



HAL
open science

Ganglions sentinelle pelvien dans le cancer de l'endomètre au stade précoce : protocole chirurgical. Étude ENDO-GREEN

Damien Canazzi

► **To cite this version:**

Damien Canazzi. Ganglions sentinelle pelvien dans le cancer de l'endomètre au stade précoce : protocole chirurgical. Étude ENDO-GREEN. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03215117

HAL Id: dumas-03215117

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03215117v1>

Submitted on 3 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

Année : 2021

Thèse présentée par :

Monsieur Damien CANAZZI

Née le 08/10/1992 à Ajaccio (2A)

Thèse soutenue publiquement le 9 avril 2021

Ganglions sentinelle pelviens dans le cancer de l'endomètre au stade précoce : protocole chirurgical

Etude ENDO-GREEN

Président Monsieur le Professeur MERVIEL
Directeur Monsieur le Docteur DUPRE
Membres du jury Madame le Professeur MARCORELLES
Monsieur le Professeur THEREAUX
Monsieur le Docteur COLONNA

UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE
FACULTE DE MEDECINE ET DES SCIENCES DE LA SANTE DE BREST

Doyens honoraires

FLOCH Hervé
LE MENN Gabriel
SENECAIL Bernard
BOLES Jean-Michel
BIZAIS Yves
DE BRAEKELEER Marc

Doyen

BERTHOU Christian

Professeurs émérites

BOLES Jean-Michel	Réanimation
BOTBOL Michel	Pédopsychiatrie
CENAC Arnaud	Médecine interne
COLLET Michel	Gynécologie obstétrique
JOUQUAN Jean	Médecine interne
LEFEVRE Christian	Anatomie
LEHN Pierre	Biologie cellulaire
MOTTIER Dominique	Thérapeutique
YOUINOU Pierre	Immunologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers en surnombre

OZIER Yves Anesthésiologie-réanimation

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de Classe Exceptionnelle

BERTHOU Christian	Hématologie
COCHENER-LAMARD Béatrice	Ophtalmologie
DEWITTE Jean-Dominique	Médecine et santé au travail
FEREC Claude	Génétique
FOURNIER Georges	Urologie
GENTRIC Armelle	Gériatrie et biologie du vieillissement
GILARD Martine	Cardiologie
GOUNY Pierre	Chirurgie vasculaire
LE MEUR Yannick	Néphrologie
LE NEN Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MANSOURATI Jacques	Cardiologie
MERVIEL Philippe	Gynécologie obstétrique
MISERY Laurent	Dermato-vénérologie
NONENT Michel	Radiologie et imagerie médicale
REMY-NERIS Olivier	Médecine physique et réadaptati on
ROBASZKIEWICZ Michel	Gastroentérologie
SALAUN Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
SARAUX Alain	Rhumatologie
TIMSIT Serge	Neurologie
WALTER Michel	Psychiatrie d'adultes

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1ère Classe

AUBRON Cécile	Réanimation
BAIL Jean-Pierre	Chirurgie digestive
BERNARD-MARCORELLES Pascale	Anatomie et cytologie pathologiques
BEZON Éric	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BLONDEL Marc	Biologie cellulaire
BRESSOLLETTE Luc	Médecine vasculaire
CARRE Jean-Luc	Biochimie et biologie moléculaire
COUTURAUD Francis	Pneumologie
DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc	Pédiatrie
DELARUE Jacques	Nutrition
DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie	Rhumatologie
DUBRANA Frédéric	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FENOLL Bertrand	Chirurgie infantile
GIROUX-METGES Marie-Agnès	Physiologie
HU Weiguo	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
HUET Olivier	Anesthésiologie-réanimation

KERLAN Véronique	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
LACUT Karine	Thérapeutique
LEROYER Christophe	Pneumologie
MARIANOWSKI Rémi	Oto-rhino-laryngologie
MONCLA Anne	Génétique
MONTIER Tristan	Biologie cellulaire
NEVEZ Gilles	Parasitologie et mycologie
PAYAN Christopher	Bactériologie-virologie
PRADIER Olivier	Cancérologie
SIZUN Jacques	Pédiatrie
STINDEL Éric	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
VALERI Antoine	Urologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers de 2ème Classe

ABGRAL Ronan	Biophysique et médecine nucléaire
ANSART Séverine	Maladies infectieuses
BEN SALEM Douraied	Radiologie et imagerie médicale
BROCHARD Sylvain	Médecine physique et réadaptation
BRONSARD Guillaume	Pédopsychiatrie
CORNEC Divi	Rhumatologie
GENTRIC Jean-Christophe	Radiologie et imagerie médicale
HERY-ARNAUD Geneviève	Bactériologie-virologie
L'HER Erwan	Réanimation
LE GAC Gérald	Génétique
LE MARECHAL Cédric	Génétique
LE ROUX Pierre-Yves	Biophysique et médecine nucléaire
LIPPERT Éric	Hématologie
NOUSBAUM Jean-Baptiste	Gastroentérologie
RENAUDINEAU Yves	Immunologie
SEIZEUR Romuald	Anatomie
THEREAUX Jérémie	Chirurgie digestive
TROADEC Marie-Bérengère	Génétique

Professeurs des Universités de Médecine Générale

LE FLOC'H Bernard
LE RESTE Jean-Yves

Professeur des Universités Associé de Médecine Générale (à mi-temps)

BARRAINE Pierre
CHIRON Benoît

Professeur des Universités

BORDRON Anne Biologie cellulaire

Professeur des Universités Associé (à mi-temps)

METGES Jean-Philippe Cancérologie

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers Hors Classe

JAMIN Christophe Immunologie
MOREL Frédéric Biologie et médecine du développement et de la reproduction

Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de 1^{ère} Classe

BRENAUT Emilie	Dermato-vénéréologie
CORNEC-LE GALL Emilie	Néphrologie
DE VRIES Philine	Chirurgie infantile

DOUET-GUILBERT Nathalie	Génétique
HILLION Sophie	Immunologie
LE BERRE Rozenn	Maladies infectieuses
LE GAL Solène	Parasitologie et mycologie
LE VEN Florent	Cardiologie
LODDE Brice	Médecine et santé au travail
MAGRO Elsa	Neurochirurgie
MIALON Philippe	Physiologie
PERRIN Aurore	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PLEE-GAUTIER Emmanuelle	Biochimie et biologie moléculaire
QUERELLOU Solène	Biophysique et médecine nucléaire
SCHICK Ulrike	Cancérologie
TALAGAS Matthieu	Histologie, embryologie et cytogénétique
UGUEN Arnaud	Anatomie et cytologie pathologiques
VALLET Sophie	Bactériologie-virologie

**Maîtres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers de
2ème Classe**

BERROUIGUET Sofian	Psychiatrie d'adultes
GUILLOU Morgane	Addictologie
ROBIN Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
ROUE Jean-Michel	Pédiatrie
SALIOU Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TROMEUR Cécile	Pneumologie

Maîtres de Conférences de Médecine Générale

NABBE Patrice

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale (à mi-temps)

BARAIS Marie

BEURTON-COURAUD Lucas
DERRIENNIC Jérémy

Maîtres de Conférences des Universités de Classe Normale

BERNARD Delphine	Biochimie et biologie moléculaire
BOUSSE Alexandre	Génie informatique, automatique et traitement du signal
DANY Antoine	Epidémiologie et santé publique
DERBEZ Benjamin	Sociologie démographie
LE CORNEC Anne-Hélène	Psychologie
LANCIEN Frédéric	Physiologie
LE CORRE Rozenn	Biologie cellulaire
MIGNEN Olivier	Physiologie
MORIN Vincent	Electronique et informatique

Maître de Conférences Associé des Universités (à temps complet)

MERCADIE Lolita	Rhumatologie
-----------------	--------------

Praticiens Hospitaliers Universitaires

BEAURUELLE Clémence	Bactériologie virologie
CHAUVEAU Aurélie	Hématologie biologique
KERFANT Nathalie	Chirurgie plastique
THUILLIER Philippe	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

GUELLEC-LAHAYE Julie Marie-Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire
--------------------------------------	-----------------------------------

Professeurs certifiés / agrégés du second degré

MONOT Alain Français

RIOU Morgan Anglais

Professeurs agrégés du Val-de-Grâce (Ministère des Armées)

NGUYEN BA Vinh Anesthésie-réanimation
DULOU Renaud Neurochirurgie

Maîtres de Stages Universitaires - Référents (Ministère des Armées)

LE COAT Anne Médecine générale / Urgence

SCELLOS Olivia Médecine générale

Remerciements

Au **Pr Merviel**

Pour me faire l'honneur de présider ce jury. Pour ce temps consacré à ma formation. Pour votre soutien durant mon parcours au sein de votre équipe, et dans mes projets.

Au **Dr Dupré**

Pour m'avoir encadré dans cette thèse. Pour la qualité de la formation que vous m'avez apportée, ainsi que la transmission de votre approche pragmatique du métier de chirurgien et d'obstétricien.

Au **Pr Marcorelles**

Pour avoir accepté de juger ce travail et d'y apporter votre expertise.

Au **Pr Thereaux**

Pour m'avoir si bien accueilli dans votre service et pour avoir contribué à mon éducation chirurgicale. Pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Au **Dr Colonna**

Pour accepter de venir jusqu'ici porter ton regard sur ce modeste travail. C'est un honneur d'être jugé par un membre si éminent d'une spécialité si éminente que la tienne.

A toutes celles et ceux qui ont contribué à ma formation :

A l'équipe de **Morlaix**, surtout au Dr Besnard et Dr Muller en gynécologie. Egalement aux chirurgiens viscéraux, particulièrement au Dr Chio et au Dr Rodat.

A l'équipe de **Guingamp** Dr Guichaoua, Dr Ionesco, Dr Sacker, et à mon ami le Dr Saninoiu.

A l'équipe de **Morvan** : Au Dr Tremouilhac, Dr Saliou, Dr Hannigsberg, Dr Hermann, qui se sont chargés de me transmettre leur expertise. Au Dr Guilbert pour ses trucs et astuces en chirurgie du sein. Au Dr Le Gourrierec pour avoir été là dès mes débuts. Egalement merci aux équipes de sages-femmes, et infirmières de services ou du bloc qui m'ont accompagné.

A l'équipe de **chirurgie viscérale** : Aux Pr Bail, Dr Badic, Dr Roche, Dr Kinn, Dr Hoareau, pour ce changement de spécialité des plus instructif.

A l'équipe de **Quimper** : Dr Jacot, Dr Bellot, Dr Jegou, Dr Le Foll, Dr Sauvée, Dr Berger, Dr Foret, Dr Le Marechal. Un remerciement particulier au Dr Derrien, qui a porté un regard critique et constructif à ce travail.

A mes co-internes, qui ont été à mes côtés pendant cet d'internat,

Aux internes de gynéco, car sans vous il aurait été bien plus difficile de se lever le matin et de venir travailler en sifflotant. Elisabeth, dans l'adversité, face aux uvedoses, au pregan, nous avons fait front uni. A Coline, pour être toujours souriante, de bonne humeur, même quand on était la tête sous l'eau. A Claire, pour ton aide précieuse. A Deborah et Tatiana, tous les trois parachutés en même temps dans l'internat. A Maïté, tu faisais initialement partie des chirurgiens, ceux tout au bout du couloir, avant que je ne bascule moi-même du côté obscur, c'était un plaisir de bosser et d'apprendre auprès de toi. Aurélie pour ta bonne, ou mauvaise, humeur de tous les jours, et ces petits « elle me font chier... ! ». Ludivine et ces petits moments de solitude partagés en chirurgie. A Marion, à qui je t'ai tenu la curette quand elle était petite. A Casilda, qui représente fièrement et avec compétence la gynécologie brestoïse, si tu étais au gouvernement les bars n'auraient jamais fermé. Solenn, c'est faux, tu n'es pas une cruche. A Pandora, avec qui le partage de la cuisine se passe bien et qui m'a fait découvrir des légumes inconnus. Manue, encore une marseillaise immigré à Brest. A ceux avec qui je n'ai pas eu l'occasion de travailler, Christie, Jordan, Amélie, et les plus jeunes, merci de prendre la relève.

Aux internes de chirurgie viscérale, Cédric, Aurélien, Arthur et à Audrey. Pour ce semestre de joie et de bonne humeur

A ceux de Quimper. Alice, Morgane, Léa, Tim, Victor, Sara, Mégane, Ophélie, merci de m'avoir supporté, mais aussi d'avoir soutenu mes absences de vieil interne chiant qui doit finir sa thèse. Je vous souhaite à votre tour d'avoir des co-internes comme vous le moment venu.

A mes amis,

Ceux des Origines avec qui j'ai grandi, de la maternelle à la faculté, dans le maquis, en mer, de jour comme de nuit. Merci d'avoir préparé le terrain à chaque fois que je rentrais. A Julien, qui nous a toujours ramené en un seul morceau. A Raf, celui de 2012, qui a choisi la voie de la sagesse pour rester en un seul morceau. A Max, passé du ramassage de mégot à celui de champignons, de bucheron par prédestination à dresseur de chien atypique. A Jean Ba, organisateur de réunions à Bilia, bbq et ripailles.

A ceux de la fac, depuis Corte, je remercie d'abord le vieux chêne pour son ombre, et Thomas, mon binôme pour ses cappuccino. A Marseille, quartier de la Timone, je remercie Freddy pour ses pizzas et son vin qui ont permis de (re)créer entre nous, un modèle clanique vertueux. A Mathieu qui malheureusement ne l'a pas remplacé après son départ. A Rodolphe, pour m'avoir invité à cette soirée chez Thomas. Polo, geek, pâtissier, mangeur de pizza. A Lisandru, qui a surveillé Zidni depuis sa fenêtre pendant 5 ans. A Carlu Anto, pour nous avoir fourni en matériel lorsque les frigos étaient vides.

Aux Bretons, les vrais, pas ceux de Nantes ou de Rennes. L'un, un gars de Landi, Julien dit DJ la truffe, l'autre plus petit, teigneux Hugues, un peu basané mais très honnête quand même. On dirait le début d'une blague. Heureusement que vous étiez là pour gérer le château, et partager nos premiers 6 mois de staps. A Catou et Quentin, avec qui on a toujours bien mangé et bien bu, mais qui m'ont aussi surtout sorti de la galère quand j'ai accroché ma voiture dans un arbre.

A ceux rencontrés hors Finistère, dans le 22. Maël, grand spécialiste de yagerbom. A Perrine, qui a défendu Rihanna, je regrette mon geste. A Mathieu le cycliste architecte de poulailler. A Vincent, et ses interminables histoires d'Histoire.

A mes colocataires du triangle d'or. Guillaume et Mr Rourou le miraculé. Rodrigo, je croyais rencontrer un neurochirurgien, mais je suis tombé sur un jardinier qui a transformé cet appartement en serre expérimentale. A Vincent, qui a réussi à garder pour lui son covid et à l'éliminer grâce à ses pouvoirs divins.

Aux exilés, les premiers à avoir été si loin vers l'ouest Laurina et Pierre-François, merci d'avoir ouvert la voie.

Aux tordas, mi-oiseau mi-poisson mi-gogols, Alex et Ludo, à ces petites et grosses sessions ici, au Maroc, en Irlande. A Clément, aussi chasseur, cueilleur, pêcheur...

A ceux aussi qui ont quitté leur confort du Sud pour tenter l'aventure à Brest. Baptiste et Hugo, dont les compétences subaquatiques, parfois douteuses, nous ont quand même permis de faire de beaux repas.

Aux copains du dimanche, ceux qu'on retrouve sur la côte nord, par 8 degrés et 30 nœuds, ils se reconnaîtront.

A ma famille,

Ma mère, qui m'a tout donné pour que je parvienne jusque-là.

Mon père, pour m'avoir transmis depuis toujours sa force de travail « il n'y a pas de fainéants dans la famille !!! »

A mon frère, plus de 25 ans que je me le coltine, et qu'on se serre les coudes. Même si je n'ai pas eu trop le choix on s'est bien trouvé.

A tous les membres de ma familles qui m'ont suivi et encouragé dans mon parcours, Frédérique, Philippe, Antoine (mon cousaïng !), Clara qui a choisi la même voie, Chloé dernière génération et sans doute la mieux aboutie.

A Enzo, parce qu'il a passé tellement de temps parmi nous que je suis obligé de la mettre là.

A Véronique, Morgane, Chloé, Salomé, qui se sont parfaitement intégrées.

A Carole-Anne, pour ton soutien de chaque instant.

Table des matières

I. INTRODUCTION.....	18
I.1 Epidémiologie	18
I.1 Pronostic.....	18
I.2 Contexte	18
I.3 Problématique.....	19
I.4 Objectif de thèse.....	19
II. BIBLIOGRAPHIE : STADIFICATION GANGLIONNAIRE DANS LE CANCER DE L'ENDOMETRE	20
II.1 Classification du risque	20
II.1.1 Difficultés de classification préopératoire	21
II.1.2 Classification moléculaire	22
II.1.3 Classification EEE 2021	24
II.2 Stadification ganglionnaire.....	25
II.2.1 Lymphadénectomie et survie.....	25
II.2.2 Les arguments en faveur du maintien de la lymphadénectomie.....	26
II.3 Evaluation du statut ganglionnaire.....	28
II.3.1 Définition et réticences	28
II.3.2 Faisabilité du GS : Etudes prospectives	29
II.3.3 Cartographie lymphatique: Les différents traceurs	31
II.3.4 Site d'injection	33
II.3.5 Critères de qualité	34
II.3.6 Anatomopathologie.....	37
II.3.7 Impact du GS dans la stratégie thérapeutique.....	38
II.4 Stades précoces : recommandations 2021	40
II.4.1 Abord chirurgical.....	40
II.4.2 Tumeurs à risque bas et intermédiaire	40
II.4.3 Tumeurs à risque intermédiaire-élevé et élevé.....	41

III. LECTURE COMPARATIVE : Deux études de faisabilité.....	42
III.1 Objectif et présentation.....	42
III.2 Population.....	42
III.3 Protocole chirurgical / Algorithme	42
III.4 Résultats.....	47
III.5 Discussion	49
III.5.1 Fiabilité	49
III.5.2 Taux de détection et échec de cartographie.....	49
III.5.3 Vers une optimisation des algorithmes.....	50
IV. Protocole d'étude observationnelle.....	53
IV.1 Introduction contexte et justification	53
IV.2 Matériel et Méthode.....	53
IV.2.1 Design et population	53
IV.2.2 Procédure	55
IV.2.3 Critères de jugement.....	57
IV.2.4 Analyse statistique	57
IV.3 Résultats attendus.....	57
IV.4 Discussion : Etapes clefs de l'élaboration d'un nouveau protocole	58
IV.4.1 Développement du programme de biopsie du GS	58
IV.4.2 Formation et information des intervenants	60
IV.4.3 Mesures de contrôle de la qualité en cours.....	61
IV.4.4 De la théorie à la mise en pratique.....	61
IV.4.5 Difficultés techniques et contraintes rencontrées.....	64
IV.4.6 Facteurs de succès et d'échec d'identification des GS	65
IV.4.7 Enjeux et implications	68
CONCLUSION.....	69
BIBLIOGRAPHIE	70

ANNEXES A : Protocole chirurgical	77
Injection du traceur	77
Technique chirurgicale.....	79
Algorithme.....	83
ANNEXE B : Définitions anatomique des aires de drainage	84
ANNEXE C : Classification des évènements indésirables	88
ANNEXE D : Protocole non RIPH.....	89
ANNEXE E : Lettre de non opposition.....	109

Table des Tableaux et Illustrations

Tableau 1: Classification des risques selon la conférence de consensus EEE 2021	20
Tableau 2: Critères d'éligibilité pour les patientes présentant un cancer de l'endomètre à risque bas / intermédiaire / intermédiaire-élevé / élevé, prévues pour une recherche de GS pelvien	54
Tableau 5: Limites anatomiques des compartiments de ganglion lymphatique dans le pelvis	84
Tableau 6: Classification d'Oslo 2013 ⁸⁹ : Classification des événements indésirables peropératoires.....	88
Tableau 7: Classification de Clavien-Dindo-Strasberg 2004 ⁹⁰ : Classification des événements indésirables en période post opératoire, définis jusqu'à 30 jours.....	88
Figure 1 : Courbe de survie sans progression de la cohorte du réseau TCGA ²⁶	23
Figure 2: Algorithme chirurgical MSKCC pour GS dans le cancer de l'endomètre ⁴⁴	36
Figure 3 : Représentation des voies de drainages identifiées lors d'une étude préalable réalisée par Geppert et al. en 2017 ¹⁷	44
Figure 4 : Algorithme chirurgical utilisé dans l'essai SHREC	45
Figure 5 : Algorithme personnalisé pour des histologies du bas grade.....	52
Figure 6 : Algorithme personnalisé pour des histologies du haut grade	52
Figure 7: Déroulé de l'intervention	56
Figure 8 : Organigramme : principales étapes de l'élaboration du protocole de recherche du GS chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à un stade précoce	59
Figure 9 : Le mode NIR (Near Infrared)	62
Figure 10 : Le mode SPY.....	62
Figure 11 : Le mode SPY CSF (Color Segmented Fluorescence).....	63
Figure 12 : Proportion de patientes avec une détection bilatérale du GS en fonction de l'IMC et du traceur utilisé, par Tanner et al. ⁵⁵	66
Figure 14 : Algorithme chirurgical utilisé au CHRU de Brest (basé sur l'essai SHREC) ..	83
Figure 15: Schéma : Aires de drainages lymphatiques.....	Erreur ! Signet non défini.
Document 1 : Protocole d'injection du vert d'indocyanine	78
Document 2 : Fiche de recueil de données disponible au bloc opératoire	85
Document 3 : Feuille d'anatomopathologie spécifique.....	87

Liste des abréviations

GS	Ganglion sentinelle
CE	Cancer de l'endomètre
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology
ESTRO	European Society Radiation Oncology
ESP	European Society of Pathology
EEE	ESGO, ESTRO, ESP
ICG	Solution de Vert d'indocyanine
LP	Lymphadénectomie pelvienne
LLAO	Lymphadénectomie lombo aortique
FIGO	Fédération Internationale Gynécologie Obstétrique
EV	Emboles vasculaires
VPN	Valeur prédictive négative
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
H&E	Hématoxyline / Eosine
VPS	Voie paracervicale supérieure
VPI	Voie paracervicale inférieure (VPI)
CTI	Cellules tumorales isolés

INTRODUCTION

I.1 Epidémiologie

En 2020, dans le monde, près de 417 000 nouveaux cas de cancer de l'endomètre ont été recensés, ce qui représente environ 4,5 % des nouveaux cas de cancer chez la femme. Ce taux le situe au sixième rang en termes d'incidence, après le cancer du sein, du côlon-rectum, du poumon, du col de l'utérus, et de la thyroïde. L'incidence standardisée du cancer de l'endomètre atteint 16,6/100 000 en Europe du Nord et 21,1/100 000 en Amérique du Nord. En France, 9880 nouveaux cas et près de 2698 décès ont été rapportés sur cette même année¹.

Le cancer de l'endomètre affecte principalement les femmes entre 55 et 65 ans, en période post-ménopausique, mais peut être diagnostiqué en période pré-ménopausique dans 14 % des cas².

I.1 Pronostic

Le cancer de l'endomètre est majoritairement diagnostiqué à un stade précoce dont le pronostic est relativement bon, avec une survie nette, tout stades confondus de 75 % à 5 ans et de 68 % à 10 ans³. L'existence d'un ganglion métastatique modifie le stade de la maladie (stade IIIC FIGO 2009⁴) et transforme radicalement le traitement et le pronostic de la maladie.

I.2 Contexte

Le traitement du cancer de l'endomètre (chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie, chimiothérapie, traitement antihormonal et thérapies ciblées) repose sur l'estimation d'un risque théorique de récurrence et de métastase ganglionnaire⁵⁻⁶. Ce risque est défini par les classifications successives proposées par la conférence de consensus ESMO-ESGO-ESTRO de 2016³ et 2021⁷ (*European Society for Medical Oncology ; Gynaecological Oncology ; Radiotherapy & Oncology*).

La stratégie chirurgicale et adjuvante des stades avancés et/ou à haut risque de récurrence est bien codifiée⁶⁻³⁻⁸. Cependant le cancer de l'endomètre de stade précoce, qui représente près de 80 % des formes au diagnostic, est soumis à des variations de prise en charge^{2-8-6 9}. En 2021 les nouvelles recommandations ESGO-ESTRO-ESP⁷ introduisent la classification moléculaire, permettant un ciblage plus précis par l'arsenal thérapeutique.

I.3 Problématique

Jusqu'à récemment, les équipes chirurgicales ont été confrontées à une grande disparité de pratiques, liée à une bibliographie de faible niveau de preuve. Que cela concerne :

- L'intérêt pronostique et thérapeutique de la stadification ganglionnaire avec la réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne (LP) associée ou non à un curage lombo-aortique¹⁰⁻¹¹⁻¹².
- La place de la procédure du GS par rapports aux thérapeutiques adjudantes¹³.
- Les modalités pratiques et la faisabilité de la recherche du GS pelvien.

Il s'agit d'un frein à l'homogénéisation des prises en charge. Le risque étant que certaines patientes se voient attribuer des traitements pouvant se révéler inadaptés, inutiles ou morbides ¹⁴⁻⁵.

La place du GS pelvien dans le cancer de l'endomètre se précise. Le concept, étudié depuis maintenant plusieurs années, connaît un engouement nouveau avec l'avènement de la fluorométrie pour le repérage du GS. Les pratiques chirurgicales sont cependant hétérogènes¹⁵.

La généralisation et l'adhésion à un protocole standardisé permettrait d'augmenter le taux de réussite de la technique et d'accroître l'intérêt du GS chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade précoce. L'objectif est d'améliorer la qualité de l'évaluation ganglionnaire, de permettre le repérage de voies de drainage inhabituelles, en diminuant la morbidité des curages pelviens et lombo aortiques¹⁶⁻¹⁷.

