCALADE THÉRAPEUTIQUE DANS LES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Mémoire présenté par

Docteur MEKKAOUI NOUR EL HOUDA

Née le 07/09/1993

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

Sous la direction du Professeur MAMOUNI Nistrine

Pr BAHANI
Chef de
Gynécologie et
HOPITAL M...
et

Session Juin 2024

Pr N...
Chef de
Gynécologie et
HOPITAL M...
et

SOMMAIRE

| | |
|---|----------|
| INTRODUCTION | 5 |
| I. Voies de drainage lymphatiques des cancers pelviens | 8 |
| 1. Voies de drainage dans le cancer de l'endomètre | 8 |
| 2. Voies de drainage lymphatique dans le cancer du col de l'utérus | 9 |
| 3. Voies de drainage dans le cancer de l'ovaire | 12 |
| 4. Voies de drainage dans le cancer du vagin | 14 |
| 5. Voies de drainage dans le cancer de la vulve | 15 |
| II. Techniques du ganglion sentinelle | 18 |
| 1. Cartographie lymphatique : Les différents traceurs | 18 |
| a. Méthode colorimétrique | 18 |
| b. Méthode radio-isotopique : Technétium 99 | 20 |
| c. Méthode combinée : | 21 |
| d. Méthode infra rouge : | 22 |
| e. Comparaison des résultats des traceurs | 25 |
| 2. Procédure du ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre ou du col utérin | 28 |
| a. Technique du ganglion sentinelle par injection intracervicale | 29 |
| b. Technique du ganglion sentinelle avec injection du traceur par voie hystéroscopique | 32 |
| c. Technique de l'injection intramyométriale : procédure TUMIR | 33 |
| d. Méthode d'injection sous séreuse par voie laparoscopique | 36 |
| 3. Technique du ganglion sentinelle dans le cancer de l'ovaire | 36 |
| 4. Technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la vulve | 39 |
| III. Place du ganglion sentinelle dans l'évaluation ganglionnaire des cancers gynécologiques | 44 |
| 1. Indications du ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre ... | 44 |
| a. Principes généraux | 45 |
| b. Performances diagnostiques du ganglion sentinelle pour les métastases ganglionnaires pelviennes | 46 |
| c. Conséquences sur l'évaluation ganglionnaire lomboaortique | 47 |

**GANGLION SENTINELLE : UNE VÉRITABLE DÉESCALADE THÉRAPEUTIQUE DANS LES CANCERS
GYNÉCOLOGIQUES**

| | |
|---|----|
| d. Recommandations | 48 |
| 2. Indications du ganglion sentinelle dans le cancer du col utérin | 52 |
| a. Principes généraux..... | 52 |
| b. Performances diagnostiques..... | 53 |
| c. Impact sur la survie..... | 53 |
| d. Recommandations | 54 |
| 3. Place du ganglion sentinelle dans le cancer de l’ovaire..... | 56 |
| a. Principes généraux..... | 56 |
| b. Données de la littérature | 57 |
| c. Recommandations | 59 |
| 4. Place du ganglion sentinelle dans le cancer du vagin | 59 |
| a. Principes généraux..... | 59 |
| b. Données de la littérature | 60 |
| c. Recommandations | 61 |
| 5. Indications du ganglion sentinelle dans le cancer de la vulve | 62 |
| a. Principes généraux..... | 62 |
| b. Données de la littérature | 63 |
| c. Recommandations | 66 |
| IV. Histopathologie du ganglion sentinelle..... | 69 |
| 1. Examen extemporané du ganglion sentinelle..... | 69 |
| a. Examen macroscopique : | 69 |
| b. L’examen extemporané cytologique : | 70 |
| c. L’examen extemporané histologique :..... | 71 |
| d. L’examen extemporané par biologie moléculaire : | 72 |
| 2. Examen anatomopathologique définitif du ganglion sentinelle..... | 72 |
| 3. Applications des techniques de l’analyse histologie du ganglion sentinelle dans les cancers gynécologiques..... | 74 |
| a. Cancer de l’endomètre | 74 |
| b. Cancer du col utérin..... | 76 |
| c. Cancer de la vulve..... | 78 |

**GANGLION SENTINELLE : UNE VÉRITABLE DÉESCALADE THÉRAPEUTIQUE DANS LES CANCERS
GYNÉCOLOGIQUES**

| | |
|---------------------------|-----------|
| CONCLUSION | 80 |
| RÉSUMÉS | 85 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 90 |

INTRODUCTION

Les cancers gynécologiques pelviens sont des cancers à dissémination lymphatique préférentielle.

La détermination du profil ganglionnaire régional (pelviens et/ou lombo-aortiques) est un

facteur pronostique et intervient dans la stadification de ces cancers ainsi que dans leur prise en charge.

L'évaluation du statut ganglionnaire se fait habituellement par les curages ganglionnaires qui ont un intérêt pronostique majeur [1] par la détermination d'une éventuelle atteinte ganglionnaire ainsi qu'un intérêt thérapeutique qui consiste en une adaptation de la prise en charge en fonction de l'atteinte ganglionnaire.

Pour réduire les morbidités du curage, d'autant plus qu'il s'agit d'un geste essentiellement de stadification, il paraît donc intéressant d'essayer de développer des techniques opératoires ou d'imagerie permettant, avec une morbidité réduite, de remplacer les curages ganglionnaires en termes de valeur pronostique.

Le concept du ganglion sentinelle a été introduit pour la première fois en 1977 par Cabanas pour le cancer du pénis. Il a été ensuite appliqué à d'autres tumeurs lymphophiles comme le cancer du sein et mélanome, et, plus récemment en gynécologie pour les cancers pelviens : endomètre, col utérin, vulve etc [2].

Le ganglion sentinelle consiste à identifier le premier relais ganglionnaire, qui est en théorie le premier atteint en cas d'extension métastatique lymphatique. Ainsi, selon le concept du ganglion sentinelle, en

cas d'absence de cellules cancéreuses métastatiques dans ce ganglion, les autres ganglions régionaux ne doivent pas, eux non plus, présenter d'atteinte métastatique.

La recherche du ganglion sentinelle présente plusieurs autres aspects intéressants : la réalisation d'un examen extemporané sur un ganglion ciblé (le plus à risque d'atteinte métastatique) et une éventuelle adaptation thérapeutique, la découverte de voies de drainage inhabituelles (et l'identification de ganglions métastatiques en position ectopique), la détermination de l'existence de micrométastases qui semble un facteur pronostique important et, en cas de réalisation d'une simple biopsie du ganglion sentinelle, une réduction de la morbidité chirurgicale [3].

Le but de notre étude travail est de :

- Décrire les différentes techniques, ainsi que les différents traceurs utilisés pour la détection du ganglion sentinelles dans les cancers gynécologiques.
- Déterminer la place du ganglion sentinelle dans l'évaluation ganglionnaire des cancers gynécologiques : cancer de l'endomètre, col utérin, ovaire, vagin et vulve.
- Objectiver les applications des techniques de l'analyse histologique du ganglion sentinelle dans les cancers gynécologiques

I. Voies de drainage lymphatiques des cancers pelviens

La connaissance des voies de drainage lymphatiques des organes pelviens est nécessaire pour la prise en charge des cancers gynécologiques. Les vaisseaux lymphatiques des organes génitaux internes se drainent dans les lymphocentres pelviens et lombaires qui sont situés dans le tissu conjonctif de l'espace rétropéritonéal, autour des vaisseaux iliaques, de l'aorte et de la veine cave inférieure.

1. Voies de drainage dans le cancer de l'endomètre

Les études sur l'anatomie lymphatique utérine, comme l'étude de Geppert et al avaient confirmé qu'il existe deux voies lymphatiques principales dans le cancer de l'endomètre (une voie paracervicale supérieure et une voie paracervicale inférieure) , ainsi qu'une voie lymphatique accessoire.

- La voie paracervicale supérieure (UPP – upper paracervical pathway) se draine vers les ganglions lymphatiques iliaques externes et/ou obturateurs.
- La voie paracervicale inférieure (LPP – lower paracervical pathway) se draine vers les ganglions lymphatiques iliaques internes et présacrés [4].

Ces deux voies communiquent avec des vaisseaux lymphatiques au niveau des ligaments cardinaux, se divisent ensuite en voies distinctes et non communicantes latéralement et médialement aux artères iliaques communes, respectivement jusqu'à 1-2 cm de la bifurcation aortique crânialement [4].

- La voie accessoire longe le ligament infundibulopelvien (IPP) jusqu'aux ganglions lymphatiques para-aortiques [4]. Des communications entre l'IPP et les deux autres voies de drainage sont rarement observées dans le ligament large [4].

Ces différentes voies convergent toutes vers les ganglions lymphatiques paraaortiques [4-5].

2. Voies de drainage lymphatique dans le cancer du col de l'utérus

Il existe deux voies lymphatiques principales qui ont été identifiées par l'étude anatomique de Kraima et al. [5] à savoir une voie supra-urétérale ou antérieure, et une voie dorsale ou postérieure.

- La voie supra-urétérale courant dans le ligament cardinal supérieur vers l'uretère et se poursuivant vers les ganglions lymphatiques iliaques externes.
- La voie dorsale ou postérieure, courant dans le ligament utérosacré vers les piliers rectaux et les ganglions lymphatiques présacrés.

Ces voies de drainage lymphatique du col de l'utérus transitent principalement via les ganglions lymphatiques obturateurs, iliaques externes, iliaques internes, et se poursuivent par les ganglions lymphatiques présacrés et les ganglions lymphatiques para-aortiques [6].

L'étude anatomique qui a été réalisée par Senticol, Lécuru et al. a rapporté une majorité des drainages sous les veines iliaques externes (environ 40 %) et à la racine des veines iliaques internes (environ 60 %) [7].

Ces résultats ont été confirmés par les essais Senticol 1 et 2 qui retrouvaient une majorité de ganglions sentinelles dans les zones ilio-obturatrice et iliaque externe (82,6 %) [8].

Dans l'essai Sentix, la localisation majoritaire des ganglions sentinelles concernait deux régions anatomiques sous la bifurcation des vaisseaux iliaques (51-54 % en interiliaque unilatéralement ; 46-48 % en iliaque externe unilatéralement) [9].

Des drainages atypiques ont été décrits par Marnitz et al., qui rapportaient un drainage para-aortique dans 4 % des cas, iliaque commun dans 5 % des cas et paramétrial dans 7 % des cas [10].

L'existence de drainages atypiques a été confirmé dans les essais Senticol 1 et 2 : 9,2 % dans la région iliaque commune, 3,9 % dans le paramètre, 1,6 % dans la région du promontoire, 1,5 % dans la région para-aortique et 0,5% dans les autres régions [11].

En plus, des localisations inguinales exceptionnelles (0,07 %) ont été décrites dans la littérature [12].

De rares drainages lymphatiques directs vers les nœuds para-aortiques ont été rapportés suivant la voie du ligament infundibulo-pelvien (voie IPP) [13, 14].

Comparant la distribution anatomique des ganglions sentinelles pelviens dans le cancer du col et dans le cancer de l'endomètre, Lührs et al. [15] ont rapporté une distribution similaire des ganglions sentinelles pour ces deux cancers. La voie UPP (majoritaire) et LPP constituent donc les deux voies

majoritaires de drainage de l'utérus auxquelles s'associe une voie accessoire, via l'IPP (Figure 1).

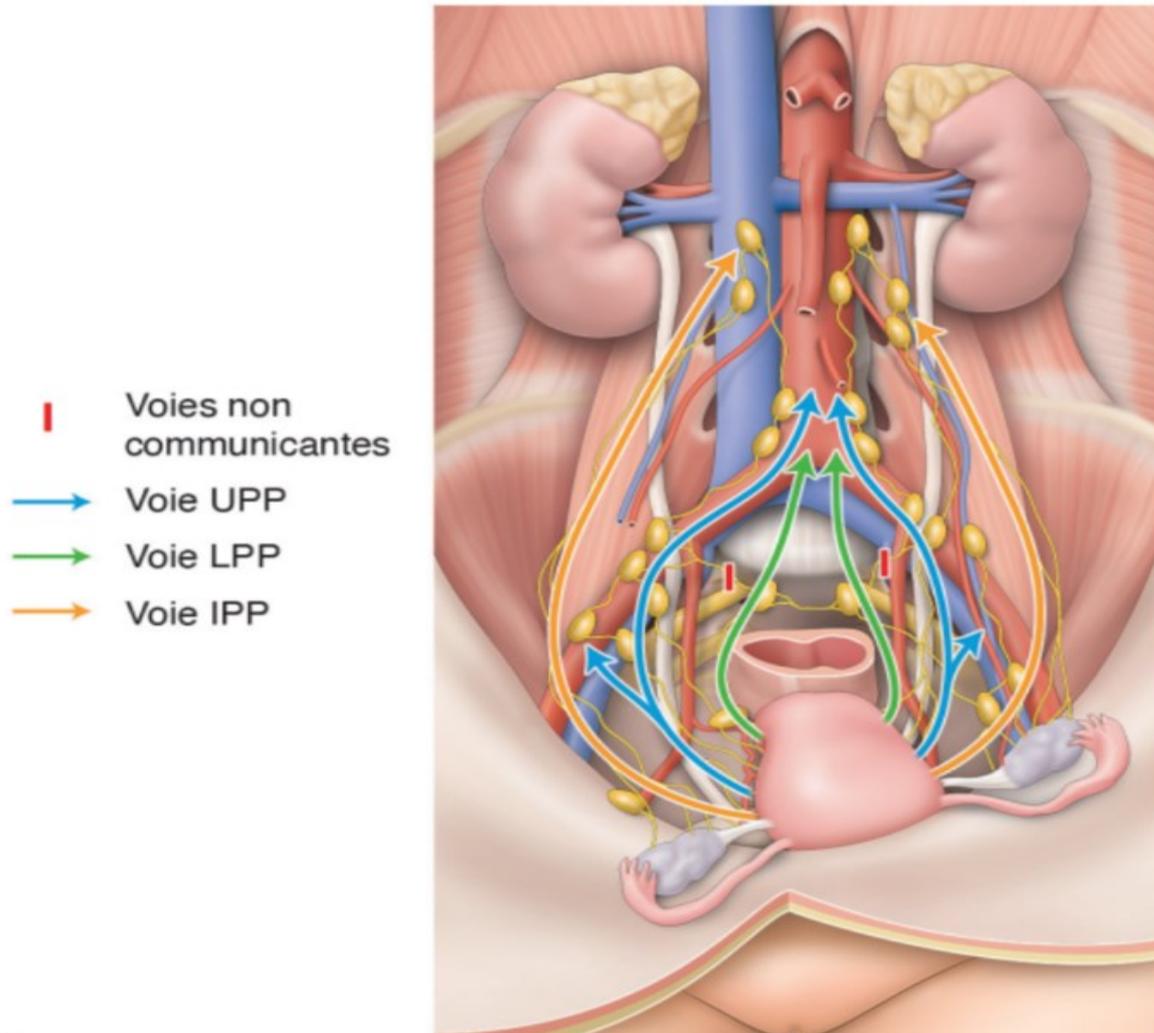


Figure 1 : Voies de drainage lymphatiques du corps et du col utérin :

En bleu : La voie paracervicale supérieure (UPP – upper paracervical pathway)

En vert : La voie paracervicale inférieure (LPP – lower para- cervical pathway).

En orange : La voie longeant le ligament infundibulopelvien (IPP).

3. Voies de drainage dans le cancer de l'ovaire

Trois voies de drainage lymphatique ont été identifiées suite à une analyse immunohistochimique faite sur les tissus pelviens fœtaux.

- La voie abdominale ou infundibulopelvienne (IPP) part crânialement des ovaires [16] dans le ligament infundibulopelvien (ligament suspenseur de l'ovaire ou ligament lombo-ovarien) suivant l'évolution de l'artère ovarienne.

Les vaisseaux lymphatiques accompagnent l'artère ovarienne lors de son entrée dans l'espace rétropéritonéal et cheminent le long de l'artère iliaque commune et de l'aorte du côté gauche, et de l'artère iliaque commune et de la veine cave du côté droit.

- La voie du ligament utéro-ovarien est constituée de vaisseaux lymphatiques partant caudalement de l'ovaire qui suivent l'artère ovarienne qui s'anastomose avec une branche de l'artère utérine, la branche utéro-ovarienne. Les vaisseaux lymphatiques accompagnant cette branche de l'artère utérine courent le long du corps utérin.

Au niveau du col, après la fusion de l'artère utéro-ovarienne avec l'artère utérine, les vaisseaux lymphatiques suivent l'artère utérine. Dans le paramètre latéral, les vaisseaux lymphatiques se drainent dans la voie UPP qui longe le trajet de l'artère utérine, traverse l'uretère en haut et se dirige vers les ganglions iliaques externes et obturateurs.

- La troisième voie de drainage lymphatique, plus accessoire, se jette dans le ligament rond de l'utérus : la voie inguinale. Le nombre de vaisseaux lymphatiques observés dans le ligament rond est faible par rapport au nombre de vaisseaux lymphatiques dans les ligaments ovarien et infundibulopelvien [16].

Pour conclure, il existe trois voies de drainage lymphatique dans le cancer de l'ovaire :

- La voie abdominale : via le ligament infundibulo-ovarien vers les ganglions lymphatiques para-aortiques/paracaves .
- La voie du ligament utéro-ovarien vers les ganglions lymphatiques obturateurs et inter-iliaques.
- La voie inguinale via le ligament rond accessoirement vers les ganglions lymphatiques inguinaux (**Figure 2**).

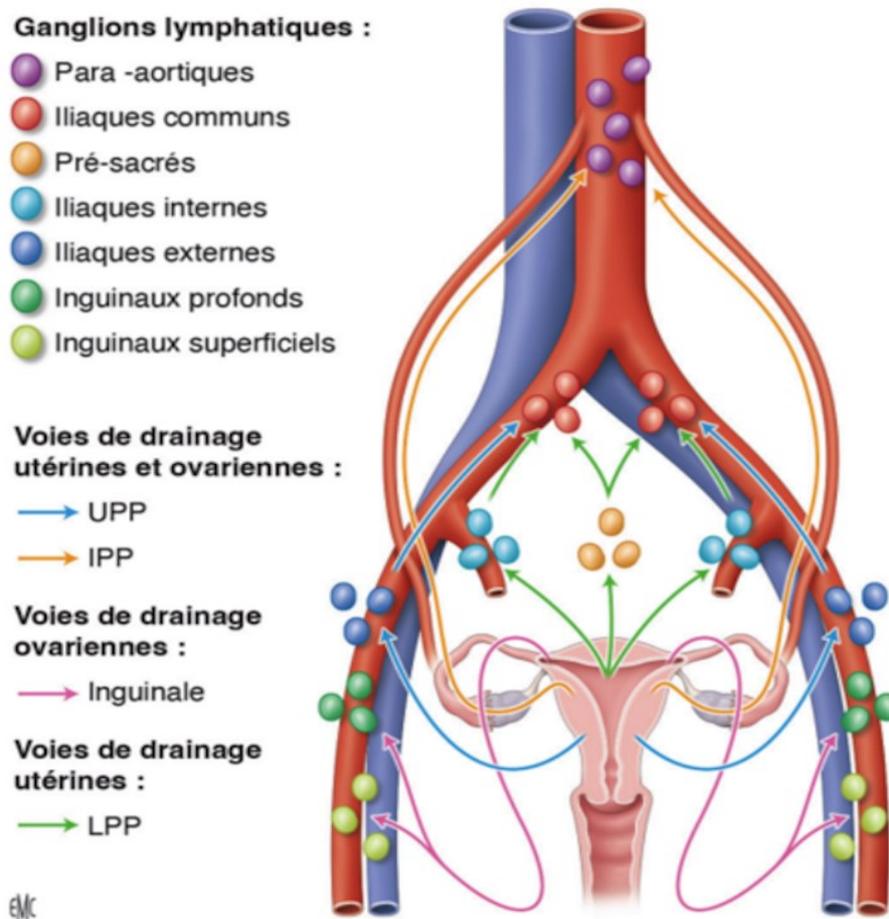


Figure 2. Voies de drainage lymphatique des cancers gynécologiques pelviens.
IPP : infundibulo–pelvic pathway ; LPP : lower paracervical pathway ; UPP : upper paracervical pathway.