I.4 Objectif de thèse

Dans ce travail de thèse, après une mise au point concernant la problématique clinique du statut ganglionnaire, nous nous intéresserons aux techniques d'identification et de prélèvement du GS au travers de deux études récentes prises en compte lors de la publication de nouvelles recommandations européennes.

Dans le cadre de l'amélioration de la qualité des soins, le travail présenté a également pour but de réaliser et d'évaluer la faisabilité d'un protocole chirurgical pour le prélèvement du GS dans la prise en charge du cancer de l'endomètre au CHRU de Brest.

II BIBLIOGRAPHIE : STADIFICATION GANGLIONNAIRE DANS LE CANCER DE L'ENDOMETRE

II.1 Classification du risque

Le traitement du cancer de l'endomètre au stade précoce est basé sur une classification du risque d'évolution et de récurrence de la maladie. La classification standard utilisée dans les cancers de l'endomètre était définie sur trois critères : clinique, histologique (biopsie d'endomètre), et radiologique (échographie, IRM, TEP scanner). La classification moléculaire, par analyse immunohistochimique et séquençage génétique vient désormais compléter le bilan pré opératoire. Ces critères donnent lieu à une première stratification des risques établie sur les informations du bilan préopératoire en quatre groupes selon la classification ESGO-ESTRO-ESP de 2021 (EEE 2021)⁷ : risque bas, intermédiaire, intermédiaire-élevé, élevé (Tableau 1).

Tableau 1: Classification des risques selon la conférence de consensus EEE 2021

Table 2 Definition of prognostic risk groups		
Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known*†
Low	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage IA endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage I-II POLEmut endometrial carcinoma, no residual disease ▶ Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage IB endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal ▶ Stage IA endometrioid + high-grade‡ + LVSI negative or focal ▶ Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal ▶ Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + high-grade‡ + LVSI negative or focal ▶ Stage IA p53abn and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High-intermediate	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage I endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion ▶ Stage IB endometrioid high-grade‡ regardless of LVSI status ▶ Stage II 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage I MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion ▶ Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade‡ regardless of LVSI status ▶ Stage II MMRd/NSMP endometrioid carcinoma
High	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage III-IVA with no residual disease ▶ Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage III-IVA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma with no residual disease ▶ Stage I-IVA p53abn endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease ▶ Stage I-IVA NSMP/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease
Advanced metastatic	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage III-IVA with residual disease ▶ Stage IVB 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stage III-IVA with residual disease of any molecular type ▶ Stage IVB of any molecular type

II.1.1 Difficultés de classification préopératoire

Les difficultés liées à la classification ont été soulignées par une étude rétrospective portant sur 67 patientes présentant un CE de risque bas et intermédiaire et bénéficiant d'une chirurgie. Parmi les patientes incluses, plus d'un quart ont vu leur classification augmenter en post opératoire (passage de bas risque à haut risque = 19 % et de risque intermédiaire à haut risque = 45 %). Neuf patientes ont subi une deuxième chirurgie de stadification permettant de mettre en évidence 2 patientes métastatiques au niveau ganglionnaire¹⁸.

L'évaluation préopératoire du risque métastatique ganglionnaire est donc perfectible pour deux raisons principales :

L'imagerie est peu sensible en termes de prédiction d'atteinte ganglionnaire :

- L'IRM abdomino-pelvienne est un examen hautement spécifique 0,97 [0,93-0,99] mais la sensibilité est insuffisante 0,72 [0,55-0,85]¹⁹.
- Le TEP-scanner ne fait pas partie du bilan initial systématique. En effet il présente une bonne spécificité pour l'évaluation du statut ganglionnaire, mais la sensibilité est médiocre pour la détection d'un envahissement métastatique débutant. Le TEP-scanner, est indiqué dans les cancers à haut risque pour rechercher des métastases extra pelviennes, en cas de suspicion de métastase clinique (syndrome de masse, adénopathies) ou d'extension régionale, donc à partir d'un stade III et/ou N1. Il demeure donc performant dans l'évaluation de l'extension ganglionnaire ainsi que dans les récurrences²⁰.

Les critères histologiques ou radiologiques peuvent être défaillants ou incomplets :

- Le pourcentage d'envahissement du myomètre est un critère permettant de déterminer la classification FIGO⁴ et participant à la classification du risque selon les recommandations EEE 2021. L'atteinte myométriale au-delà de 50 % est sous-estimée chez 21 % des types histologique endométrioïdes grade 1, et 32 % des grades 2²¹.
- Le grade est sous-estimé par la biopsie ou le curetage chez 20 à 25 % des types endométrioïdes grade 1²².
- L'envahissement lymphovasculaire est sujet à une variabilité inter observateurs²³ et n'est pas toujours connu sur la base des biopsies initiales. Cette information n'était d'ailleurs jusque-là plus prise en compte de façon formelle dans la classification ESMO-ESGO-ESTRO de 2016³.

II.1.2 Classification moléculaire

La classification histologique classique permet d'identifier 2 types de carcinome de l'endomètre :

- Les cancers endométrioïdes de type I, hormonosensible, qui représente 80% cancers de l'endomètre.
- Les cancers on endométrioïdes de type II, non hormonodépendant et de mauvais pronostic, représentés principalement par les carcinomes séreux.

L'adoption de la classification moléculaire permet une stratification pronostique des patientes plus efficace que la classification histologique. Cette classification est robuste, avec une bonne concordance entre la biopsie initiale et la pièce opératoire ; taux de concordance allant de 88% pour les techniques immunohistochimiques à 99% pour les techniques basées sur l'analyse ADN²⁴. Cela peut permettre d'anticiper la stratégie thérapeutique plus précocement dans la prise en charge et de rattraper les éventuels manquements de l'anatomopathologie standard²⁵. La biologie moléculaire permet de parfaire le système avec une meilleure évaluation pronostique tout en s'affranchissant de la variabilité inter-observateur. Cette classification est applicable aux types endométrioïdes et non endométrioïdes (séreux ; cellules claires ; carcinomes indifférenciés ; et carcinosarcomes). La mise en œuvre nécessite une analyse immunohistochimique de trois marqueurs (p53, MSH6 and PMS2) et un test moléculaire (séquençage du domaine exonuclease du gène POLE) pour identifier des groupes pronostiques répertoriés dans la classification moléculaire du TCGA (*The Cancer Genome Atlas*).

Sur la base d'une cohorte du TCGA²⁶ ayant inclus 373 cancers de l'endomètre, essentiellement endométrioïdes (307), de tout stades et de tout grades, quatre groupes histomoléculaires associés à des pronostics différents ont été identifiés (Figure 1):

- Le groupe « nombre de copies élevé / serous-like » : La mutation de p53 (p53abn) est retrouvée dans 93%, avec des profils génomiques complexes. Cette mutation est retrouvée majoritairement dans les carcinomes de type séreux (74%), mais aussi des carcinomes endométrioïdes (26%), dont certains étaient de bas grade (44%). Il s'agit du groupe ayant le moins bon pronostique.
- Le groupe « MSI / hypermuté » présentant des instabilités microsatellitaires, est caractérisé par un taux de mutation élevé lié au défaut du système MMR (mismatch repair ; dMMR). Ce groupe contient exclusivement des carcinomes endométrioïdes de bas et haut grade. La survie est intermédiaire.

- Le groupe « POLE/ Ultramuté », présente un taux de mutation extrêmement élevé. Ce groupe contient exclusivement des carcinomes endométrioides, avec plus de 50% de haut grade histologique. La survie de ce groupe est excellente.
- Le groupe « faible nombre de copies, NSMP (no specific molecular profile)/ endométrioides » : non MSI, non p53abn, sans mutation du gène POLE. Ce groupe contient essentiellement des carcinomes endométrioides dans lequel on retrouve une fréquence faible de mutation de la voie PI3K et Wnt/B-catenine. La survie est intermédiaire.
- Classification multiple : toutes les combinaisons de marqueurs.

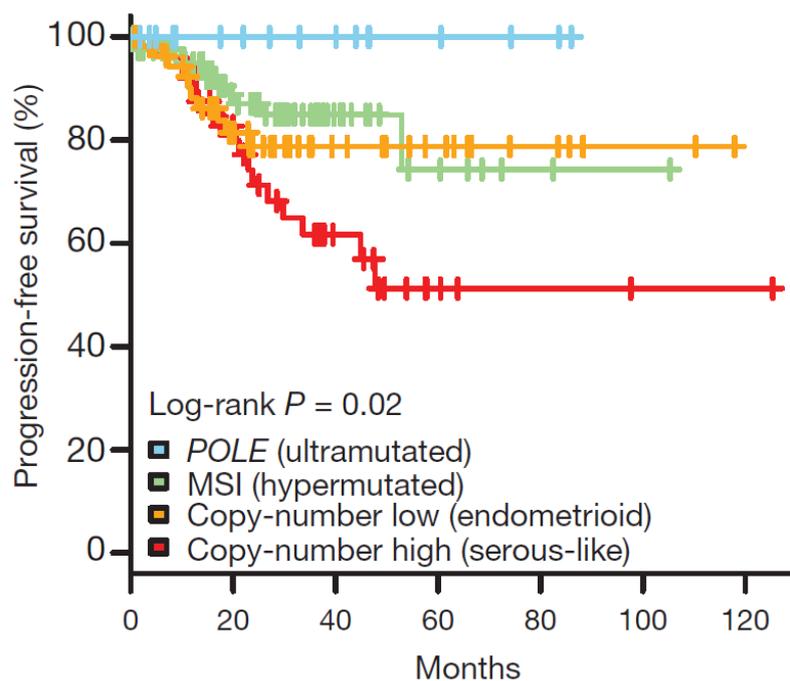


Figure 1 : Courbe de survie sans progression de la cohorte du réseau TCGA²⁶.

L'apport des données moléculaires du TCGA par la classification en sous-groupe permet d'affiner l'information pronostique apportée par l'anatomopathologie avec simplement le type histologique, le grade et le stade. Cela montre que certains carcinomes endométrioides de haut grade, donc à priori de mauvais pronostic, peuvent être d'excellent pronostic dès lors qu'ils présentent une mutation du gène POLE. Inversement, des carcinomes endométrioides de bas grade peuvent être de mauvais pronostic s'ils ont une mutation de P53.

La technique de classification du TCGA dépend de matériel frais et congelé, il n'est pas directement transposable à la pratique clinique car, les méthodes moléculaires utilisées étant, pour la plupart, coûteuses et complexes.

Cette classification a été rendue applicable en routine grâce au groupe international TransPORTEC²⁷⁻²⁸ (Translational Research in Post-Operative Radiation Therapy in EC). Elle peut être réalisée sur du matériel fixé au formol et inclus, en utilisant des méthodes faciles à adopter dans les laboratoires d'anatomopathologie de la plupart des centres anticancéreux. Les études *TransPORTEC* ont retrouvé les mêmes sous-groupes moléculaires similaires à ceux décrits dans la cohorte du TCGA qui sont par ordre décroissant de valeur pronostique : 1) ultra-mutées « POLE » ; 2) hyper-mutées « MSI » ; 3) faible nombre de copies « NSMP » et 4) nombre élevé de copies « muté TP53 » (type séreux).

II.1.3 Classification EEE 2021

Les critères anatomopathologiques gardent toujours une place importante dans l'évaluation pronostique: type histologique, grade, stade, emboles (absence/focal/diffus), et doivent être renseignés pour chaque patiente⁷. Les emboles vasculaires (EV) ont une valeur pronostique importante en fonction de leur diffusion, ce qui occasionne quelques modifications dans la classification. A partir de 5 vaisseaux envahis il s'agit d'une présence multifocale ou diffuse, correspondant à un facteur péjoratif. La présence focale d'EV est possible dans les groupes à bas risque.

Concernant les informations histopronostiques, le grade est défini par le pourcentage d'architecture tumorale solide. Il est recommandé de regrouper les grades OMS 1 et 2 comme «bas grade», et les grades 3 «haut grade». Le stade est défini par le pourcentage d'infiltration du myomètre, et par l'atteinte de la séreuse ou des annexes selon la classification FIGO⁴.

La classification moléculaire est particulièrement encouragée dans les tumeurs de haut grade. La recherche de mutation POLE peut être omise dans les groupes à risque bas et intermédiaire avec une histologie de bas grade ⁷. L'EEE 2021 a revu la classification de 2016 et pris en compte la possibilité de recours à cette classification (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

II.2 Stadification ganglionnaire

II.2.1 Lymphadénectomie et survie

En raison de leur présentation clinique évocatrice sous la forme de métrorragies post-ménopausiques les cancers de l'endomètre sont majoritairement découverts à un stade précoce, localisés au corps utérin (stades I, selon la classification FIGO 2009⁴). L'existence d'un ganglion métastatique modifie le stade de la maladie et transforme radicalement le traitement et le pronostic : la survie globale à 5 ans d'un stade IA de 90,7 %, s'oppose à celle d'un stade IIIC1 de 57,0 % ou d'un stade IIIC2 de 49,4%²⁹ qui correspondent respectivement à un envahissement ganglionnaire pelvien et lombo-aortique.

La lymphadénectomie pelvienne (LP) et lombo aortique fait partie du processus de prise en charge chirurgical. Deux études prospectives randomisées¹⁰⁻¹¹ ont étudié l'intérêt à réaliser une LP systématique dans la prise en charge des cancers de l'endomètre au stade précoce. La lymphadénectomie lombo-aortique (LLAO) n'était pas systématique, mais réalisée à la discrétion du chirurgien. Les résultats montrent l'absence d'effet thérapeutique de la LP.

Ces deux essais ont été repris dans une méta-analyse Cochrane¹⁴. La survie globale n'est pas modifiée, HR = 1,07 [IC95 % : 0,81 - 1,43]; tout comme la survie sans récurrence, HR = 1,23 [IC95 % : 0,96 - 1,58]. Le taux, la localisation et la fréquence des récurrences sont identiques dans les deux bras des essais, LP contre abstention de LP. Ces publications font cependant l'objet de controverses.

Le groupe d'étude ASTEC et *al.*¹⁰ a mené en 2009 une étude multicentrique ayant randomisé 1408 patientes prises en charge pour un adénocarcinome de l'endomètre limité au corps utérin. Dans cette étude près de la moitié des patientes du bras lymphadénectomie avait moins de 9 ganglions prélevés, alors qu'il a été montré que le nombre adéquat de ganglion à prélever lors de la LP est de 12³⁰. La raison est un manque d'homogénéité entre curage exhaustif et prélèvement ganglionnaire limité. Par ailleurs de nombreuses patientes ont été secondairement randomisées pour bénéficier d'une radiothérapie postopératoire, indépendamment du statut ganglionnaire, et la médiane de suivi de ces patientes était limitée à 37 mois.

Dans l'essai mené par l'équipe de Benedetti-Panici et *al.*¹¹ ayant randomisé 514 patientes, il était nécessaire de retirer au moins 20 ganglions, et la médiane de suivi était de 49 mois. L'absence de différence sur la survie a été démontrée, cependant le traitement adjuvant était laissé à la discrétion des praticiens sans critères stricts prédéfinis.

II.2.2 Les arguments en faveur du maintien de la lymphadénectomie

Aucun essai contrôlé randomisé n'a prouvé un gain significatif de survie par la lymphadénectomie lombo aortique. Cependant une tendance à un bénéfice est observé chez les patientes ayant un risque de récurrence élevé⁸.

Todo et *al.*, suite à ces publications, ont montré au travers de l'étude SEPAL (*Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy*)¹² sur une cohorte rétrospective de 671 patientes un effet thérapeutique sur la survie globale de la LP associé à la LLAO dans les cancers de l'endomètre à risque intermédiaire et à haut risque de récurrence par rapport à la LP seule, HR 0.53 [IC95 % 0.38–0.76], p=0.0005. Les critiques rapportés par les auteurs à propos de l'étude ASTEC et de celle de Benedetti-Panici et *al.* étaient une lymphadénectomie non exhaustive, limitée à l'étage pelvien et ne permettait pas l'ablation de la totalité du réseau ganglionnaire lymphatique.

En 2020 une méta analyse de Petousis et *al.*³¹ avait pour but d'évaluer le bénéfice potentiel de la LP et LLAO combinées par rapport à la LP sur la survie des patientes atteintes d'un CE au stade précoce à risque intermédiaire et /ou élevé. Une différence significative sur la survie a été démontrée en faveur de l'association de la LP à la LLAO avec une augmentation de la survie globale à 5 ans RR 1.13 [IC95% : 1.04-1.24], (NP modéré) ; et de la survie sans récurrence RR 1.23 [IC95% : 1.14-1.31], (NP faible). L'impact de la LLAO associée est démontré par le fait que 5.8 procédures supplémentaires seraient nécessaires pour éviter une récurrence, et 10.8 pour éviter un décès. Cette méta analyse inclut uniquement des études rétrospectives ayant un risque de biais modéré à élevé. En l'absence d'essai contrôlé randomisé disponible il n'est pas possible de recommander une LP associée à un LLAO chez toutes les patientes à risque intermédiaire et élevé.

Au final il est recommandé de pratiquer un curage lombo aortique chez les patientes à haut risque de récurrence et ce jusqu'au niveau de la veine rénale gauche³²⁻³³ malgré une augmentation de la survenue de complications postopératoires et de la durée opératoire.

Bien que l'effet thérapeutique des curages dans les stades précoces de CE ne soit pas démontré, le statut ganglionnaire a un rôle diagnostique et pronostique³⁴⁻³⁵, permettant de guider la prise en charge adjuvante. Pour ces raisons, la LP est actuellement toujours pratiquée, et ce malgré des complications post-opératoires importantes, rapportés par, Konno et *al.*³⁶ sous forme de lymphœdème des membres inférieurs dans 28 % des cas, de lymphocèle (>6 cm) non infectée dans 5,8 %, infectée et symptomatique dans 3,6 %, de plaie viscérale ou de thrombose veineuse dans 2,2 % des cas. Ces complications avaient conduit à un taux de réintervention dans 4,3 % des cas.

Au regard des problématiques évoquées, la stadification ganglionnaire par technique du GS a été encouragée et est désormais reconnue comme un moyen fiable pour l'évaluation du statut ganglionnaire dans le cancer de l'endomètre.

II.3 Evaluation du statut ganglionnaire

Le statut ganglionnaire est un élément essentiel de la stadification, et de la prise en charge. Pour les raisons détaillées précédemment, la stadification par recherche du GS est aujourd'hui une alternative à la LP.

II.3.1 Définition et réticences

Le GS correspond au premier relais ganglionnaire de drainage d'une tumeur. Un traceur, nano colloïde marqué par un isotope, colorant bleu, ou plus récemment le vert d'indocyanine, injecté au niveau de la tumeur permet un repérage et une visualisation du ou des ganglions sentinelles.

Le GS offre l'avantage d'apporter une évaluation ganglionnaire fiable tout en évitant une lymphadénectomie. Le concept du GS implique que son statut reflète parfaitement celui de l'intégralité de l'aire de drainage lymphatique de la tumeur et donc de l'organe atteint.

Jusqu'à présent, la stratégie du GS ne faisait pas l'unanimité dans le cancer de l'endomètre. Un sondage international réalisé en 2017 auprès de 489 gynécologues oncologues a révélé que la technique du GS pelvien avait été adoptée par la moitié des praticiens en Europe et 70% aux États-Unis. Les praticiens n'ayant pas adopté la technique avaient expliqué leur choix par le manque de preuves, un défaut de moyens matériels³⁷, et un manque de formation³⁸.

II.3.2 Faisabilité du GS : Etudes prospectives

SENTI-ENDO³⁹ est une étude multicentrique comportant une recherche de GS (double détection par Tc99 et bleu patenté) suivi d'une lymphadénectomie pelvienne chez 125 patientes à risque bas et intermédiaire avec pour objectif d'estimer la valeur prédictive négative (VPN) du GS dans le CE. Le taux de détection bilatéral était de 69 %, et 17 % des patientes présentaient un GS métastatique (19/111). La sensibilité était de 84 % [IC95 % : 62-95] avec une valeur prédictive négative de 97 % [IC95 % : 91-99]. Parmi les 3 cas de faux négatifs, 2 patientes présentaient une histologie non endométrioïde. Dans cette étude, la technique du GS a permis de corriger la stadification vers un risque plus élevé dans 11 % des bas risques et 15 % des risques intermédiaires.

Les études prospectives de faisabilité, comparant la lymphadénectomie au GS ont montré une sensibilité et une VPN élevée dans le cadre d'un algorithme chirurgical chez les patientes présentant un CE à risque élevé ⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²⁻⁴³.

L'essai FIRES⁴⁰ incluant 385 patientes avec un cancer de l'endomètre à risque intermédiaire et élevé. Les auteurs rapportent une sensibilité de 97,2 % pour la détection d'un envahissement ganglionnaire et une valeur prédictive négative de 99,6 %. Le prélèvement d'au moins un GS était un succès chez 86 % des patientes et le taux de détection bilatérale de 52 %. Les algorithmes incluant les GS sont efficaces si chaque héli-pelvis est considéré comme une unité diagnostic. En cas d'échec de détection du GS dans un héli pelvis celui-ci bénéficiera d'un curage afin de ne pas méconnaître son statut potentiellement métastatique.

Dans une étude prospective menée par Soliman, 123 patientes ayant un cancer de l'endomètre au stade précoce à haut risque de récurrence ont bénéficié d'une recherche de GS suivie d'une lymphadénectomie. Le taux d'identification unilatéral d'au moins un GS était de 89 %, et 58 % de détection bilatérale. La sensibilité globale était de 95 % et le taux de faux négatif de 4 %. Les auteurs concluent que la technique du GS avec curage spécifique d'un héli pelvis en cas de marquage unilatéral est une alternative raisonnable à un curage complet systématique chez les patientes à haut risque⁴².

SENTOR⁴³ est une cohorte de 156 patientes ayant un cancer de l'endomètre de risque intermédiaire et élevé. L'algorithme du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC)⁴⁴ était appliqué afin d'évaluer la sensibilité de la technique. Toutes les patientes avaient bénéficié d'une recherche de GS et d'un curage pelvien, et 101 ont en plus bénéficiés d'un curage lombo-aortique. La sensibilité pour la détection du GS était de 96 %, avec un taux de détection bilatérale élevé de 77,6 %.

L'essai de faisabilité SHREC⁴¹ sur une population de 257 patiente rapporte également une sensibilité élevée, de 98 % [IC95 % : 89 – 100] et une VPN de 99.5 % [IC95 % : 97 – 100], avec un taux de détection bilatéral de 95 %, soit le plus élevé rapporté dans une étude prospective de grande ampleur.

Après analyse de la littérature existante, les guidelines 2018 du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)⁸ considèrent la technique de la biopsie du GS comme une approche thérapeutique acceptable chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre localisé à l'utérus. Sur la base d'une revue exhaustive de la littérature, la société d'oncologie gynécologique américaine (*Gynecologic Oncology Group*)⁴⁵ a déclaré la technique comme étant une approche raisonnable avec un taux de faux négatif <5 % en utilisant l'algorithme MSKCC⁴⁴ proposé par la NCCN. La biopsie du GS peut être réalisée à la place d'une lymphadénectomie pelvienne de routine pour les patientes présentant un cancer de l'endomètre limité à l'utérus avec risque intermédiaire⁴⁵. C'est également une alternative dans les cancers à haut risque de récurrence chez les patientes pour lesquelles un curage n'est pas envisagé du fait d'importantes comorbidités.

II.3.3 Cartographie lymphatique: Les différents traceurs

II.3.3.1 Méthode de colorimétrie : Bleu patenté

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 méthodes⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸ .

II.3.3.2 Méthode radio-isotopique : Technétium 99 métastable

L'injection d'un nano colloïde radio marqué au Technétium 99 métastable (Tc99m) détecté en per opératoire par une sonde gamma est la plupart de temps, associée à la méthode colorimétrique afin d'optimiser le taux de détection du GS selon le principe de double 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.

II.3.3.3 Méthode infra rouge : Vert d'indocyanine

L'ICG (*IndoCyanine Green*) 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.

Ce traceur au même titre que le bleu se déplace rapidement dans le système lymphatique et ne reste pas cantonné au 1^{er} relais 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 ganglions⁴⁹⁻⁵⁰. 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 ganglionnaire⁵¹.

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®.

II.3.3.4 Comparaison entre les différents traceurs

L'ICG, comparé aux autres traceurs permet d'augmenter significativement le taux de détection des GS, passant de 74 % avec le bleu à 94 % avec l'ICG pour la détection d'au moins un GS dans l'essai FILM⁵². Lorsqu'elle est disponible, l'injection cervicale d'ICG est préférable en raison de sa facilité technique, d'un taux de succès élevé et de sa fiabilité⁴⁵. L'ICG s'est également révélé supérieur aux colorants bleus chez les patients obèses⁵³⁻⁵⁴⁻⁵⁵⁻⁵⁶.

Il est important de préciser que malgré un taux de détection des GS plus élevé avec l'ICG, la validité de la stratégie du GS est équivalente aux autres méthodes de détection⁸. En d'autres termes, si un GS est détecté, quelle que soit le traceur utilisé, le chirurgien peut être assuré que ce GS représente bien le statut ganglionnaire pelvien.

II.3.4 Site d'injection

L'injection peut se faire au niveau cervical (2 ou 4 points, en injection superficielle et profonde) au niveau myométrial (sous échographie ou hystérocopie) ou au niveau sous-séreux fundique en cœlioscopie.

Les injections myométriales, et surtout fundiques, sollicitent essentiellement la voie lymphatique lombo-aortique qui constitue une voie de drainage secondaire du corps utérin, et ne reflètent pas le drainage de la tumeur de l'endomètre elle-même. Les injections cervicales reflètent essentiellement le drainage du col de l'utérus qui empreinte le drainage iliaque externe, dont il a été démontré qu'il constituait la voie de drainage principale du corps utérin⁵⁷. Comparativement à l'injection fundique, l'injection cervicale est associée à un taux de détection de ganglion para-aortique plus faible⁵⁸ mais permet un taux de réussite technique plus élevé¹⁶.