4. Voies de drainage dans le cancer du vagin

Le drainage lymphatique diffère selon la partie du vagin concernée :

- Les collecteurs de la partie supérieure du vagin aboutissent aux nœuds lymphatiques iliaques internes et externes.
- Les collecteurs de la partie moyenne drainent la lymphe vers les nœuds iliaques internes.

- Les collecteurs de la partie inférieure du vagin aboutissent aux nœuds sacraux et iliaques communs.
- Les collecteurs en provenance de l'ostium externe du vagin rejoignent les nœuds lymphatiques inguinaux superficiels.

5. Voies de drainage dans le cancer de la vulve

La vulve est recouverte d'un riche réseau lymphatique dont les collecteurs ont une direction ascendante vers le mont de vénus [17].

La vulve et le tiers inférieur du vagin ont un drainage lymphatique constant vers les ganglions lymphatiques inguino- fémoraux via un riche réseau de canaux lymphatiques. C'est le 1^{er} relais ganglionnaire de la vulve, ce sont des ganglions satellites de la veine saphène interne situés entre la peau et le fascia cribriforme, ce fascia les sépare en deux groupes [17] :

- Un groupe superficiel divisé par la crosse de la veine saphène interne en deux parties : le groupe supéro-superficiel et le groupe inféro-superficiel.
- Un groupe profond, comprend les ganglions recto-cruraux satellites des vaisseaux fémoraux, le plus connu est le ganglion de cloquet qui est situé au- dessous de l'arcade crurale et en dedans de la veine fémorale.

Des études ont rapportées des voies de drainage vers les ganglions pelviens : En premier lieu les ganglions iliaques externes, les ganglions hypogastriques et enfin les ganglions satellites des gros vaisseaux du pelvis (vaisseaux iliaques primitifs, veines caves, aorte) [17].

Même si certaines études ont objectivé un drainage lymphatique direct du clitoris vers les ganglions pelviens (iliaques ou obturateurs), la présence de ganglions pelviens positifs en l'absence de ganglions inguinaux positifs est excessivement rare[18].

Le curage des ganglions pelviens n'est pas recommandée dans le cadre d'une chirurgie primitive du cancer de la vulve (y compris lésions clitoridiennes).

Les collecteurs lymphatiques vont vers le mont de vénus, ceux-ci se terminent dans les ganglions inguinaux superficiels internes, surtout pour le groupe supéro-interne parfois centro-latéral, comme l'explique l'anastomose au niveau du plexus du mont de vénus.

Ce groupe (10 à 20 ganglions) se draine soit directement vers la chaîne iliaque externe, soit vers le groupe profond à travers le fascia cribriforme [17].

GANGLION SENTINELLE : UNE VÉRITABLE DÉESCALADE THÉRAPEUTIQUE DANS LES CANCERS
GYNÉCOLOGIQUES

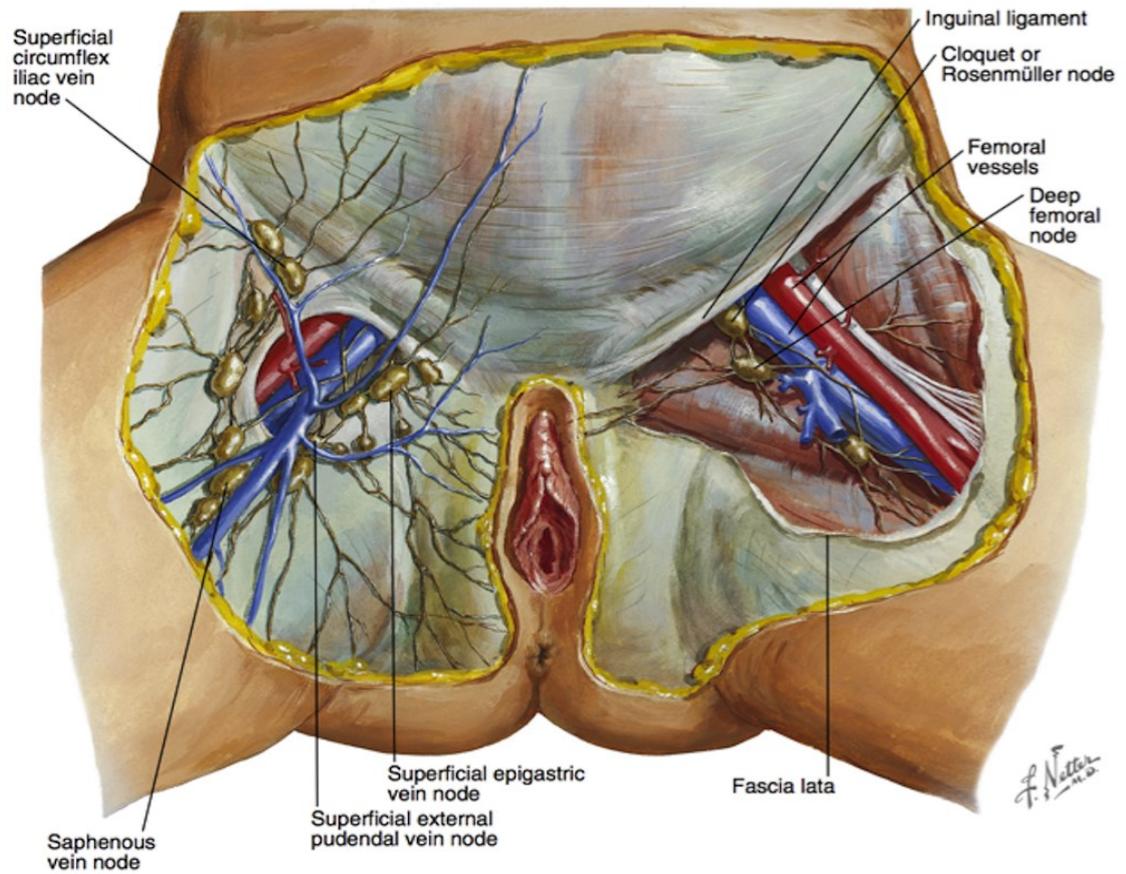


Figure 3 : voies de drainage de la vulve

II. Techniques du ganglion sentinelle

1. Cartographie lymphatique : Les différents traceurs

À l'heure actuelle, coexistent différentes méthodes pour la recherche du ganglion sentinelle dans les cancers gynécologiques : la méthode isotopique, la méthode colorimétrique (bleu patenté), la méthode dite combinée : isotopique et colorimétrique, et plus récemment la fluorescence au Vert d'Indocyanine (ICG) [37]

a. Méthode colorimétrique :

Le colorant bleu (bleu isosulfan, bleu de méthylène et bleu patenté) , est injecté lentement en 5 à 10 secondes. Il passe de façon immédiate dans les conduits lymphatiques pour s'accumuler au niveau des GS en 10 à 20 minutes après l'injection. C'est une technique simple qui permet une détection directe des ganglions lymphatiques .

Cependant, les principaux inconvénients de cette technique sont le coût, la disponibilité limitée en particulier pour le bleu isosulfan ainsi que le risque allergique qui est de 0,14 à 3 % , objectivé par Liang et al. [38] allant de l'urticaire, l'érythème et le rash cutané au collapsus cardiovasculaire et choc anaphylactique.

Certains chercheurs ont préconisé une prophylaxie préopératoire avec des stéroïdes, de la diphenhydramine et de la famotidine, mais cela n'a réduit que la gravité et non l'incidence de l'anaphylaxie.

D'autres inconvénients du colorant bleu ont été cités à savoir un tatouage temporaire de la peau, une coloration bleue du champ opératoire (en cas d'injection péri-tumorale), une coloration bleue de l'urine pendant jusqu'à 24

heures, ainsi qu'une possible interférence avec la mesure de la saturation en oxygène.

Ainsi , la cartographie lymphatique colorimétrique fait référence à la détection visuelle des canaux et ganglions lymphatiques à l'aide de colorants visible en lumière blanche. Cette technique nécessite l'équipement le moins complexe. Cependant le risque allergique est supérieur à celui des autres méthodes [40,41,42].

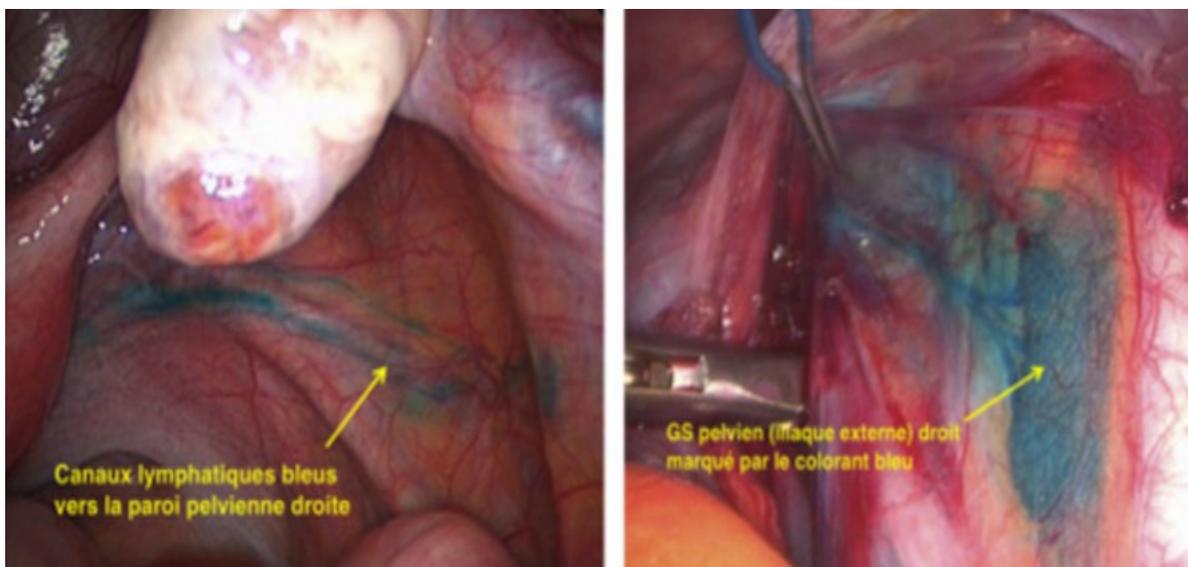


Figure 4 : Méthode colorimétrique utilisée pour la détection du ganglion sentinelle dans un cancer du col

b. Méthode radio-isotopique : Technétium 99

Cette méthode consiste en l'injection préopératoire d'un colloïde radiomarqué au technétium 99 qui diffuse dans les voies lymphatiques jusqu'au GS , suivie 30 minutes après d'une lymphoscintigraphie planaire avec acquisition d'images dynamiques immédiates, et d'images statiques ultérieurement, afin de localiser les ganglions.

Il existe deux protocoles selon l'heure d'injection par rapport au geste opératoire : un protocole « court » où l'injection se fait le jour même du geste opératoire , et nécessite 0,2 à 1 mci de 99mTc ; et un protocole « long » où l'injection se réalise 20 à 24h avant le geste opératoire et nécessite 2,0 à 4n0 mci de Tc.

On utilise des sondes gamma telles que la sonde C-Trak laparoscopique ou une sonde manuelle pour les interventions chirurgicales ouvertes afin de détecter les ganglions chauds, Les images obtenues sont visualisées dans les plans latéral, antérieur et postérieur [39].

Il est également possible d'utiliser la tomographie par émission monophotonique (SPECT) pour localiser en 3D les ganglions chauds détectés.

L' avantage de cette technique est le pouvoir de pénétration profonde du technétium 99 dans les tissus, particulièrement utile chez les patientes obèses ou ayant un drainage lymphatique difficile. ainsi que la capacité de rester plus longtemps dans les ganglions sentinelles par rapport au colorant bleu, facilitant leur détection.

L'utilisation d'un radio isotope implique l'existence d'un service de médecine nucléaire à proximité et mobilise donc des ressources logistiques et organisationnelles supplémentaires.

c. Méthode combinée :

Bien que les deux techniques sus-décrites soient efficaces, il existe des différences importantes entre elles.

La méthode colorimétrique est simple, peu coûteuse et ne nécessite pas l'utilisation de radioisotopes, mais ne permet pas des taux de détections très élevés [38].

La méthode isotopique permet une localisation précise du ganglion sentinelle, même s'il est caché sous des tissus ou s'il est situé dans une zone complexe, mais elle est plus coûteuse et nécessite l'utilisation de radioisotopes.

Le choix entre les deux méthodes dépendra donc des besoins et des contraintes spécifiques de chaque cas clinique. Or, il existe une méthode combinée, qui allie efficacité et simplicité.

Il a été démontré que l'utilisation simultanée du colorant bleu et du Tc-99m est plus efficace que l'utilisation du colorant bleu seul et peut également être plus facile que l'utilisation du Tc-99m seul, car les ganglions sentinelles colorés en bleu sont facilement détectables visuellement. [39]

Ces résultats ont conduit à l'idée que l'utilisation combinée de 99mTc et de colorant bleu pourrait constituer une option chirurgicale précise et raisonnable pour la détection des ganglions sentinelles.

d. Méthode infra rouge :

✓ **Vert d'indocyanine**

La technique du ganglion sentinelle a évolué ces dernières années grâce à l'avènement de la robotique et la création de caméra à détection de fluorescence.

L'ICG (IndoCyanine Green) est un colorant utilisé depuis de nombreuses années dans d'autres disciplines médicales[37,42] . Il permet à l'aide d'une caméra multi-spectrale d'améliorer la visualisation des lymphatiques mais aussi de la vascularisation en vue d'optimiser la qualité du geste chirurgical [43].

L'ICG est un fluorophore qui par définition, est une substance chimique capable d'émettre de la lumière fluorescente après excitation par une longueur d'onde définie. Une caméra photodynamique permet l'excitation de l'ICG qui émet en retour une lumière proche de l'infrarouge invisible à l'œil nu.

Après réception et conversion de ce signal infrarouge via le logiciel de traitement d'image, il est superposé à la réalité permettant au chirurgien d'avoir sur l'écran une représentation numérique actualisée en temps réel des ganglions et vaisseaux lymphatiques. C'est le principe de la réalité augmentée.

Le signal ICG pénètre dans des tissus sur 3 à 4 mm et permet une visualisation en temps réel des voies lymphatiques lors de la dissection combinant les atouts des techniques colorimétriques et radionucléaires avec un risque d'événements indésirables extrêmement faible.

De nombreuses études ont montré la faisabilité et la supériorité de l'ICG injecté à un millilitre à trois heures et neuf heures dix minutes avant le début de l'intervention.

Ces études récentes et les méta-analyses de 2016 ont montré une migration bilatérale plus fréquente de 88 à 100 % et une meilleure détection des ganglions sentinelles pelviens dans 97 % des cas [46,47,45,48]. Il a été par ailleurs montré une baisse de la morbidité avec l'ICG [37,44].

Ce traceur au même titre que le bleu se déplace rapidement dans le système lymphatique et ne reste pas cantonné au 1^{er} relai ganglionnaire. Dans les cas où un laps de temps important s'écoule entre l'injection cervicale et l'exploration rétropéritonéale, comme lorsqu'une adhésiolyse prolongée est nécessaire, plusieurs des ganglions lymphatiques non sentinelles n'appartenant pas au 1^{er} étage du drainage lymphatique peuvent apparaître fluorescents.

Cela peut conduire à des prélèvements inutiles. Il est important de commencer rapidement la recherche des GS après son administration afin de réduire le risque de prélèvement d'un trop grand nombre de ganglions [43,45].

Une autre difficulté est l'extravasation de l'ICG lorsque le chirurgien commence la dissection. Cette pollution du champ opératoire peut conduire à un prélèvement considéré à tort comme du tissu ganglionnaire .

Une limite à l'utilisation de ce traceur est la nécessité d'un équipement spécialisé. Cela requiert une colonne de cœlioscopie avec optique et camera dédiés ainsi qu'un système permettant de traiter et d'afficher le signal

infrarouge sur l'écran, en temps réel. Cette fonctionnalité est également disponible sur les robots chirurgicaux Da Vinci®.

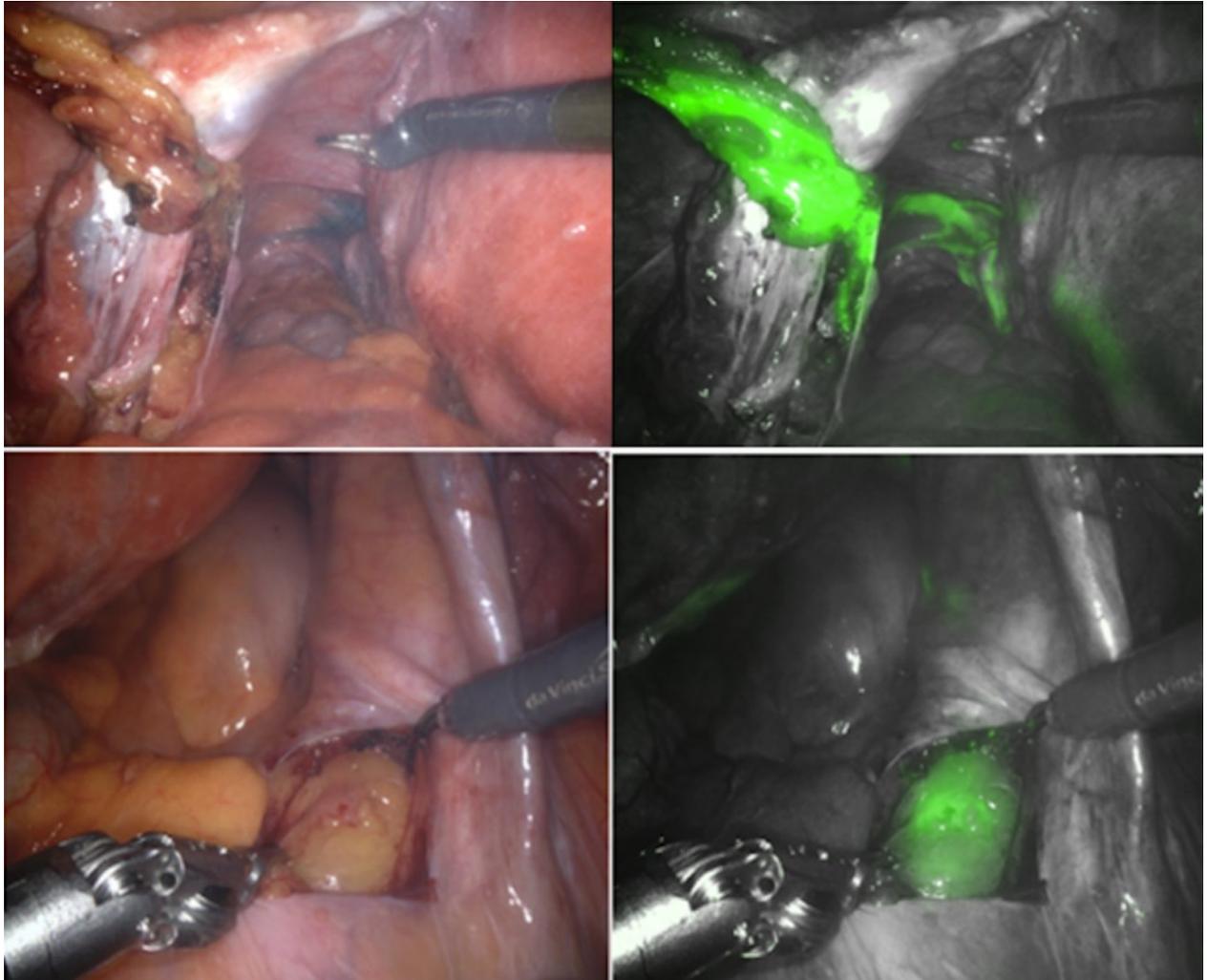


Figure 5 : Images peropératoires d'une chirurgie robotique pour cancer de l'endomètre, objectivant la détection du ganglion sentinelle par la technique du vert d'indocyanine

✓ **Risques et contre-indications du vert d'indocyanine**

Le rapport de la Haute Autorité de santé [105] mentionne que la plupart des effets indésirables signalés après injection d'ICG sont transitoires :

- Des effets peu fréquents : nausées, voire vomissements .
- Des effets rares : malaise, bouffées de chaleur, hypersudation , réactions cutanées (rash, urticaire ou prurit isolé) .
- Exceptionnellement, un œdème de Quincke, un choc de type anaphylactique après l'administration concomitante de vert d'indocyanine et de fluorescéine .
- Une coloration passagère des téguments est observée en cas d'injection paraveineuse accidentelle.

Malgré un taux de réaction indésirable extrêmement faible dans la littérature (0,07 à 0,5 %), l'injection du traceur doit être évité chez les patients allergiques à l'iode et souffrant d'insuffisance hépatique puisque le traceur est intégralement métabolisé par le foie [106].

e. Comparaison des résultats des traceurs

En 2016, la méta-analyse de Ruscito et coll. [43] proposait d'évaluer la pertinence de la fluorescence à l'ICG dans les cancers pelviens. Une analyse comparative aux autres traceurs conventionnels (la méthode isotopique au Technétium 99, la méthode colorimétrique (bleu patenté) et la méthode dite combinée) a été réalisée sur la base de six études incluant 538 patientes [49]:

- ✓ Comparativement aux colorants bleus, l'ICG présentait un taux de détection global supérieur et un taux de détection bilatérale significativement amélioré .

- ✓ Comparativement à la méthode isotopique au Technétium 99Tc et la méthode dite combinée aucune différence significative dans les taux de détection et le taux de faux négatif n'a été rapportée confirmant au minimum sa non-infériorité [44].

Les principaux écueils sont le risque de pollution du champ opératoire par le vert ce qui peut rendre alors la procédure plus longue et fastidieuse. Enfin, il n'existe aucun consensus concernant la dose et la concentration à injecter [43,48,44].

En 2019, Rozenholc et coll. [48] sur la base d'un essai randomisé, proposaient une évaluation du taux de détection des ganglions sentinelles en comparant l'utilisation de l'ICG au colorant bleu de méthylène seul chez les femmes présentant un cancer de l'endomètre.

Cet essai comprenait 132 patientes dont 46 patientes opérées par chirurgie robotique et 86 par cœlioscopie. La détection du ganglion sentinelle était positive dans 90,9 % des cas avec l'ICG versus 64,4 % avec le colorant bleu. Il n'a pas été observé de différence dans la durée de l'intervention (médiane de dix minutes par héli pelvis) ni le nombre de ganglion détecté par héli pelvis (moyenne 1,2). Les taux de détection pour l'un ou l'autre des colorants étaient très semblables, que l'approche chirurgicale soit robotique (IMC moyen 45) ou cœlioscopique (IMC moyen 29).

Barlin et al. [50] avaient proposé un algorithme chirurgical, afin d'optimiser la prise en charge et d'obtenir moins de faux négatifs. Cet

algorithme, approuvé et publié par le NCCN (National comprehensive cancer network), illustré dans la figure suivante :

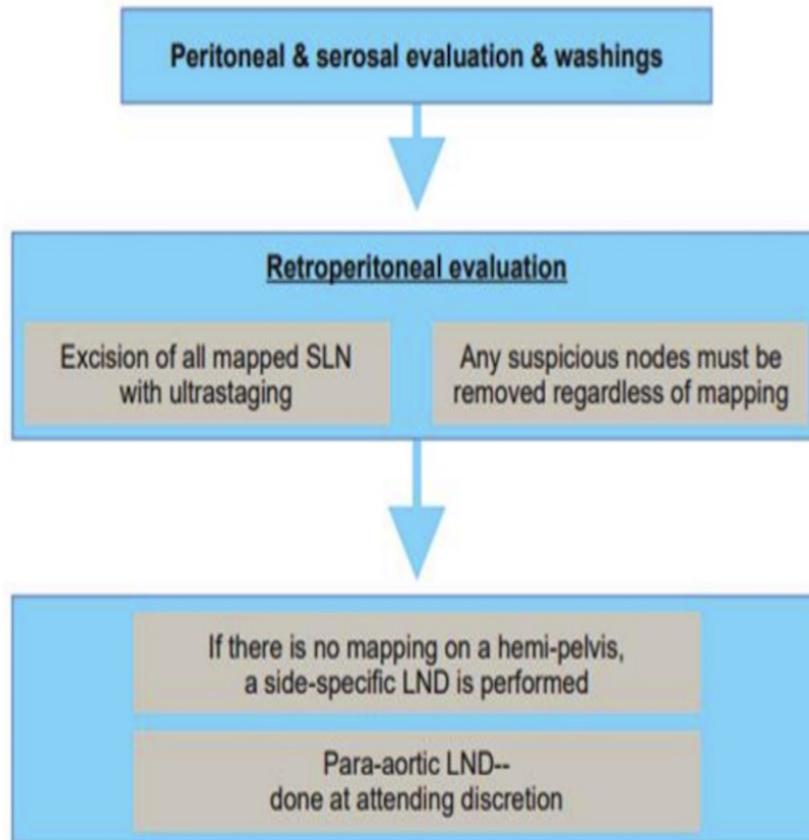


Figure 6 : Algorithme chirurgical de la NCCN

2. Procédure du ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre ou du col utérin

L'adoption rapide de la procédure du ganglion sentinelle pelvien s'est accompagnée d'une variabilité de la technique chirurgicale [19].

Il existe trois techniques d'injection du traceur qui ont été décrites dans la littérature : l'injection intracervicale, l'injection endométriale intratumorale par voie hystéroscopie et l'injection dans le corps utérin sous-séreuse ou intramyométriale (ces deux dernières techniques n'étant été évaluées que pour le cancer de l'endomètre).

Afin de permettre une standardisation des pratiques et de garantir la comparabilité des essais cliniques, Moloney et al. [19] ont défini et validé les étapes spécifiques et celles prohibées de la technique du ganglion sentinelle pelvien par injection intracervicale utilisée pour l'évaluation du statut ganglionnaire du cancer de l'endomètre et du col de l'utérus.

Un consensus international s'est porté sur l'injection intracervicale suite à la revue systématique de Cormier et al. sur les différentes voies d'injection des traceurs, [19, 20]. En effet, l'injection cervicale est plus simple, plus rapide et plus efficace [20].

Toutefois, certains rapportent une moins bonne détection des ganglions para-aortiques éventuels et privilégient l'injection péritumorale hystéroscopique qui permet exceptionnellement d'identifier des métastases ganglionnaires para-aortiques sans métastases ganglionnaires pelviennes (0,5 à 3,8 % des cas) [21, 22].

a. Technique du ganglion sentinelle par injection intracervicale

- **Étape 1 : injection du traceur dans l'exocol**

Le traceur doit être administré via une injection superficielle (1–2 mm de profondeur) dans l'exocol. L'injection du traceur en profondeur (1 cm) est optionnelle. Ces injections se font en deux points (à 3 et à 9 h) ou en quatre points (2, 4, 8 ou 10 h ; ou 3, 6, 9 et 12 h) (**figure 4**) à l'aide d'une aiguille de calibre entre 20 et 25 G.

Il est nécessaire que le chirurgien apprécie la résistance lors de l'injection du traceur. Celle-ci doit être modérée. À ce jour, il n'existe pas de consensus quant à la dilution, au volume à injecter, au temps d'injection (avant ou après la constitution du pneumopéritoine). Les dilutions classiquement utilisées sont entre 0,5 et 1,5 mg/l. Si un manipulateur utérin est utilisé, celui-ci doit être inséré après l'injection du traceur [12].

- **Étape 2 : inspection de la cavité pelvienne**

Il est important de rechercher d'éventuelles adénopathies pelviennes pour lesquelles une lymphadénectomie pelvienne pourrait se discuter (selon les recommandations, voir infra).

- **Étape 3 : dissection et développement des espaces avasculaires pelviens avec repérage des uretères, des vaisseaux iliaques externes, de l'artère iliaque interne et de l'artère ombilicale, dissection et ouverture de la fosse paravésicale**

Préalablement à la recherche du ganglion sentinelle, il est nécessaire de débiter la dissection par l'ouverture de tout l'espace rétropéritonéal le long des vaisseaux iliaques et d'identifier l'uretère et l'artère ombilicale.

L'identification des limites du curage pelvien est donc un préalable indispensable avant de débiter les dissections et l'identification à proprement dite du ganglion sentinelle.

- **Étape 4 : dissection, détection et suivi des chaînes lymphatiques afin d'identifier le ganglion sentinelle sans léser les chaînes ganglionnaires**

On repère en endoscopie le ou les ganglions fluorescents en vert et les canaux afférents en utilisant la fluorescence sous lumière proche de l'infrarouge. En effet, lorsqu'il est éclairé par une lumière proche de l'infrarouge (803 nm), l'ICG (indocyanine green) émet une fluorescence de 830 nm.

L'utilisation d'un dispositif de fluorescence in ou ex vivo pour prouver la présence du ganglion sentinelle est fondamentale. Au cours de la dissection, il convient d'identifier les canaux fluorescents en provenance du col utérin et de les suivre jusqu'au premier ganglion fluorescent : le ganglion sentinelle.

Il peut exister d'autres ganglions au-delà sur le même trajet qui sont des ganglions sentinelles secondaires qui ne doivent théoriquement pas être prélevés. Il peut exister des voies inhabituelles, comme les drainages internes, le long des ligaments utérosacrés ou de l'uretère vers les ganglions iliaques communs, voire para-aortiques. Ces autres ganglions sont découverts en suivant, comme un fil d'Ariane, les canaux lymphatiques teintés qui y mènent

[23]. En effet, si aucun ganglion sentinelle n'est identifié dans la zone iliaque externe, interiliaque et iliaque commune, il faut poursuivre la dissection vers le promontoire, la zone paraaortique afin d'éviter de manquer un ganglion sentinelle de topographie atypique.

Une dissection soigneuse permet d'éviter de léser les canaux lymphatiques pendant l'ouverture des fosses paravésicales, l'identification des repères anatomiques du curage pelvien faisant courir le risque de saturer le champ opératoire de fluorescence.

Il est par ailleurs important de bien isoler le ganglion sentinelle des autres structures constituant le curage pelvien afin de réduire le risque de lymphœdème.

Un dispositif d'électrochirurgie doit être utilisé pour cette dissection.

- **Étape 5 : extraction de la pièce dans un dispositif de confinement**

L'utilisation d'un dispositif de confinement à type de doigt de gant ou bien d'un sac d'extraction pour chirurgie endoscopique permet l'extraction protégée des ganglions sentinelles.

La recherche des ganglions sentinelles doit être finalisée dans un hémipelvis avant d'aborder le côté controlatéral.

À ce jour, il n'existe pas de consensus sur un côté où réaliser prioritairement la procédure en cas d'absence d'adénopathie pelvienne identifiée en peropératoire [19].

Une analyse anatomopathologique peropératoire de l'envahissement des ganglions lymphatiques (section congelée) doit être envisagée et décidée avant l'intervention. Si aucun ganglion sentinelle n'est détecté ou si

l'évaluation anatomopathologique des ganglions sentinelles est impossible, une lymphadénectomie pelvienne peut être envisagée.

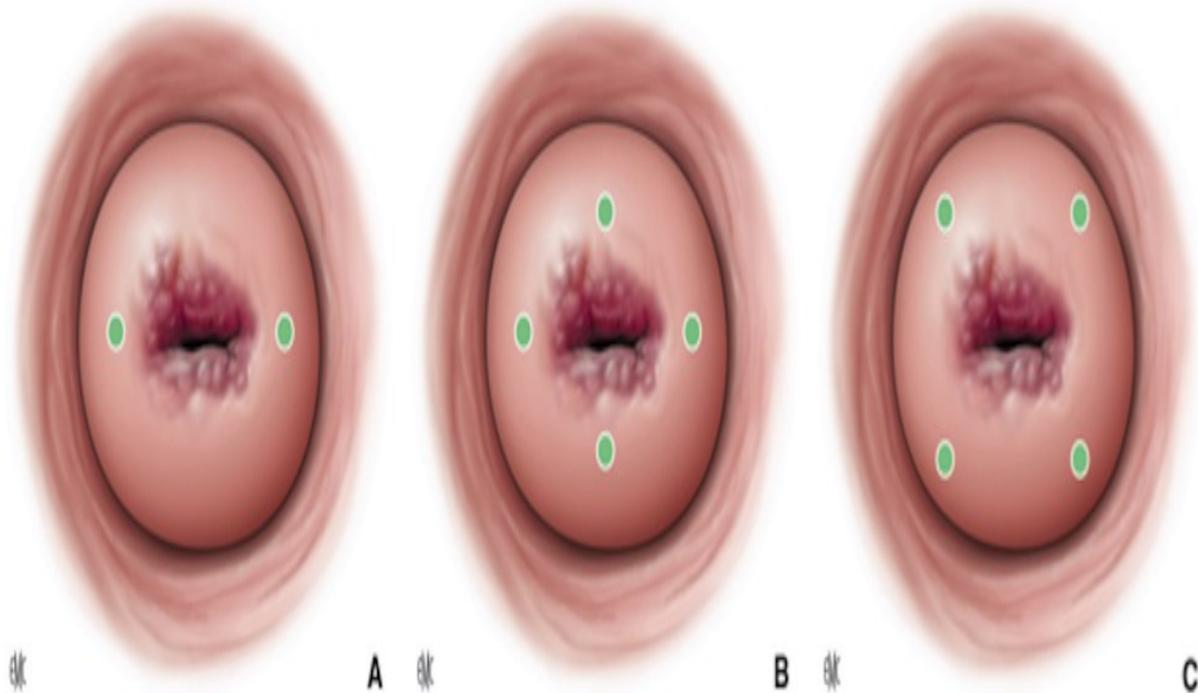


Figure 7. Injection intracervicale du traceur :

- A. Injection en deux points : 3 et 9 heures.
- B. Injection en quatre points : 3, 6, 9 et 12 heures.
- C. Injection en quatre points : 2, 4, 8 et 10 heures.

b. Technique du ganglion sentinelle avec injection du traceur par voie hystéroscopique [21]

• **Étape 1 : exploration hystéroscopique**

En position gynécologique sous anesthésie générale, la première étape consiste en une exploration de la cavité utérine à l'aide d'un hystéroscope de Bettocchi de 6 mm en utilisant une solution saline. Aucune dilatation cervicale n'est habituellement nécessaire pour réaliser cet examen. Théoriquement, il

convient de limiter la pression intracavitaire (40 mmHg) afin d'éviter les risques de propagation de la tumeur dans l'abdomen.

- **Étape 2 : introduction de l'aiguille et injection intratumorale**

Après avoir exploré la cavité utérine et localisé la tumeur endométriale, une aiguille flexible de 23 Gauge de calibre et de 40 cm de long est introduite dans le canal opérateur de l'hystéroscope.

Le traceur (111 MBq Tc-99 [technétium 99] ou 8 ml de colorant bleu isosulfan ou patenté décrit dans la littérature) est ensuite injecté en sous-endométrial en regard de la tumeur en un point ou plusieurs points (fond utérin, paroi antérieure et postérieure, paroi latérale droite et paroi latérale gauche).

Il est important, après l'injection, de maintenir l'aiguille dans le site d'injection pendant environ 1 minute pour minimiser le reflux du traceur.

- **Étapes suivantes**

Une fois l'administration du traceur terminée, la procédure du ganglion sentinelle est poursuivie par voie laparoscopique selon les mêmes modalités que dans la technique d'injection cervicale préalablement décrite. Noter qu'en cas d'injection de radiotracer, la détection du ganglion sentinelle doit être réalisée préférentiellement 18-24 heures plus tard.

- c. **Technique de l'injection intramyométriale : procédure TUMIR [24]**

La procédure TUMIR (injection myométriale de radiotracer guidée par échographie décrite dans la littérature) est réalisée 18 à 24 heures avant la chirurgie et consiste en une injection myométriale de traceur radioactif (148 MBq de 99mTc-nanocolloïde).

- **Étape 1 : anesthésie locale vaginale**

Après un sondage urinaire évacuateur, en position gynécologique, une anesthésie locale avec 10 ml de lidocaïne à 2 % est administrée par infiltration dans le fornix vaginal.

- **Étape 2 : injection sous contrôle échographique**

Une injection échoguidée du traceur dans deux cibles présélectionnées du myomètre (paroi myométriale antérieure et postérieure) est réalisée. Le radiotraceur est injecté dans le corps utérin, à mi-distance entre l'orifice interne du col et le corps utérin.

Lorsque la tumeur est identifiée par le biais de l'examen échographique endovaginal, l'injection est réalisée selon la position de la tumeur. Différents appareils échographiques peuvent être utilisés avec un transducteur endovaginal de 4, 6 à 8 MHz.

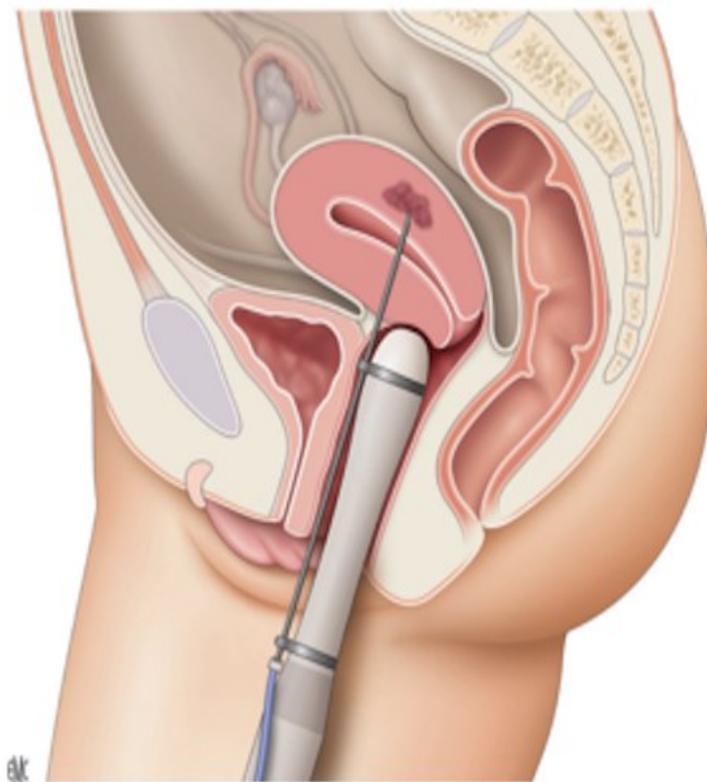
Une aiguille à biopsie de 20 G de calibre est insérée à travers le fornix vaginal antérieur jusqu'à la paroi utérine antérieure, où la moitié (4 ml) de la dose est injectée dans les deux tiers externes de l'épaisseur du myomètre.

Il est recommandé d'appliquer une pression intermittente sur la seringue pour faciliter la pénétration du traceur en cas de résistance perçue à l'injection du traceur. Après cette injection initiale, l'aiguille traverse de nouveau la cavité endométriale pour s'insérer dans les deux tiers externes du myomètre de la paroi postérieure de l'utérus (**figure 8**).

Le volume restant du radiotracer (4 ml) est alors injecté. Il est important de réaliser le geste soigneusement afin d'éviter une ponction accidentelle de la séreuse utérine à l'origine alors d'un déversement du traceur dans la cavité péritonéale.

- **Étapes suivantes**

Une fois l'administration du traceur terminée, la procédure du ganglion sentinelle est poursuivie par voie laparoscopique selon les mêmes modalités que dans la technique d'injection cervicale préalablement décrite. La détection du ganglion sentinelle doit être réalisée préférentiellement dans les 18-24 heures.



**Figure 8. Injection myométriale de radiotracer guidée par échographie
(TUMIR)**

d. Méthode d'injection sous séreuse par voie laparoscopique [4]

Cette technique consiste en l'injection fundique d'ICG (0,25 ml) à l'aide d'une aiguille cystoscopique de 23 G de calibre et de 45 cm en quatre sites selon Geppert et al., à 2 cm sous le ligament rond en avant et en arrière de chaque côté.

Pour la première injection, 0,3 ml de solution d'ICG doivent être ajoutés afin de compenser le volume de l'aiguille de 45 cm de long.

Une fois l'administration du traceur terminée, la procédure du ganglion sentinelle est poursuivie par voie laparoscopique selon les mêmes modalités que dans la technique d'injection cervicale préalablement décrite.

3. Technique du ganglion sentinelle dans le cancer de l'ovaire

Comme nous l'avons déjà décrit, il existe deux voies majeures de drainage lymphatique : la première passant par le ligament utéro-ovarien vers les ganglions iliaques internes et de la fosse obturatrice, et la seconde passant par le ligament lombo-ovarien vers les ganglions para-aortiques et para-caves.