Même si le drainage lymphatique de l'utérus est complexe, l'injection péri-cervicale permet de refléter le drainage de l'organe. Dans les tumeurs du sein, il est admis que l'injection du traceur peut avoir lieu soit en regard de la tumeur, soit en péri-aréolaire et que le taux de détection est identique quel que soit le site d'injection. Par ailleurs, dans le cancer du sein, bien souvent, seul le drainage axillaire est pris en compte et l'identification d'un drainage lymphatique mammaire interne sur la scintigraphie ne modifie pas la prise en charge chirurgicale. L'absence de détection de GS isolée en lombo-aortique peut être reprochée à ce site d'injection. Cependant le risque d'une atteinte ganglionnaire métastatique isolée GS pelviens dans les CE au stade précoce est faible⁵⁹⁻⁶⁰.

En faisant l'état des lieux des pratiques actuelles, l'injection cervicale à deux niveaux de profondeur (superficiel et intra-myométrial) a été choisie par la majorité des équipes qui pratiquent la technique du GS pelvien, au vu de sa facilité et reproductibilité et d'un taux de détection bilatéral plus élevé⁶¹⁻⁶².

II.3.5 Critères de qualité

II.3.5.1 Détection bilatérale

En raison de la position médiane de l'utérus, le succès de la stratégie sentinelle dépend du taux de détection bilatérale des GS. Dans une méta analyse, onze études ont fait état de taux de détection bilatérale allant de 35 à 100%⁶³.

En faisant le parallèle avec un autre cancer, celui du col de l'utérus, une méta analyse de Tax C et *al.*⁶⁴ a montré que le GS peut remplacer la LP dans les stades précoces. Cela est valable dans le cas où les GS sont indemne dans chaque héli-pelvis après ultrastadification (analyse en immunohistochimie réalisée uniquement sur les ganglions sentinelles), et sans découverte de ganglions macroscopiquement suspects en per opératoire ou à l'imagerie préopératoire. Cette stratégie a permis de diminuer le taux de curage pelvien de 80 à 100 %, avec un risque de métastase occulte acceptable, de seulement 0.08% (1 faux négatif / 1257 patientes)⁶⁵. Cette même méta analyse a montré que la détection bilatérale de GS avec analyse par ultrastadification est plus efficace pour l'évaluation du statut ganglionnaire que la détection unilatérale associé à un curage controlatérale ou la LP avec une analyse de routine des ganglions par coloration l'hématoxyline / éosine (H&E). Un taux de détection bilatérale élevé permet donc une diminution des faux négatifs.

Au-delà des modalités de détection, l'entraînement de l'équipe chirurgicale est également un critère permettant de diminuer le taux de faux négatifs. Dans le cancer de l'endomètre la courbe d'apprentissage a été estimée à 30 patientes, avec un taux de détection unilatéral passant de 77 % à 94 %⁶⁶.

Pour pallier à un éventuel échec de détection, des algorithmes chirurgicaux ont été développés sur le principe d'un curage héli pelvien homolatéral.

II.3.5.2 Algorithme chirurgicaux

L'objectif des algorithmes est d'augmenter la sensibilité globale.

Les études de fiabilité ont démontré l'intérêt d'un algorithme chirurgical basé sur la réalisation d'un curage pelvien, en cas d'échec de détection du GS dans l'hémi-pelvis concerné. Le taux de curage est de fait dépendant du taux de détection bilatéral. Un taux de détection bilatéral faible n'a pas d'impact sur la fiabilité de l'évaluation du statut ganglionnaire⁸. Mais en termes de morbidité, un taux de détection bilatéral faible nécessite une compensation par un nombre de curages de rattrapage plus élevé.

Pour réduire le taux de faux négatifs, Barlin et *al.* ont suggéré d'intégrer les ganglions macroscopiques suspects dans l'algorithme et de les considérer comme sentinelles même si ils ne sont pas repérés par le traceur⁴⁴.

De plus, l'ultrastadification offre la possibilité de détecter des micro métastases ce qui permet d'augmenter le taux de détection des ganglions metastatiques⁶⁷.

L'algorithme développé avec le MSKCC⁴⁴ (Figure 2) adopté par les recommandations de pratique clinique NCCN 2018⁹ permet une approche systématique qui prend en compte la cartographie lymphatique réalisée via l'injection d'un traceur. L'objectif des algorithmes chirurgicaux dans le cadre de la stadification par GS et de diminuer le taux de faux négatifs. La stratégie repose sur un curage controlatéral en cas de cartographie lymphatique unilatérale, et l'ablation de tous les ganglions suspects indépendamment du marquage par le traceur. L'évaluation de l'étage lombo-aortique est facultatif, laissée à la discrétion du chirurgien.

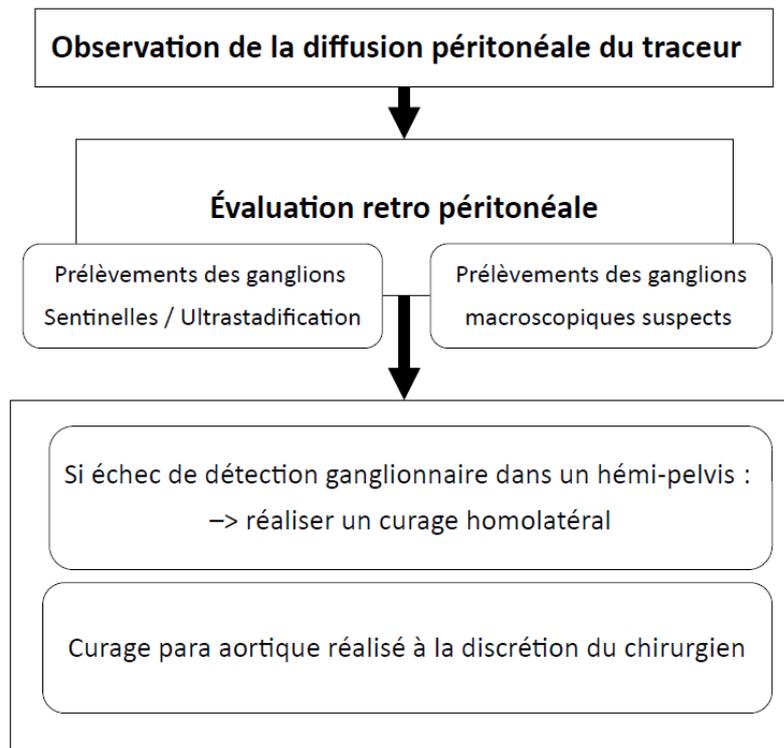


Figure 2: Algorithme chirurgical MSKCC pour GS dans le cancer de l'endomètre⁴⁴

En fluorescence, un ganglion sentinelle est défini comme un d'un ganglion juxta utérin ICG-positif (coloré en vert à la fluorescence) avec un canal lymphatique afférent ICG-positif. Dans l'essai SHREC les auteurs avaient défini ces ganglions comme des GS de type 1 (GS type 1). Les GS de type 2 représentent les ganglions juxta utérin ICG-négatif, mais avec un canal lymphatique afférent ICG-positif. Les ganglions macroscopiques (GS macro) étaient également considérés comme sentinelles quelque-soit leur aspect en fluorescence.

II.3.5.3 Métastases isolée l'étage lombo-aortique

Le risque d'atteinte lombo-aortique isolée, sans atteinte pelvienne ganglionnaire, est de moins de 3 % dans les principales séries nord-américaines⁶⁸⁻⁶³. Sur une cohorte de 847 patientes ayant bénéficié d'un curage pelvien et lombo aortique, Abu-Rustum et *al.* ont démontré que 1,6 % des patientes opérées d'un CE présentaient une atteinte métastatique isolée des ganglions lombo-aortiques⁶⁰. Ce taux pourrait être abaissé à 1 %⁴¹ par le biais de l'ultrastadification.

La sélection des patientes éligibles à un GS pelvien et l'imagerie pré opératoire, avec évaluation de l'étage ganglionnaire lombo aortique est donc essentielle pour limiter l'incidence de métastases isolées à l'étage lombo aortique.

II.3.6 Anatomopathologie

II.3.6.1 Protocole d'analyse

Dans le cadre du cancer de l'endomètre, l'analyse anatomopathologique des ganglions prélevés est réalisée de façon définitive. Il n'y a pas d'extemporanée.

Les ganglions non sentinelles de moins de 3 mm sont entièrement inclus, et à partir d'une taille supérieure à 3 mm d'épaisseur, au moins la moitié du ganglion sera intégrée pour analyse par l'anatomopathologiste. Les ganglions lymphatiques non sentinelles seront déclarés positifs ou négatifs pour les métastases sur la base des sections de routine et de l'examen d'une seule section après coloration par hématoxyline / éosine (H&E).

Tous les GS identifiés macroscopiquement sont inclus et bissectés si l'épaisseur minimale dépasse 3 mm. Si aucun tissu lymphoïde n'est identifié macroscopiquement dans le prélèvement, l'observation la plus suspecte est incluse et examinée au microscope. L'analyse comprend une coloration H&E effectué en cinq sections à trois niveaux différents, séparés de 200 µm, si le diamètre maximum du GS dépasse 1 mm. Une analyse immunohistochimique est ensuite effectuée (pan-cytokératine, MNF 116).

Les ganglions sentinelles sont classés selon la stadification AJCC (American joint committee on cancer)⁶⁹ modifiée pour les ganglions axillaires du cancer du sein :

- Macro métastase : tumeur supérieure à 2,0 mm de diamètre.
- Micro métastase : agrégats de cellules tumorales entre 0,2 et 2,0 mm de diamètre.
- Cellules tumorales isolées (CTI): cellules tumorales individuelles ou agrégats de moins de 0,2 mm de diamètre, généralement détectées par immunohistochimie.
- Tumeur absente - aucune cellule tumorale identifiée dans les coupes colorées H&E (ou en immunohistochimies si réalisée)

II.3.6.2 Résultats

L'immunohistochimie permet de détecter un nombre plus important de ganglion métastatique, notamment ceux de faible volume⁶⁷.

Dans la cohorte de SENTI-ENDO³⁹, parmi les 19 patientes présentant un CE de risque initial bas ou intermédiaire, l'analyse microscopique des GS métastatiques révélait des macro-métastases dans 50 % des cas, des micro métastases dans 44 % des cas et des cellules isolées dans 6 % des cas. L'analyse immunohistochimique des GS permettait de corriger un diagnostic d'envahissement des GS dans 47 % des cas, méconnu par les techniques classiques (analyse microscopique et coloration H&E).

De même dans l'essai FIRES⁴⁰, 54 % des patientes dont les GS étaient positifs avaient un envahissement métastatique de faible volume (micro métastase ou CTI) non détecté par l'analyse de routine H&E mais identifié en immunohistochimie. Le taux de GS métastatiques était plus élevé que pour les ganglions issus de la lymphadénectomie (« non-sentinelles »), soit respectivement 58 / 1098 [5 %] contre 63 / 5416 [1 %], $p < 0.01$.

L'utilisation de la technique du GS a permis de multiplier par 3 l'incidence des ganglions métastatiques dans une étude de Khoury-Collado et *al.*⁷⁰.

II.3.7 Impact du GS dans la stratégie thérapeutique

II.3.7.1 Pronostic

La revue de la littérature existante basée sur des études rétrospectives n'a pas permis de démontrer une différence pronostique entre LP et GS⁷¹⁻⁷²⁻⁷³. Il n'y a actuellement aucun essai contrôlé randomisé confirmant l'absence de différence de survie entre ganglion sentinelle seul ou curage complet.

Le risque de ganglion non sentinelle métastatique après un GS métastatique est élevée, estimé à 35 % dans une série de 286 patientes dont 15 % avaient un GS métastatique. Dans cette étude, les patientes avaient bénéficiés d'une LP après recherche de GS. Le seul élément prédictif de l'envahissement des ganglions non sentinelle était l'existence d'une macro-métastase diagnostiquée dans le GS, faisant augmenter ce risque jusqu'à 60 %. Le type histologique, le grade, l'infiltration myométrial, les embolies lymphovasculaires, l'invasion cervicale, le CA-125 n'étaient pas prédictifs⁷³.

Le devenir des patientes ayant un GS métastatique n'a pas fait l'objet d'étude randomisée. Un retour sur l'étude SENTI-ENDO à 50 mois n'a pas mis en évidence de différence significative en terme de récurrence entre les patientes avec GS métastatique et celles avec un GS indemne⁷⁴. Le programme hospitalier de recherche clinique SENTIRAD est une étude randomisée qui compare la pratique du GS dans les CE précoces à risque intermédiaire et haut risque aux protocoles de stadification de la maladie par lymphadénectomie pelvienne. Les résultats permettront d'apporter des éléments de réponses, notamment sur le choix des traitements adjuvants en cas de GS à faible volume métastatique.

II.3.7.2 Métastases ganglionnaires de faible volume

Le changement de stratégie impliquant l'ultrastadification conduit à une augmentation de l'identification des ganglions métastatiques du fait de la mise en évidence des CTI et des micros métastases⁶⁷. Dans une étude rétrospective issue d'une cohorte de 155 patientes, Goebel et *al.*⁷⁵ ont réanalysé 474 ganglions sentinelles non métastatiques après analyse standard par coloration hématoxyline et eosine (H&E). L'ultrastadification a permis de retrouver des CTI chez 13.5 % (21 / 155) des patientes préalablement reconnues comme non métastatiques. Parmi ces patientes, 38.1 % (8 / 21) avaient bénéficié d'une prise en charge adjuvante (curiethérapie vaginale, ou radiothérapie externe et chimiothérapie) basée sur d'autres facteurs de risque. Aucune récurrence n'a été retrouvée après 32 mois de suivi dans les groupes de patientes n'ayant pas reçu de traitement adjuvant malgré la présence de CTI, mise en évidence secondairement. Bien que l'ultrastadification montre une augmentation du repérage des CTI, leur présence, en l'absence d'autres facteurs de risque, peut ne pas être cliniquement pertinente. Par ailleurs, le taux de récurrence à 5 ans chez les patientes atteintes d'un carcinome endométrioïde de bas grade, FIGO I ou II, traité par chirurgie seule et sans traitement adjuvant est de 2,6 à 3,1 %⁷⁶, ce qui est bien inférieur au taux de détection des CTI. Selon les dernières recommandations européennes, la présence de CTI n'impose pas de traitement adjuvant et leur signification clinique reste incertaine (NP4, grade C)⁷.

La problématique est identique concernant les micros métastases. Sur la base d'une étude rétrospective, Ignatov et *al.*⁷⁷ ont tout de même démontré une diminution significative de la récurrence, HR 0.29, [IC 95 % 0.13-0.65] en cas de traitement adjuvant chez les patientes micro métastatiques. Les recommandations actuelles ont statué sur une considération des micro métastases similaire à celle des macro métastases, mais le niveau de preuve reste insuffisant (NP4, grade C)⁷.

II.3.7.3 Ganglion sentinelle métastatique

Un GS métastatique définit le stade FIGO IIIC1 ce qui implique une prise en charge adjuvante adaptée aux stades avancés. Une exploration de l'étage lombo-aortique peut être considérée, soit par imagerie (avec toutes les limites que cela implique), soit par une chirurgie de re-stadification afin d'adapter le traitement adjuvant⁷.

II.4 Stades précoces : recommandations 2021

II.4.1 Abord chirurgical

La prise en charge chirurgicale standard dans les cancers de l'endomètre au stade précoce FIGO I et II est l'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale. Il n'y a pas de différence en terme de récurrence ou de survie entre hystérectomie radicale ou extra faciale⁷⁸. Les procédures élargies ne doivent être effectuées que si elles sont nécessaires pour obtenir des marges chirurgicales saines. L'abord chirurgical mini invasif est recommandé dans les stades précoces, étant donné une meilleure récupération post-opératoire et une absence de différence sur la survie. Cette approche mini invasive reste la voie d'abord de référence des CE au stade précoce⁷⁹⁻⁸⁰⁻⁸¹.

II.4.2 Tumeurs à risque bas et intermédiaire

L'utilité de la stadification ganglionnaire des CE endométrioïdes à bas risque est controversée du fait d'un taux d'incidence faible de métastases ganglionnaires et d'un pronostic global bon.

Cependant dans plus d'un cas sur cinq la classification pré opératoire sera différente à l'analyse histologie définitive. Cela est fréquemment dû à une discordance d'évaluation de l'invasion myométriale⁸². L'évaluation du statut lymphatique peut alors permettre une stadification plus fiable.

Lors d'une étude portant sur l'anatomie du drainage lymphatique dans le CE Geppert et *al.* ont trouvé 8 % de ganglions positifs dans un groupe de patientes à bas risque. Sur une cohorte rétrospective de 425 patientes avec un CE présumé à risque faible, une stadification utilisant un algorithme de recherche du GS a mis en évidence 6 % d'envahissement, dont la moitié identifiée par ultrastadification⁸³.

La prévalence des GS métastatiques était de 12 % (22 / 184) dans le sous-groupe présentant un envahissement myométrial prouvé à l'analyse définitive dont 12/22 avec des macro métastases. La prévalence des GS métastatiques chutait à 1.2 % en cas d'atteinte exclusivement muqueuse.

En conclusion, les récentes recommandations définissent comme envisageable la recherche de GS chez les patientes ayant un risque bas ou intermédiaire. Cette approche peut être toutefois abandonnée en l'absence d'envahissement myométrial connu en pré opératoire. La lymphadénectomie systématique n'est pas recommandée dans cette population⁷.

II.4.3 Tumeurs à risque intermédiaire-élevé et élevé

Une stadification ganglionnaire doit être réalisée. La stratégie de recherche du GS dans le cadre d'un algorithme chirurgical est alors considérée comme une alternative envisageable. Cependant, dans le cas où une lymphadénectomie est décidée d'emblée, il est suggéré d'associer la LP à une lymphadénectomie lombo-aortique dont la limite supérieure doit être la veine rénale gauche⁷.

III LECTURE COMPARATIVE : Deux études de faisabilité

III.1 Objectif et présentation

Dans le but de mettre en œuvre un protocole de prélèvement du GS nous avons comparé les deux études de faisabilité prospectives publiées en 2017⁴⁰ et 2019⁴¹.

FIRES-trial⁴⁰ publiée en 2017 (Fluorescence Imaging for Robotic Endometrial Sentinel lymph node Biopsy) et SHREC-trial⁴¹ en 2019 (Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer) avaient pour objectifs d'évaluer la sensibilité et la valeur prédictive négative du GS par rapport au gold standard, la LP, pour la stadification ganglionnaire de cancer de l'endomètre localisé. Leurs effectifs respectifs étaient de 340 et 257 patientes.

Pour cela les investigateurs ont utilisé l'ICG comme traceur dans le cadre d'une chirurgie robot assistée par DaVinciX® et mis en œuvre un processus de prélèvement dans le cadre d'algorithmes chirurgicaux.

III.2 Population

FIRES a inclus 340 patientes à risque intermédiaire et à haut risque, et SHREC 257 patientes à haut risque, qui ont bénéficié d'un prélèvement de GS suivi d'une LP. Un curage lombo aortique a été effectué dans 74 % (FIRES) et 81 % (SHREC) des cas parmi les patientes à haut risque.

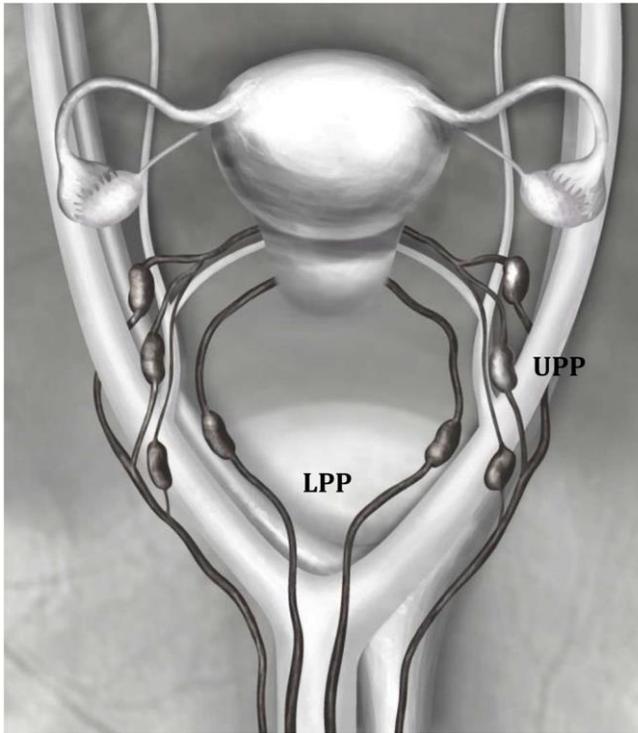
III.3 Protocole chirurgical / Algorithme

Leurs protocoles différaient de par les posologies et les modalités d'injection employées. Dans FIRES la dose était de 1 mg, injecté en intra cervical à 3 et 9 heures tandis que dans SHREC la dose était de 0,5 mg, répartie en 4 points d'injection péri cervical (2, 4, 8 et 10 heures).

L'algorithme chirurgical utilisé dans FIRES était superposable à celui proposé en 2012 par le MSKCC⁴⁴ avec 1) évaluation transpéritonéale de la fluorescence ; 2) évaluation rétro péritonéale par une incision péritonéale latérale au ligament lombo ovarien, puis, retrait des ganglions marqués par l'ICG ou macroscopiquement suspects ; et 3) LP en cas d'échec de détection de GS. Dans le groupe de patientes à au haut risque, l'exploration et le curage de l'étage lombo aortique était laissé à la discrétion du chirurgien en fonction du risque opératoire.

Dans SHREC, la recherche des GS était basée sur l'anatomie du drainage lymphatique préalablement étudiée¹⁶. L'objectif était d'observer la diffusion de l'ICG après injection d'ICG dans les cancers de l'endomètre en vue de développer un algorithme standardisé ensuite proposé dans SHREC⁴¹. Deux voies de drainage lymphatique par hémi pelvis ont été mises en évidence (Figure 3) : la voie paracervicale supérieure avec un drainage obturateur et iliaque externe, était visible de façon bilatérale dans 95 % de cas; et la voie paracervicale inférieure avec un drainage iliaque interne et présacré, d'apparition plus tardive après injection de l'ICG, visible de façon bilatérale dans 68 % des cas¹⁷. Ces deux voies de drainage lymphatique se poursuivent vers l'aire para-aortique infra mésentérique.

L'algorithme chirurgical employé au sein de l'étude SHREC (**Erreur ! Source du r envoi introuvable.**) avait été établi sur une base anatomique nécessitant l'exploration de ces deux voies de drainage lymphatique paracervicales. De plus la possibilité d'effectuer une deuxième injection d'IGC a été étudiée. D'une part la dose initiale est inférieure à celle du protocole de FIRES, cela dans un souci d'éviter toute saturation des tissus par l'ICG qui rendrait difficile l'identification précise des GS. D'autre part, en cas d'échec d'une première détection d'ICG, il a été possible de réinjecter du côté non marqué. La réinjection permettait alors d'augmenter le taux de détection bilatérale de 83% à 95%.



UPP : upper paracervical pathway :
Voie paracervicale supérieure (VPS)

LPP : lower paracervical pathway :
Voie paracervicale inférieure (VPI)

Figure 3 : Représentation des voies de drainages identifiées lors d'une étude préalable réalisée par Geppert et al. en 2017¹⁷.

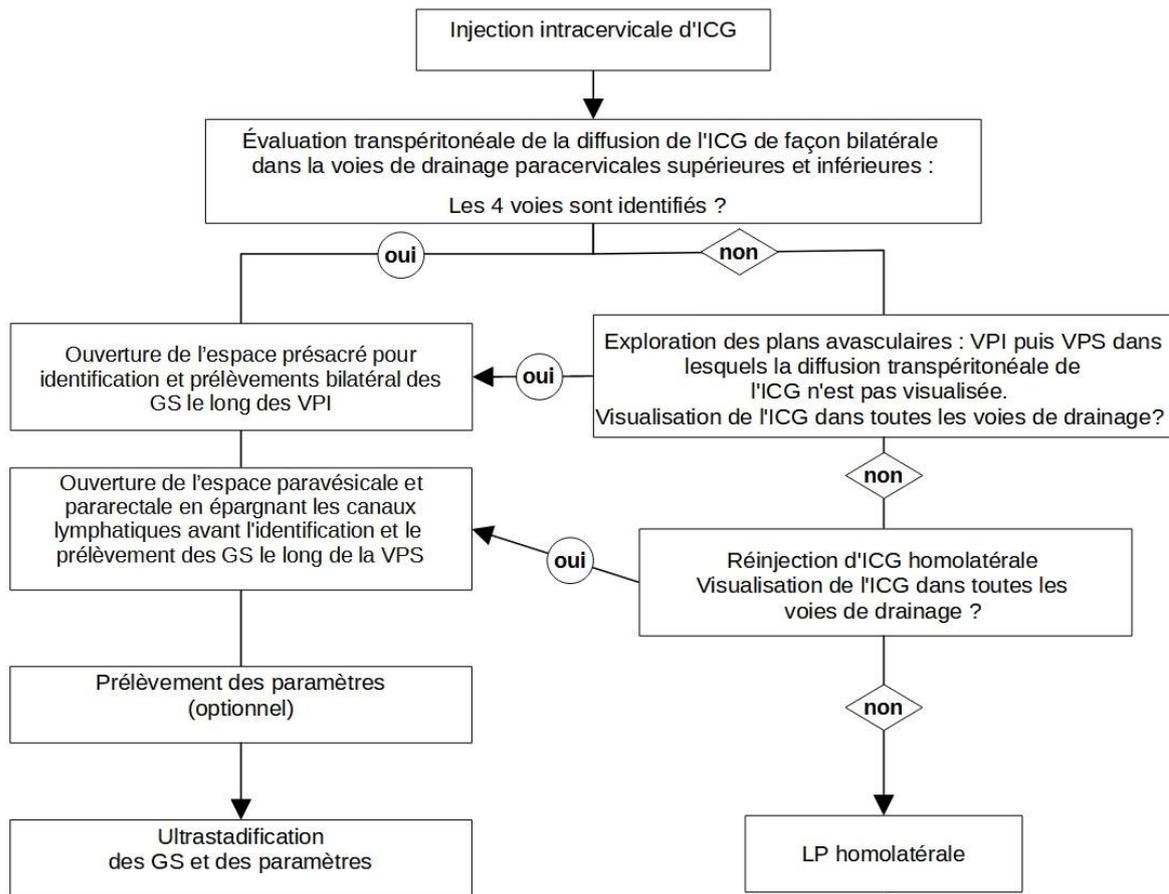


Figure 4 : Algorithme chirurgical utilisé dans l'essai SHREC

Au total, l'algorithme de FIRES semble plus simple et plus facile à mettre en œuvre. D'un point de vue chirurgical l'approche diffère peu de celle d'une LP classique. Cela implique une incision du péritoine identique, suivie d'un prélèvement de tous les ganglions marqués par l'ICG. En cas d'absence de ganglions fluorescent visualisés au bout de 15 à 20 minutes d'exploration, une LP était réalisée. Cette approche présente l'avantage de pouvoir être diffusée plus largement auprès des opérateurs concernés.

Par opposition l'algorithme développé dans SHREC impose un protocole plus lourd et plus strict. L'injection d'ICG se fait en quatre points, et la réinjection en deux autres points en cas d'échec de visualisation du traceur. Sur la plan chirurgical l'abord doit débiter par une ouverture péritonéale en regard du promontoire afin de permettre l'exploration systématique de l'aire présacrée, au dépens de la voie de drainage para cervicale inférieure. Ensuite l'exploration de la voie para cervicale supérieure nécessite l'ouverture systématique des fosses para rectale et para vésicale avant le prélèvement ganglionnaire. Cette procédure impose une rigueur, une durée opératoire nécessairement plus longue. De plus un changement de pratique est imposé au chirurgien qui, au lieu de débiter l'intervention comme une LP et de prélever des ganglions marqués par l'ICG comme dans FIRES, se voit contraint de consacrer un temps supplémentaire à l'exploration en plus d'un changement de pratique.

III.4 Résultats

Le taux de patientes métastatiques ganglionnaires dans SHREC était de 21% (54 / 257) contre 12 % (41 / 340) dans FIRES. Dans SHREC la population cible était les patientes considérées à haut risque en pré opératoire contrairement à FIRES qui incluait aussi des patientes à risque intermédiaire.

Dans SHREC le nombre médian de GS prélevés par patiente était de 4 (1-7) en per opératoire ; 6 (1-22) à l'examen anatomopathologique. Ce nombre était de 2 (0-20) dans FIRES, ce qui paraît significativement inférieur. Cette différence est explicable par l'absence d'exploration systématique de l'aire présacrée. Par ailleurs, les ganglions macroscopiquement suspects étaient considérés comme des GS dans SHREC (GS-macro), ce qui n'était pas le cas dans FIRES même si ils étaient prélevés.

La sensibilité des algorithmes chirurgicaux pour détecter une maladie pelvienne est excellente, de 100 % [IC 95 % 92-100] dans SHREC et de 97,2 % [IC 95 % 92-100] dans FIRES. Par définition, le calcul de la sensibilité ne pouvait pas inclure les patientes en cas d'échec de détection d'au moins un GS. Cela représente 14 % (47 / 340) des patientes dans FIRES qui ont bénéficié d'une injection de traceur suivie d'une LP.

Il n'y avait aucun faux négatif dans SHREC, et seulement 3 % dans FIRES (1 / 36). Ce cas de faux négatif était évitable car la patiente présentait un critère d'exclusion, en l'occurrence un antécédent de chirurgie rétro péritonéale, mais a été prise en compte dans l'analyse en intention de traiter.

Les algorithmes chirurgicaux ne sont pas développés dans l'objectif d'identifier des métastases ganglionnaires extra pelviennes. La sélection préopératoire des patientes est de fait indispensable afin d'exclure les patientes à risque de métastase extra pelvienne élevé.

Il s'agissait d'une critique initialement adressée à cette stratégie concernant la dissémination para aortique. Mais, du fait de l'ultrastadification des GS permettant la mise en évidence de micro métastases et de cellules tumorales isolées, le taux de ganglions para aortique métastatiques isolés était inférieur à 1 %.

Dans FIRES, deux des trois patientes présentaient un GS para aortique métastatique isolé sans ganglion pelvien métastatique. La troisième patiente avait un ganglion para aortique positif identifié par un curage lombo aortique, réalisé après échec d'identification d'au moins un GS. Il n'y a eu aucun échec d'identification de ganglion métastatique para aortique isolé parmi les patientes chez qui au moins un GS a été identifié (n=293).

Dans SHREC, le taux de ganglion métastatique para aortique isolé était de 1 %, correspondant à deux patientes présentant des cancers d'histologie non endométrioïde. Les auteurs ont pu réaliser un calcul de fiabilité sur la quasi-totalité des patientes du fait d'un taux de détection d'au moins un GS de 99 %. Cela correspond à une sensibilité de 98 % [IC 95 % 89-100] et une valeur prédictive négative de 99,5 % [IC 95 % 97-100].

Cette approche de détection de l'envahissement pelvien seul se justifie par un taux de métastase para aortique isolée faible. Comme le taux de détection de GS est important, l'ultrastadification de ces GS permet une évaluation métastatique satisfaisante de la maladie, ne justifiant plus l'abord des ganglions extra-pelviens après identification de GS pelvien.

D'autre part, l'étage ganglionnaire para aortique infra mésentérique est à considérer comme un deuxième niveau de drainage ganglionnaire, dans le prolongement des voies para cervicales supérieure et inférieure, d'où l'importance de l'exploration de l'aire présacrée, notamment dans les cancers à haut risque et non-endométrioïdes.

III.5 Discussion

III.5.1 Fiabilité

Les conclusions de ces deux études de faisabilité sont similaires : La recherche de GS par le vert d'indocyanine au sein d'un algorithme chirurgical permet un degré d'exactitude diagnostic élevé. Le taux de faux négatif de 3 % (1 / 36) dans FIRES est à relativiser car évitable ou potentiellement prévisible du fait d'un biais engendré par un antécédent de chirurgie rétropéritonéale, pouvant induire une réorganisation du drainage lymphatique. Cette technique est donc à même de remplacer en toute sécurité la lymphadénectomie systématique dans la stadification du cancer de l'endomètre. Cependant, ces résultats sont à mettre en balance avec les échecs d'identification de l'ICG ne permettant donc pas à toutes les patientes de bénéficier de la recherche du GS.

III.5.2 Taux de détection et échec de cartographie

Le taux de détection bilatérale du GS est un critère de qualité dans la stratégie sentinelle. Ce taux était de 52 % dans FIRES contre 96 % dans SHREC.

Dans l'étude FIRES, 40 % des patientes ont subi une LP unilatérale, et plus de 10 % (47 / 340) une LP complète du fait d'un échec de cartographie lymphatique. Ce taux était dix fois inférieur dans SHREC.

Il est probable que cet écart soit dû à une approche chirurgicale différente et au recours à la réinjection d'ICG. L'expérience des chirurgiens participants est également à prendre en considération. L'équipe de SHREC était composée de 5 chirurgiens experts, alors que dans FIRES, seul 2 chirurgiens sur 18 étaient habitués à pratiquer une recherche de GS pelvien. Les auteurs de FIRES avancent également une possibilité de sous-estimation du taux de marquage bilatérale.

Au total, malgré une fiabilité excellente de ces deux approches, l'algorithme de SHREC a permis d'épargner un curage à un nombre plus important de patientes. Ce constat est en faveur de la généralisation de la technique. En effet, la recherche de GS peut être proposée aux patientes présentant des cancers à bas risque chez qui le succès d'une approche moins invasive, est d'autant plus important.

III.5.3 Vers une optimisation des algorithmes

III.5.3.1 Répartition anatomique

En 2020, l'équipe de Bollino et *al.*⁸⁴ a recueilli les données anatomiques et histologiques, à la fois de l'essai SHREC et de l'étude prospective de Geppert et *al.*⁸⁵, pour permettre l'élaboration d'un algorithme d'avantage adapté au grade histologique des cancers de l'endomètre.

L'analyse de la répartition anatomique des GS métastatiques de 423 patientes a permis d'identifier deux aires ganglionnaires privilégiées. Parmi les patientes porteuses de ganglions métastatiques, 94,6 % d'entre elles présentaient au moins un ganglion métastatique au dépens de l'aire de drainage inter iliaque et/ou obturatrice proximale. Il paraît donc licite d'optimiser l'algorithme en se focalisant sur ces aires de drainage.

III.5.3.2 Histologie non endométrioïde

Dans cette même analyse retrospective⁸⁴, les métastases ganglionnaires présacrées étaient rares, mais significativement associées à une histologie non endométrioïde. Aucun ganglion métastatique isolé n'a été retrouvé le long de la voie paracervicale inférieure chez les patientes avec une histologie de bas grade (n=275) contre deux patientes appartenant au groupe de haut grade (n=148)⁸⁴.

Ainsi, un algorithme basé sur l'anatomie du drainage lymphatique peut également être adapté au type histologique avec une recherche ganglionnaire présacrée d'autant plus importante dans les cancers de haut grade et non endométrioïdes.

III.5.3.3 Analyse du tissu paramétrial

Dans le protocole de SHREC, le tissu paramétrial lymphovasculaire peut être prélevé séparément. Il s'agit de tissu lymphatique, situé le long de l'artère utérine. Ce tissu conjonctif peut contenir des ganglions lymphatiques de petite taille, difficilement individualisés car au sein d'un tissu lymphovasculaire saturé en traceur ICG, du fait de la proximité du site d'injection. Cependant, près de 40 % des patientes ayant bénéficié d'un prélèvement du tissu lymphovasculaire paramétrial (n=160), considéré comme GS, présentaient réellement des ganglions. Et, bien que théoriquement il s'agisse des ganglions les plus juxta utérins, seulement moins de 1 % de ganglions métastatiques isolés ont été mis en évidence⁸⁴.

Parallèlement à ces résultats, Odagiri et al.⁸⁶ ont réalisé une étude sur la distribution anatomique des métastases ganglionnaires dans le cancer de l'endomètre. La prévalence des ganglions paramétriaux métastatiques, incluant les ganglions du ligament cardinal et le long de l'artère utérine, ne représentait que 0,38 % des prélèvements. De ce fait Bollino et al.⁸⁴ suggèrent de ne plus inclure le prélèvement paramétrial en l'absence de ganglion macroscopique suspect.

III.5.3.4 Algorithme personnalisé

Au vu des constatations permettant de prédire les localisations métastatiques en fonction du grade histologique, Bollino et al.⁸⁴ ont différencié un algorithme pour les histologies de bas grade et pour les histologies de haut grade. Cela permet de s'affranchir de l'évaluation de la profondeur d'invasion myométriale. Cette mesure par IRM ou échographie⁸² est imprécise, cependant elle est la base de la classification FIGO qui participe à l'évaluation du risque selon les recommandations EEE 2021.

En cas d'histologie de bas grade, l'exploration de l'aire présacrée appartenant à la voie de drainage paracervicale inférieure peut être omise (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Au contraire, pour les patientes présentant une histologie de haut grade ou non-endométrioïde, une exploration de la voie de drainage paracervicale inférieure doit être effectuée. En cas d'échec, une lymphadénectomie présacrée homolatérale sera réalisée et analysée en ultrastadification (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Dans les deux cas de figure, en cas d'échec d'identification des GS (type 1 -2) ou de GS macroscopiques (GS-macro), un prélèvement chirurgical ganglionnaire ciblé des aires ganglionnaires inter iliaque et/ou obturatrice proximale doit être réalisé et analysé par ultrastadification (GS anatomique).

Ces algorithmes personnalisés sont théoriques, basés sur des données analysées rétrospectivement. Par ailleurs ces données sont fournies par des équipes expertes dans les stratégies de prélèvements des GS dans le CE. Ces algorithmes sont actuellement en cours d'évaluation. Ils pourraient représenter une alternative plus ciblée permettant de proposer une stratégie de stadification ganglionnaire personnalisée. L'objectif premier restera d'éviter morbi-mortalité induite par un curage, mais également l'optimisation du temps et des gestes chirurgicaux

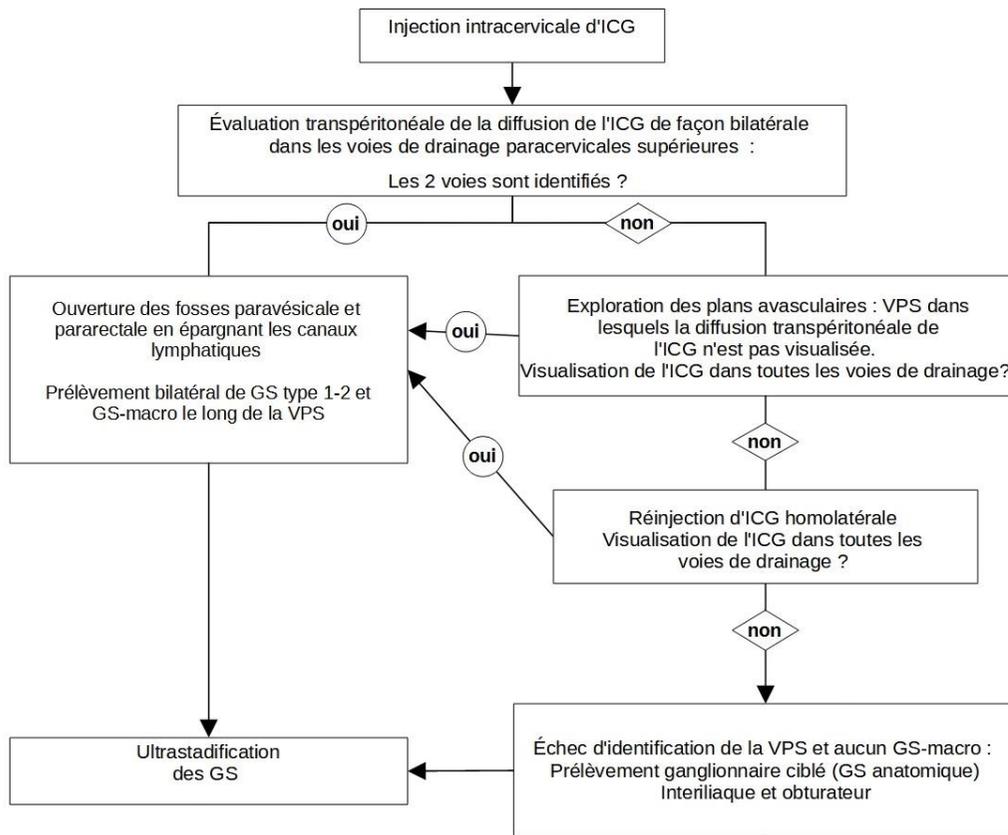


Figure 5 : Algorithme personnalisé pour des histologies du bas grade proposé par Bollino⁸⁴

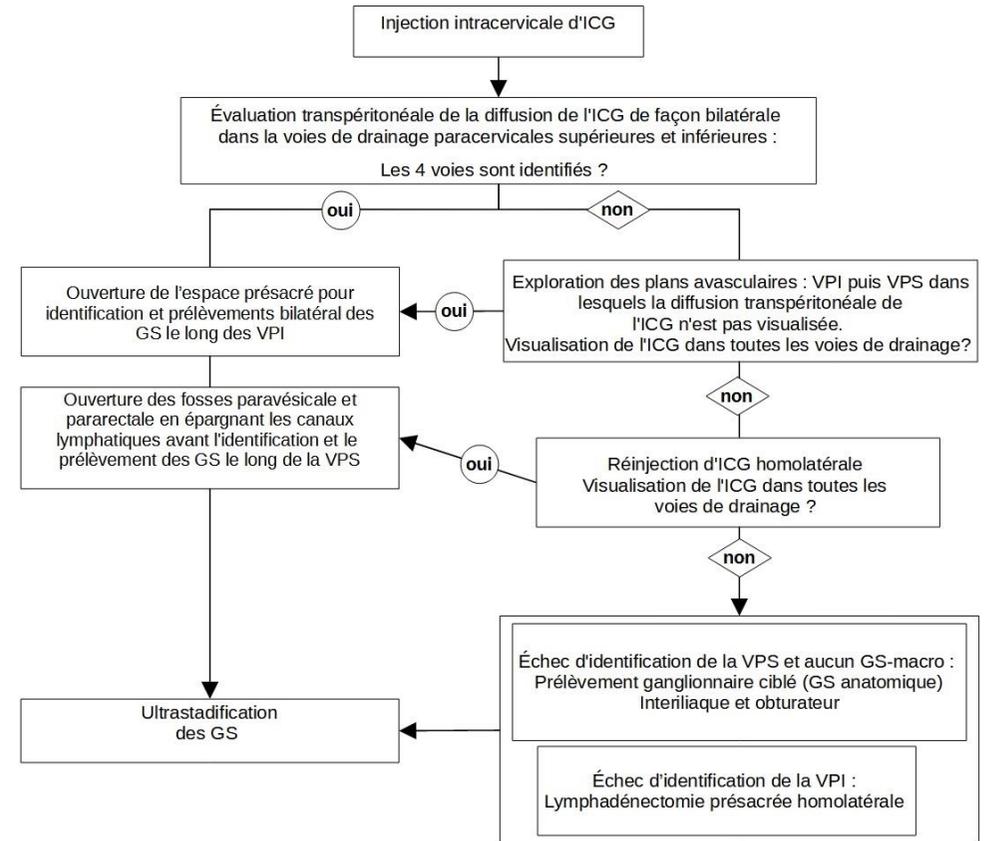


Figure 6 : Algorithme personnalisé pour des histologies du haut grade proposé par Bollino⁸⁴

IV Protocole d'étude observationnelle

IV.1 Introduction contexte et justification

Au CHU de Brest, durant l'année 2020, nous nous sommes impliqués dans le développement d'une stratégie de recherche du GS basée sur l'algorithme de l'étude SHREC.

Cela a permis de mettre en place une étude dont l'objectif est d'évaluer la faisabilité et la sécurité d'une technique de détection du GS au sein d'une population éligible à la stadification ganglionnaire selon les recommandations EEE 2021.

IV.2 Matériel et Méthode

IV.2.1 Design et population

Endo-green est une étude prospective observationnelle au CHU de Brest. Le protocole chirurgical complet est disponible en annexe (ANNEXES A : Protocole chirurgical). Les patientes sont incluses lors de la consultation pré opératoire, après analyse des critères d'inclusion et d'exclusion (T

Tableau 2). Les patientes éligibles présentent un cancer de l'endomètre documenté suite à un résultat histologique, de stade précoce FIGO I ou II, défini après examen clinique et IRM pelvienne. Il n'y a pas de limite d'âge, mais le *performs status* et l'espérance de vie doivent être compatibles avec une prise en charge chirurgicale. Les patientes à risque bas, intermédiaire, intermédiaire-élevé et élevé selon les critères EEE 2021 sont incluses en vue d'une hystérectomie extra faciale associée à une procédure de prélèvement du GS.

Les critères d'exclusion sont une dissémination extra utérine mis en évidence lors du bilan préopératoire ou lors de la chirurgie ; un antécédent de chirurgie retro péritonéale ou de lymphadénectomie ; un risque allergique à l'ICG, pouvant être aggravé par une insuffisance hépatique ou survenir dans un contexte d'allergie à l'iode.

Le projet a été soumis et accepté par un comité d'éthique du CHRU de Brest. Les patientes seront informées et devront formuler leurs non opposition.

Tableau 2: Critères d'éligibilité pour les patientes présentant un cancer de l'endomètre à risque bas / intermédiaire / intermédiaire-élevé / élevé, prévues pour une recherche de GS pelvien

Critères d'inclusions	<ul style="list-style-type: none"> - Patiente majeure - Non opposition formulée - Affiliée à un régime de sécurité sociale - Patiente avec un carcinome endométrial prouvé anatomopathologiquement de n'importe quel sous-type histologique, cliniquement stade FIGO I-II, prise en charge en vu d'une chirurgie première par cœlioscopie. - Cancer défini à risque bas / intermédiaire / intermédiaire-élevé / élevé selon la classification EEE 2021 - Patiente prise en charge par le chirurgien participant à cette étude - Score Oncodage G8 >14 ou Evaluation oncogériatrique favorable
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Refus de participation - Contre-indication anesthésique ou chirurgicale à une laparoscopie ou une lymphadénectomie - Maladie localement avancée ou métastase intra-abdominal au scanner préopératoire, IRM ou échographie (stade > FIGO II) - Performans status > III - Allergie suspectée à l'un des composants du vert d'indocyanine (ICG) - Insuffisance hépatique

IV.2.2 Procédure

La procédure est réalisée par deux opérateurs, réalisant environ 15 interventions par an pour prise en charge d'un cancer de l'endomètre.

Après installation de la laparoscopie et exploration de la cavité péritonéale, l'ICG est injecté en intra cervical (Document 1 : Protocole d'injection du vert d'indocyanine). Le mode fluorescent (*firefly*) de la camera PINPOINT® permet d'évaluer la diffusion en direct du traceur ICG dans les différentes voies lymphatiques.

L'algorithme chirurgical mis en œuvre dans l'essai SHREC, avec exploration de l'aire présacrée systématique et LP spécifique en cas d'échec, était appliqué chez les patientes éligibles à un prélèvement ganglionnaire selon les recommandations EEE 2021.

- L'algorithme comprend 1) une évaluation transpéritonéale de la fluorescence de la voie paracervicale supérieure et inférieure ; 2) ouverture retro péritonéale présacrée avant ouverture des fosses para vésicales et para rectales, puis, retrait des ganglions marqués (GS type 1-2) ou macroscopiquement suspects (GS macro) ; et 3) en cas d'échec de cartographie lymphatique après réinjection d'ICG : LP homolatéral spécifique dans l'hémi pelvis concerné.
- Le temps de visualisation de la voie para cervicale supérieure est généralement court (environ 1 min), il peut atteindre une dizaine de minute dans la voie para cervicale inférieure. L'identification de la voie para cervicale inférieure est moins fréquente et demande plus de temps, cependant il est important de s'y attarder, surtout dans le cancer défini à risque intermédiaire-élevé ou élevé.
- Pour les patientes présentant des comorbidités ou ayant une espérance de vie limitée, la conduite tenir est laissée à la discrétion du chirurgien : Une procédure limitée au prélèvement des GS peut être appliquée, avec en cas d'échec de visualisation du vert un prélèvement ganglionnaire ciblé de l'aire obturatrice et inter iliaque (GS anatomique), analysé en anatomopathologie comme un GS.

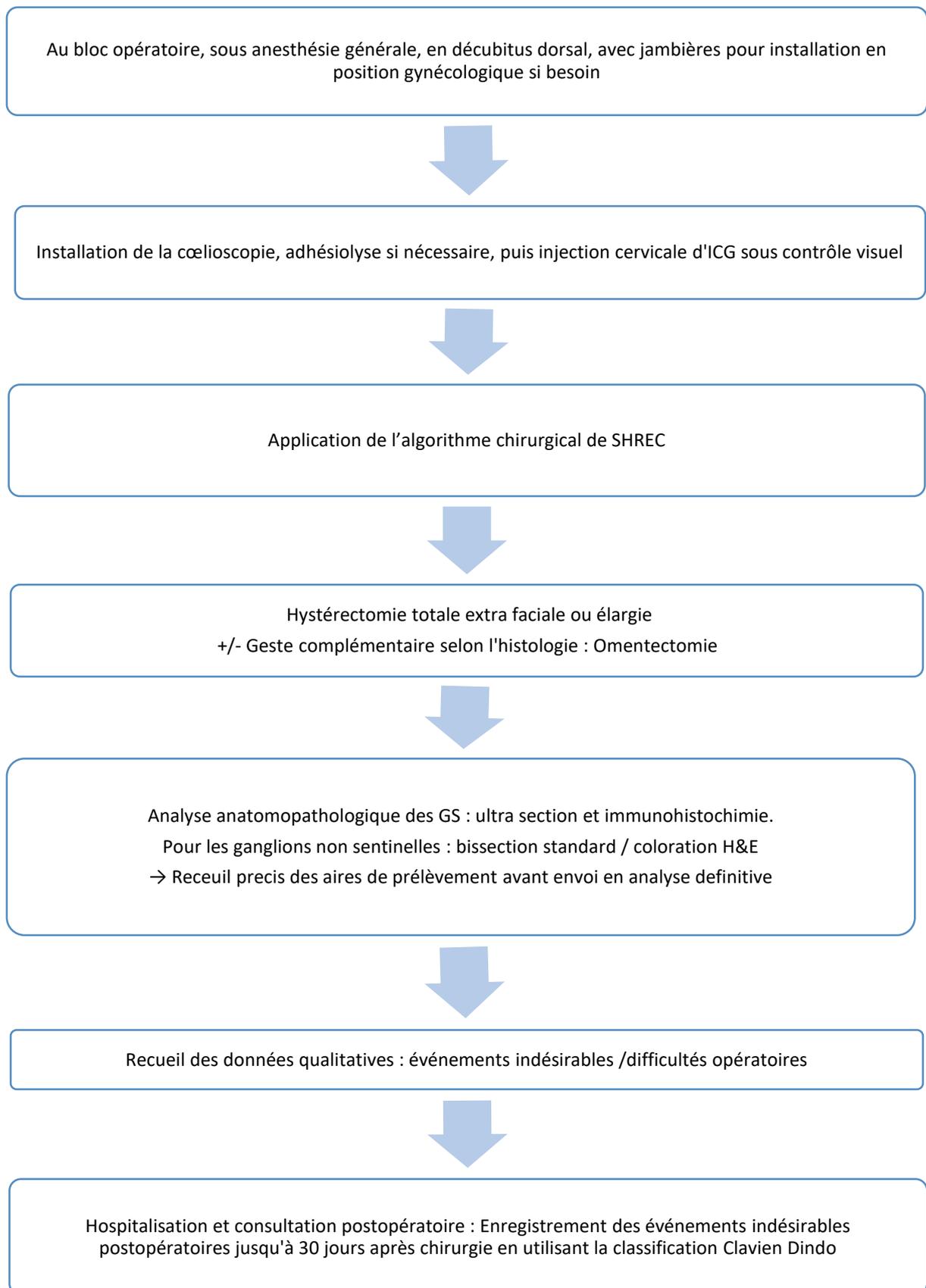


Figure 7: Déroulé de l'intervention

IV.2.3 Critères de jugement

L'objectif est d'évaluer le taux de réussite technique de l'algorithme chirurgical ICG-GS pelvien dans le cancer de l'endomètre avec pour critère de jugement principal le taux de détection bilatérale.