Ainsi qu'une troisième voie mineure passant par le ligament rond de l'utérus vers les ganglions inguinaux [16]. Ceci explique que les métastases ganglionnaires retrouvées dans le cancer de l'ovaire stade FIGO I-II soient dans 50 % des cas en lomboaortique, dans 20 % des cas en pelvien, et dans 30 % des cas dans ces deux régions [32].

De ce fait dans la majorité des études, le marqueur était injecté dans les ligaments utéro-ovarien et lombo-ovarien, ce qui paraît être une méthode

fiable avec un taux de détection élevé . L'injection semblait également plus efficace lorsqu'elle était faite avec l'annexe encore en place.

En effet, dans l'étude de Lago et al., où l'injection était faite dans le moignon des ligaments ovariens après l'annexectomie, un GS n'a pu être détecté en lombo-aortique que chez 70 % des patientes, ce qui est inférieur aux autres études de la revue [33].

De même, dans l'étude de Uccella et al., lorsque la procédure du GS était réalisée lors d'une seconde chirurgie de stadification, après l'ovariectomie, le taux de détection du GS n'était que de 38,5 %, alors qu'il était de 88,9 % pour les patientes ayant eu cette chirurgie en un temps [34].

Dans les études de cette revue, le temps d'attente entre l'injection et la détection du GS était en moyenne de 10 à 15 minutes, ce qui ne devrait pas être un facteur limitant si l'injection est réalisée avant l'annexectomie, puisque dans le cas d'une masse ovarienne suspecte de cancer de stade précoce, il est nécessaire d'attendre l'analyse extemporané de la masse pour avoir la confirmation du caractère malin. En revanche, cette approche impose de réaliser la procédure du GS avant d'avoir la confirmation du caractère malin de la masse ovarienne

Cependant, dans cette revue, le taux de complications liées à l'injection du marqueur était faible (0,6 %), avec un taux de réaction anaphylactique comparable à la littérature [35]. La seule complication observée était une réaction anaphylactique au bleu patenté.

Les marqueurs utilisés, le Tc-99 m et l'ICG montraient des taux de détection élevés lorsque la chirurgie de stadification avait lieu dans le même temps que l'annexectomie (respectivement 88 % et 90,9 % seuls). L'intérêt de l'ICG est qu'il permet d'éviter la manipulation du Tc-99 m au bloc opératoire et donc l'exposition à la radioactivité puisque contrairement au cancer du sein, dans le cancer de l'ovaire l'injection doit être faite par le chirurgien. De plus, sa détection est aisée avec une caméra proche infrarouge, qui permet en outre de suivre sa migration en direct.

L'utilisation de l'ICG seul a montré son efficacité, notamment dans le cancer de l'endomètre et est recommandée en première intention dans cette indication [36].

L'utilisation du bleu patenté en association avec le Tc-99 m pourrait être discutée puisqu'elle expose au risque de réaction anaphylactique et qu'elle n'a pas permis dans cette revue une augmentation significative du taux de détection du GS. Cela peut être dû au fait que le temps médian de persistance du bleu dans les ganglions est de 21 minutes et que la chirurgie dépasse souvent ce temps.

Dans cette revue, la sensibilité du GS pour la détection de métastases ganglionnaires du cancer de l'ovaire était de 90,9 % avec une VPN de 98,8 %, mais avec un nombre de ganglions positifs trop faible pour pouvoir conclure sur la fiabilité de cette procédure.

Actuellement, il est recommandé de réaliser un curage ganglionnaire pelvien bilatéral, y compris dans le cas d'un cancer ovarien unilatéral, puisque les métastases ganglionnaires sont controlatérales dans 16-18 % des cas [32].

Cette revue ne permet pas de déterminer la sensibilité du GS pour détecter une métastase controlatérale ou s'il serait nécessaire de réaliser l'injection de façon bilatérale dans tous les cas.

4. Technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la vulve

Il existe trois types de traceurs utilisés dans la détection des ganglions sentinelles dans le cancer de la vulve : les colorants bleus , le marquage isotopique au technétium-99, et l'injection du vert d'indocyanine (ICG) .

Les colorants bleus (bleu d'isosulfan, bleu de méthylène et bleu patenté V) sont absorbés rapidement par les ganglions sentinelles généralement en 5 à 15 minutes et peuvent rester dans le ganglion pendant seulement 60 minutes.

Par conséquent, la dissection de l'aïne et l'identification du ganglion sentinelle doivent avoir lieu 10 à 15 minutes après l'injection et doivent être terminées dans. Les colorants bleus sont considérés comme sûrs, avec seulement 1 à 2 % des patients présentant des effets secondaires.

Le technétium-99- peut prendre plus de temps (30 à 40 minutes) pour atteindre le ganglion sentinelle, mais il y restera également pendant une longue période. plus long que les colorants bleus (jusqu'à 20 à 24 heures).

Récemment a été discuté l'utilisation du vert d'indocyanine (ICG) couplé à l'imagerie par fluorescence : celui-ci a un pouvoir de pénétration tissulaire supérieure au colorant bleu (jusqu'à 1 cm) et n'a pas de risques allergiques et de tatouage du site d'injection [28].

Une étude randomisée a comparé les différents traceurs et a objectivé un taux de détection de 100 % des ganglions sentinelles par la méthode isotopique mais aussi par l'ICG alors qu'elle n'était que de 77 % avec la technique colorimétrique au bleu [29]. Le marquage isotopique reste malgré tout le standard par la cartographie préopératoire et une pénétration tissulaire plus importante (plus de 10 cm) [29,30].

La considération technique sur le traceur est fondée sur les résultats objectifs de sensibilité : 78–94 % pour l'utilisation du colorant bleu seul, 88–94 % pour le traceur radioactif seul, 91–98 % pour l'association des deux traceurs. À noter la disponibilité à l'heure actuelle de la fluorescence au vert d'indocyanine. Le traceur doit être injecté à la périphérie saine de la tumeur dans les quatre quadrants.

Au bloc opératoire, la patiente est installée initialement en position gynécologique, les fesses débordant légèrement de la table d'opération. Un champage stérile et un sondage urinaire à demeure sont réalisés. Nous décrivons la méthode combinée radio-colloïde et colorimétrique : une injection d'un millilitre de bleu patente dilué 50 % (2 cc dilués dans 2 cc de sérum physiologique) est pratiquée aux quatre points cardinaux de la lésion vulvaire [31] .

La patiente est réinstallée en décubitus dorsal. Dix à quinze minutes après l'injection du colorant bleu, l'incision cutanée est parallèle et juste au-dessus du pli inguinal .

Après l'injection du colorant bleu, l'incision cutanée est parallèle et juste au-dessus du pli inguinal. La gamma-caméra permet de cibler le ganglion sentinelle et de limiter la taille de l'incision cutanée .

Les ganglions chauds et/ou bleus sont réséqués de façon élective et adressés en examen extemporané. Il faut veiller à préserver la veine saphène (ce qui limite le risque de lymphœdème). L'hémostase et la lymphostase sont assurées à l'énergie bipolaire ou l'aide de clips métalliques.

Dans le cas présent, ils siégeaient au niveau du territoire superficiel. On vérifie qu'il ne persiste pas de réactivité résiduelle en particulier au niveau du territoire profond, ce qui évite d'ouvrir le fascia cribriforme. S'il y avait un ganglion sentinelle à ce niveau, on repère la veine fémorale commune par transparence au travers du fascia cribriforme et par l'intermédiaire des battements de l'artère fémorale.

On ouvre le fascia cribriforme au niveau de la fosse ovalis, et on réalise l'ablation de ganglion sentinelle (médialement par rapport à la veine fémorale). Si l'extemporané s'avérait positif, un curage inguino-crural superficiel et profond homolatéral serait préconisé [31] .

La fermeture se fait en deux plans (profond par des points inversants et superficiel par un surjet intradermique). La patiente est enfin réinstallée en position gynécologique pour la vulvectomie.

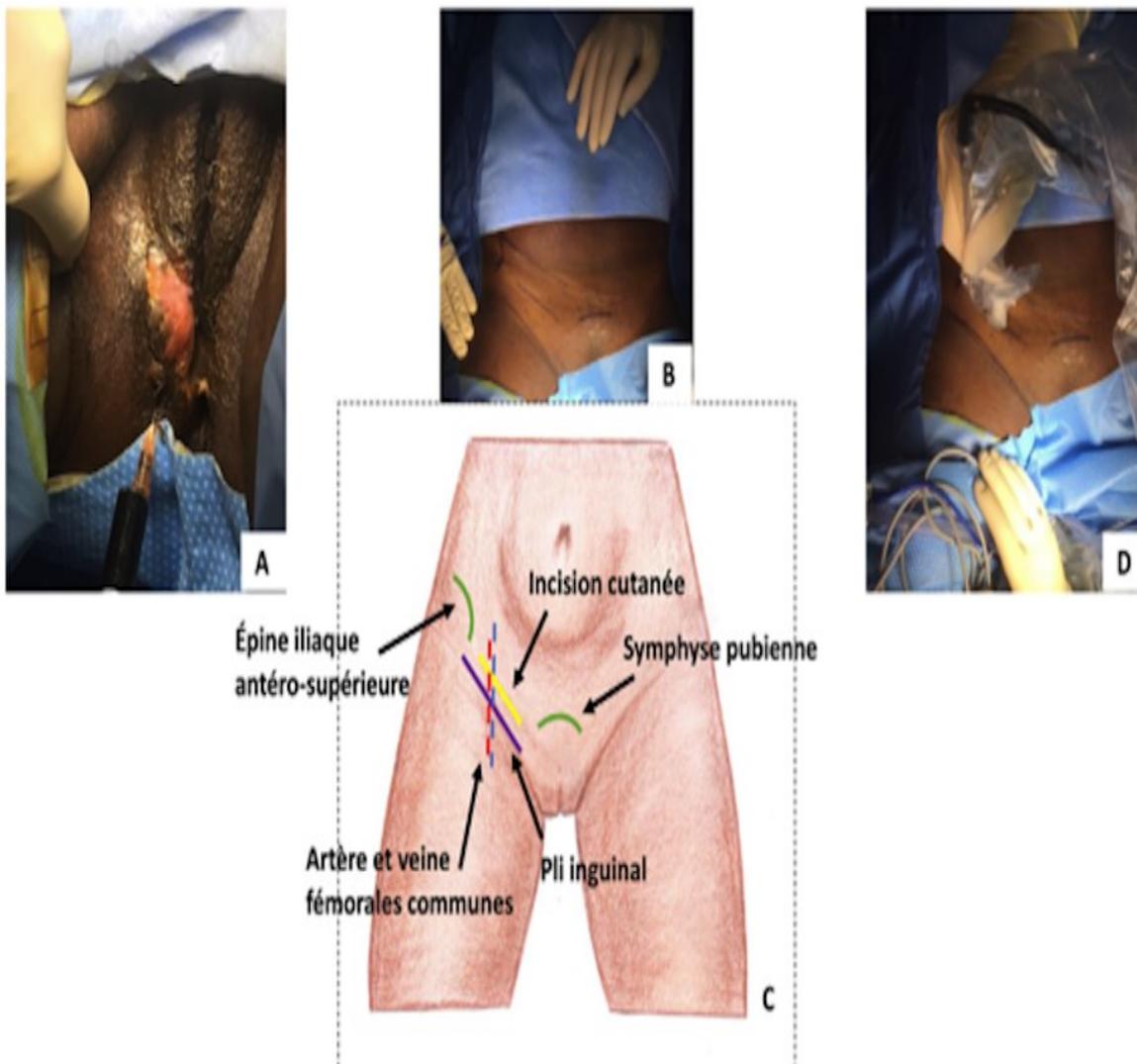


Figure 9 : A : Injection de bleu patente aux quatre points cardinaux de la lésion vulvaire droite. B et C : incision cutanée parallèle et juste au-dessus du pli inguinal. C. Artère (en pointillé rouge) et veine (en pointillé bleu) fémorale dont le repérage aidera pour l'incision cutanée. D. La gamma-caméra permet de cibler précisément le ganglion sentinelle. [31]

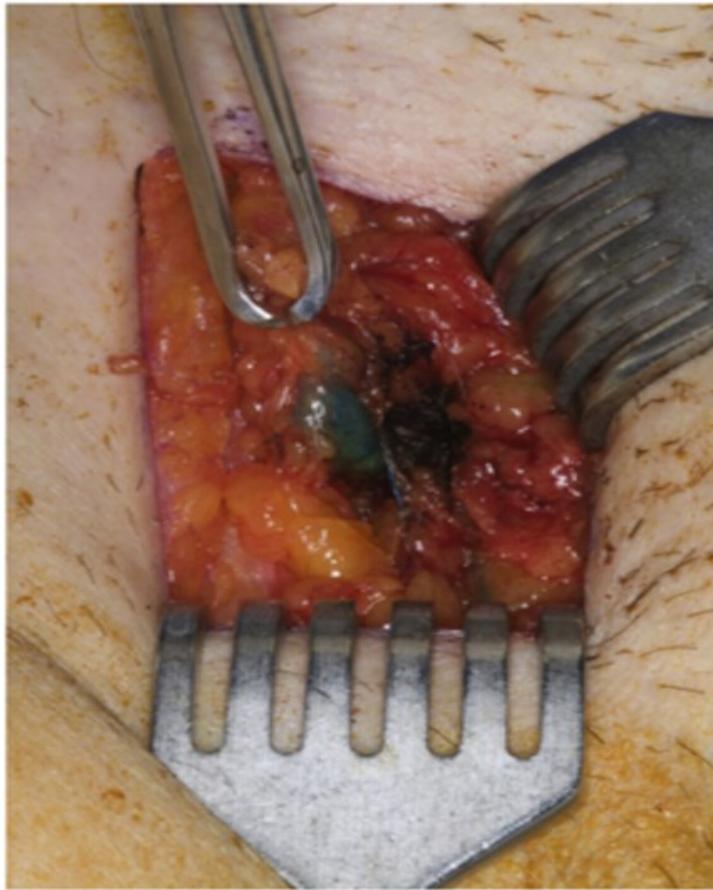


Figure 10 : Identification du ganglion sentinelle , coloré en bleu

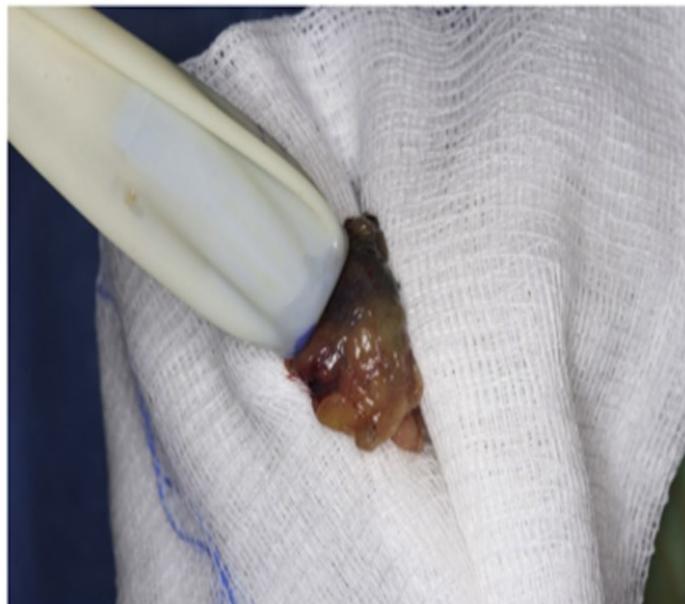


Figure 11: Confirmation de la radioactivité du ganglion par la sonde gamma

III. Place du ganglion sentinelle dans l'évaluation ganglionnaire des cancers gynécologiques

1. Indications du ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre

Le rationnel de la prise en charge thérapeutique du cancer de l'endomètre (chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie, chimiothérapie, traitement anti-hormonal et thérapies ciblées) repose sur l'estimation d'un risque théorique de récurrence et de métastase ganglionnaire [51,52].

Ce risque repose sur la caractérisation de facteurs pronostiques (cliniques, histologiques, classification moléculaire et imagerie) isolés ou regroupés sous la forme de classification comme celle proposée par l'ESMO-ESGO-ESTRO [51,53,54].

La stratégie actuelle de prise en charge du cancer de l'endomètre est basée sur l'identification et la combinaison de facteurs pronostiques. Deux principales questions font l'objet de discussions dans la littérature internationale :

- La première concerne l'évaluation du statut ganglionnaire. Cette question renvoie à la problématique de l'intérêt pronostique et thérapeutique de lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique mais aussi du ganglion sentinelle.
- La seconde concerne l'estimation du risque de récurrence et l'optimisation des thérapeutiques adjuvantes.

Ces deux problématiques sous-tendent une question plus globale, qui est celle de l'optimisation de la prise en charge thérapeutique (chirurgicale et

adjuvante). En pratique, l'enjeu est de ne pas surtraiter les patientes à risque faible de récurrence et, *a contrario*, de ne pas sous-estimer le risque réel de récurrence [53,54,55,56].

Il peut exister des discordances entre les estimations préopératoires des éléments de pronostic (essentiellement le grade et l'infiltration myométriale) et le résultat définitif ; certaines caractéristiques pronostiques sont uniquement accessibles à l'examen microscopique de la pièce (emboles lymphatiques et micrométastases ganglionnaires).

a. Principes généraux

Les nouvelles recommandations ont établi une classification en 4 groupes de risque (faible, intermédiaire, haut-intermédiaire et élevé) basées sur les données de la classification FIGO 2009, l'analyse anatomopathologique (type, grade binaire, emboles), et également les données de l'analyse moléculaire .

Il est important de préciser que les emboles décrits comme absents ou focaux sont considérés comme négatifs, et ceux décrits comme substantiels sont considérés comme positifs. Cette classification servira à adapter le traitement chirurgical initial et également le traitement adjuvant. On remarque que cette nouvelle classification se différencie de celle des recommandations de 2016 qui n'intégraient pas les données moléculaires et qui étaient constituée de 3 groupes en préopératoire, et de 4 groupes en post opératoire.

Dans la littérature, aucune étude n'a pu montrer le bénéfice de survie en cas de curages pelviens comparé à l'abstention de curage, même en cas de cancer de l'endomètre à haut risque [57-59].L'objectif des curages pelviens ne

semble donc pas thérapeutique.

L'étude rétrospective ASTEC [58] suggère un bénéfice sur la survie de l'adjonction d'un curage lomboaortique dans les cancers à risque intermédiaire ou élevé par rapport à la lymphadénectomie pelvienne seule. Toutefois, il s'agit d'une étude observationnelle comparant l'attitude de deux centres différents et dans lesquels les traitements adjudants n'étaient pas similaires.

Pour les cancers sans invasion myométriale, les données de la littérature rapportent une probabilité de métastase ganglionnaire nulle [60, 61].

Une évaluation ganglionnaire n'est donc théoriquement pas nécessaire : toutefois, les performances de l'imagerie préopératoire pour affirmer l'absence d'infiltration myométriale étant limitées (valeur prédictive négative atteignant 50 % selon certaines études [62, 63]), elle peut être envisagée même en l'absence d'infiltration myométriale vue à l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

b. Performances diagnostiques du ganglion sentinelle pour les métastases ganglionnaires pelviennes

Plusieurs essais récents ont établi l'excellente sensibilité du ganglion sentinelle dans les cancers endométriaux de stade précoce [45, 64, 65]. Sa valeur prédictive négative est aujourd'hui considérée comme supérieure à celle du curage pelvien [64], grâce à deux mécanismes :

- La détection visuelle permet d'assurer l'exérèse du ganglion sentinelle, y compris lorsque celui-ci se situe en marge du territoire de curage,

dans une localisation où un curage classique, « aveugle » de la localisation du ganglion sentinelle, et pourrait ne pas l'emporter ;

- La sensibilité majorée par la réalisation d'une ultrastadification ganglionnaire, permettant l'identification de micrométastases comprises entre 0,2 et 2 mm ou de cellules tumorales isolées, qui n'est pas réalisable en soins courants sur l'intégralité des ganglions d'un curage complet [45, 67, 60].

La présence de micrométastase (< 2 mm, N1 mi) est à considérer comme une positivité du ganglio sentinelle [68]. Concernant la présence de cellules isolées, la signification reste débattue.