La sécurité et les événements indésirables sont évalués selon la classification de Clavien-Dindo⁸⁷ et ce jusqu'à l'examen clinique de la consultation post opératoire.

IV.2.4 Analyse statistique

Analyse principale : Le taux de succès sera estimé avec intervalle de confiance exact (obtenu à l'aide de la loi binomiale) bilatéral à 95 %.

Nombre de patients nécessaires : Un effectif de 30 patientes permettra d'estimer le taux de réussite de la technique du GS avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance (bilatéral) à 95 % supérieure à 50 %, sous l'hypothèse d'un taux observé entre 70 % et 90 %.

IV.3 Résultats attendus

La durée de l'étude est estimée à 18 mois afin de permettre le recrutement du nombre de patientes requis. Le taux de détection bilatérale attendu, entre 70 % et 90 % est une estimation large, basée sur les études publiées impliquant une recherche de GS par ICG dans le cancer de l'endomètre.

IV.4 Discussion : Etapes clefs de l'élaboration d'un nouveau protocole

IV.4.1 Développement du programme de biopsie du GS

L'adoption de la stratégie du GS s'inscrit dans le cadre d'un protocole de soins courants. Cela nécessite une période de transition entre la prise en charge selon les standards du service, (curage pelvien complet +/- lombo-aortique ou pas de prélèvement ganglionnaire) et l'adoption de la technique du ganglion sentinelle seule. Le protocole décrit les critères d'éligibilité des patientes, la procédure chirurgicale de prélèvement du GS, le recueil des données nécessaires à l'évaluation de la performance et des difficultés rencontrées.

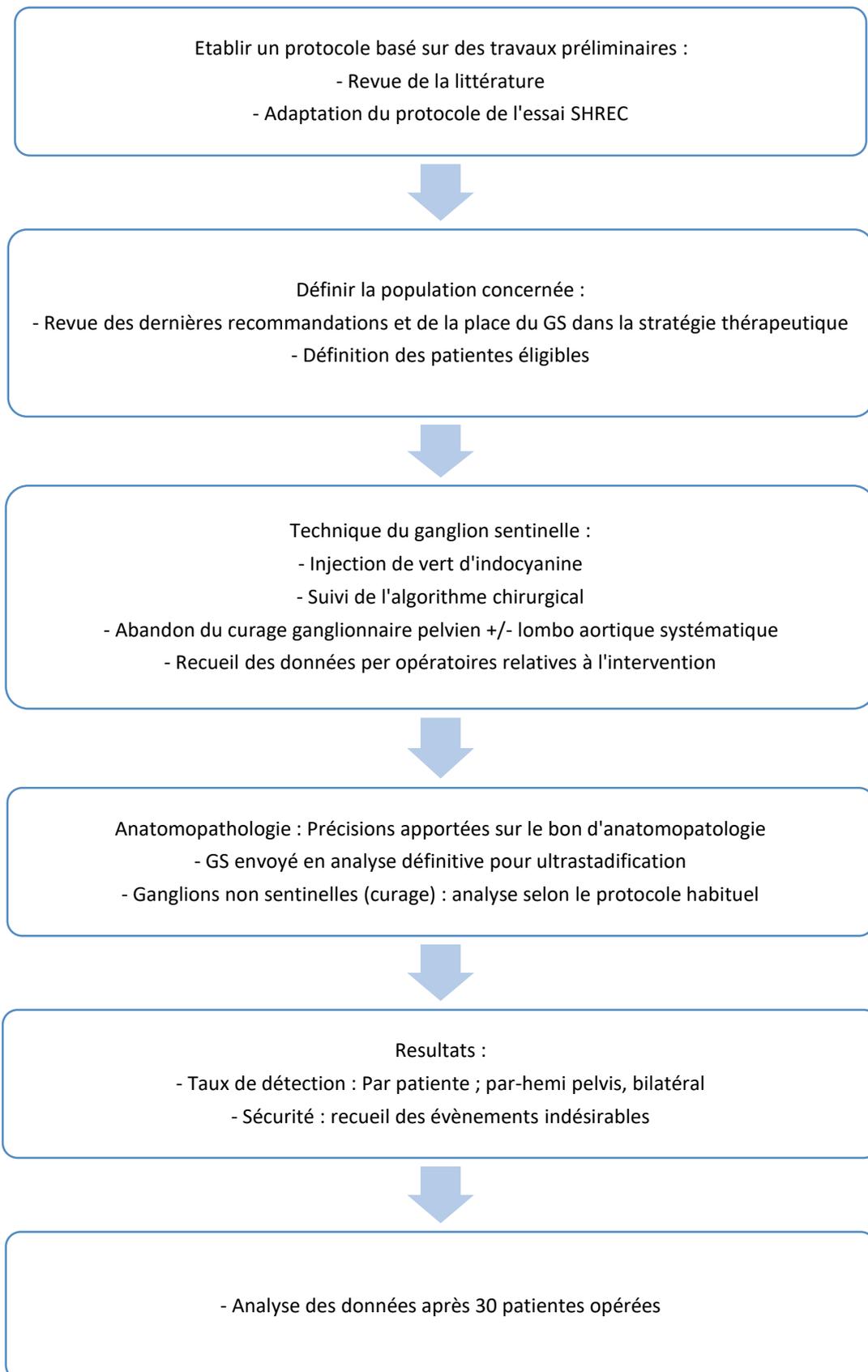


Figure 8 : Organigramme décrivant les principales étapes de l'élaboration du protocole de recherche du GS chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à un stade précoce

IV.4.2 Formation et information des intervenants

La description de la technique chirurgicale et de la méthode de recueil d'information ont été présentées à l'opérateur référent, ainsi qu'aux internes de chirurgie susceptibles de l'assister. Le chirurgien avait la formation et l'expérience nécessaires pour effectuer la recherche du ganglion sentinelle pelviens ainsi que les curages pelvien et lombo-aortiques.

Un document retraçant la technique d'injection, le protocole, l'algorithme chirurgical à suivre, et le recueil de données est en possession de l'équipe chirurgicale afin de veiller au respect du protocole (ANNEXES A : Protocole chirurgical ; Document 1 : Protocole d'injection du vert d'indocyanine ; **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** ; Document 2 : Fiche de recueil de données disponible au bloc opératoire ; Document 3 : Feuille d'anatomopathologie).

Il a été nécessaire de bien définir les limites anatomiques concernant les zones de prélèvements ganglionnaires ainsi que les limites de curage. Les publications antérieures à l'essai SHREC ont été revues en détail¹⁷⁻¹⁶⁻⁸⁵, ainsi que les différentes modalités chirurgicales décrites. Cela a conduit à la retranscription de la méthodologie étape par étape, reproductible, et suivant l'algorithme chirurgical proposé.

Le résumé des étapes chirurgicales, accompagné d'un schéma anatomique nommant et situant les différentes aires de prélèvement ganglionnaire, est mis à disposition au bloc opératoire (ANNEXES A : Protocole chirurgical). Cela permet de veiller au respect du protocole établi, d'anticiper les différents temps opératoires et de prévoir l'utilisation de matériels spécifiques. L'objectif étant de ne pas perturber inutilement la procédure par des interruptions de tâches pouvant impacter le bon déroulé de l'intervention.

Comme dans toute intervention chirurgicale, mais plus encore dans le cadre d'une chirurgie complexe, des bases théoriques solides et une bonne dynamique d'équipe sont nécessaires avant la mise en application d'une nouvelle procédure. L'objectif est d'optimiser le taux de succès et le déroulé opératoire, permettant de renforcer l'adhésion des différents intervenants au protocole.

Les pratiques anesthésiques et l'organisation du personnel au bloc opératoire n'ont pas été modifiées.

IV.4.3 Mesures de contrôle de la qualité en cours

Les données démographiques, cliniques, chirurgicales, pathologiques et les événements indésirables sont recueillis de manière prospective. Le comité d'éthique du CHU de Brest a donné son accord concernant le recueil et l'utilisation de ces données, après formulation par les patientes de leur non opposition. Cela permet d'identifier et de corriger d'éventuelles défaillances de la technique ou du protocole au fur et à mesure.

IV.4.4 De la théorie à la mise en pratique

IV.4.4.1 Matériel

Lors de l'élaboration du protocole, il a fallu se familiariser avec un nouveau matériel. De manière générale, en cœlioscopie, les possibilités opératoires dépendent en grande partie du matériel composant la chaîne de vision.

La colonne de cœlioscopie SRYKER-NOVADAQ® utilisée propose quatre modes de vision via la tête de caméra PINPOINT®, permettant la détection de la fluorescence peropératoire. Le mode lumière blanche haute définition (HD), qui correspond au mode par défaut est disponible sur n'importe quelle colonne de cœlioscopie. Il ne s'agit pas d'une vision 4K, la différence est notable, mais la vision HD permet une vision de qualité suffisante pour la dissection des éléments lymphatiques en cœlioscopie. Ensuite viennent les trois modes de détection de fluorescence peropératoire.

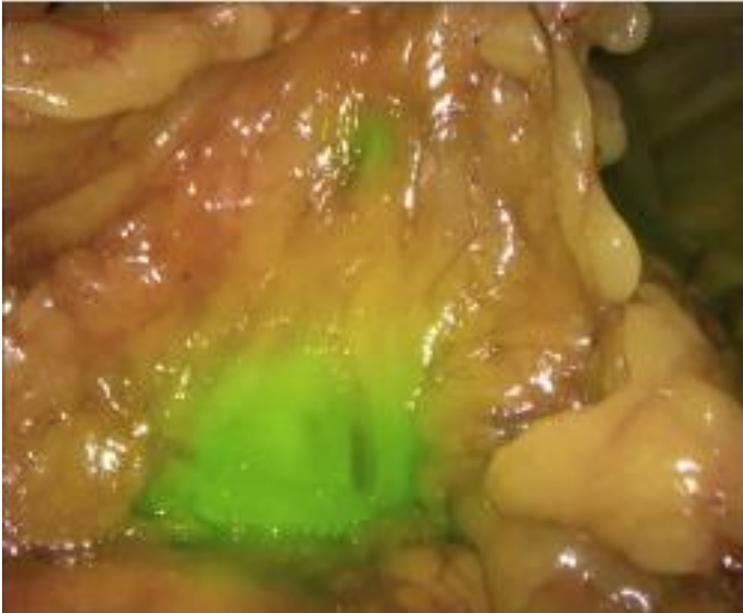


Figure 9 : Le mode NIR
(Near Infrared)

La fluorescence est superposée en pseudo-couleur (vert) sur une image en lumière blanche.

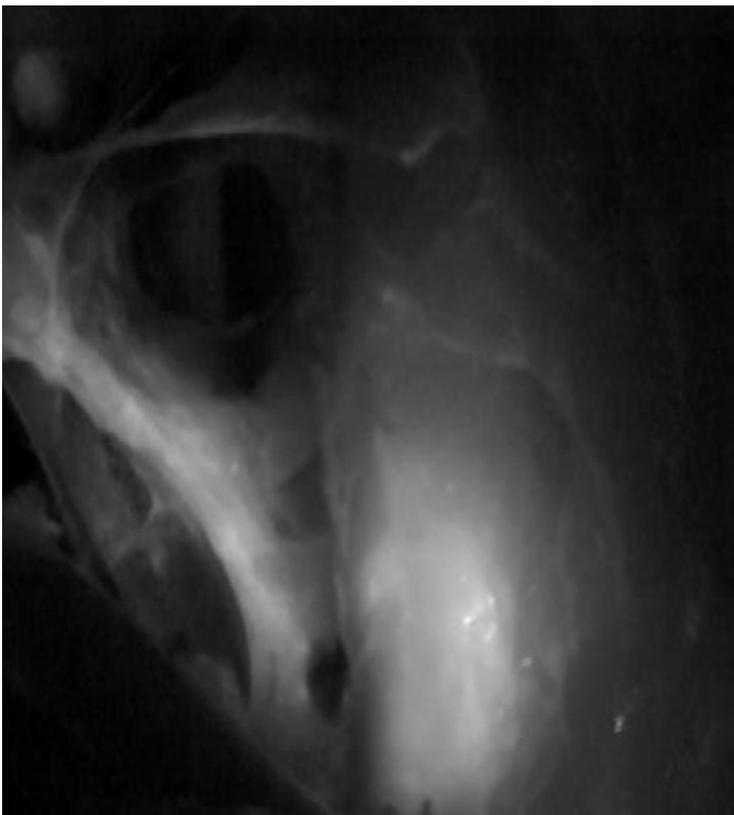


Figure 10 : Le mode SPY

En mode noir et blanc, la fluorescence NIR est affichée en niveaux de gris.

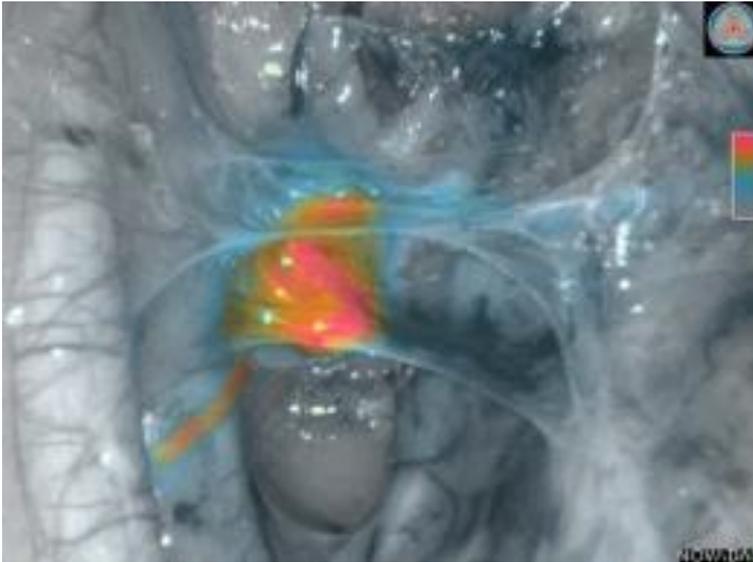


Figure 11 : Le mode SPY CSF (Color Segmented Fluorescence)

Une image haute définition en lumière blanche est affichée en niveaux de gris avec une fluorescence NIR superposée sur une échelle de couleurs. Les niveaux de fluorescence croissants passent progressivement du bleu au rouge selon un gradient de couleurs.

Seuls les modes lumière blanche et NIR sont essentiels pour la détection per opératoire de l'ICG. Le mode NIR permet une interprétation facile de l'image et resitue les éléments fluorescents par rapport aux éléments de voisinage visibles en lumière blanche. Pour une dissection fine des ganglions, souvent au contact de structures nobles, il paraît intéressant de se mettre exclusivement en mode lumière blanche afin de profiter au mieux de l'image haute définition en plein écran et de ne pas être parasité par la surexposition des éléments informatifs surajoutés, qui semblent dégrader légèrement la qualité de l'image.

IV.4.5 Difficultés techniques et contraintes rencontrées

La complexification du matériel s'accompagne de pannes matérielles, auxquelles nous avons été confrontés.

L'application d'une procédure chirurgicale supplémentaire, chez des patientes souvent obèses, parfois âgées, ou présentant des comorbidités, requiert un engagement supplémentaire de la part des équipes chirurgicales.

L'algorithme proposé par SHREC impose l'identification de la voie de drainage paracervicale inférieure. Celle-ci a été visualisée par les auteurs de façon bilatérale dans 68 % des cas après réinjection, contre 95 % pour la voie paracervicale supérieure¹⁷. De plus la diffusion de l'ICG a été plus longue dans la voie inférieure, ce qui impose un délai de 10 minutes après l'injection avant de débiter l'ouverture de l'espace présacré.

IV.4.5.1 Contraintes organisationnelles et humaines

La mise en application de la procédure peut induire un temps d'occupation de salle plus long. Il a été nécessaire d'informer clairement les équipes d'infirmiers de bloc opératoire des modalités de préparation de la solution d'ICG, ainsi que de la réception et la retranscription de la nature des prélèvements. La procédure d'injection a été ainsi rendue disponible sous forme d'un protocole, simple et lisible, accessible à une équipe potentiellement étrangère à la technique (ANNEXES A : Protocole chirurgical ; Document 1 : Protocole d'injection du vert d'indocyanine).

IV.4.6 Facteurs de succès et d'échec d'identification des GS

IV.4.6.1 Retour d'expérience

Lors du premier test nous avons été confrontés à une difficulté attendue, via la pollution du champ opératoire par diffusion trop importante du traceur d'ICG, rendant impossible l'identification élective des GS. La raison évoquée a été un délai trop long entre l'injection et l'évaluation trans, puis retro péritonéale de la fluorescence. Ce délai prolongé était la conséquence d'un abord chirurgical compliqué ayant nécessité une adhésiolyse difficile. Par conséquent, le moment de l'injection a été différé à après l'installation des trocarts et une fois la phase d'exposition terminée. Cela a ainsi permis de mieux contrôler le délai entre l'injection et l'évaluation des premiers relais ganglionnaires.

De plus il a été intéressant de noter que le contrôle visuel de l'injection a pu prévenir une injection transfixiante de d'ICG dans le cul de sac de douglas ou en sous séreux.

L'hémi pelvis gauche, du fait de la présence de la boucle sigmoïdienne, peut dans certains cas présenter un obstacle. Au travers de notre expérience, un échec de marquage a fait suite à une adhésiolyse de la boucle sigmoïdienne, cette patiente n'avait pas d'antécédents chirurgicaux, mais possiblement un antécédent de sigmoïdite. La dissection plus difficile et non exsanguie a conduit à un échec d'identification.

IV.4.6.2 Caractéristiques tumorales

Les tumeurs de stade avancé, FIGO III ou IV, sont des facteurs de risque d'échec de détection bilatérale⁸⁸. Ce pourquoi théoriquement les stades avancés ne sont pas éligibles au GS, au contraire des histologies non endométrioïdes ou de haut grade, pour lesquelles la stratégie du GS reste valable, sans diminution de la détection bilatérale⁴²⁻⁸⁹.

IV.4.6.3 Obésité

Tanner et *al.* ont montré sur 111 patientes une relation inversement proportionnelle entre IMC et détection bilatérale⁵⁵. Les échecs dues à un IMC élevé ont cependant été moins importants avec l'utilisation de l'ICG comme traceur, comparé au bleu et ce même associé à un radio isotope⁵³⁻⁵⁴⁻⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁸.

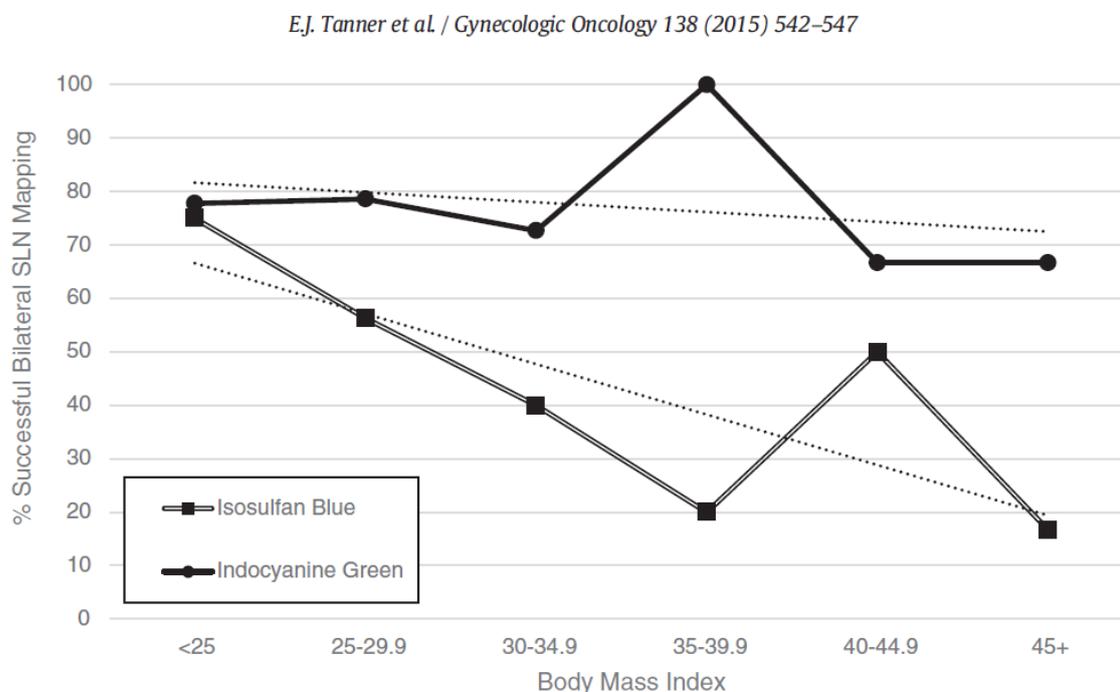


Figure 12 : Proportion de patientes avec une détection bilatérale du GS en fonction de l'IMC et du traceur utilisé, par Tanner et *al.*⁵⁵

IV.4.6.4 Ganglions macroscopiques

La présence de ganglions macroscopiques est un facteur de risque d'échec d'identification. L'hypothèse avancée est un défaut de migration de l'ICG consécutif à des embolies lymphovasculaires⁴⁴⁻⁵⁵. Cela peut conduire à des faux négatifs par la création d'obstacles à la diffusion du traceur vers des ganglions envahis, et rediriger le traceur vers un ganglion adjacent potentiellement sain⁸⁸. Cette notion souligne l'importance accordée aux prélèvements de ganglions macroscopiques. Ces derniers doivent en effet être repérés et considérés comme des GS, même en l'absence de traceur visible.

IV.4.6.5 Echecs de diffusion du traceur

Les raisons pour expliquer une absence de diffusion sont multiples. Cela peut être la conséquence d'un problème d'ordre technique lors de l'injection cervicale : effusion du traceur au point d'injection, injection trop latérale, présence de kystes de nabbot, distorsion anatomique du col (atrophie ou hypertrophie), saignement, inexpérience⁸⁸. Dans le cancer du col, l'injection intra tumorale est un risque d'échec⁹⁰, il paraît donc licite de ne pas injecter en intra tumoral si cela est possible.

IV.4.6.6 Inondation du champ opératoire par le traceur

La saturation en ICG du champ opératoire par une diffusion incontrôlée est un facteur d'échec significatif. Cela peut être dû à une quantité d'injection trop importante, trop profonde dans le stroma ou plus fréquemment à une dissection retro péritonéale traumatisante. En effet, une section incontrôlée des canaux lymphatiques conduit à l'inondation du champ opératoire. Face à cela le mode de vision CSF, utilisant les gradients de couleurs en fonction de la concentration en ICG, peut être utile afin d'identifier les ganglions malgré une diffusion étendue.

IV.4.6.7 Canaux lymphatiques hypertrophiés

Dans l'étude rétrospective de Body et *al.*⁸⁸, presque 40% des échecs d'identification étaient dus à un prélèvement identifié à tort par le chirurgien comme GS, car contenant seulement des canaux lymphatiques. Ces échecs n'étaient pas identifiés en per opératoire, privant ainsi les patientes de stadification ganglionnaire par un curage de rattrapage prévu dans l'algorithme. Les conséquences cliniques peuvent conduire à une décision de traitement adjuvant sans prise en compte du statut ganglionnaire, ou à une ré intervention de stadification, potentiellement plus complexe et risquée.

Ce phénomène de canaux lymphatiques hypertrophiés semble plus fréquent avec l'utilisation de l'ICG⁹¹. L'hypothèse avancée est que l'ICG, du fait de son affinité avec l'albumine, crée une pression oncotique négative dans les canaux lymphatiques, entraînant ainsi une entrée de liquide du secteur interstitiel vers les canaux lymphatiques. Les lymphatiques ainsi dilatés peuvent être confondus avec des ganglions lymphatiques.

Le chirurgien doit être au fait de ce phénomène et accorder une vigilance à la forme anatomique des tissus identifiés. Si l'aspect paraît trop linéaire, il s'agit probablement de canaux lymphatiques. Une vérification en mode SPY (noir et blanc) et CSF (gradient de couleurs) est utile dans cette situation ⁸⁸⁻⁹¹. En cas de doute, un examen visuel *ex vivo* et une palpation du tissu prélevé peuvent être pratiqués par le chirurgien.

IV.4.7 Enjeux et implications

Nous avons choisi d'utiliser l'algorithme décrit par l'équipe de Person et *al.*¹⁷ et mis en pratique à grande échelle dans l'essai SHREC⁴¹. La recherche du GS est avant tout un réel challenge chirurgical nécessitant une courbe d'apprentissage. Pour arriver à un taux de détection bilatérale élevé, chaque étape doit être connue et anticipée afin d'appréhender les difficultés développées précédemment.

Concernant les métastases de faible volume trouvées par ultrastadification dans les GS il y a deux façon d'aborder la question: cela peut représenter une amélioration de la stadification traditionnelle par identification des maladies métastatiques auparavant négligées. Ou bien ces métastases de faible volume introduisent des résultats faux positifs si ces foyers métastatiques sont en fait considérés sans implication clinique. Cette question n'est à ce jour pas résolue. La pertinence de cette question se pose peut être plutôt chez les patientes à haut risque. En effet, dans cette population le taux de récurrence est de l'ordre de 13 %, alors que chez les patientes à risque faible le risque de récurrence est aux alentours de 3%⁷⁶.

Cependant, dans le cas particulier du cancer de l'endomètre, cette augmentation du nombre de métastases ganglionnaires détectés est synonyme d'une diminution de la présence de ganglions métastatiques lombo aortique isolés. Ce changement de stratégie accompagne donc l'abandon de la lymphadénectomie lombo aortique dans les cancers à risque élevé.

A ce jour, le GS est la meilleure stratégie de stadification ganglionnaire au vu de ses avantages sur le curage en termes de morbidité, et sur l'imagerie en termes de sensibilité. Cela reste un outil pronostique indiscutable. Mais au même titre que le curage, il n'y a actuellement aucune preuve permettant d'avancer que cette stratégie ait un impact positif sur la survie.

CONCLUSION

Ce travail avait pour objectif de mettre en œuvre une stratégie cohérente et efficace pour la stadification ganglionnaire dans le cancer de l'endomètre au stade précoce. Ce changement de pratique est désormais appuyé par les nouvelles recommandations Européennes⁷, plus précises sur la place que doit occuper le GS dans la stratégie diagnostique en fonction des niveaux de risque. L'approche chirurgicale, basée sur des algorithmes destinés aux patientes à haut risque, semble applicable sous certaines conditions, à toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre localisé. La chirurgie en oncologie est un critère de qualité quantifiable permettant de répondre aux exigences de la prise en charge globale des patients atteints d'une pathologie tumorale.

L'objectif est d'optimiser les procédures actuelles de stadification ganglionnaire afin d'améliorer le traitement d'une pathologie de bon pronostic dans laquelle nous devons modérer la morbidité induite par une chirurgie dont l'impact thérapeutique est remis en question.

Le ganglion sentinelle est en phase de devenir le standard de soin et de remplacer le traditionnel curage ganglionnaire. Sur le plan technique, un prélèvement ganglionnaire de qualité est un challenge chirurgical. La diffusion de la technique ainsi qu'une formation des praticiens et des internes, en vue d'un taux de réussite élevé, est un élément essentiel à l'adoption de la stratégie du GS dans le cancer de l'endomètre au stade précoce.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Global Cancer Observatory. [cited 2021 Mar 1]; Available from: <https://gco.iarc.fr/>
- [2] Ballester M, Bendifallah S, Daraï E. Nouvelles recommandations EMSO, ESGO, ESTRO sur la prise en charge des cancers de l'endomètre. *Bulletin du Cancer* 2017;104:1032–8.
- [3] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:16–41.
- [4] Mutch DG. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecologic Oncology* 2009;115:325–8.
- [5] Bendifallah S, Ballester M, Daraï E. Cancer de l'endomètre de stade précoce : implication clinique des modèles prédictifs. *Bulletin du Cancer* 2017;104:1022–31.
- [6] 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.
- [7] 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. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021
- [8] Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017;216:459-476.e10.
- [9] 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. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2018;16:170–99.
- [10] 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;373:125–36.
- [11] 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;100:1707–16.
- [12] Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *The Lancet* 2010;375:1165–72.
- [13] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000;355:1404–11.
- [14] Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2017 [cited 2019 Oct 23];2017.

- [15] Owen C, Bendifallah S, Jayot A, Ilenko A, Arfi A, Boudy AS, et al. Stratégies ganglionnaires dans les cancers de l'endomètre. *Bulletin du Cancer* 2019
- [16] Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2017;145:256–61.
- [17] Persson J, Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Måsbäck A. Description of a reproducible anatomically based surgical algorithm for detection of pelvic sentinel lymph nodes in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2017;147:120–5.
- [18] Arsène E, Bleu G, Merlot B, Boulanger L, Vinatier D, Kerdraon O, et al. Implications of a two-step procedure in surgical management of patients with early-stage endometrioid endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2015;26:125–33.
- [19] 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;8:8.
- [20] Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Bollineni-Balabay O, Salvesen HB, Haldorsen IS. High Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Nucl Med* 2016;57:879–85.
- [21] Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2004;95:463–8.
- [22] Neubauer NL, Havrilesky LJ, Calingaert B, Bulusu A, Bernardini MQ, Fleming ND, et al. The role of lymphadenectomy in the management of preoperative grade 1 endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2009;112:511–6.
- [23] Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *European Journal of Cancer* 2015;51:1742–50.
- [24] Stelloo E, Nout RA, Naves LCLM, ter Haar NT, Creutzberg CL, Smit VTHBM, et al. High concordance of molecular tumor alterations between pre-operative curettage and hysterectomy specimens in patients with endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2014;133:197–204.
- [25] Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract* 2016
- [26] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73.
- [27] Stelloo E, Bosse T, Nout RA, MacKay HJ, Church DN, Nijman HW, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* 2015;28:836–44.
- [28] Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res* 2016;22:4215–24.
- [29] Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and

- obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010;116:1141–9.
- [30] Nijman HW, Khalifa M, Covens A. What is the number of lymph nodes required for an “adequate” pelvic lymphadenectomy? *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:87–9.
- [31] Petousis S, Christidis P, Margioula-Siarkou C, Papanikolaou A, Dinas K, Mavromatidis G, et al. Combined pelvic and para-aortic is superior to only pelvic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2020;302:249–63.
- [32] Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11–8.
- [33] INCa. Cancer de l'endomètre : synthèse des recommandations 2010
- [34] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103–4.
- [35] Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035–41.
- [36] Konno Y, Todo Y, Minobe S, Kato H, Okamoto K, Sudo S, et al. A retrospective analysis of postoperative complications with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:385–90.
- [37] Casarin J, Multinu F, Abu-Rustum N, Cibula D, Cliby WA, Ghezzi F, et al. Factors influencing the adoption of the sentinel lymph node technique for endometrial cancer staging: an international survey of gynecologic oncologists. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2019
- [38] Chambers LM, Vargas R, Michener CM. Sentinel lymph node mapping in endometrial and cervical cancer: a survey of practices and attitudes in gynecologic oncologists. *J Gynecol Oncol* 2018
- [39] 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). *The Lancet Oncology* 2011;12:469–76.
- [40] 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). *The Lancet Oncology* 2017;18:384–92.
- [41] 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. *European Journal of Cancer* 2019;116:77–85.
- [42] Soliman PT, Westin SN, Dioun S, Sun CC, Euscher E, Munsell MF, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2017;146:234–9.
- [43] Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg* 2020

- [44] Barlin JN, Khoury-Collado F, Kim CH, Leitao MM, Chi DS, Sonoda Y, et al. The importance of applying a sentinel lymph node mapping algorithm in endometrial cancer staging: Beyond removal of blue nodes. *Gynecologic Oncology* 2012;125:531–5.
- [45] 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. *Gynecologic Oncology* 2017;146:405–15.
- [46] Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE, NEW START and ALMANAC study groups. Adverse reactions to patent blue V dye - The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:399–403.
- [47] Brenet O, Lalourcey L, Queinnec M, Dupoirion D, Jayr C, Rosay H, et al. Hypersensitivity reactions to Patent Blue V in breast cancer surgery: a prospective multicentre study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:106–11.
- [48] Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:393–8.
- [49] Papadia A, Imboden S, Gasparri ML, Siegenthaler F, Fink A, Mueller MD. Endometrial and cervical cancer patients with multiple sentinel lymph nodes at laparoscopic ICG mapping: How many are enough? *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142:1831–6.
- [50] Papadia A, Gasparri ML, Buda A, Mueller MD. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: comparison of fluorescence dye with traditional radiocolloid and blue. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:2039–48.
- [51] Thomaier L, Jager L, Stone R, Wethington S, Fader A, Tanner EJ. Risk of empty lymph node packets in sentinel lymph node mapping for endometrial cancer using indocyanine green. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:513–7.
- [52] 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;19:1394–403.
- [53] Holloway RW, Bravo RAM, Rakowski JA, James JA, Jeppson CN, Ingersoll SB, et al. Detection of sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer undergoing robotic-assisted staging: A comparison of colorimetric and fluorescence imaging. *Gynecologic Oncology* 2012;126:25–9.
- [54] Sinno AK, Fader AN, Roche KL, Giuntoli RL, Tanner EJ. A comparison of colorimetric versus fluorometric sentinel lymph node mapping during robotic surgery for endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2014;134:281–6.
- [55] Tanner EJ, Sinno AK, Stone RL, Levinson KL, Long KC, Fader AN. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:542–7.
- [56] Holloway RW, Ahmad S, Kendrick JE, Bigsby GE, Brudie LA, Ghurani GB, et al. A Prospective Cohort Study Comparing Colorimetric and Fluorescent Imaging for Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1972–9.

- [57] Lécuru F, Neji K, Robin F, Darles C, Bièvre P de, Taurelle R. Drainage lymphatique de l'utérus. */data/revues/03682315/00260004/418/* 2008
- [58] Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017;216:459-476.e10.
- [59] Multinu F, Casarin J, Cappuccio S, Keeney GL, Glaser GE, Cliby WA, et al. Ultrastaging of negative pelvic lymph nodes to decrease the true prevalence of isolated paraaortic dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154:60-4.
- [60] Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecologic Oncology* 2009;115:236-8.
- [61] Rossi EC, Jackson A, Ivanova A, Boggess JF. Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: cervical versus hysteroscopic injection. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1704-11.
- [62] Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: meta-analysis of 26 studies. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2011
- [63] Cormier B, Rozenholc AT, Gotlieb W, Plante M, Giede C. Sentinel lymph node procedure in endometrial cancer: A systematic review and proposal for standardization of future research. *Gynecologic Oncology* 2015;138:478-85.
- [64] Tax C, Rovers MM, de Graaf C, Zusterzeel PLM, Bekkers RLM. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review. *Gynecologic Oncology* 2015;139:559-67.
- [65] Taşkın S, Altın D, Vatansever D, Tokgozoglu N, Karabük E, Turan H, et al. Sentinel lymph node biopsy in early stage endometrial cancer: a Turkish gynecologic oncology group study (TRSGO-SLN-001). *International Journal of Gynecologic Cancer* 2020; 30
- [66] Khoury-Collado F, Glaser GE, Zivanovic O, Sonoda Y, Levine DA, Chi DS, et al. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: How many cases are needed? *Gynecologic Oncology* 2009;115:453-5.
- [67] Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber EL, Khoury-Collado F, Barlin JN, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:964-70.
- [68] Abu-Rustum NR. Update on sentinel node mapping in uterine cancer: 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:327-34.
- [69] AJCC - American Joint Committee on Cancer [Internet]. [cited 2021 Mar 2]
- [70] Khoury-Collado F, Murray MP, Hensley ML, Sonoda Y, Alektiar KM, Levine DA, et al. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer improves the detection of metastatic disease to regional lymph nodes. *Gynecologic Oncology* 2011;122:251-4.

- [71] How J, Gauthier C, Abitbol J, Lau S, Salvador S, Gotlieb R, et al. Impact of sentinel lymph node mapping on recurrence patterns in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2017;144:503–9.
- [72] Schlappe BA, Weaver AL, Ducie JA, Eriksson AGZ, Dowdy SC, Cliby WA, et al. Multicenter study comparing oncologic outcomes between two nodal assessment methods in patients with deeply invasive endometrioid endometrial carcinoma: A sentinel lymph node algorithm versus a comprehensive pelvic and paraaortic lymphadenectomy. *Gynecologic Oncology* 2018;151:235–42.
- [73] Touhami O, Trinh X-B, Gregoire J, Sebastianelli A, Renaud M-C, Grondin K, et al. Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2015;138:41–5.
- [74] Daraï 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. *Gynecologic Oncology* 2015;136:54–9.
- [75] Goebel EA, St Laurent JD, Nucci MR, Feltmate CM. Retrospective detection of isolated tumor cells by immunohistochemistry in sentinel lymph node biopsy performed for endometrial carcinoma: is there clinical significance? *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:291–8.
- [76] Sasada S, Yunokawa M, Takehara Y, Ishikawa M, Ikeda S, Kato T, et al. Baseline risk of recurrence in stage I–II endometrial carcinoma. *J Gynecol Oncol* [Internet] 2018
- [77] Ignatov A, Lebius C, Ignatov T, Ivros S, Knueppel R, Papatthemelis T, et al. Lymph node micrometastases and outcome of endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2019;154:475–9.
- [78] Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, Katsaros D, Pellegrino A, Selvaggi L, et al. Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIADE randomized study. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3431–41.
- [79] Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and Survival After Random Assignment to Laparoscopy Versus Laparotomy for Comprehensive Surgical Staging of Uterine Cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:695–700.
- [80] Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012;207:94–100.
- [81] Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD006655.
- [82] Ballester M, Naoura I, Chéreau E, Seror J, Bats A-S, Bricou A, et al. Sentinel node biopsy upstages patients with presumed low- and intermediate-risk endometrial cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:407–12.
- [83] 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. *Gynecologic Oncology* 2013;131:714–9.
- [84] Bollino M, Geppert B, Lönnerfors C, Falconer H, Salehi S, Persson J. Pelvic sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer—a simplified algorithm based on histology and lymphatic anatomy. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet] 2020
- [85] Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Persson J. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer—Feasibility, safety and lymphatic complications. *Gynecologic Oncology* 2018;148:491–8.
- [86] Odagiri T, Watari H, Kato T, Mitamura T, Hosaka M, Sudo S, et al. Distribution of lymph node metastasis sites in endometrial cancer undergoing systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy: a proposal of optimal lymphadenectomy for future clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2755–61.
- [87] Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250:187–96.
- [88] Body N, Grégoire J, Renaud M-C, Sebastianelli A, Grondin K, Plante M. Tips and tricks to improve sentinel lymph node mapping with Indocyanin green in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2018;150:267–73.
- [89] Touhami O, Grégoire J, Renaud M-C, Sebastianelli A, Plante M. Performance of sentinel lymph node (SLN) mapping in high-risk endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2017;147:549–53.
- [90] Cibula D, Kuzel D, Sláma J, Fischerova D, Dundr P, Freitag P, et al. Sentinel node (SLN) biopsy in the management of locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009;115:46–50.
- [91] Plante M, Touhami O, Trinh X-B, Renaud M-C, Sebastianelli A, Grondin K, et al. Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer. A pilot study and review of the literature. *Gynecologic Oncology* 2015;137:443–7.

ANNEXES A : Protocole chirurgical

Injection du traceur

Information produit et préparation

Le traceur utilisé est une solution injectable de vert d'Indocyanine (ICG) dilué à 2.5mg/mL.

Description: ICG (Infracyanine® de SERB) est une poudre verte stérile et lyophilisée contenant 25 mg de vert indocyanine. Il s'agit d'une spécialité ne contenant pas de dérivé iodé.

Préparation : La solution est préparée immédiatement avant la chirurgie dans le bloc opératoire.

- 10mL d'eau stérile est injectée directement dans un flacon en verre contenant 25 mg d'ICG lyophilisé. Le flacon est inversé plusieurs fois afin d'assurer un mélange homogène.
- Quatre seringues de 1 ml contenant 0,25 ml sont préparées à partir du flacon contenant la solution ICG diluée à 2,5mg/mL pour l'injection cervicale.
- Une aiguille 0,70 x 88 mm / 22G x 3½ (aiguille à ponction lombaire) est utilisée pour l'injection cervicale.

Effets indésirables : Tous les effets indésirables sont de nature allergique et se produisent chez < 1% des patients. Des réactions anaphylactiques ou d'urticaire ont été rapportées chez des patients avec ou sans antécédent d'allergie à iodes.

Contre-indications : Hypersensibilité connue aux composés contenant de l'iode. Insuffisance hépatique connue.

Protocole d'injection disponible au bloc opératoire

Technique d'injection du vert d'indocyanine dans le cancer du col et de l'endomètre :

La solution injectable est **25 mg** de poudre d'ICG

Matériel :

4 seringues de 1 ml (*seringue à insuline*)

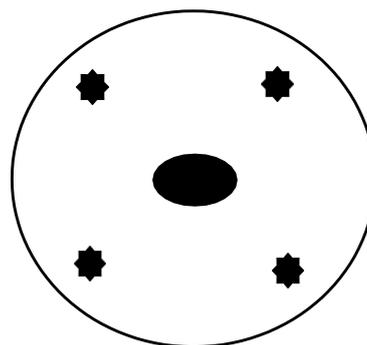
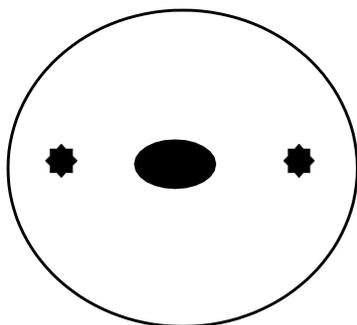
1 Aiguille : 0,70 × 88 mm / 22G × 3½ (*aiguille à ponction lombaire*)

Préparation de la solution injectable :

Dilution de **25 mg** de poudre d'ICG dans **10 ml d'eau stérile** : solution liquide à **2,5 mg / ml**.

INJECTION : intra cervicale réalisée par le chirurgien, sous anesthésie générale, après réalisation de l'open cœlioscopie, sous contrôle laparoscopique pour détecter et prévenir une éventuelle injection intrapéritonéale du traceur.

Col	Endomètre
4 seringues de 1 mL contenant 1 mL de solution	4 seringues de 1mL contenant 0,25 ml (0,625 mg d'ICG) de solution
Injection cervicale : en 2 sites à 3 heures et 9 heures Injection de 1 mL d'ICG à chaque site d'injection à quelques mm de profondeur. → Dose totale : 5 mg (2 mL)	Injection cervicale : en 4 sites 2-4-8-et 10 heures La moitié du volume ICG dans chaque seringue (0,175 mL) est injectée en sous muqueux et la moitié du volume restant : 1 à 3 cm dans le stroma cervical (0,175 mL) → Dose totale : 2.5 mg (1 mL)



Technique chirurgicale

Evaluation de la fluorescence

L'affichage bilatéral par l'ICG dans la voie de drainage para-cervicale supérieure et dans la voie de drainage para-cervicale inférieure est évalué à travers un péritoine intact. Une absorption claire de l'ICG à la fois latérale et médiale à l'artère iliaque commune indique le remplissage satisfaisant des voies respectives.

- La fluorescence latérale à l'artère iliaque commune indique le remplissage de la voie de drainage para cervicale supérieure.
- La fluorescence médiale à l'artère iliaque commune indique le remplissage de la voie de drainage para cervicale inférieure.

Ce remplissage est mieux apprécié au niveau de la bifurcation aortique. Un second contrôle est réalisé le long des deux voies de drainage au niveau de la paroi latérale pelvienne.

L'une des difficultés de cette procédure est d'éviter la contamination du champ opératoire par le vert d'indocyanine pendant la dissection, rendant alors l'identification ciblée des ganglions sentinelles plus difficile. Cette pollution au vert d'indocyanine semble majorée en cas de délai trop important entre l'injection cervicale et la dissection devant permettre un prélèvement ciblé des ganglions sentinelles. En cas de difficulté d'exposition, d'installation de la cœlioscopie, ou de nécessité à réaliser une d'adhésiolyse, le délai entre l'injection, et la dissection peut être significativement impacté, d'où une diffusion trop importante du traceur et des difficultés d'identification des ganglions sentinelles.

Le délai maximum de détection du traceur fluorescent est de 10 à 15 minutes après l'injection. Le traceur est visible rapidement (environ 1 min) dans la voie para cervicale supérieure, plus tardivement (jusqu'à 10 minutes après injection) dans la voie para cervicale inférieure. Dans le cas où l'exploration de la voie para cervicale inférieure est souhaité, il est préférable de patienter 10 minutes avant de débiter cette exploration.

Définition et identification des Ganglions sentinelles

- GS de type 1 : Il s'agit d'un ganglion juxta utérin ICG-positif avec un canal lymphatique afférent ICG-positif.
- GS de type 2 : Il s'agit d'un ganglion juxta utérin ICG-négatif, mais avec un canal lymphatique afférent ICG-positif.

- GS-macro : Les ganglions macroscopiquement suspects sont définis comme GS indépendamment du statut ICG.
- GS anatomique : Il s'agit du prélèvement de tissus lymphatique de l'aire ganglionnaire inter iliaque et obturatrice proximale (juste distal à la bifurcation des vaisseaux hypogastriques, ventral par rapport au nerf obturateur) contenant des ganglions non visibles par fluorescence ou macroscopiquement.

Etapes de dissection

Après repérage bilatérale des quatre voies de drainage, la procédure chirurgicale de dissection et de prélèvement des ganglions sentinelle peut débuter. De nombreux ganglions peuvent être visibles le long des voies de drainage respectives, il est nécessaire d'identifier les ganglions sentinelles dans chaque voie de drainage.

Pour minimiser la pollution du champ opératoire par l'ICG, il est conseillé de pratiquer une dissection dans les plans avasculaire et de commencer la dissection en zone présacrée avant la dissection le long de la voie para-cervicale supérieure. Il est nécessaire lors de cette étape d'alterner entre lumière blanche et mode fluorescence afin de ne pas sectionner les vaisseaux lymphatiques durant la dissection.

Etape 1 : Prélèvement des ganglions de l'aire présacrée : Après visualisation transpéritonéale de l'ICG ou dans un délai de 10 minutes après injection cervicale de l'ICG.

Le péritoine est saisi et incisé en regard du promontoire. L'ouverture, unique transversale, permet l'accès aux voies de drainage lymphatique de l'aire présacrée.

Le pneumopéritoine aidant à la dissection celle-ci se poursuit initialement vers la droite du pelvis, le long de la voie lymphatique paracervicale inférieure si elle est visible en fluorescence. La dissection se poursuit médialement, le long de l'artère iliaque commune droite, et latéralement vers la paroi pelvienne latérale.

Le plus souvent, le ganglion sentinelle de la voie paracervicale inférieure droite est identifié médialement à l'artère iliaque interne droite, il s'agit du GS de l'aire présacrée droite que nous avons défini comme numéro 1 (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Le processus est ensuite réalisé du côté gauche selon les mêmes modalités. Le plus souvent, le ganglion sentinelle de la voie paracervicale inférieure gauche est identifié médialement à la veine iliaque interne gauche. Il s'agit du GS de l'aire numéro 1, présacrée gauche.

Lors de cette étape, l'urètre et les plexus nerveux hypogastriques sont identifiés avant le retrait des ganglions sentinelle.

Etape 2 : Dissection des fosses paravésicales et pararectales

L'incision du péritoine du ligament large, latéralement au pédicule lombo ovarien, permet l'accès aux fosses paravésicales et pararectales.

La progression se fait le long de la voie paracervicale supérieure en alternant entre le mode fluoresce et lumière blanche évitant ainsi la division des vaisseaux lymphatiques ce qui permet une évaluation de l'anatomie lymphatique sans pollution du champ opératoire.

La localisation typique du GS de la voie para cervicale supérieur est légèrement distale à la bifurcation de l'artère iliaque commune. Il s'agit du GS de l'aire numéro 3, iliaque externe droite. Il est courant de mettre en évidence un second ganglion dans la fosse obturatrice proximale, proche du nerf obturateur, il s'agit GS de l'aire numéro 2 : obturatrice droite.

Les ganglions de la voie paracervicale supérieure sont prélevés un à un (par aire de drainage ganglionnaire). La progression se fait en commençant crânialement puis vers les zones plus distales, après ouvertures des fosses para rectale et paravésicale et après identification de l'urètre et du nerf obturateur.

Etape 3 : Prélèvement du paramètre. (Optionnel)

Le tissu paramétrial lymphovasculaire supérieur est retiré séparément. Il s'agit du paramètre, qui par définition est un tissu conjonctif situé au-dessus de l'urètre et qui contient l'artère utérine, du tissu conjonctif et lymphatique et parfois des ganglions lymphatiques qui ne peuvent pas être individualisés. Cette étape nécessite le contrôle préalable de l'artère utérine au niveau de son croisement avec l'urètre.

Si le choix est fait de ne pas prélever le paramètre, il est tout de même important de rechercher la présence de GS macroscopique.

Etape 4 : En cas d'échec d'identification de GS après réinjection :

Curage pelvien complet selon la procédure habituelle, jusqu'à la bifurcation aortique, sans omettre l'aire présacrée. (Algorithme SHREC)

En cas de non affichage d'une voie de drainage lymphatique :

Cette notion est définie comme l'absence de la visualisation transpéritonéale de la fluorescence dans une des quatre voies de drainage 10 minutes après l'injection intra cervicale de vert d'indocyanine.

Cette situation impose l'exploration chirurgicale de la ou des voies dans laquelle la diffusion n'est pas visualisée. Si la fluorescence est visualisée, la procédure chirurgicale est poursuivie selon les modalités habituelles.

En cas de non affichage d'une voie de drainage lymphatique après exploration chirurgicale:

- Si malgré l'exploration chirurgicale, une ou plusieurs des voies de drainage n'affichent pas de fluorescence, il s'agit d'une indication à la réinjection de vert d'indocyanine.
- Une injection homolatérale de 0,25 ml d'ICG à 3h et/ou 9 h est réalisée. La moitié du volume est injecté en sous muqueux (0,175 mL) et la moitié du volume restant 1 à 3 cm dans le stroma cervical (0,175 mL). Dix autres minutes seront accordées pour attendre la distribution de l'ICG dans les voies respectives.