La morbidité réduite du ganglion sentinelle par rapport au curage pelvien [69] associée à cette excellente sensibilité et à l'absence de bénéfice thérapeutique du curage en font désormais une technique de premier plan.

c. Conséquences sur l'évaluation ganglionnaire lomboaortique

En présence de métastase(s) ganglionnaire(s) pelvienne(s), la prévalence de métastase(s) lomboaortique(s) est estimée à 50 % [70].

En l'absence de métastase ganglionnaire pelvienne, cette prévalence chute à environ 3 %, et concerne principalement des patientes atteintes de cancer à haut risque. Cette faible prévalence confère à l'exploration ganglionnaire pelvienne une bonne valeur prédictive négative pour le diagnostic d'atteinte lomboaortique. En cas d'atteinte lomboaortique, 35 % sont isolément sus-mésentériques [70] ; aussi, le curage lomboaortique quand il est décidé doit emporter la région sus-mésentérique.

d. Recommandations

La nouvelle classification préopératoire, d'emblée en 4 groupes à risque (Faible, intermédiaire, Haut Intermédiaire et élevé) va guider la prise en charge chirurgicale initiale.

On note que ces recommandations, par rapport à celles de 2016, ont considérablement élargi le champ des indications du ganglion sentinelle par rapport aux curages complets, pour les types histologiques endométrioïdes et non endométrioïdes.

Les dernières recommandations de l'European Society of Gynaecological Oncology et de l'European Society for Radiotherapy and Oncology [68] préconisent une évaluation ganglionnaire pour tout cancer invasif de l'endomètre. Celle-ci n'est pas strictement recommandée en cas d'hyperplasie atypique ou d'adénocarcinome limité à l'endomètre sans envahissement myométrial.

Cependant, comme cela est mentionné précédemment, le risque de découverte postopératoire d'une invasion myométriale méconnue par l'IRM peut justifier la réalisation d'une procédure du ganglion sentinelle étant donné la faible morbidité de ce geste.

La modalité de l'évaluation ganglionnaire dépend du risque de récurrence selon la classification de l'European Society for Medical Oncology (**Tableau 1**).

➤ **Bas risque ou risque intermédiaire**

En cas d'invasion myométriale, la réalisation de la procédure du ganglion sentinelle est recommandée. En cas d'échec de détection du ganglion sentinelle d'un côté, la lymphadénectomie pelvienne n'est pas recommandée.

En cas de positivité d'au moins un des ganglions sentinelles, une stadification des ganglions lomboaortiques par lymphadénectomie lomboaortique infrarénale est recommandée. La lymphadénectomie pelvienne complémentaire n'a pas fait la preuve de son intérêt thérapeutique et n'est donc pas recommandée.

➤ **Risque intermédiaire élevé ou élevé**

Une évaluation préopératoire par tomographie par émission de positons-scanner est recommandée. En l'absence d'adénopathie suspecte pelvienne ou lomboaortique, l'évaluation standard se fonde théoriquement sur les curages pelviens et lomboaortiques. Cependant, la réalisation d'une procédure du ganglion sentinelle est considérée comme une alternative acceptable.

Si, à l'issue de la procédure du ganglion sentinelle, aucun ganglion sentinelle n'est détecté, alors une lymphadénectomie pelvienne doit être réalisée. La conduite à tenir selon la positivité ou non des ganglions retirés rejoint l'algorithme proposé ci-dessus pour les cancers à bas risque.

L'algorithme du NCCN doit être respecté, et pourrait s'utiliser même dans les grades histologiques à haut risque (Carcinomes séreux, carcinomes à cellules claires et carcinosarcomes).

Tableau 1 : Classification de risque de récurrence selon l'ESMO

| | |
|----------------------------|---|
| Faible | <ul style="list-style-type: none"> • Endométrioïde MMRd/NSMP de stade IA, grade 1, sans embolie lymphovasculaire (ELV) • Cancer POLEmut stade I ou II |
| Intermédiaire | <ul style="list-style-type: none"> • Endométrioïde stade IB MMRd/NSMP, • grade 1–2, sans ELV • Endométrioïde stade IA MMRd/NSMP, • grade 3, sans ELV • Stade IA non endométrioïde ou p53 muté • sans invasion myométriale |
| Intermédiaire élevé | <ul style="list-style-type: none"> • Endométrioïde MMRd/NSMP de stade I, • ELV positive sans équivoque • Endométrioïde MMRd/NSMP stade IB de • grade 3 |
| Élevé | <ul style="list-style-type: none"> • Endométrioïde MMRd/NSMP de stade II • Endométrioïde MMRd/NSMP de stade • III–IVA sans maladie résiduelle • Non endométrioïde ou endométrioïde p53 • muté avec invasion myométriale |

ESMO : European Society for Medical Oncology ; MMRd/NSMP : Mismatch repair deficiency/no specific molecular profile.

**GANGLION SENTINELLE : UNE VÉRITABLE DÉESCALADE THÉRAPEUTIQUE DANS LES CANCERS
GYNÉCOLOGIQUES**

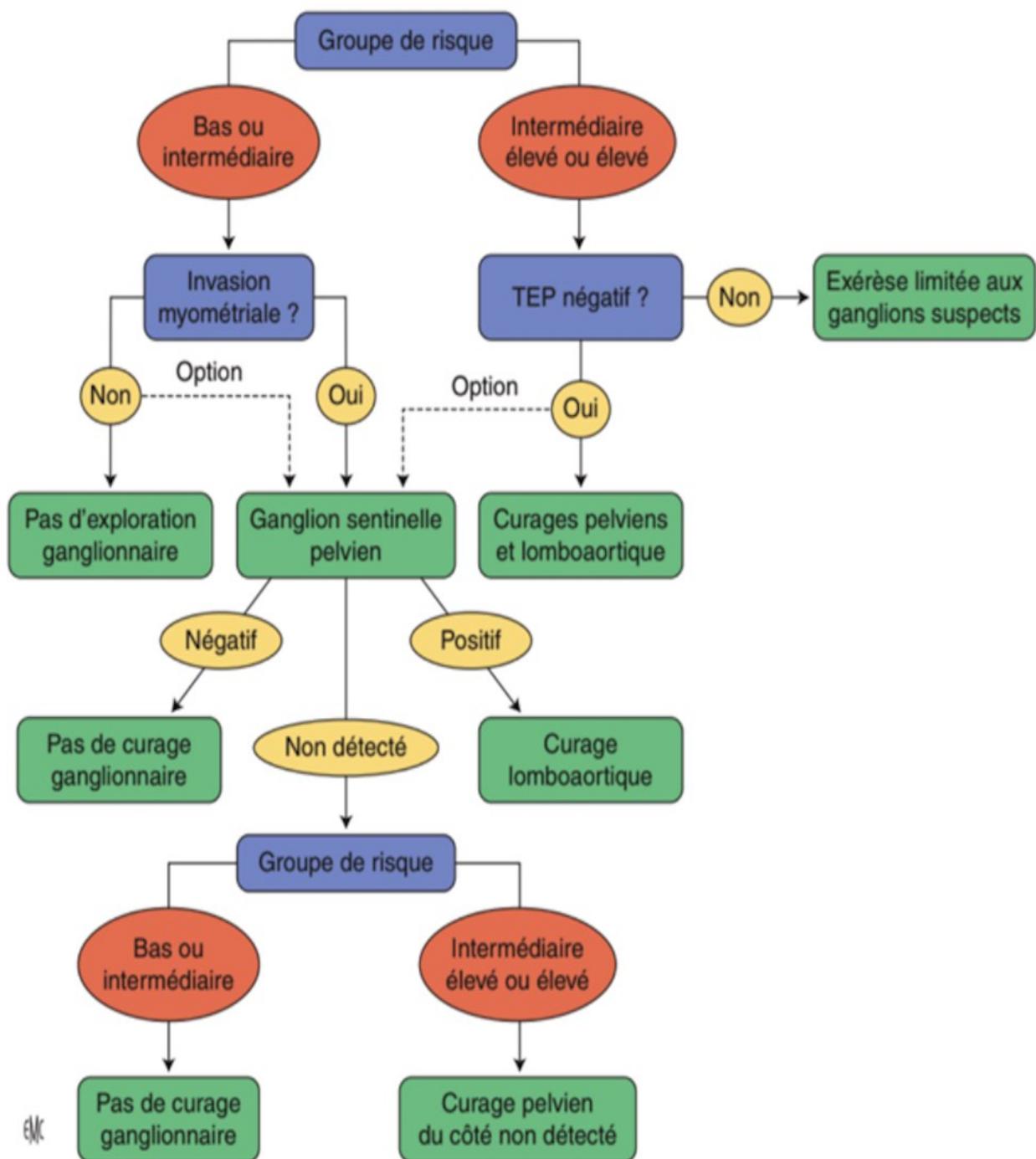


Figure 12. Place de la procédure du ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre selon l'European Society of Gynaecological Oncology [48] modifié pour les cancers de l'endomètre à bas risque sans invasion myométriale en raison du risque de découverte postopératoire d'une invasion.

2. Indications du ganglion sentinelle dans le cancer du col utérin

a. Principes généraux

Dans le cancer du col utérin, l'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique important. La technique du GS dans le cancer cervical pourrait, en évitant des lymphadénectomies inutiles et en réduisant le temps opératoire, prévenir plusieurs de ces complications et diminuer de façon significative la morbidité liée à la chirurgie.

La méthode combinée semble être la meilleure méthode d'identification du GS dans les tumeurs cervicales. La détection laparoscopique du GS pourrait prévenir une chirurgie inutile et fournir une évaluation précise du statut ganglionnaire au prix d'une morbidité minimale.

La proportion d'atteintes ganglionnaires dans les cancers de stade IA étant estimée inférieure à 5 % et dans les stades IB autour de 15 % [71], la réalisation systématique d'une stadification par curages pelviens et lomboaortiques n'est plus recommandée en raison d'une morbidité significative pour un bénéfice attendu faible [72-74].

La possibilité d'évaluation par ganglion sentinelle pelvien apparaît donc pertinente.

Le traitement des cancers du col localement avancés impliquant systématiquement une radiothérapie pelvienne, l'évaluation ganglionnaire pelvienne n'a pas d'intérêt pour guider la prise en charge ganglionnaire.

Le ganglion sentinelle ne s'envisage donc que pour les cancers diagnostiqués à un stade précoce.

b. Performances diagnostiques

Pour les cancers localisés, la sensibilité en cas de détection bilatérale paraît très bonne [71] : cependant, les études sont peu nombreuses et à faibles effectifs.

La performance diagnostique du ganglion sentinelle pourrait être améliorée par l'application d'un algorithme chirurgical établi par le Memorial Sloan Kettering Cancer Center [20]., la réalisation d'une ultrastadification permet une amélioration de la sensibilité de la procédure.

Un autre avantage de la technique du ganglion sentinelle est l'identification dans 18 % des cas de voies de drainage inhabituelles, qui seraient demeurées non explorées par les curages classiques [75]. Ces localisations sont d'ailleurs concordantes avec des localisations de métastases ganglionnaires isolées décrites dans une série de curages lymphatiques étendus [76].

c. Impact sur la survie

La sécurité du ganglion sentinelle en termes de pronostic oncologique est en cours d'évaluation par l'essai Sentix, qui doit évaluer le taux de survie sans récurrence à 48 mois postopératoire [9] .

L'essai randomisé Senticol 3, également en cours, vise à comparer la survie sans récurrence et la qualité de vie chez les patientes ayant une procédure du ganglion sentinelle avec ou sans curages pelviens, et dont le ganglion sentinelle était négatif [77].

d. Recommandations [132]:

Stade IA1 avec embolies vasculaires: une exploration ganglionnaire pelvienne n'est envisagée au stade IA1 qu'en présence d'embolies lymphatiques . une biopsie du ganglion sentinelle pelvien est recommandée [IV, B].

Stade IA2 : Une biopsie du ganglion sentinelle peut être envisagée chez les patients sans embolies vasculaires mais doit être réalisée chez les patients ayant des embolies vasculaires positifs [IV, B].

Stade IB1, IB2

La chirurgie radicale est la modalité de traitement privilégiée. La laparotomie est l'approche standard pour toutes les procédures qui incluent la paramétrectomie radicale [I, A].

L'approche mini-invasive peut être envisagée uniquement pour les tumeurs à faible risque (<2 cm et marges saines après conisation), dans les centres expérimentés dans la réalisation d'hystérectomie radicale avec chirurgie mini-invasive, qui répondent aux critères de qualité ESGO pour la chirurgie, et si la patiente est d'accord et après une discussion approfondie sur les preuves actuelles [IV, C].

L'évaluation du statut ganglionnaire doit être réalisée comme première étape de la prise en charge chirurgicale [IV, A].

La chirurgie mini-invasive est une approche acceptable pour la stadification ganglionnaire [IV, B].

Une biopsie du ganglion sentinelle doit être réalisée avant une lymphadénectomie pelvienne. Le vert d'indocyanine est la technique préférée

[III, A]. Une combinaison de colorant bleu et de radiocolloïde est une technique alternative [IV, B].

Une évaluation peropératoire du statut ganglionnaire (évaluée par coupe congelée) est recommandée. Les ganglions sentinelles pelviens bilatéraux ou tout ganglion suspect, doivent être envoyés pour une évaluation peropératoire [III, A].

Si une atteinte du ganglion est détectée en peropératoire, les patients doivent être référés pour une radio-chimiothérapie définitive [III, A]. Une lymphadénectomie lombo-aortique au moins jusqu'à l'artère mésentérique inférieure peut être envisagée à des fins de stadification [IV, C].

Après biopsie du ganglion sentinelle , si le ganglion est négatif sur coupe congelée, une lymphadénectomie pelvienne systématique doit être réalisée comme stadification standard du statut ganglionnaire [III, A].

Si le ganglion sentinelle est négatif bilatéralement dans la zone pelvienne de niveau I (sous la bifurcation iliaque), la dissection ganglionnaire peut être limitée au niveau I [IV, B].

Si échec de GS, faire un curage pelvien complémentaire du côté de l'échec et réaliser une colpohystérectomie totale élargie (HTE).

Ultrastaging du ou des ganglions sentinelles en histologie définitive (examen extemporané portant sur une moitié du ganglion lymphatique. Inclusion en totalité du ganglion lymphatique. Coupes étagées et IHC avec anticorps anti-cytokératine AE1 /AE3)

En cas de métastase ganglionnaire à l'analyse histologique définitive, compléter par une radiochimiothérapie concomitante.

Stade Ib3 et plus : Aucune exploration ganglionnaire pelvienne n'est nécessaire.

Tableau 2 : classification FIGO cancer du col et correspondance TNM

| FIGO (2009) | DESCRIPTION | TNM (2009) |
|-------------|---|-------------|
| Stades I* | Tumeur limitée au corps utérin | T1 |
| IA | Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre | T1a |
| IB | Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre | T1b |
| Stades II* | Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus | T2 |
| Stades III* | Extension locale et/ou régionale comme suit : | T3 et/ou N1 |
| IIIA | Séreuse et/ou annexes** | T3a |
| IIIB | Envahissement vaginal et/ou paramétrial** | T3b |
| IIIC | Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux** | N1 |
| IIIC1 | Ganglions pelviens | |
| IIIC2 | Ganglions para-aortiques +/- ganglions pelviens | |
| Stades IV* | Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance | T4 et/ou M1 |
| IVA | Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale | T4 |
| IVB | Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux | M1 |

3. Place du ganglion sentinelle dans le cancer de l'ovaire

a. Principes généraux

Le cancer de l'ovaire est le cancer gynécologique ayant le pronostic le plus réservé en raison d'un diagnostic porté le plus souvent à un stade avancé.

En effet, celui-ci est diagnostiqué à un stade précoce, limité au pelvis, dans seulement 20 % des cas [78]. Parmi ces derniers, en moyenne 14 % présentent des métastases ganglionnaires, qui les font passer à un stade avancé (stade IIIA) selon la classification 2014 de la Fédération Internationale des Gynécologues-Obstétriciens (FIGO) [32,79].

Les examens d'imagerie préopératoires seuls ont une sensibilité insuffisante pour détecter l'atteinte ganglionnaire dans le cancer de l'ovaire [80,81].

Les curages ganglionnaires pelvien et lombo-aortique occupent une place importante dans la prise en charge du cancer de l'ovaire diagnostiqué à un stade précoce, puisqu'ils permettent une restadification des patientes, et la détermination de leur statut ganglionnaire, permettant de préciser le stade et de définir les modalités de la prise en charge adjuvante [82], en particulier les indication de thérapie ciblée (bevacizumab, inhibiteurs de PARP).

b. Données de la littérature

La procédure du GS a été peu évaluée dans l'ovaire [83,84]. En effet, dans le cancer de l'ovaire, la présentation clinique qui pourrait constituer une indication de GS, c'est-à-dire une masse ovarienne suspecte isolée, est peu fréquente puisque celui-ci est diagnostiqué à un stade avancé dans 80 % des cas [78].

D'autre part, dans le cas du cancer de l'ovaire, le site d'injection est plus difficile d'accès et il n'existe pas de consensus quant au site d'injection à privilégier. L'injection dans le cortex ovarien présente un risque théorique de dissémination de la tumeur dans la cavité péritonéale.

De plus, l'injection dans le cortex ovarien se révèle moins performante que l'injection sous-péritonéale pour la détection du GS.

Cependant, l'importance pronostique des informations fournies par les lymphadénectomies pelviennes et lomboaortiques doit être mise en balance avec leur morbidité.

Pour cette raison, la procédure du ganglion sentinelle est envisagée pour les cancers ovariens de stade précoce. La littérature sur le sujet à l'heure actuelle est limitée à des études de faisabilité [85–86], et aucune donnée n'est actuellement disponible pour évaluer les performances diagnostiques .

Au moins deux études prospectives sont en cours afin d'évaluer la sensibilité du GS dans le cancer de l'ovaire à un stade précoce (FIGO I–II) ainsi que ses bénéfices en termes de morbidité :

- SELLY NCT03563781, une étude multicentrique italienne en cours depuis mars 2018, dont les résultats préliminaires sont inclus dans cette revue [34], qui vise à évaluer la faisabilité, la sensibilité et la VPN du GS avec l'ICG pour la détection des métastases ganglionnaires chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire stade FIGO I–II [26].

Dans cette étude, l'ICG est injecté dans les ligaments lombo–ovarien et utéro–ovarien en sous péritonéal, quelle que soit la voie d'abord, puis les patientes bénéficient de la procédure du GS et de curages pelviens et lombo–aortique systématiques .

- TRSGO–SLN–OO5 NCT04714931, une étude turque débutée en janvier 2021 qui cherche également à évaluer la faisabilité et la performance de la procédure du GS dans le cancer de l'ovaire à un stade précoce. Dans cette étude, les marqueurs utilisés sont l'ICG et le bleu patenté, qui sont injectés dans les ligaments lombo–ovarien et utéro–ovarien, puis de la même façon les patientes bénéficient de

la procédure du GS et de curages pelviens et lombo-aortique systématiques.

Il pourrait être intéressant de comparer la sensibilité du GS avec un protocole d'ultrastadification par rapport à un examen anatomopathologique simple des ganglions du curage pour la détection de métastases ganglionnaires microscopiques du cancer de l'ovaire.

c. Recommandations

À l'heure actuelle, le ganglion sentinelle n'est pas recommandé dans la prise en charge du cancer de l'ovaire hors essai clinique.

4. Place du ganglion sentinelle dans le cancer du vagin

a. Principes généraux

Le cancer primitif du vagin est rare , il représente moins de 1 % des cancers gynécologiques.

La radiothérapie est le traitement de référence cependant la chirurgie reste recommandée en cas de petite tumeur de moins de 2 cm limitée à la muqueuse vaginale ou en rattrapage après radiothérapie et en cas de réponse incomplète.

Il existe 2 classifications : la classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO), basée sur l'extension de la tumeur à partir du vagin, et la classification selon l'American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC), qui intègre l'implication des ganglions lymphatiques régionaux et les métastases à distance.

La précision et la sensibilité du ganglion sentinelle dans le cancer du vagin sont actuellement inconnues et, étant donné la rareté de ce cancer, des

essais prospectifs à grande échelle sur la cartographie du ganglion sentinelle dans le cancer du vagin sont peu probables.