Algorithme

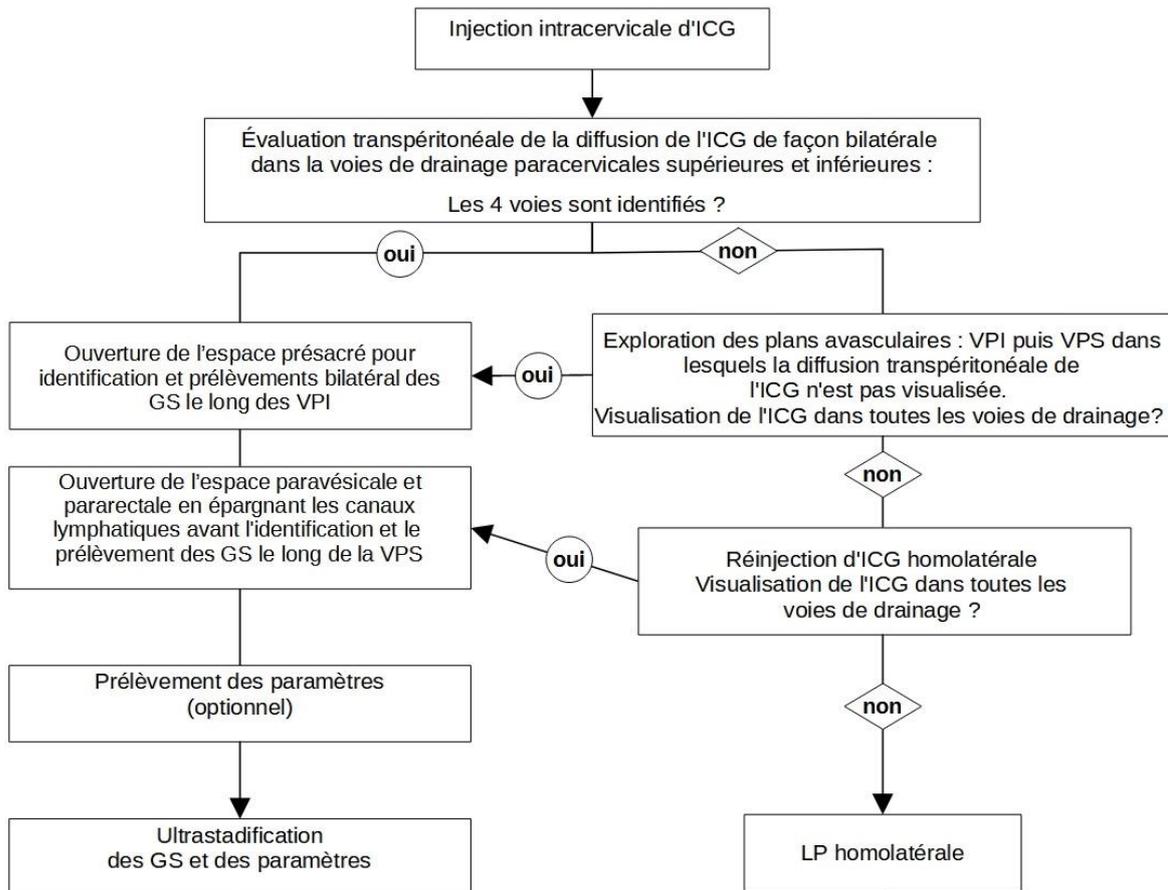
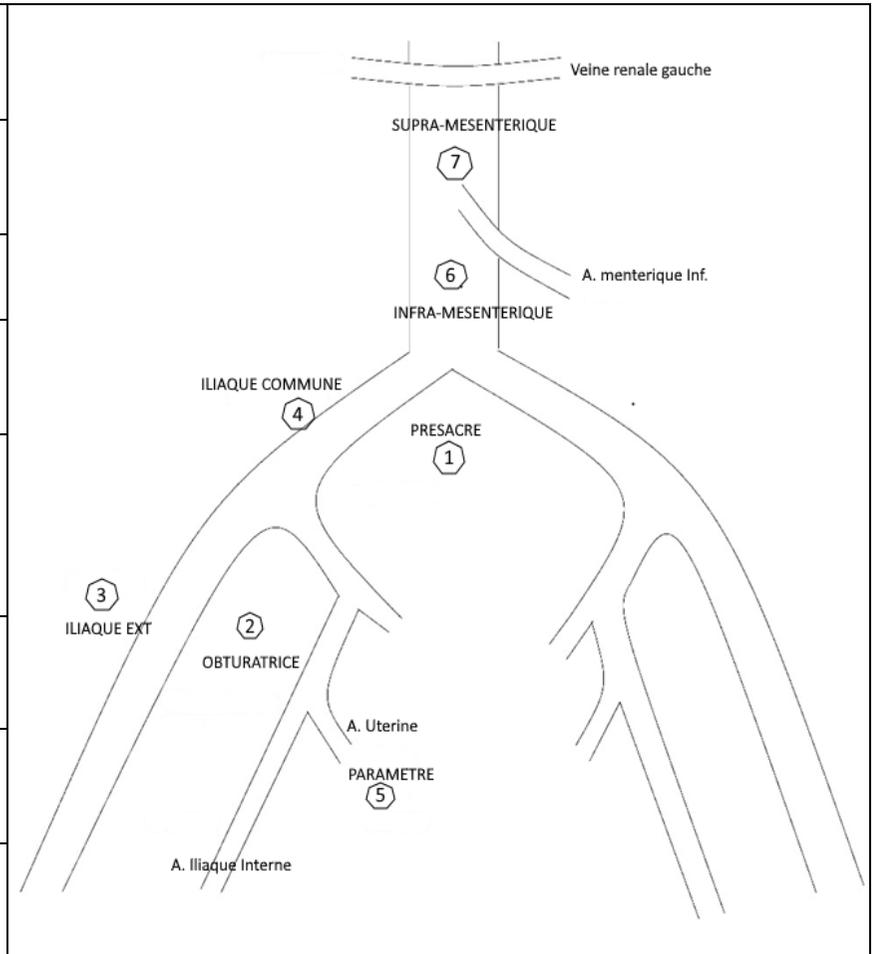


Figure 13 : Algorithme chirurgical utilisé au CHRU de Brest (basé sur l'essai SHR)

ANNEXE B : Définitions anatomique des aires de drainage

Tableau 3: Limites anatomiques des compartiments de ganglion lymphatique dans le pelvis

Compartiment de ganglion lymphatique	Limite de Céphalique	Limite latérale	Limite de Caudale	Limite médiale
3 : Aire iliaque externe	Bifurcation de l'artère iliaque externe et interne	Nerf genitofémoral	Ganglion lymphatique de Cloquet	Veine iliaque externe
2 : Fosse obturatrice	Veine iliaque interne	Muscle Ilio-psoas	Os pubis, nerf obturateur	Artère ombilicale
4 : Iliaque commune	Bifurcation aortique	Nerf genitofémoral	Bifurcation de l'artère iliaque externe et interne	Artère iliaque commune
1 : Présacré	Bifurcation aortique	Artère iliaque commune	Promontoire inférieur	Nerf hypogastrique (comme distinction entre la droite et la gauche)
5 : Paramètre	Origine de l'artère utérine	Artère ombilicale		Massif cervico-isthmique
Paraortique infra-mésentérique	Artère mésentérique inférieure	Uretère	Bifurcation aortique	
Paraortique sus-mésentérique	Veine rénale gauche	Uretère	Artère mésentérique inférieure	

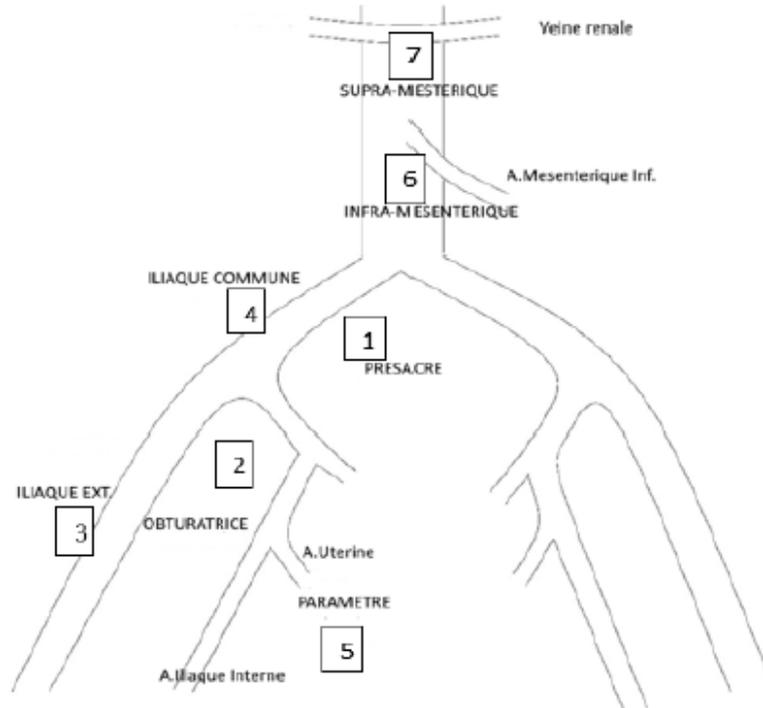


Recueil de donné au bloc opératoire

INTERVENTION

Schéma anatomique de recueil

Réinjection: oui / non à 3h 9h



(0= non ou 1=oui)

Fluorescence après la 1 ^e injection	VPS (2-3-4)	VPI (1)	LLD (7)
Droit			
Gauche			

Fluorescence après la 2 ^e injection	VPS (2-3-4)	VPI (1)	LLD (7)
Droit			
Gauche			

VPS (Voie de drainage para cervicale supérieure) - VPI (Voie de drainage para cervicale inférieure) - LLD (Voie du ligament lombo-ovarien)

- Délai d'apparition du traceur après injection (minutes) :
- Durée totale d'intervention :
- Difficultés peropératoires / commentaires (adhésiolyse / séquelles d'inflammation pelvienne / saignement difficile à contrôler) :

.....

.....

.....

Document 2 : Fiche de recueil de données disponible au bloc opératoire

Le schéma anatomique de localisation des ganglions lymphatiques sentinelles a pour intérêt de permettre au chirurgien et à l'équipe du bloc opératoire de représenter et de définir les aires de prélèvement ganglionnaires.

Les informations importantes sont rapportées par le chirurgien concernant : la localisation des voies de drainage identifiées en fluorescence lors de la première, et éventuellement lors de la deuxième injection ; le délai d'apparition du traceur ; la durée totale d'intervention ; les difficultés rencontrées ; les éventuels commentaires.

Recueil et orientation des prélèvements

Lors du prélèvement d'un ganglion sentinelle, le chirurgien fournit les prélèvements au fur et à mesure. Les prélèvements sont réceptionnés et numérotés par l'infirmier circulant du bloc par ordre de réception. Le chirurgien indique le côté, le type, et l'aire de drainage correspondante. L'information est retranscrite sur un bon d'anatomopathologie standard, le prélèvement est étiqueté et numéroté.

Immédiatement après la fin du bloc, et avant l'expédition des prélèvements au laboratoire, le chirurgien ou l'interne remplit la fiche d'anatomopathologie spécifique nécessaire au recueil de données. Cette fiche anatomopathologique spécifique sous forme de tableau définit les différentes zones anatomiques et le type de prélèvements. Cela permet au chirurgien de vérifier et de répertorier le nombre total de prélèvement avant l'envoi en anatomopathologie.

Cette fiche fait partie du cahier de recueil d'information relative à la procédure de recherche du ganglion sentinelle remplie à chaque fin d'intervention.

Etiquette patient	Stadification préopératoire Histologie: Classification FIGO :
-------------------	---

Fiche anatomopathologique individuelle

Aires de drainages	DROITE		GAUCHE	
	Ganglion sentinelle	Curage (si réalisé)	Ganglion sentinelle	Curage (si réalisé)
1 : Obturatrice	1 : 2 : Macro :		1 : 2 : Macro :	
2 : Iliaque externe	1 : 2 : Macro :		1 : 2 : Macro :	
3 : Iliaque commune	1 : 2 : Macro :		1 : 2 : Macro :	
4 : Présacrale	1 : 2 : Macro :		1 : 2 : Macro :	
5 : Paramétriale (iliaque interne)	1 : 2 : Macro :		1 : 2 : Macro :	
6: Para-aortique Infra-mésentérique	1 : 2 : Macro :		1 : 2 : Macro :	
7 : Para-aortique Supra-mésentérique	1 : 2 : Macro :		1 : 2 : Macro :	

Rapporter le Numéro (correspondant à l'ordre chronologique) de chaque prélèvement dans la case correspondante.

Document 3 : Feuille d'anatomopathologie spécifique

ANNEXE C : Classification des évènements indésirables

Tableau 4: Classification d'Oslo 2013⁸⁹ : Classification des évènements indésirables peropératoires

Grade I	Erreur sans conséquence ou presque, asymptomatique ; pas de changement de stratégie opératoire
Grade II	Incident modéré, avec conséquences prévisibles, y compris résection de nécessité, pertes sanguines significatives, conversion (préemptive ou réactive)
Grade III	Incident avec conséquences significatives, en général non reconnues de sorte que la prise en charge adéquate est retardée.

Tableau 5: Classification de Clavien-Dindo-Strasberg 2004⁹⁰ : Classification des évènements indésirables en période post opératoire, définis jusqu'à 30 jours

Grade I	Tout écart par rapport à une évolution postopératoire normale, sans aucun besoin de traitement chirurgical*, endoscopique, radiologique ou médical** *débridement d'abcès de paroi au lit du malade autorisé **TT autorisés : antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes et kinésithérapie.
Grade II	Nécessité de traitements pharmacologiques autres que ceux autorisés ci-dessus. Indication de transfusion, de nutrition parentérale totale
Grade IIIa	Traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique sous anesthésie locales
Grade IIIb	Traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique sous anesthésie générale
Grade IVa	Défaillance d'un organe (y compris dialyse) : complications menaçantes, y compris neurologiques centrales ; indication à une surveillance en d'unité de soin intensifs ou d'unité de soins continue
Grade IVb	Défaillance multi viscérale : complications menaçantes, y compris neurologiques centrales ; indication à une surveillance en d'unité de soin intensifs ou d'unité de soins continue
Grade V	Décès du patient

ANNEXE D : Protocole non RIPH



GESTIONNAIRE:	CHRU DE BREST
PROTOCOLE DE RECHERCHE RETRO/PROSPECTIF SUR DONNEES	
ACRONYME	ENDO-GREEN
CODE ESSAI	29BRC21.0078
TITRE COMPLET	Faisabilité et sécurité du protocole de prélèvement du ganglion sentinelle pelvien selon SHREC-trial pour l'application des recommandations d'européennes de 2021 concernant la stratégie de stadification ganglionnaire dans le cancer de l'endomètre.
INDICATION(S) (CIBLE)	Cancer de l'endomètre
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	- Dr Pierre-François DUPRE – CHRU de Brest, service de chirurgie gynécologique 02 98 22 34 43 pierre-francois.dupre@chu-brest.fr
N° DE VERSION DU PROTOCOLE	V1.1
DATE DU PROTOCOLE	16/03/2021
CE	Approuvé le ... Par le Comité d'Ethique de Brest

CE DOCUMENT CONFIDENTIEL EST LA PROPRIETE DU CHRU DE BREST
AUCUNE INFORMATION NON PUBLIEE FIGURANT DANS CE DOCUMENT NE PEUT
ETRE DIVULGUEE SANS AUTORISATION ECRITE PREALABLE DU CHRU DE BREST

PROTCOLE DE RECHERCHE
RETRO/PROSPECTIF SUR DONNEES

Titre : « Faisabilité et sécurité du protocole de prélèvement du ganglion sentinelle pelvien selon SHREC-trial pour l'application des recommandations d'européennes de 2021 concernant la stratégie de stadification ganglionnaire dans le cancer de l'endomètre »

Version 1.1 du 16/03/2021

Code d'étude : 29BRC21.0078

Le Gestionnaire : CHRU de Brest

Date :

Signature :

J'ai lu l'ensemble des pages du protocole dont le gestionnaire est le CHRU de Brest. Je confirme qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de la recherche. Je m'engage à réaliser l'essai en respectant le protocole et les termes et conditions qui y sont définis. Je m'engage à réaliser l'essai en respectant les principes de la "Déclaration d'Helsinki" et la réglementation relative aux recherches rétro/prospectives sur données et d'évaluation des pratiques professionnelles en vigueur.

Je m'engage également à ce que les investigateurs et les autres membres qualifiés de mon équipe aient accès aux copies de ce protocole et des documents relatifs à la conduite de l'essai pour leur permettre de travailler dans le respect des dispositions figurant dans ces documents.

Le Responsable de la recherche : Pierre François DUPRE

Date :

Signature :

Sommaire

<u>1. Informations générales</u>	7
<u>1.1. Titre</u>	6
<u>1.2. Responsable de la recherche</u>	6
<u>1.3. Investigateurs associés</u>	6
<u>1.4. Coordination et suivi de l'étude</u>	6
<u>1.5. Scientifiques associés</u>	6
<u>1.6. Plateau technique associé</u>	6
<u>1.7. Méthodologiste – biostatisticien</u>	6
<u>2. Justification scientifique et description générale de la recherche.</u>	6
<u>2.1. Dénomination et description de la maladie</u>	6
<u>2.2. Contexte de la recherche et revue de la littérature</u>	6
<u>2.3. Justification de l'étude</u>	6
<u>3. Objectifs</u>	7
<u>3.1. Objectif principal</u>	7
<u>3.2. Objectifs secondaires</u>	7
<u>4. Conception et déroulement de la recherche</u>	7
<u>4.1. Méthodologie de la recherche</u> :.....	7
<u>4.2. Critères d'Evaluation</u>	7
<u>4.2.1. Critère principal d'évaluation</u>	7
<u>4.2.2. Critères d'évaluation secondaire</u>	7
<u>4.3. Déroulement de la recherche</u>	7
<u>4.3.1. Inclusion</u>	7
<u>4.3.2. Suivi</u>	7
<u>5. Population étudiée</u>	7
<u>5.1. Description de la population source</u>	8
<u>5.2. Critères de sélection</u>	8
<u>5.2.1. Critère d'inclusion</u>	8
<u>5.2.2. Critère de non-inclusion</u>	8
<u>6. Modalités de recrutement et d'information des personnes concernées</u>	8
<u>7. Statistiques</u>	8
<u>7.1. Responsable de l'Analyse et lieu de conservation des données</u>	8
<u>7.2. Justification du nombre de sujets à inclure</u>	8
<u>7.3. Méthode d'analyse statistique</u>	8

<u>8.</u>	<u>Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche</u>	9
8.1.	<u>Cahier d'observation</u>	9
8.2.	<u>Traitement des données</u>	9
8.3.	<u>Identification des données recueillies dans le cahier d'observation</u>	10
8.4.	<u>Confidentialité</u>	10
8.5.	<u>Déclaration CNIL</u>	10
8.6.	<u>Audit</u>	10
8.7.	<u>Archivage des données</u>	11
9.	<u>Financement</u>	11
10.	<u>Publication</u>	11
11.	<u>Bibliographie</u>	11
12.	<u>Annexes</u>	12

TITRE	Faisabilité et sécurité du protocole de prélèvement du ganglion sentinelle pelvien selon SHREC-trial pour l'application des recommandations d'européennes de 2021 concernant la stratégie de stadification ganglionnaire dans le cancer de l'endomètre
GESTIONNAIRE	CHRU de Brest 2 Avenue Foch 29609 Brest Cedex
INVESTIGATEUR RESPONSABLE	Dr Pierre-François Dupré pierre-francois.dupre@chu-brest.fr
ACRONYME	EG (Endo-Green)
JUSTIFICATION	<p>En 2020, l'incidence standardisée du cancer de l'endomètre atteint 16,6/100 000 en Europe du Nord. En France, 9.880 nouveaux cas et près de 2.698 décès ont été rapportés¹.</p> <p>Les cancers de l'endomètre sont majoritairement découverts à un stade précoce, localisés au corps utérin. L'existence d'un ganglion métastatique modifie le stade de la maladie et transforme radicalement le traitement et le pronostic.</p> <p>En 2021, les recommandations Européennes ESGO/ESTRO/ESP² (EEE 2021) apportent des précisions majeures sur la stratégie de réalisation du ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre.</p> <p>Au vu de la place importante prise par le ganglion sentinelle dans la stadification ganglionnaire du cancer de l'endomètre, nous avons élaboré un protocole chirurgical identique à celui utilisé dans l'étude SHREC³ décrit et élaboré sur la base de travaux préliminaire sur l'anatomie du drainage lymphatique dans le cancer de l'endometre⁴⁻⁵.</p> <p>SHREC est un essai de faisabilité ayant inclus 257 patientes évaluant la sensibilité et le taux de faux négatif du concept de ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre. Il s'agit du 2e essai de faisabilité en termes d'effectif derrière FIRES⁶ qui a rassemblé une cohorte de 340 personnes Dans cet essai, le taux de détection bilatéral du ganglion sentinelle était de 96%. Le taux de détection bilatéral est un critère de qualité chirurgicale. A titre comparatif, le taux de détection bilatéral rapporté dans FIRES était de 52%.</p> <p>Nous avons pour objectif d'adopter la stratégie chirurgicale de prélèvement du GS pelvien développé dans l'essai SHREC en vue de l'application des nouvelles recommandations.</p>

POPULATION	<p>Patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre FIGO I et II, à risque faible ; intermédiaire; intermédiaire-haut ; et à haut risque de récurrence selon la classification EEE 2021, éligibles à une chirurgie première par coelioscopie de type hystérectomie et stadification ganglionnaire par technique du ganglion sentinelle.</p>
OBJECTIF PRINCIPAL	<p>Evaluer le taux de réussite technique de l'algorithme chirurgical ICG-GS pelvien dans le cancer de l'endomètre.</p>
OBJECTIFS SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer le nombre de ganglion sentinelle prélevés - Décrire les évènements indésirables, les difficultés peropératoires, les complications postopératoires - Analyser les causes d'échecs de détection du GS
CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL	<p>Taux de détection ganglionnaire bilatérale. (Au moins un GS par héli-pelvis)</p> <p>(réinjection l'ICG possible en cours de chirurgie)</p>
CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES	<ul style="list-style-type: none"> - Nombre de ganglion sentinelle par patiente - Nombre de curage de rattrapage en cas d'échec du GS - Recueil des évènements indésirables - Analyse qualitative des facteurs d'échec de détection
METHODOLOGIE	<p>Etude monocentrique prospective sur données.</p>
STATISTIQUE	<p>Les caractéristiques cliniques des patientes seront décrites en termes d'effectif et de pourcentage.</p> <p>Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectif, moyenne et écart-type, médiane, quartiles.</p> <p>Les variables quantitatives seront décrites en minimum et maximum.</p> <p>Le taux de réussite technique, qui est le critère de jugement principal, sera décrit par la fréquence de succès et son intervalle de confiance.</p>

CRITERE D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Majeur - Non opposition formulée - Affiliée à un régime de sécurité sociale - Patiente avec un carcinome endométrial prouvé anatomopathologiquement de n'importe quel sous-type histologique, cliniquement stade FIGO I-II, prévu pour une chirurgie première par coelioscopie. - Cancer défini risque faible ; intermédiaire ; intermédiaire-haut ; et haut risque de récurrence selon la classification EEE 2021 - Score oncologie G8>14 ou Evaluation oncogériatrique favorable. (Les patients de plus de 75 ans atteints d'un cancer sont soumis en consultation au questionnaire Oncologie G8. Cet outil de dépistage gériatrique permet d'identifier, parmi les patients âgés atteints de cancer, ceux qui devraient bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie. Si le score G8 ≤ 14, une consultation spécifique d'oncogériatrie est nécessaire pour valider la poursuite de la prise en charge) - Patient prise en charge par le chirurgien participant à cette étude.
CRITERES DE NON-INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patients sous protection judiciaire (tutelle, curatelle, ...) - Refus de participation - Contre-indication chirurgicale à une laparoscopie ou lymphadénectomie - Contre-indication anesthésiste à une laparoscopie - Maladie localement avancée ou métastases intra-abdominal/lointaine au scanner préopératoire, IRM ou échographie. (stade > FIGO II) - Allergie suspectée à l'un des composants du vert d'indocyanine (ICG)
NOMBRE DE PATIENTS	30
CALENDRIER	<p>Durée des inclusions (recueil des non-oppositions) : 18 mois</p> <p>Durée de participation du patient pour les études prospectives : 2 mois (Consultation pré-opératoire → post-opératoire)</p> <p>Durée totale de l'étude prospective (= inclusion + suivi) : 20 mois</p>

1. Informations générales

1.1. Titre

Application du protocole de prélèvement du ganglion sentinelle pelvien selon SHREC-trial pour l'application des recommandations d'européennes de 2021 concernant la stratégie de stadification ganglionnaire dans le cancer de l'endomètre.

1.2. Responsable de la recherche

Dr Pierre-François Dupré, Gynécologie-Obstétrique - CHRU de Brest
pierre-francois.dupre@chu-brest.fr

1.3. Investigateurs associés

Dr Pierre-François Dupré, Gynécologie-Obstétrique - CHRU de Brest
pierre-francois.dupre@chu-brest.fr

1.4. Coordination et suivi de l'étude

DRCI du CHU de Brest

1.5. Scientifiques associés

Néant

1.6. Plateau technique associé

Bloc opératoire CHRU Morvan

1.7. Méthodologiste – biostatisticien

Méthodologie : CRM du CHU de Brest - Emmanuel Nowak.

2. Justification scientifique et description générale de la recherche.

2.1. Dénomination et description de la maladie

En 2020, dans le monde, près de 417 000 nouveaux cas de cancer de l'endomètre ont été recensés, ce qui représente environ 4,5 % des nouveaux cas de cancer chez la femme. Ce taux le situe au sixième rang en termes d'incidence, après le cancer du sein, du côlon-rectum, du poumon, du col de l'utérus, et de la thyroïde. L'incidence standardisée du cancer de l'endomètre atteint 16,6/100 000 en Europe du Nord et 21,1/100 000 en Amérique du Nord. En France, 9.880 nouveaux cas et près de 2.698 décès ont été rapportés en sur cette même année¹.

Le cancer de l'endomètre affecte principalement les femmes entre 55 et 65 ans, en période post-ménopausique, mais peut être diagnostiqué en période pré-ménopausique dans 14 % des cas⁷.

C'est un cancer dont le pronostic est relativement bon avec une survie nette de 75 % à 5 ans. Les cancers de l'endomètre sont majoritairement découverts à un stade précoce, localisés au corps utérin (stades I, selon la classification FIGO 2009⁸). L'existence d'un ganglion métastatique modifie le stade de la maladie et transforme radicalement le traitement et le pronostic : la survie globale à 5 ans d'un stade Ia est de 90,7 %, ne peut être comparé à celle d'un stade IIIc1 qui est 57,0 % qui correspondant à un envahissement ganglionnaire pelvien.

Au stade précoce, le temps chirurgical de la prise en charge est un pôle essentiel du traitement en permettant à la fois de pratiquer l'exérèse de la tumeur mais aussi de donner un diagnostic histologique et une analyse biologique précise des caractéristiques de la tumeur essentiel à la suite du traitement.

2.2. Contexte de la recherche et revue de la littérature

Le cancer de l'endomètre de stade précoce représente près de 80 % des formes au diagnostic, est étai soumis à de nombreuses variations de prise en charge à travers le monde⁷⁻⁹⁻¹⁰ concernant notamment la stratégie de stadification ganglionnaire.

Les nouvelles recommandations Européennes publiées par l'ESGO (*European Society of Gynaecological Oncology*), l'ESTRO (*European society radiation oncology*), et l'ESP (*European society of Pathology*)⁷ en 2021 portant sur la prise en charge des cancers de l'endomètre permettent de préciser la place de la stratégie du ganglion sentinelle. Les pratiques chirurgicales sont cependant hétérogènes¹¹. Malgré tout ces recommandations orientent les praticiens vers une approche mini-invasive, et encouragent l'utilisation du Vert d'Indocyanine (ICG) comme traceur avec une réinjection possible en cours d'intervention.

Dans le but de mettre en œuvre un protocole de prélèvement du GS nous avons comparé les deux études de faisabilité prospectives publiées en 2017⁶ et 2019³. Nous avons choisi ces deux études car il s'agit des deux plus grandes cohortes prospectives ayant étudié dans faisabilité du GS dans le cancer de l'endomètre.

FIRES-trial⁶ (Fluorescence Imaging for Robotic Endometrial Sentinel lymph node Biopsy) et SHREC-trial³ (Pelvic Sentinel lymph node détection in High-Risk Endometrial Cancer) avaient pour objectifs d'évaluer la sensibilité et la valeur prédictive négative du GS par rapport au gold standard, la lymphadénectomie pelvienne (LP), pour la stadification ganglionnaire de cancer de l'endomètre. Leurs effectifs respectifs étaient de 340 et 257 patientes. Leurs protocoles différaient de par les posologies et les modalités d'injection employées. L'algorithme chirurgicale était également différent. Il s'agissait de la suite des différentes étapes chirurgicales à effectuer afin d'identifier le ganglion sentinelle. Le protocole commun des algorithmes chirurgicaux dans les cancers pelviens est basé sur la division du pelvis en deux héli pelvis (l'utérus étant un organe unique en position médiane dont le drainage lymphatique est bilatéral). En cas d'échec d'identification d'un GS dans un héli pelvis, un curage pelvien homolatéral est réalisé.

Les conclusions de ces deux études de faisabilité est similaire : La recherche de ganglions sentinelles par le vert d'indocyanine au sein d'un algorithme chirurgical présente un degré d'exactitude diagnostique élevé. Cependant, ces résultats sont à mettre en balance avec les échecs d'identification de l'ICG ne permettant donc pas à toutes aux patientes de bénéficier de la recherche du GS. Le taux de détection bilatérale du GS est un critère de qualité dans la stratégie sentinelle. Ce taux était de 52% dans FIRES contre 96% dans SHREC. Dans l'étude FIRES, 40% des patientes on subit une LP unilatérale, et plus de 10% (47 / 340) une LP complète par échec de cartographie lymphatique. Ce taux était dix fois inferieur dans SHREC.

Il s'agit donc de la raison du choix du protocole proposé par SHREC, dont le taux de détection bilatérale est actuellement le plus élevé disponible dans la littérature.

2.3. Justification de l'étude

Les nouvelles recommandations de 2021 offrent un champ plus large à la stratégie du ganglion sentinelle et apporte des précisions sur la population de patientes éligibles à cette technique. Par ailleurs l'utilisation de l'ICG est encouragée pour la recherche des GS pelvien, mais actuellement tous les centres ne disposent pas de cette technologie, amenée à se généraliser dans les prochaines années.

L'utilisation et la maîtrise d'un algorithme dans le cadre d'une technique chirurgicale optimisée, reproductible ayant un taux de succès élevé est aujourd'hui nécessaire.

Au CHRU de Brest, durant l'année 2020, nous nous sommes impliqués dans la mise en œuvre de cette stratégie. Désormais l'objectif est la validation de cette nouvelle stratégie sur une population définie par les recommandations EEE 2021 afin de contribuer à son application et sa diffusion.

3. Objectifs

3.1. Objectif principal

L'objectif de cette étude est d'évaluer le taux de réussite technique de l'algorithme chirurgical ICG-GS pelvien dans le cancer de l'endomètre.

3.2. Objectifs secondaires

- Evaluer le nombre de ganglion sentinelle prélevés
- Décrire les évènements indésirables, les difficultés peropératoires, les complications postopératoires
- Analyser les causes d'échecs de détection du GS

4. Conception et déroulement de la recherche

4.1. Méthodologie de la recherche :

Etude monocentrique prospective sur données de santé.

Aucune procédure supplémentaire de diagnostic, de traitement ou de surveillance n'est appliquée aux patients.

4.2. Critères d'Evaluation

4.2.1. Critère principal d'évaluation

Succès de la technique chirurgicale est défini par le taux de détection ganglionnaire bilatérale. (Au moins un GS par héli-pelvis), la réinjection l'ICG étant possible en cours de chirurgie.

Ce paramètre est relevé par le chirurgien au cours de l'intervention, et est notifié dans le compte rendu opératoire (CRO). On peut également retrouver cette information dans le compte rendu anatomopathologique (CRA).

4.2.2. Critères d'évaluation secondaire

- Nombre de ganglion sentinelle par patiente : disponible dans le (CRA).
- Nombre de curage de rattrapage en cas d'échec du GS : disponible dans le (CRA), mais également déductible
- Recueil des évènements indésirables : renseignés spécifiquement en fin d'intervention, notifié dans le CRO
- Analyse qualitative des facteurs d'échec de détection : sur analyse des données patients (IMC, ATCD chirurgicaux, caractéristiques tumorale ...)

4.3. Déroulement de la recherche

4.3.1. Inclusion

Après vérification des critères d'inclusion/exclusion, le recueil de la non opposition des patientes, se fera lors de la 1^{ère} consultation préopératoire par le chirurgien en charge de la patiente.

Après avoir donné son accord, la patiente est prise en charge dans le parcours de soin habituel.

4.3.2. Suivi

L'ensemble des données sont disponibles dans le CR de 1^{ère} consultation, CRO, CRA, CR d'hospitalisation, CR de consultation post opératoire. Le délai moyen de prise en charge est de 2 mois.

Calendrier de recueil :

- J0 : 1^{ère} consultation, vérification des critères d'éligibilité et obtention de la non opposition ;
- J30 max (délai de programmation d'une intervention, celui-ci varie entre 15 et 30 jours) : Intervention et hospitalisation
- J45 : Résultat du CRA et discussion du en RCP

- J60 : Consultation post opératoire

Dans le cadre du suivi habituel, tous les patientes opérées d'un cancer de l'endomètre son suivi pendant 5 ans selon le rythme suivant :

- Consultation tous les 3 mois pendant 1 ans
- Consultation tous les 6 mois pendant 2 ans
- Consultation tous les 12 mois pendant 2 ans

Lors de ces consultations un examen clinique systématique est réalisé.

Pour les patientes présentant un cancer à haut risque de récurrence un scanner TAP et un bilan biologique sont réalisés tous les 6 mois.

5. Population étudiée

5.1. Description de la population source

Les patientes inclus dans ce protocole présentent un cancer de l'endomètre à risque faible/intermédiaire / intermédiaire-haut / haut, défini en préopératoire selon les recommandations EEE 2021, éligibles à une chirurgie première par coelioscopie.

5.2. Critères de sélection

5.2.1. Critère d'inclusion

- Majeur
- Non opposition formulée
- Affiliée à un régime de sécurité sociale
- Patiente avec un carcinome endométrial prouvé anatomopathologiquement de n'importe quel sous-type histologique, cliniquement stade FIGO I-II, prévu pour une chirurgie première par coelioscopie.
- Cancer défini risque faible ; intermédiaire ; intermédiaire-haut ; et haut risque de récurrence selon la classification EEE 2021
- Score Oncodage G8 > 14 ou évaluation oncogériatrique favorable
- Patient prise en charge par le chirurgien participant à cette étude.

5.2.2. Critère de non-inclusion

- Patients sous protection judiciaire (tutelle, curatelle, ...)
- Refus de participation
- Contre-indication chirurgicale à une laparoscopie ou lymphadénectomie
- Contre-indication anesthésiste à une laparoscopie
- Maladie localement avancée ou métastases intra-abdominal/lointaine au scanner préopératoire, IRM ou échographie. (stade > FIGO II)
- Allergie suspectée à l'un des composants du vert d'Indocyanine (ICG)

6. Modalités de recrutement et d'information des personnes concernées

L'information est donnée lors de la consultation préopératoire avant le recueil de la non-opposition.

Recrutement prospectif des patients : Les patientes seront informées de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude, de leurs droits de refuser que leurs données soient utilisées pour la recherche ou de la possibilité de se rétracter à tout moment. Toutes ces informations figureront sur un formulaire d'information et de non opposition remis au patient.

La participation du patient à cette étude sera notifiée dans son dossier médical

7. Statistiques

7.1. Responsable de l'Analyse et lieu de conservation des données

Les analyses statistiques seront réalisées par l'Unité de Gestion des Données (UGD) du CHRU de Brest sous la responsabilité d'Emmanuel Nowak.

Les analyses statistiques seront réalisées avec le logiciel SAS version 9.4 ou ultérieure.

7.2. Justification du nombre de sujets à inclure

Un effectif de 30 patientes permettra d'estimer le taux de réussite de la technique du GS avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance (bilatéral) à 95% supérieure à 50%, sous l'hypothèse d'un taux observé entre 70% et 90%.

7.3. Méthode d'analyse statistique

Les analyses statistiques seront réalisées avec le logiciel SAS version 9.4.

La description de l'échantillon sera réalisée par des statistiques descriptives complètes : fréquence et pourcentage

Pour les variables qualitatives ; effectif, moyenne, écart-type, médiane, quartiles, minimum et maximum pour les variables quantitatives.

Le taux de réussite technique, qui est le critère de jugement principal, sera décrit par la fréquence de succès et son intervalle de confiance.

8. Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche

8.1. Cahier d'observation

Un cahier d'observation (CRF) papier sera ouvert par patient. Toutes les informations requises par le protocole seront inscrites dans le CRF papier. Il reprendra les différentes données du patient dans le protocole. Il comprendra les données nécessaires pour répondre aux objectifs du protocole.

Les cahiers seront complétés par les équipes participantes du CHRU de Brest

Les données manquantes seront notifiées.

Les données seront ensuite saisies dans une base de données Excel. Si des données sont modifiées, elles le seront d'abord sur le format papier en justifiant la raison de la modification et en la datant et signant.

8.2. Traitement des données

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données clinique informatique de type Excel à l'image et en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

La Structure de la base de données et des écrans de saisie sera développée par Ilhem Tehri, interne ; Gynécologie-Obstétrique - CHRU de Brest ; ilhem.tehri@CHRU-brest.fr; 0674391287

Les incohérences détectées donneront lieu à la production de demandes pour clarification et corrections éventuelles avec conservation de la traçabilité.

Un contrôle qualité final des données nécessaires à l'analyse statistique sera mis en place.

La saisie des données sera effectuée par l'interne du bloc opératoire présent lors de l'intervention sur ordinateur fixe du CHRU de Brest accessible par un identifiant et mot de passe. L'accès au fichier devra être verrouillé par un mot de passe.

Les personnes qui auront accès aux données seront les internes et praticiens de du service de chirurgie gynécologique du CHRU de Brest

Une sauvegarde du fichier Excel sera réalisée sur le partage du service concerné du CHRU de Brest accessible par mot de passe.

8.3. Identification des données recueillies dans le cahier d'observation

- Données démographiques : Nom (première lettre), Prénom (première lettre), N° d'inclusion, âge (mois/année) et sexe.
- Antécédents :
- Données cliniques : Stade préopératoire (selon la classification FIGO)
- Données histologiques et moléculaires : CRA de la biopsie pré opératoire / CRA définitif
- Données d'imagerie : Compte rendu de l'imagerie IRM : classification FIGO
- Chirurgie : coelioscopie ou laparoconversion
- Fluorescence : Voies de drainages visualisés
- Ganglion sentinelle : site de prélèvement / nombre / statut métastatique
- Curage pelvien : aire du curage pelvien / nombre / statut métastatique
- Curage lombo aortique : si réalisé / aire du curage / nombre / statut métastatique
- Prise en en charge adjuvante : décision de la RCP : Abstention, radiothérapie, chimiothérapie, reprise chirurgicale
- Complication : post opératoire, basé sur la classification de Clavien-Dindo / per opératoires

8.4. Confidentialité

Les documents sources correspondent à tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours d'une recherche

Les données sont colligées dans un cahier d'observation.

Les personnes ayant un accès direct prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises par les intervenants seront rendues codées.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

La première lettre du nom et du prénom du sujet seront enregistrés, accompagnés d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Une table de correspondance papier sera constituée comprenant le numéro du sujet, l'identité complète du sujet, sa date de naissance complète et sa date d'inclusion. Elle sera conservée dans le classeur investigateur jusqu'à 5 ans après la fin de l'étude

8.5. Déclaration CNIL

En application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, cette étude relève de la déclaration dans le registre des traitements de l'établissement

8.6. Audit

Dans le cadre de la présente étude, un audit pourra avoir lieu, le gestionnaire et ou les centres participants doivent pouvoir donner l'accès aux données aux auditeurs.

8.7. Archivage des données

Les données du fichier informatique pourront être conservées par le professionnel responsable de traitement/l'investigateur intervenant dans la recherche sur le réseau de partage de l'établissement que jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou en cas d'absence de publication des résultats jusqu'à signature du résumé final de la recherche.

Par ailleurs les données du fichier informatique ainsi que tous les documents de l'étude devront faire l'objet d'un archivage par le professionnel intervenant dans la recherche jusqu'à 5 ans après la fin de l'étude.

L'archivage consiste en la conservation d'une copie des données sur support informatique ainsi que tous les documents de l'étude dans une armoire fermée à clé.

9. Financement

Ressources financières

10. Publication

Le CHRU de Brest est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans accord préalable. Les termes de « CHU de Brest » doit apparaître dans l'adresse des auteurs.

Les travaux issus de ce protocole devront faire l'objet de communications et/ou publications sous la responsabilité du responsable de l'étude et/ou de l'encadrant des travaux. Les coauteurs des publications seront les investigateurs impliqués, au prorata de leur contribution à l'étude avec le biostatisticien. Une copie des publications devra être adressée à la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation.

Les règles de publications suivront les recommandations internationales (N Engl J Med, 1997 ; 336 :309-315).

L'étude sera enregistrée sur un site web en libre accès (Clinical trial) avant l'inclusion du 1^{er} patient dans cette étude.

11. Bibliographie

- [1] Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2021 Mar 1]; Available from: <https://gco.iarc.fr/>
- [2] **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. *International Journal of Gynecologic Cancer* [Internet] 2021 [cited 2021 Jan 17];31. Available from: <http://ijgc.bmj.com/content/31/1/12>
- [3] **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. *European Journal of Cancer* 2019;116:77–85.
- [4] **Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J.** A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2017;145:256–61.
- [5] **Persson J, Geppert B, Lönnerfors C, Bollino M, Måsbäck A.** Description of a reproducible anatomically based surgical algorithm for detection of pelvic sentinel lymph nodes in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2017;147:120–5.
- [6] **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). *The Lancet Oncology* 2017;18:384–92.

- [7] **Ballester M, Bendifallah S, Darai E.** Nouvelles recommandations EMSO, ESGO, ESTRO sur la prise en charge des cancers de l'endomètre. *Bulletin du Cancer* 2017;104:1032–8.
- [8] **Mutch DG.** The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. *Gynecologic Oncology* 2009;115:325–8.
- [9] **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. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2018;16:170–99.
- [10] **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. //www.em-premium.com/data/revues/24687189/v45i12/S2468718917302398/ [Internet] 2017 [cited 2020 Mar 4]; Available from: <http://www.em.premium.com/article/1180201/resultatrecherche/2>
- [11] **Owen C, Bendifallah S, Jayot A, Ilenko A, Arfi A, Boudy AS, et al.** Stratégies ganglionnaires dans les cancers de l'endomètre. *Bulletin du Cancer* [Internet] 2019 [cited 2020 Feb 24]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455119303480>

CRITRES DE NON INCLUSION	OUI	NON
Majeur protégé par la loi (tutelle, curatelle)		
Contre-indication chirurgicale à une laparoscopie ou lymphadénectomie		
Contre-indication anesthésiste à une laparoscopie		
☉ N+ ou M+ : Maladie localement avancée ou métastases intra-abdominal/lointaine au scanner préopératoire, IRM ou échographie. (stade > FIGO II)		
Allergie suspectée/avérée à l'un des composants		
Refus de participation		

Si une ou plusieurs cases « OUI » sont cochées le patient n'est pas inclus

Date : |_|_| |_|_| |_|_|

Nom de l'investigateur :
Signature

A FAXER A LA DRCI AU 02-98-2 (23183)

ANNEXE E : Lettre de non opposition

Formulaire d'information et de non-opposition.

Investigateur Principal

Dr DUPRE Pierre-François, Service de chirurgie gynécologique – CHRU de Brest – 2, avenue Foch – 29609 Brest Cedex

Téléphone : 02.98.22.34.43

Gestionnaire : Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest - 2 avenue Foch – 29609 Brest Cedex

Ce document est remis au patient

Un exemplaire est conservé dans le dossier médical

Madame, Monsieur,

Vous êtes suivie dans l'établissement et dans ce cadre de la prise en charge de votre pathologie. Nous vous proposons de participer à une étude dite de recherche sur données sur le cancer de l'endomètre.

Le CHRU de Brest est le gestionnaire de cette étude.

► **Contexte de l'étude**

Vous présentez un cancer de l'utérus et vous êtes éligibles à une prise en charge chirurgicale incluant un prélèvement ganglionnaire. Le cancer du corps de l'utérus, ou cancer de l'endomètre est le 5e cancer féminin en France avec plus de 9800 nouveaux en 2020.

Les dernières recommandations encouragent la technique du ganglion sentinelle au lieu de réaliser un curage ganglionnaire complet. Contrairement au curage ganglionnaire dont l'objectif est le retrait des tous les ganglions en rapport avec la tumeur, la technique du ganglion sentinelle implique l'identification et un prélèvement ganglionnaire ciblé. Cela permet d'identifier le premier relai ganglionnaire de la tumeur. Cette approche est moins invasive et réduit le risque de complication post opératoires.

► **Objectif et déroulement de la recherche**

Objectif :

L'objectif est d'évaluer le succès de prélèvement des ganglions sentinelles, rendu possible grâce à l'accès à un nouvel outil permettant le repérage des ganglions pour fluorescence.

Déroulement :

Dans le cadre de la pratique courante l'injection d'un traceur fluorescent est réalisée au niveau du col de l'utérus, sous anesthésie générale en début d'intervention. Grâce à une caméra infrarouge, nous

pouvons identifier et prélever le premier ganglion de la chaîne ganglionnaire pelvienne lors de la coelioscopie. En cas d'échec d'identification du ganglion sentinelle, un curage ganglionnaire pelvien +/- lombo-aortique peut être réalisé pour pallier à cet échec. Pour les personnes trop fragile, non éligible à des traitements adjuvants (radiothérapie ou chimiothérapie), en cas d'échec de détection du ganglion sentinelle, le chirurgien pourra décider de ne pas réaliser de curage si il estime que cela est en défaveur du rapport bénéfice/risque.

Une fois le prélèvement ganglionnaire réalisé, le reste de l'intervention est complétée par une hystérectomie. Tous les ganglions prélevés seront envoyés au laboratoire d'anatomopathologie pour analyse. La conduite à tenir en fonction de la nature précise de la tumeur et du statut ganglionnaires (métastatique ou non) est décidé au cours d'une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire), obligatoire en cancérologie.

Dans le cadre de l'étude, les données relatives au taux de succès d'identification et de prélèvement des ganglions sentinelle sont recueils afin d'évaluer le taux de succès. Les résultats de cette étude permettront une diffusion et une adoption plus large de la technique de prélèvement du ganglion sentinelle pelvien dans le cancer de l'endomètre.

Le recueil des données concernera 30 patientes, et la durée de participation est de 2 mois entre la première consultation et la visite post opératoire.

► **En quoi consiste la participation à cette recherche ?**

Si vous acceptez de participer, votre participation consistera formuler votre non opposition afin de permettre à l'équipe de recueillir vos données de santé.

Votre participation à cette étude ne modifiera pas votre prise en charge. Aucun bénéfice direct n'est attendu pour les participants et aucune indemnisation n'est prévue.

Cette étude concerne 30 patients dont la durée de participation se résume à 2 mois, de l'intervention à la visite post opératoire.

Nous vous demandons votre accord pour l'utilisation de vos données médicales pour les besoins de la recherche.

► **Participation volontaire**

Le fait de prendre part à cette étude est entièrement volontaire et sera notifiée dans votre dossier médical. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude

Si vous acceptez, vous êtes libre de changer d'avis à tout moment sans avoir à vous justifier et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge, vous devez informer l'investigateur.

Si vous souhaitez que vos données ne soient pas conservées, vous devez informer l'investigateur principal de la recherche par écrit et vos données seront effacées du fichier informatique sauf si leur effacement est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des

objectifs de la recherche. Dans ce cas, les données collectées antérieurement au retrait de votre consentement pourront être conservées conformément au Règlement Général de Protection des Données (art. 17.3 c et 17.3 d) de l'Union Européenne n°2016/679.

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter le Dr DUPRE Pierre-François: 02 98 22 34 43

► **Confidentialité et utilisation des données médicales**

Dans le cadre de la recherche, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif qui vous a été présenté. Ce traitement respecte les obligations légales de confidentialité ainsi que le secret médical auquel le personnel impliqué est soumis.

Vos données codées recueillies à l'occasion de la présente recherche seront conservées et archivées au maximum 5 ans après la fin de l'étude ou jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche.

Vos données d'état civil seront codées sous la forme de la première lettre de votre nom et de votre prénom et associé à un numéro propre au protocole.

Les données médicales recueillies, y compris tout questionnaire et les données relatives à vos habitudes de vie vous concernant, seront transmis au responsable de la recherche au CHRU de Brest, en France.

Elle entre dans le champ de la méthodologie de référence MR004 conformément à la délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018 de la CNIL pour lequel le Gestionnaire de l'étude a signé un engagement de conformité.

Cadre réservé au service

Date information patient :

Nom de la patiente :

Prénom de patiente :

Opposition exprimée : oui non

Nom et signature du Médecin investigateur :

Informations sur le traitement de vos données

Ce traitement mis en œuvre dans le cadre de la recherche est conforme aux dispositions réglementaires permettant à un établissement de santé de traiter des données à des fins de recherche scientifique (art. 9.2 RGPD).

Le responsable de ce traitement est le CHRU de Brest, gestionnaire de la recherche. Conformément au Règlement Européen sur la Protection des Données*, le CHRU de Brest a désigné un délégué à la protection des données que vous pouvez contacter à l'adresse mail suivante : protection.donnees@chu-brest.fr.

Dans le cadre de collaborations futures, le CHRU de Brest pourra transférer ces données codées à des équipes scientifiques institutionnelles ou industrielles en France ou dans le monde, il pourra également les mettre en ligne sur un site public dédié à cet effet afin de poursuivre les recherches sur le sujet ou à des fins de recherche scientifique conformément aux alinéas i et j de l'article 9.2 du RGPD

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification d'effacement, de limitation et d'opposition concernant les informations figurant dans ce traitement. Il vous est également permis d'introduire une réclamation auprès de la CNIL si vous estimez que vos données ne sont pas traitées conformément à la réglementation en vigueur.

Pour l'avenir, vous pouvez vous opposer à ce que vos données de santé fassent l'objet de recherches, d'analyses de l'activité des services ou d'études dans le domaine de la santé, par l'équipe de soins de votre prise en charge ou par d'autres professionnels dûment habilités sous la responsabilité d'un médecin de l'établissement.

Vous pouvez également demander l'accès à votre dossier médical en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique et du RGPD.

** Règlement relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données)*

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

CANAZZI Damien – **Ganglions sentinelle pelvien dans le cancer de l'endomètre au stade précoce : protocole chirurgical**

Etude ENDO-GREEN

Th. : Méd. : Brest 2021

RESUME :

Objectif : La recherche du ganglion sentinelle (GS) pelvien est actuellement encouragée dans la prise en charge des cancers de l'endomètre de stade précoce, en remplacement de la lymphadénectomie pelvienne (LP) considéré comme plus invasive et pourvoyeuse de morbi-mortalité. Le travail présenté a pour buts de justifier l'adoption de la stratégie de recherche du GS dans le cancer de l'endomètre ; ainsi que d'évaluer la faisabilité et la sécurité d'un protocole de recherche de GS afin de standardiser et d'améliorer les pratiques.

Méthode : Au travers de la lecture critique de deux études de faisabilité majeures, nous avons sélectionné puis mis en place un modèle basé sur l'anatomie du drainage lymphatique. Nous avons ensuite développé un protocole institutionnel de recherche de GS pelviens basé sur l'essai SHREC, dont les résultats sont actuellement les plus probants.

Résultats : Nous avons ensuite élaboré une étude prospective observationnelle. L'objectif est d'évaluer le taux de succès de prélèvement du GS, défini par le taux de détection bilatérale dans le pelvis. Sur l'hypothèse d'un taux de succès entre 70 et 90% le nombre de patientes à inclure est de 30 sur une durée de 18 mois. Cette étude s'adresse aux patientes présentant un cancer de l'endomètre au stade précoce éligible à une stadification ganglionnaire selon les recommandations européennes ESTRO-ESGO-ESP 2021.

Conclusion : La stratégie de recherche de GS dans le cancer de l'endomètre rentre désormais dans les standards de soins. La qualité du prélèvement repose essentiellement sur la technique chirurgicale. Nous avons élaboré le futur protocole de détection des GS pelviens, qui sera mené puis évalué au sein du CHRU de Brest.

MOTS CLES :

Cancer de l'endomètre - stade précoce

Ganglion sentinelle - Protocole chirurgical

Lymphadénectomie pelvienne

JURY :

Président : M. MERVIEL

Membres : M. DUPRE

Mme. MARCORELLES

M. THEREAUX

M. COLONNA

Date de soutenance : 9 avril 2021