Cependant, une étude de cohorte prospective et quelques rapports de cas, dont celui-ci, ont démontré la faisabilité de cette technique.

b. Données de la littérature

Dans l'étude de cohorte de Frumovitz et al, sur les 14 patientes atteintes d'un cancer du vagin, un ganglion sentinelle a été identifié lors d'une lymphoscintigraphie préalable au traitement chez 11 patientes (79 %) après avoir subi une injection de Technétium -99. Chez les cinq patientes retenues, du Technétium-99 a été injecté avant la lymphoscintigraphie puis de l'isoflurane a été injecté par voie intradermique au bloc opératoire. Seulement une patiente atteinte de mélanome présentait un ganglion lymphatique sentinelle métastatique [87].

Dam et ses collègues ont publié une série de cas dans lesquels 3 patientes sur 4 atteintes d'un cancer du vagin présentaient un ganglion sentinelle identifiable. Seulement une patiente atteinte d'un cancer du vagin stade III présentait un ganglion lymphatique sentinelle métastatique [88].

Plus récemment, Lee et al. ont démontré une cartographie réussie du ganglion sentinelle chez une patiente en utilisant du vert d'indocyanine [89].

Chacun de ces rapports a identifié des ganglions sentinelles, mais aucun ganglion sentinelle positif n'a été signalé chez des patientes à un stade précoce présentant des types histologiques autres que le mélanome vaginal.

De plus, la cartographie du ganglion sentinelle peut avoir un impact sur la planification du traitement, y compris les champs d'irradiation , en

identifiant les drainages lymphatiques.

Actuellement, les champs d'irradiation dépend de la localisation tumorale ainsi que du drainage lymphatique.

Dans l'étude de Frumovitz et ses collègues, trois (33 %) des neuf patients traités définitivement par radiothérapie ont vu leurs champs d'irradiation modifiés sur la base de la lymphoscintigraphie.

[87].

Une étude faite en 2020 par Lauren Montemorano et al a rapporté la présence d'un ganglion sentinelle positif chez une patiente atteinte d'un cancer du vagin stade I en utilisant le vert d'indocyanine.

Dans ce cas, la résection chirurgicale radicale prévue a été abandonnée au profit d'une chimioradiothérapie . Ainsi cette étude a permis de fournir une preuve supplémentaire que l'identification du ganglion sentinelle dans le cancer du vagin est une option pour la planification du traitement.

c. Recommandations

À l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus sur les indications du ganglion sentinelle dans la prise en charge du cancer du vagin.

5. Indications du ganglion sentinelle dans le cancer de la vulve

a. Principes généraux

Le cancer de la vulve représente 5% des cancers gynécologiques . Les lésions épidermoïdes ou squameuses représentent plus de 90% des cas.

La cartographie lymphatique et la réalisation du ganglion sentinelle est désormais possible dans le de cancer de la vulve. Cette technique a permis de diminuer les morbidités secondaire au curage, et réduire ainsi le risque de lymphœdème jusqu'à moins de 2 % ainsi que la survenue des plaies vasculaires.

Associé à l'ultrastadification ganglionnaire et à l'immunohistochimie , l'identification des micrométastases ganglionnaires a permis de fournir des informations plus précises et ainsi guider le traitement adjuvant .



Figure 13 : lymphœdème du membre inférieur gauche , compliquant un curage inguinal

b. Données de la littérature

Deux études ont établi la validité et la sécurité oncologique du ganglion sentinelle seule chez les femmes atteintes du cancer de la vulve : GOG-173 (Gynecologic Oncology Group 173) . Il s'agit d'une véritable étude de validation dans laquelle la cartographie lymphatique et la détection du ganglion sentinelle suivie d'un curage inguinofémorale complet ont été réalisées de manière prospective chez des femmes atteintes de cancers épidermoïdes de la vulve de taille inférieure à 6 cm [100].

L'étude a recruté 515 patientes pour atteindre un échantillon final de 132 femmes atteintes d'une maladie métastatique aux ganglions lymphatiques régionaux.

Globalement, au moins un ganglion sentinelle a été identifié dans 92,5% des cas , avec une moyenne de 1,5 ganglions par aine trouvés. La sensibilité de la procédure était de 91,7%, avec valeur prédictive négative de 96,3%. Pour les tumeurs inférieures à 2 cm, la valeur prédictive négative était de 98 % [100].

Plus la taille de la tumeur augmente , moins la technique du ganglion sentinelle est précise , particulièrement pour les tumeurs dont la taille est supérieure à 4 cm.

Contrairement à l'étude de validation de GOG-173, le GROINSS-V (Groningen International Study on Sentinel Nodes in Vulvar Cancer) était une étude observationnelle des résultats oncologiques chez les femmes ayant subi une biopsie des ganglions lymphatiques sentinelles uniquement pour évaluer les métastases ganglionnaires aux ganglions lymphatiques régionaux.

Dans cette étude, des femmes atteintes d'un carcinome épidermoïde de la vulve avec des tumeurs inférieures à 4 cm ont bénéficié d'une cartographie et résection du ganglion sentinelle .

Les patientes qui avaient au moins un ganglion sentinelle identifié et aucune métastase dans le ganglion sentinelle retiré ont ensuite été suivies pendant 2 ans pour détecter une récurrence. Le taux de récurrence dans ce groupe était de 3 %.Lorsque les ganglions sentinelles étaient négatifs, le taux de récurrence a diminué à seulement 2,3% [101].

Il est recommandé de réaliser une lymphoscintigraphie préopératoire ou tomographie par émission de positons unique tomographie (SPECT-CT) avant chaque intervention chirurgicale dans laquelle la réalisation du ganglion sentinelle est prévue.

Les informations à recueillir en imagerie sont : premièrement, le nombre de ganglions sentinelles ; les ganglions détectés et identifiés sur l'imagerie préopératoire doivent être en corrélation avec les résultats peropératoires. Si plusieurs nœuds sentinelles sont identifiés sur l'imagerie préopératoire, le même nombre de ces ganglions doit être identifié en peropératoire.

Deuxièmement, si aucun ganglion sentinelle n'est identifié dans un ou plusieurs zone de drainage en peropératoire, alors une lymphadénectomie inguinofémorale complète doit être effectuée.

Les ganglions sentinelles sont presque toujours détectés dans la partie médiane de l'aïne. Dans une étude, 49 % étaient localisés dans le compartiment superficiel, médial par rapport à la veine saphène[102]. 35 % supplémentaires ont été trouvés dans le compartiment superficiel à la proximité de la veine

GANGLION SENTINELLE : UNE VÉRITABLE DÉESCALADE THÉRAPEUTIQUE DANS LES CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

saphène, et les 16 % restants étaient dans le compartiment profond. Aucun ganglion sentinelle n'a été détecté dans le tiers externe du compartiment superficiel, latéral au veine saphène[102].

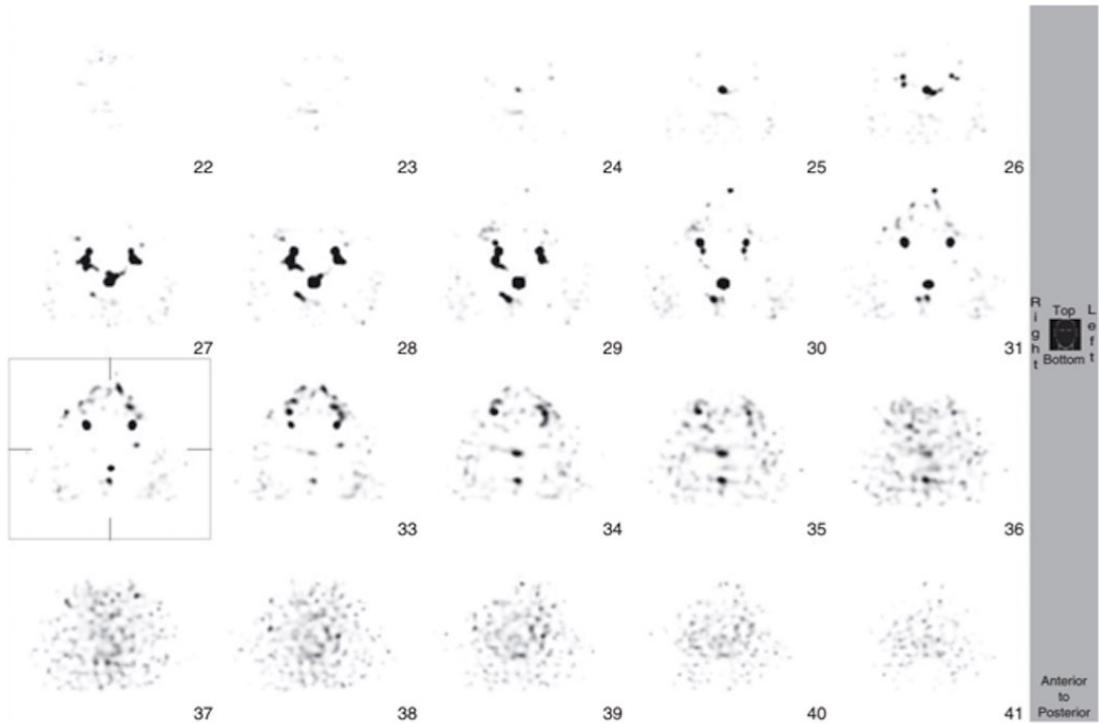


Figure 14 : Lymphoscintigraphie bidimensionnelle du pelvis.

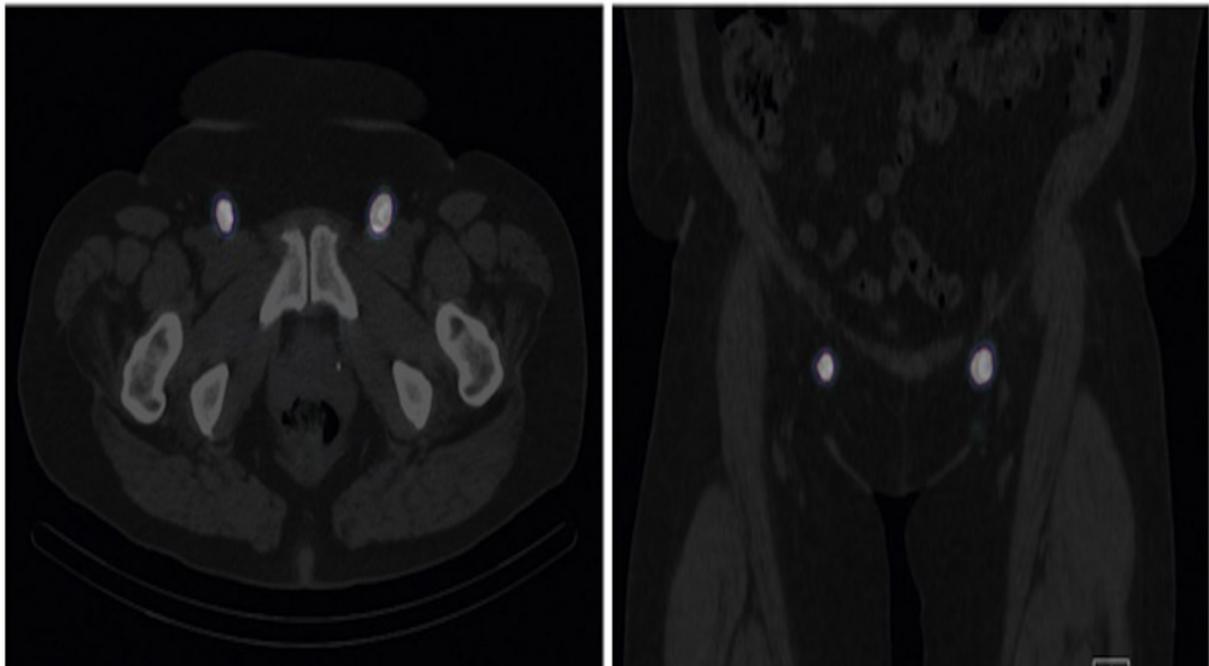


Figure 15 : Tomodensitométrie par émission de photons uniques (SPECT-CT) montrant des ganglions sentinelles bilatéraux dans les deux axes

c. Recommandations

L'existence d'une infiltration tumorale supérieure à 1 mm impose l'évaluation et/ou le traitement ganglionnaire . le risque d'atteinte ganglionnaire augmente avec la profondeur d'invasion (tableau 3)

Tableau 3 : pourcentage d'atteinte ganglionnaire en fonction de la profondeur de l'invasion

| <i>Profondeur de l'invasion</i> | <i>ganglions inguinaux positifs</i> |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| <i>Inférieure à 1 mm</i> | <i>0 %</i> |
| <i>1-3mm</i> | <i>8%</i> |
| <i>3-5mm</i> | <i>33%</i> |
| <i>Supérieure à 5 mm</i> | <i>48%</i> |

La Recherche du ganglion sentinelle est indiquée en première intention si la lésion est localisée et mesurant moins de 4 cm :

- Méthode combinée radio-isotopique et colorimétrique de préférence.
- Pas d'indication dans les cancers du clitoris (risque de récurrence inguinale) ;
- Dans les tumeurs médianes, l'évaluation ganglionnaire par la technique du ganglion sentinelle doit être réalisée des 2 côtés ;
- Si le ganglion sentinelle n'est pas retrouvé (échec d'identification) d'un côté alors une lymphadénectomie inguino-fémorale homolatérale est indiquée.

Une évaluation plus poussée des ganglions lymphatiques et le traitement sont basés sur les résultats de la biopsie du ganglion sentinelle ou de la lymphadénectomie. Si les ganglions inguinofémoraux sont négatifs, l'observation est raisonnable.

Si un ou plusieurs ganglions lymphatiques sont positifs, le traitement dépend de la taille de la métastase. Pour les micrométastases (≤ 2 mm), la radiothérapie inguinofémorale (50 Gy) est une alternative sûre à la lymphadénectomie inguinale.

Dans le cas des macrométastases présentes dans un ganglion lymphatique sentinelle (> 2 mm), une lymphadénectomie inguinale est recommandée pour éviter une récurrence isolée inguinale, bien que la lymphadénectomie inguinale soit associée à des risques importants de morbidité, de complications de la plaie, de lymphœdème et de lymphocèles [103].

Un essai prospectif de phase II, à un seul bras, évalue la sécurité du remplacement de la lymphadénectomie inguinofémorale par une chimioradiothérapie (56 Gy) en cas de cancer vulvaire au stade précoce avec macrométastase (> 2 mm) et/ou extension extracapsulaire du ganglion sentinelle [103].

Dans le cas du stade III, une dissection des ganglions lymphatiques suivie d'une radiothérapie externe post-opératoire et d'une chimiothérapie (chimioradiothérapie), de préférence par cisplatine; éventuellement avec du fluorouracile, est habituellement effectué avant l'exérèse radicale large. L'alternative est la chirurgie d'emblée plus radicale, type exentération.

Pour le stade IV, le traitement est une association d'exentération pelvienne, de radiothérapie et de chimiothérapie systémique (cisplatine, carboplatine, cisplatine ou carboplatine/paclitaxel ou cisplatine/paclitaxel plus bevacizumab).

IV. Histopathologie du ganglion sentinelle

1. Examen extemporané du ganglion sentinelle

L'examen extemporané du ganglion sentinelle consiste à analyser le(s) ganglion(s) sentinelle(s) durant l'intervention chirurgicale afin de permettre la détection d'un envahissement et la possible réalisation du curage ganglionnaire complet dans le même temps opératoire, en cas de positivité du ganglion sentinelle, évitant ainsi une ré-intervention chirurgicale.

Plusieurs techniques sont disponibles pour permettre l'évaluation extemporanée du ganglion sentinelle :

a. Examen macroscopique :

La palpation du ganglion et la présence d'une zone indurée blanchâtre sont en faveur d'une macrométastase.

L'examen macroscopique ne peut être qu'un complément à une des trois techniques décrites ci-dessous, améliorant leur sensibilité [107].



Figure 16 : L'examen macroscopique du ganglion sentinelle Le ganglion est coupé en bivalve à l'état frais, offrant la surface la plus importante de la tranche ganglionnaire

b. L'examen extemporané cytologique :

Cet examen consiste à couper le ganglion en bivalve (Figure), et d'apposer chaque tranche du ganglion sur une lame de verre. Les cellules de la tranche ganglionnaire (les lymphocytes et d'éventuelles cellules métastatiques) sont transférées sur la lame et on obtient une empreinte de l'apposition de la tranche (Figure). Après coloration (en général au bleu de toluidine), une analyse cytologique est réalisée afin d'identifier des cellules métastatiques [108].

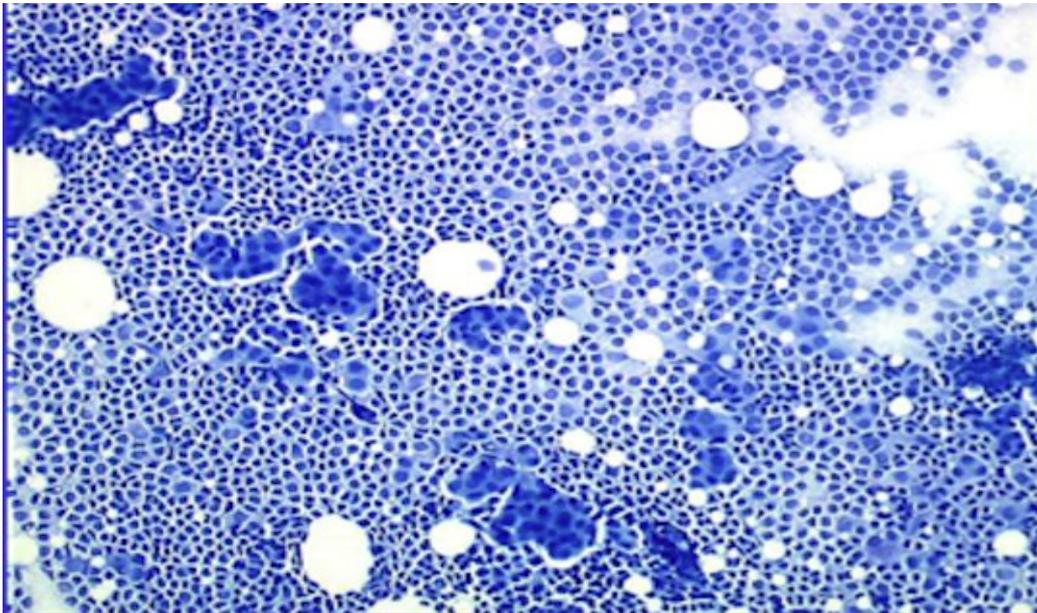


Figure 17: Apposition cytologique extemporanée d'un ganglion sentinelle axillaire, après coloration au bleu de toluidine (Objectif 20X)

Les avantages de cette technique sont la rapidité, le faible coût et la bonne préservation du tissu ganglionnaire pour l'examen définitif.

c. L'examen extemporané histologique :

Cet examen consiste à couper le ganglion en bivalve, et de réaliser une coupe à congélation sur la ou les deux tranches du ganglion. Après coloration de la coupe à congélation, on peut identifier une zone d'envahissement métastatique du ganglion [108]. La perte de matériel est possible mais limitée. La coupe à congélation peut être complétée par une étude immunohistochimique rapide en utilisant l'anticorps anti-kératine [108].

d. L'examen extemporané par biologie moléculaire :

Il s'agit de détecter par une technique de biologie moléculaire, la présence du gène codant pour la cytokératine 19 (présente dans les cellules épithéliales et absente des cellules lymphocytaires) dans le tissu ganglionnaire. Deux techniques étaient utilisées, GeneSearch[®] (Veridex) et OSNA[®] (Sysmex).

L'inconvénient majeur de cette technique est qu'aucun contrôle histologique de la moitié du ganglion broyé n'est possible. C'est une technique qui coûte plus cher et prend plus de temps (environ 36 minutes pour un ganglion sentinelle et 44 minutes pour deux ganglions sentinelles) que les techniques d'apposition cytologique et de coupe à congélation histologique.

Par ailleurs, les carcinomes n'exprimant pas la cytokératine 19 ne peuvent être détectés même s'il s'agit d'une macrométastase [109], et à l'inverse des inclusions épithéliales bénignes (exemple endosalpingiose dans les ganglions pelviens ou inclusions épithéliaux mammaires du prolongement axillaire dans un ganglion axillaire) vont donner des faux résultats positifs [110].

2. Examen anatomopathologique définitif du ganglion sentinelle

L'examen définitif du ganglion sentinelle est histologique. Le ganglion sentinelle peut être tranché en deux selon son plus grand axe et inclus en paraffine [111].

Cependant, dans la plupart des cas, la réalisation de tranches macroscopiques fines tous les deux millimètres (**Figure 18**) permet de ne pas méconnaître les macrométastases [112,113]

Il est recommandé de trancher macroscopiquement le ganglion dans son plus grand axe car le vaisseau lymphatique afférent pénètre le ganglion dans ce plan là et ainsi les métastases sous capsulaires sont mieux visualisées [112].

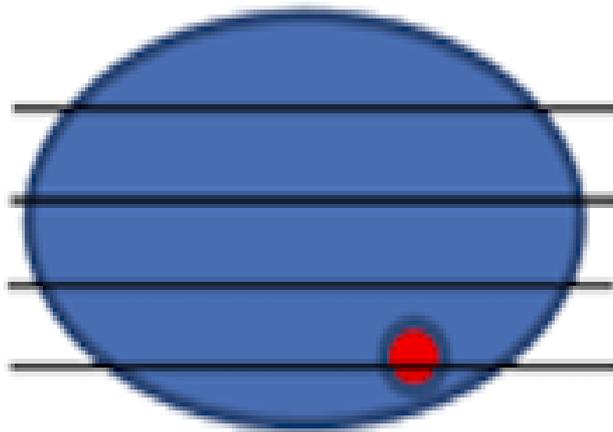


Figure 18 : Étude macroscopique du ganglion sentinelle

Le ganglion sentinelle subit ensuite une ultrastadification histologique.

Cette ultrastadification consiste à examiner le ganglion sentinelle sur plusieurs niveaux de coupe histologique et d'entamer le bloc de paraffine jusqu'à son quasi-épuisement (c'est-à-dire que presque tout le parenchyme ganglionnaire ou du moins sa majorité sera examiné sous le microscope).

La réalisation de coupes sériées colorées à l'HES permet d'augmenter la détection de métastases occultes de 7 à 10 % des cas [114].

Cependant, le nombre de coupes à réaliser et l'espacement entre les coupes est un sujet de controverse, parfois définit par des recommandations des sociétés savantes en fonction de chaque organe (voir plus loin).

Le taux de conversion est tel qu'un seul niveau de coupe paraît insuffisant et qu'une ultrastadification du ganglion sentinelle est indispensable quel que soit l'organe en question.

Les cellules tumorales isolées étant définies comme un amas inférieur à 200 microns, des coupes espacées de 150 à 200 microns permettaient de détecter même les cellules tumorales isolées [113].

L'association de coupes sériées à une étude immunohistochimique (avec un marqueur des cellules tumorales à rechercher : la pankératine pour les cellules épithéliales et la protéine S100 pour le mélanome) permet d'augmenter la détection de métastases occultes dans le ganglion sentinelle de 10 à 20 % [114,115].

3. Applications des techniques de l'analyse histologie du ganglion sentinelle dans les cancers gynécologiques

a. Cancer de l'endomètre

La cytologie semble présenter une sensibilité très faible (aucun des dix ganglions sentinelles positif n'a été détecté dans l'étude de Delpech et col [116]).

La biologie moléculaire a été étudiée sur les ganglions sentinelles des cancers de l'endomètre (49,50) et montre une sensibilité de 82,4 % à 100 % , et semble plus sensible que l'histologie seule pour la détection des micrométastases. La spécificité est de 87,6 % à 99,2 %. La CK19 est exprimée dans la majorité des cancers de l'endomètre (98 % des types I et 97 % des types II) (49). Mais elle est aussi exprimée dans les foyers d'endosalpingiose et

d'endométriome ganglionnaires, pouvant être responsable d'un faux positif avec OSNA® [110].

L'examen histopathologique définitif du ganglion sentinelle comprend dans toutes les équipes (essais SENTI-ENDO et FIRES) l'inclusion en totalité du ou des ganglions sentinelles (en moyenne deux) après des tranches macroscopiques tous les deux à trois millimètres [45,117].

L'ultrastadification du ganglion sentinelle augmente la chance de détecter une métastase du ganglion sentinelle dans 32 % des cas [118]. Dans les carcinomes à faible risque, elle multiplie par deux (2,6 à 5,9 %) le risque de ganglion sentinelle positif [119]. En revanche le protocole exact diffère en fonction des équipes.

Dans les études rétrospectives, la survie globale et la survie sans récurrence des patientes avec cellules tumorales isolées dans le ganglion sentinelle, la plupart de celles qui avaient reçu un traitement adjuvant complémentaire, étaient meilleures que celles avec macrométastases et étaient même similaires aux patientes N0 [121].

Cependant, à l'heure actuelle, il est important pour les pathologistes de continuer à signaler la taille de la métastase du ganglion sentinelle (cellules tumorales isolées ou inférieures à 0,2 millimètre, inférieures à deux millimètres ou supérieures à deux millimètres).

La société américaine de gynécologie oncologique recommande d'inclure le ganglion sentinelle des cancers de l'endomètre en totalité après des tranches macroscopiques fines tous les deux millimètres, de réaliser une ultrastadification histologique avec au moins un HE représentatif et la

réalisation d'autres niveaux de coupe (pas d'indication sur le nombre de coupes ni leur espacement) et une immunohistochimie. Elle ne donne pas de recommandation quant à la réalisation d'un examen histo ou cytologique extemporané du ganglion sentinelle [120].

b. Cancer du col utérin

La réalisation d'un examen extemporané permet de trier les patientes dès l'intervention chirurgicale, surtout pour les stades débutants (surtout stade IA) avec emboles vasculaires) [122].

L'examen extemporané par coupe à congélation a une bonne sensibilité pour la détection des métastases dans les ganglions sentinelles du cancer du col utérin avec une sensibilité de 89 % pour les macro et micrométastases, excluant les cellules tumorales isolées et 100 % pour les macrométastases dans la série de Toulouse [123].

La sensibilité de cet examen est plus faible 23 % dans l'étude SENTICOL [131], à cause d'un taux de faux négatif important des micrométastases et cellules tumorales isolées (13/16 ganglions sentinelles).

Lorsque l'on compare les différentes techniques d'examen extemporané, il existe une supériorité de la coupe à congélation (sensibilité 66%) versus la cytologie d'empreinte (sensibilité 8,3 à 59 %), alors que les deux techniques ont une spécificité de 100 % [124 ,125].

La technique moléculaire par OSNA® montre une corrélation avec l'examen histologique définitif des tranches restantes du ganglion sentinelle dans 96 % des cas [126].

Aucun protocole standardisé n'existe pour l'examen définitif du ganglion sentinelle dans le cancer du col. Les seuls points communs à toutes les équipes et tous les essais, sont de trancher macroscopiquement le ganglion sentinelle tous les deux millimètres selon le plus axe du ganglion et de réaliser une ultrastadification avec des coupes sériées et une étude immunohistochimique.

La signification pronostique des micrométastases et cellules tumorales isolées dans le ganglion sentinelle des cancers du col n'est pas clairement établie.

Récemment, une publication sur le suivi à trois ans des patientes incluses dans l'essai SENTICOL I [127] de stade IA1 avec emboles à IIB2 a montré l'absence d'impact sur la survie sans progression en cas de micrométastase ou cellules tumorales isolées du ganglion sentinelle, sans traitement.

Il existait 13 récurrences parmi les 139 patientes, dont deux avec ganglion sentinelle positif (une macro et une micrométastase). Aucun cas de cellules tumorales isolées n'a récidivé.

La publication des essais SENTIX et SENTICOL III dans les années à venir nous apportera certainement un éclairage sur le pronostic des cellules tumorales isolées et micrométastases dans les ganglions des cancers du col utérin. Cependant, en attendant ces résultats, il est important de continuer l'ultrastadification des ganglions sentinelles et indiquer la présence de toute métastase quelle que soit sa taille.

c. Cancer de la vulve

Depuis l'étude GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) en 2008 [128] et l'étude du GOG 173 en 2012 [129], la technique du ganglion sentinelle est devenue un standard dans la prise en charge du carcinome malpighien vulvaire infiltrant de stade T1/T2.

Le protocole histopathologique dans ces deux études préconise l'ultrastadification des ganglions sentinelles.

En revanche, la procédure exacte de l'ultrastadification (nombre de coupes sériées, espacement entre les coupes) diffère entre les deux études.

Dans l'étude GROINSS-V [128], quatre niveaux de coupe sont réalisés avec à chaque niveau un HE, sans espacement entre les niveaux.

Si aucune métastase est notée, une ultrastadification est préconisée avec trois niveaux de coupe tous les millimètres, avec à chaque niveau un HE et une étude immunohistochimique avec la pan-kératine (AE1/AE3). Pour l'étude GOG 173 [129], le ganglion sentinelle est tranché tous les trois millimètres macroscopiquement et les tranches sont incluses en paraffine.

Au moins deux niveaux de coupe tous les 40 microns sont réalisés, avec un HE et une lame blanche pour étude immunohistochimique.

En effet, l'absence de cette ultrastadification histologique a été démontrée comme étant responsable de récurrence locale inguinale dans la majorité des cas (deux tiers) [130]. Dans cette étude deux patientes avec ganglion sentinelle négatif initialement ont présenté une récurrence inguinale, mais le ganglion sentinelle n'avait pas eu d'ultrastadification.

Après les coupes sériées et immunohistochimiques, une patiente présentait des cellules tumorales isolées et l'autre une micrométastase de 1,8 millimètre, démontrant l'importance de l'examen en coupes sériées (quel que soit le nombre de coupes sériées et leur espacement) et l'étude immunohistochimique par la kératine sur les ganglions sentinelles et de la prise en charge complémentaire en cas de ganglion sentinelle positif même de type cellules tumorales isolées ou micrométastase, pour les cancers vulvaires.

CONCLUSION

La prise en charge des cancers gynécologiques pelviens est dans la littérature internationale l'objet d'un débat au sujet de l'évaluation chirurgicale du statut ganglionnaire.

En effet en cancérologie, le statut ganglionnaire constitue un facteur pronostique important ainsi qu'un critère décisionnel majeur de traitement adjuvant.

La procédure du ganglion sentinelle détient une place centrale dans la prise en charge des cancers gynécologiques pelviens du fait de sa faible morbidité et de ces capacités diagnostiques élevées, représentant ainsi une avancée majeure dans la prise en charge chirurgicale des cancers.

Le concept de ganglion sentinelle (GS) est d'isoler le ou plutôt les premiers ganglions drainant une tumeur solide. Le prélèvement ganglionnaire ciblé permet une analyse anatomopathologique plus sensible des ganglions. En effet, les GS prélevés permettront une ultrastadification ganglionnaire avec des coupes sériées et une étude immunohistochimique (IHC), qui ne peuvent être réalisées en routine sur un curage ganglionnaire entier et d'améliorer ainsi la stadification des cancers.

Le ganglion sentinelle trouve ses indications dans l'évaluation ganglionnaires des cancers gynécologiques pelviens : cancers de l'endomètre, col utérin au stade précoce ainsi que de la vulve.

- Dans le cancer de l'endomètre , l'indication du ganglion sentinelle dépend du risque de récurrence :
- **Bas risque ou risque intermédiaire :**
- En cas d'invasion myométriale, la réalisation de la procédure du ganglion sentinelle est recommandée. Si échec de détection du

ganglion sentinelle d'un côté, la lymphadénectomie pelvienne n'est pas recommandée.

- En cas de positivité d'au moins un des ganglions sentinelles, une stadification des ganglions lomboaortiques par lymphadénectomie lomboaortique infrarénale est recommandée. La lymphadénectomie pelvienne complémentaire n'a pas fait la preuve de son intérêt thérapeutique et n'est donc pas recommandée.

– **Risque intermédiaire élevé ou élevé :**

Une évaluation préopératoire par tomographie par émission de positons-scanner est recommandée. En l'absence d'adénopathie suspecte pelvienne ou lomboaortique, l'évaluation standard se fonde théoriquement sur les curages pelviens et lomboaortiques. Cependant, la réalisation d'une procédure du ganglion sentinelle est considérée comme une alternative acceptable. Si, à l'issue de la procédure du ganglion sentinelle, aucun ganglion sentinelle n'est détecté, alors une lymphadénectomie pelvienne doit être réalisée.

- Dans le cancer du col utérin , l'indication du ganglion sentinelle dépend du stade :
 - **Stade Ia1** : une exploration ganglionnaire pelvienne n'est envisagée qu'en présence d'emboles lymphatiques .
 - **Stade IA2** : Une biopsie du ganglion sentinelle peut être envisagée chez les patients sans emboles vasculaires mais doit être réalisée chez les patients ayant des emboles vasculaires positifs [IV, B].

– **Stade IB1, IB2**

L'approche mini-invasive peut être envisagée uniquement pour les tumeurs à faible risque (<2 cm et marges saines après conisation), dans les centres expérimentés dans la réalisation d'hystérectomie radicale avec chirurgie mini-invasive, qui répondent aux critères de qualité ESGO pour la chirurgie, et si la patiente est d'accord et après une discussion approfondie sur les preuves actuelles [IV, C].

La chirurgie mini-invasive est une approche acceptable pour la stadification ganglionnaire [IV, B].

Une biopsie du ganglion sentinelle doit être réalisée avant une lymphadénectomie pelvienne.

Si une atteinte du ganglion est détectée en peropératoire, les patients doivent être référés pour une radio-chimiothérapie définitive [III, A]. Une lymphadénectomie lombo-aortique au moins jusqu'à l'artère mésentérique inférieure peut être envisagée à des fins de stadification [IV, C].

Si le ganglion est négatif, une lymphadénectomie pelvienne systématique doit être réalisée comme stadification standard du statut ganglionnaire [III, A].

– **Stade IB3 et plus** : Aucune exploration ganglionnaire pelvienne n'est nécessaire.

- Dans le cancer de la vulve, la Recherche du ganglion sentinelle est indiquée en première intention si la lésion est localisée et mesurant moins de 4 cm , pour les stades T1 et T2.
- Le ganglion sentinelle n'est pas recommandé dans la prise en charge du cancer de l'ovaire hors essai clinique.

- Vu la rareté du cancer du vagin , peu d'études se sont intéressées à l'intérêt du ganglion sentinelle ,

Cependant à l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus sur les indications du ganglion sentinelle dans la prise en charge du cancer du vagin.

La technique de détection du ganglion sentinelle nécessite un apprentissage et une pratique régulière afin d'assurer sécurité et efficacité. Ainsi qu'en cas de difficulté d'identification, le repérage du canal lymphatique afférent et d'autres manœuvres doivent être maîtrisés par le chirurgien gynécologue pour éviter un échec de détection.

La standardisation des techniques et le développement d'outils d'évaluation qualité devraient augmenter sa reproductibilité et permettre la comparabilité des résultats d'essais cliniques l'évaluant.

Enfin, l'information préopératoire complète sur les avantages attendus, l'impact thérapeutique de ces gestes, leurs risques ou effets indésirables possibles est absolument indispensable pour les patientes.

RÉSUMÉS

Résumé

Le concept du ganglion sentinelle a été introduit pour la première fois en 1977 par Cabanas pour le cancer du pénis. Il a été ensuite appliqué à d'autres tumeurs lymphophiles comme le cancer du sein et mélanome, et, plus récemment en gynécologie pour les cancers pelviens : endomètre, col utérin, vulve etc.

En cancérologie, le statut ganglionnaire constitue un facteur pronostique important ainsi qu'un critère décisionnel majeur de traitement adjuvant .

La procédure du ganglion sentinelle détient une place centrale dans la prise en charge des cancers gynécologiques pelviens du faite de sa faible morbidité et de ces capacités diagnostiques élevées, représentant ainsi une avancée majeure dans la prise en charge chirurgicale des cancers.

La recherche du ganglion sentinelle présente plusieurs aspects intéressants : la réalisation d'un examen extemporané sur un ganglion ciblé (le plus à risque d'atteinte métastatique) et une éventuelle adaptation thérapeutique, la découverte de voies de drainage inhabituelles (et l'identification de ganglions métastatiques en position ectopique), la détermination de l'existence de micrométastases qui semble un facteur pronostique important et, en cas de réalisation d'une simple biopsie du ganglion sentinelle, une réduction de la morbidité chirurgicale.

Le ganglion sentinelle trouve ses indications dans l'évaluation ganglionnaires des cancers gynécologiques pelviens : cancers de l'endomètre avec risque faible et intermédiaire , cancer du col utérin au stade précoce ainsi que dans les cancers de la vulve moins de 4 cm .

Cependant à l'heure actuelle il n'existe pas de recommandations du ganglion sentinelle dans la prise en charge des cancers de l'ovaire et du vagin.

La technique de détection du ganglion sentinelle nécessite un apprentissage et une pratique régulière afin d'assurer sécurité et efficacité. Ainsi qu'en cas de difficulté d'identification, le repérage du canal lymphatique afférent et d'autres manœuvres doivent être maîtrisés par le chirurgien gynécologue pour éviter un échec de détection.

La standardisation des techniques et le développement d'outils d'évaluation qualité devraient augmenter sa reproductibilité et permettre la comparabilité des résultats d'essais cliniques l'évaluant.

Enfin, l'information préopératoire complète sur les avantages attendus, l'impact thérapeutique de ces gestes, leurs risques ou effets indésirables possibles est absolument indispensable pour les patientes.

SUMMURY

The concept of sentinel lymph node was first introduced in 1977 by Cabanas for penile cancer. It was then applied to other lymphophilic tumors such as breast cancer and melanoma, and more recently in gynecology for pelvic cancers: endometrium, cervix, vulva, etc.

In oncology, lymph node status constitutes an important prognostic factor as well as a major decision-making criterion for adjuvant treatment.

The sentinel node procedure holds a central place in the management of gynecological pelvic cancers due to its low morbidity and high diagnostic capabilities, thus representing a major advance in the surgical management of cancers.

The search for the sentinel lymph node presents several interesting aspects: carrying out an extemporaneous examination on a targeted lymph node (the most at risk of metastatic disease) and a possible therapeutic adaptation, the discovery of unusual drainage routes (and the identification of metastatic lymph nodes in an ectopic position), the determination of the existence of micrometastases which appears to be an important prognostic factor and, if a simple sentinel lymph node biopsy is performed, a reduction in surgical morbidity.

The sentinel lymph node is indicated in the lymph node evaluation of gynecological pelvic cancers: endometrial cancers with low and intermediate risk, early stage cervical cancer (IA1 and IA2 with vascular emboli, IB1 and IB2) as well as in vulvar cancers less than 4 cm, stage T1 and T1.

However, at present there are no sentinel lymph node recommendations in the management of ovarian and vaginal cancers.

The sentinel lymph node detection technique requires learning and regular practice to ensure safety and effectiveness. As well as in the event of difficulty in identification, the identification of the afferent lymphatic channel and other maneuvers must be mastered by the gynecological surgeon to avoid failure of detection.

The standardization of techniques and the development of quality assessment tools should increase its reproducibility and allow the comparability of the results of clinical trials evaluating it.

Finally, complete preoperative information on the expected benefits, the therapeutic impact of these procedures, their risks or possible adverse effects is absolutely essential for patients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Hoskins WJ, Perez C, Young R. Gynecologic tumors. In : De Vita VT, Hellman S, Rosenberd SA, et al., editors. Cancer principles and practice of oncology. 3rd. ed. Philadelphia : Lippincott; 1989. p. 1099–161.
- [2] Covens A. Sentinel lymph nodes. What have we learned and where will it lead us? Cancer 2003; 97 : 2945–7.
- [3] Schraffordt Koops H, Doting MHE, De Vries J, et al. Sentinel node biopsy as a surgical staging method for solid cancers. Radiother Oncol 1999 ; 51: 1–7.
- [4] Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sen–tinel lymph node detection in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2017;145(2):256–61.
- [5] Kraima AC, Derks M, Smit NN, Van Munsteren JC, Van der Vel–den J, Kenter GG, et al. Lymphatic drainage pathways from the cervix uteri: implications for radical hysterectomy? Gynecol Oncol 2014;132(1):107–13.
- [6] Delamere G. The lymphatics. Chicago: W.T. Keener & Co.; 1904.
- [7] Lécuru F, Neji K, Robin F, Darles C, de Bièvre P, Taurelle R. Lymphatic drainage of the uterus. Preliminary results of an experimental study. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997;26(4):418–23.
- [8] Balaya V, Bresset A, Guani B, Magaud L, Montero Macias R, Delomenie M, et al. Risk factors for failure of bilateral sentinel lymph node mapping in early–stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2020;156(1):93–9.

- [9] Cibula D, Kocian R, Plaikner A, Jarkovsky J, Klat J, Zapardiel I, et al. Sentinel lymph node mapping and intraoperative assessment in a prospective, international, multicentre, observational trial of patients with cervical cancer: The SENTIX trial. *Eur J Cancer* 2020;137:69–80.
- [10] Marnitz S, Köhler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A, et al. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(1):35–44.
- [11] Balaya V, Mathevet P, Magaud L, Bonsang–Kitzis H, Delomenie M, Montero Macias R, et al. Predictive factors of unexpected lymphatic drainage pathways in early–stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154(1):102–9.
- [12] Ouldamer L, Marret H, Acker O, Barillot I, Body G. Unusual localizations of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: a review. *Surg Oncol* 2012;21(3):e153–7.
- [13] Pujol H, Prade M. Anatomical extension of invasive carcinoma of the uterine cervix (author’s transl). *Bull Cancer* 1979;66(5):503–14.
- [14] Buchsbaum HJ. Extrapelvic lymph node metastases in cervical carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133(7):814–24.
- [15] Lührs O, Bollino M, Ekdahl L, Lönnerfors C, Geppert B, Persson J. Similar distribution of pelvic sentinel lymph nodes and nodal metastases in cervical and endometrial cancer. A prospective study based on lymphatic anatomy. *Gynecol Oncol* 2022;165(3):466–71.
- [16] Kleppe M, Kraima AC, Kruitwagen RFPM, Van Gorp T, Smit NN, van Munsteren JC, et al. Understanding lymphatic drainage pathways of the

- ovaries to predict sites for sentinel nodes in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(8):1405–14.
- [17] Kamina P. Anatomie opératoire. Gynécologie et Obstétrique ; éd ; Maloine,2000 :p219–223.
- [18] Piver MS, Xynos FP. Pelvic lymphadenectomy in women with carcinoma of the clitoris. *Obstet Gynecol.* 1977;49:592–595.
- [19] Moloney K, Janda M, Frumovitz M, Leitao M, Abu–Rustum NR, Rossi E, et al. Development of a surgical competency assessment tool for sentinel lymph node dissection by minimally invasive surgery for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(5):647–55.
- [20] Cormier B, Diaz JP, Shih K, Sampson RM, Sonoda Y, Park KJ, et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2011;122(2):275–80.
- [21] Favero G, Pfiffer T, Ribeiro A, Carvalho JP, Baracat EC, Mechsner S, et al. Laparoscopic sentinel lymph node detection after hysteroscopic injection of technetium–99 in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(3):423–30.
- [22] Niikura H, Kaiho–Sakuma M, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, et al. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131(2):299–303.
- [23] Masson E. Lymphadénectomies laparoscopiques dans les cancers gynécologiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales – Gynécologie, 41–734, 2022.

- [24] Torné A, Pahisa J, Vidal–Sicart S, Martínez–Roman S, Paredes P, Puerto B, et al. Transvaginal ultrasound–guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): a new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128(1):88–94.
- [25] Kleppe M, Brans B, Van Gorp T, Slangen BFM, Kruse AJ, Pooters INA, et al. The detection of sentinel nodes in ovarian cancer: a feasibility study. *J Nucl Med* 2014;55(11):1799–804.
- [26] Scambia G, Nero C, Uccella S, Vizza E, Ghezzi F, Cosentino F, et al. Sentinel–node biopsy in early stage ovarian cancer: a prospective multicentre study (SELLY). *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(9):1437–9.
- [27] Nyberg RH, Korkola P, Mäenpää JU. Sentinel node and ovarian tumors: a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(4):684–9.
- [28] Kleinjan GH, van Werkhoven E, van den Berg NS, Karakullukcu MB, Zijlmans HJMAA, van der Hage JA, et al. The best of both worlds: a hybrid approach for optimal pre– and intraoperative identification of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1915–25.
- [29] Schaafsma BE, Verbeek FP, Peters AA, van der Vorst JR, de Kroon CD, van Poelgeest MI, et al. Near–infrared fluorescence sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: a randomised comparison of lymphatic tracers. *BJOG* 2013;120: 758–64.
- [30] Brincat MR, Muscat Baron Y. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma: an evidence–based insight. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27: 1769–73.

- [31] G. Chene ^{a,*},^b, C. Moreau-Triby ^c, G. Lamblin ^a, E. Cerruto ^a, M. Mathe ^a, P. Chene ^d, E. Nohuz ^a Comment je fais. . . simplement la recherche du ganglion sentinelle inguinal lors d'un cancer vulvaire ?
- [32] Kleppe M, Wang T, Van Gorp T, Slangen BFM, Kruse AJ, Kruitwagen RFPM. Lymph node metastasis in stages I and II ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol* 2011;123(3):610-4.
- [33] Lago V, Bello P, Montero B, Matute L, Padilla-Iserte P, Lopez S, et al. Clinical application of the sentinel lymph node technique in early ovarian cancer: a pilot study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2019;29(2):377-81.
- [34] Uccella S, Nero C, Vizza E, Vargiu V, Corrado G, Bizzarri N, et al. Sentinel-node biopsy in early-stage ovarian cancer: preliminary results of a prospective multicentre study (SELLY). *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(4):324e1-324e10.
- [35] Bézu C, Coutant C, Salengro A, Darai E, Rouzier R, Uzan S. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surg Oncol* 2011;20(1):e55-9.
- [36] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol*
- [37] C, Raia Barjat T, Perrot M, Lima S, Chauleur C. [Place of indocyanine green coupled with fluorescence imaging in research of breast cancer sentinel node]. *Bull Cancer (Paris)*. 2016 Apr;103(4):381-8.

- [38] –F. Martinelli et al., « Laparoscopic Sentinel Node Mapping in Endometrial Cancer After Hysteroscopic Injection of Indocyanine Green », vol. 24, no 1, p. 89–93, janv. 2017, doi : 10.1016/j.jmig.2016.09.020. `
- [39] L. T. Gien, J. S. Kwon, et M. S. Carey, « Sentinel node mapping with isosulfan blue dye in endometrial cancer », vol. 27, no 12, p. 1107–1112, déc. 2005, doi: 10.1016/s1701-2163(16)30393-0
- [40]. Buda A, Lissoni A, Milani R. Sentinel lymph node detection in endometrial cancer: hysteroscopic peritumoral versus cervical injection. J Gynecol Oncol [Internet]. 2016 [cited 2019 Feb 28];27(1). Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3802/jgo.2016.27.e11>
- [41]. Bogani G, Martinelli F, Ditto A, Signorelli M, Chiappa V, Recalcati D, et al. Sentinel lymph node detection in endometrial cancer: does injection site make a difference? J Gynecol Oncol [Internet]. 2016 [cited 2019 Feb 28];27(2). Available from: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3802/jgo.2016.27.e23>
- [42]. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. BMC Womens Health. 2008 May 5;8:8.
- [43]. Ruscito I, Gasparri ML, Braicu EI, Bellati F, Raio L, Sehouli J, et al. Sentinel Node Mapping in Cervical and Endometrial Cancer: Indocyanine Green Versus Other Conventional Dyes–A Meta–Analysis. Ann Surg Oncol. 2016;23(11):3749–56. [44] Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer a systematic

- review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):459–476.e10
- [44]. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, Sandadi S, Lilja JF, Escobar PF, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1394–403.
- [45]. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):384–92.
- [46]. Rocha A, Domínguez AM, Lécuru F, Bourdel N. Indocyanine green and infrared fluorescence in detection of sentinel lymph nodes in endometrial and cervical cancer staging – a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Nov;206:213–9.
- [47]. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):459–476.e10.
- [48]. Rozenholc A, Samouelian V, Warkus T, Gauthier P, Provencher D, Sauthier P, et al. Green versus blue: Randomized controlled trial comparing indocyanine green with methylene blue for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019 Mar 19;

- [49]. Lin H, Ding Z, Kota VG, Zhang X, Zhou J. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):46601-10.
- [50]. -J. N. Barlin et al., « The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes », *Gynecol. Oncol.*, vol. 125, no 3, p. 531-535, juin 2012, doi: 10.1016/j.ygyno.2012.02.021.
- [51]. Bendifallah S, Ballester M, Daraï E. Cancer de l'endomètre de stade précoce : implication clinique des modèles prédictifs. *Bull Cancer (Paris)*. 2017 Dec;104(12):1022-31.
- [52]. Querleu D, Darai E, Lecuru F, Rafii A, Chereau E, Collinet P, et al. Prise en charge primaire des cancers de l'endomètre : recommandations SFOG-CNGOF. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2017 Dec;45(12):715-25.
- [53]. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2016 Jan;26(1):2-30.
- [54]. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Feb;16(2):170-99.
- [55]. 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 May;12(5):469-76.
- [56]. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet Lond Engl*. 2016 Mar 12;387(10023):1094-108.
- [57]. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2017(10):CD007585.
- [58]. 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.
- [59]. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1707-16.
- [60]. Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, Soslow RA, Makker V, Leitao MM, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: a valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):714-9.
- [61]. Bendifallah S, Genin AS, Naoura I, Chabbert Buffet N, Clavel Cha-pelon F, Haddad B, et al. A nomogram for predicting lymph node metastasis of presumed stages I and II endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(3):197e1-8.

- [62]. Suh DS, Kim JK, Kim KR, Kim DY, Kim JH, Kim YM, et al. Reliability of magnetic resonance imaging in assessing myometrial invasion absence in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(9):990–3.
- [63]. Nakao Y, Yokoyama M, Hara K, Koyamatsu Y, Yasunaga M, Araki Y, et al. MR imaging in endometrial carcinoma as a diagnostic tool for the absence of myometrial invasion. *Gynecol Oncol* 2006;102(2):343–7.
- [64]. Bogani G, Murgia F, Ditto A, Raspagliesi F. Sentinel node mapping vs. lymphadenectomy in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2019;153(3):676–83.
- [65]. Leitao MM. Sentinel lymph node mapping in patients with endometrial carcinoma: less can be more. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2016;5(4):279–85.
- [67] Persson J, Salehi S, Bollino M, Lönnerfors C, Falconer H, Geppert B. Pelvic sentinel lymph node detection in high-risk endometrial cancer (SHREC-trial) – the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer* 2019;116:77–85.
- [68]. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12–39.
- [69]. Accorsi GS, Paiva LL, Schmidt R, Vieira M, Reis R, Andrade C. Sentinel lymph node mapping vs. systematic lymphadenectomy for endometrial cancer: surgical morbidity and lymphatic complications. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27(4):938e2–45e2.

- [70] Kumar S, Podratz KC, Bakkum–Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, para–aortic and high para–aortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;132(1):38–43.
- [71] Barranger E, Coutant C, Cortez A, Uzan S, Darai E. Sentinel node biopsy is reliable in early–stage cervical cancer but not in locally advanced disease. *Ann Oncol* 2005;16(8):1237–42.
- [72] Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Tanaka M, Kashimura M. Long standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix – clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):294–7.
- [73] 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.
- [74] Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, Boutitie F, Magaud L, Guyon F, et al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL–2). *Eur J Cancer* 2021;148:307–15.
- [75] Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, Orliaguet I, Mery E, Zerdoud S, al. The sentinel node technique detects unexpected drainage path–ways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol* 2013;20(2):413–22.

- [76] Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and para-aortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999;85(7):1547-54.
- [77] Lecuru F, Cormack M, Hillemans P, Anota A, Leitao M, Mathevet P, et al. SENTICOL III: an international validation study of sentinel node biopsy in early cervical cancer. A GINECO, ENGOT, GCIG and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(4):829-34.
- [78] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68(4):284-96.
- [79] Lago V, Minig L, Fotopoulou C. Incidence of lymph node metastases in apparent early-stage low-grade epithelial ovarian cancer: a comprehensive review. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2016;26(8):1407-14.
- [80] Yuan Y, Gu Z-X, Tao X-F, Liu S-Y. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81(5):1002-6.
- [81] Benoit L, Zerbib J, Koual M, Nguyen-Xuan H-T, Delanoy N, Le Frère-Belda M-A, et al. What can we learn from the 10mm lymph node size cut-off on the CT in advanced ovarian cancer at the time of interval debulking surgery? *Gynecol Oncol* 2021 [S0090-8258(21)00521-7].

- [82] Lawrie TA, Winter–Roach BA, Heus P, Kitchener HC. Adjuvant (post–surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(12):CD004706.
- [83] Skanjeti A, Dhomps A, Paschetta C, Tordo J, Giammarile F. Sentinel node mapping in gynecologic cancers: a comprehensive review. *Semin Nucl Med* 2019;49(6):521–33.
- [84] Euscher ED, Malpica A. Gynaecological malignancies and sentinel lymph node mapping: an update. *Histopathology* 2020;76(1):139–50.
- [85] Uccella S, Gisone B, Stevenazzi G, Ghezzi F. Laparoscopic sentinel node detection with ICG for early ovarian cancer: Description of a technique and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;221:193–4.
- [86] Buda A, Passoni P, Corrado G, Bussi B, Cutillo G, Magni S, et al. Near–infrared fluorescence–guided sentinel node mapping of the ovary with indocyanine green in a minimally invasive setting: a feasible study. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24(1):165–70.
- [87] Frumovitz, M., Gayed, I.W., Jhingran, A., et al., 2008. Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with vaginal cancer. *Gynecol. Oncol.* 108 (3), 478–481.
- [88] Van Dam, P., Sonnemans, H., van Dam, P.J., et al., 2004. Sentinel node detection in patients with vaginal carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 92 (1), 89–92.
- [89] Lee, I.O., Lee, J.Y., Kim, S., et al., 2017. Sentinel lymph node mapping with indocyanine green in vaginal cancer. *J. Gynecol. Oncol.* 28 (4), e29.

- [90] Lauren Montemorano,^a Monica Hagan Vetter,^{b,*} Michael Blumenfeld,^c and David M. O'Malley^b Positive sentinel lymph node in a patient with clinical stage I vaginal cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2020 Aug; 33: 100599.
- [100]. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2012;30:3786–3791.
- [101]. Carlson JW, Kauderer J, Walker JL, et al. Gynecologic Oncology G.A randomized phase III trial of VH fibrin sealant to reduce lymphedema after inguinal lymph node dissection: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2008;110:76–82.
- [102]. Rob L, Robova H, Pluta M, et al. Further data on sentinel lymphnode mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:147.
- [103] Oonk MHM, Slomovitz B, Baldwin PJW, et al: Radiotherapy versus inguinofemoral lymphadenectomy as treatment for vulvar cancer patients with micrometastases in the sentinel node: Results of GROINSS-V II. *J Clin Oncol* 39 (32):3623–3632, 2021. doi: 10.1200/JCO.21.00006
- [104] Gien LT, Slomovitz B, Van der Zee A, Oonk M: Phase II activity trial of high-dose radiation and chemosensitization in patients with macrometastatic lymph node spread after sentinel node biopsy in vulvar cancer: GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer III (GROINSS-V III/NRG-GY024). *Int J Gynecol*

Cancer 33(4):619–622, 2023. doi: 10.1136/ijgc-2022-004122. PMID:
36653060

- [105] Haute Autorité de santé. Infracyanine (vert d'indocyanine monopic).<https://www.has-sante.fr/jcms/pprd/2985427/fr/infracyanine-vert-d-indocyanine-monopic>.
- [106] Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, GotliebWH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146(2):405–15.
- [107]. Compton ML, Sweeting RS, Reisenbichler ES. Intraoperative sentinel lymph node evaluation: Optimizing surgical pathology practices in an era of changing clinical management. *Ann Diagn Pathol.* avr 2018;33:45–50.
- [108] Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Lucci A, Hwang RF, Kuerer HM, Babiera G, et al. A prospective study comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and rapid cytokeratin immunostain for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Cancer.* 1 avr 2009;115(7):1555–62.
- [109]. Tiernan JP, Verghese ET, Nair A, Pathak S, Kim B, White J, et al. Systematic review and metaanalysis of cytokeratin 19-based one-step nucleic acid amplification versus histopathology for sentinel lymph node assessment in breast cancer. *Br J Surg.* mars 2014;101(4):298–306. 15.

- [110]. Van Trappen PO, Gyselman VG, Lowe DG, Ryan A, Oram DH, Bosze P, et al. Molecular quantification and mapping of lymph-node micrometastases in cervical cancer. *Lancet Lond Engl.* 6 janv 2001;357(9249):15–20.
- [111]. Cook MG, Massi D, Szumera–Ciećkiewicz A, Van den Oord J, Blokk W, van Kempen LC, et al. An updated European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) protocol for pathological evaluation of sentinel lymph nodes for melanoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. jui n 2019;114:1–7.
- [112]. Weaver DL. Pathology evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: protocol recommendations and rationale. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* mai 2010;23 Suppl 2:S26–32.
- [113]. Cibula D, McCluggage WG. Sentinel lymph node (SLN) concept in cervical cancer: Current limitations and unanswered questions. *Gynecol Oncol.* 2019;152(1):202–7.
- [114]. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione–Gertsch M, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet Lond Engl.* 11 sept 1999;354(9182):896–900. 19.
- [115]. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 oct 2005;23(30):7703–20.

- [116]. Delpech Y, Cortez A, Coutant C, Callard P, Uzan S, Darai E, et al. The sentinel node concept in endometrial cancer: histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* nov 2007;18(11):1799–803.
- [117]. Darai E, Dubernard G, Bats A-S, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Sentinel node biopsy for the management of early stage endometrial cancer: long-term results of the SENTI-ENDO study. *Gynecol Oncol.* janv 2015;136(1):54–9.
- [118]. Euscher E, Sui D, Soliman P, Westin S, Ramalingam P, Bassett R, et al. Ultrastaging of Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Carcinoma According to Use of 2 Different Methods. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* mai 2018;37(3):242–51. 54.
- [119] Kim CH, Khoury-Collado F, Barber EL, Soslow RA, Makker V, Leitao MM, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: a valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol.* déc 2013;131(3):714–9.
- [120]. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Jeffrey Lowery W, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2):405–15.
- [121]. St Clair CM, Eriksson AGZ, Ducie JA, Jewell EL, Alektiar KM, Hensley ML, et al. Low-Volume Lymph Node Metastasis Discovered During Sentinel

- Lymph Node Mapping for Endometrial Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* mai 2016;23(5):1653–9.
- [122]. Dostalek L, Åvall-Lundqvist E, Creutzberg CL, Kurdiani D, Ponce J, Dostalkova I, et al. ESGO Survey on Current Practice in the Management of Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2018;28(6):1226–31.
- [123] Martínez A, Mery E, Filleron T, Boileau L, Ferron G, Querleu D. Accuracy of intraoperative pathological examination of SLN in cervical cancer. *Gynecol Oncol.* sept 2013;130(3):525–9.
- [124] Sonoda K, Yahata H, Okugawa K, Kaneki E, Ohgami T, Yasunaga M, et al. Value of Intraoperative Cytological and Pathological Sentinel Lymph Node Diagnosis in Fertility-Sparing Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *Oncology.* 2018;94(2):92–8.
- [125] . Barranger E, Cortez A, Uzan S, Callard P, Darai E. Value of intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* juill 2004;94(1):175–80.
- [126] . Okamoto S, Niikura H, Nakabayashi K, Hiyama K, Matoda M, Takeshima N, et al. Detection of sentinel lymph node metastases in cervical cancer: assessment of KRT19 mRNA in the one-step nucleic acid amplification (OSNA) method. *Gynecol Oncol.* sept 2013;130(3):530–6.
- [127] . Guani B, Dorez M, Magaud L, Buenerd A, Lecuru F, Mathevet P. Impact of micrometastasis or isolated tumor cells on recurrence and survival in patients with early cervical cancer: SENTICOL Trial. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* mars 2019;29(3):447–52.

- [128] . 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2008;26(6):884–9.
- [129] . Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2012;30(31):3786–91.
- [130] . Sykes P, Eva L, van der Griend R, McNally O, Blomfield P, Brand A, et al. Pathological process has a crucial role in sentinel node biopsy for vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;153(2):292–6.
- [131]. Bats A–S, Buénerd A, Querleu D, Leblanc E, Daraï E, Morice P, et al. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective, multicenter study. *Gynecol Oncol*. nov 2011;123(2):230–5.
- [132]. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023*