

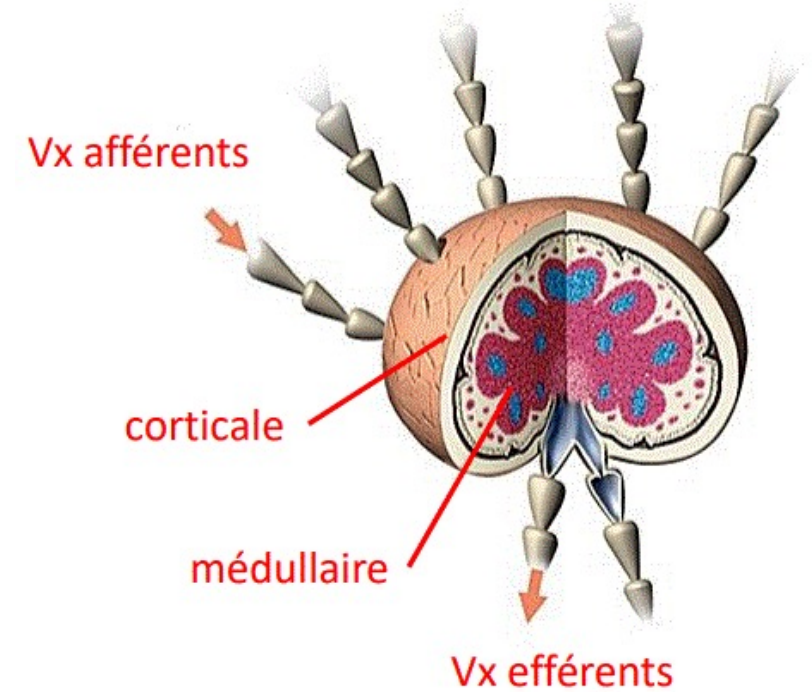
# Ganglion sentinelle en oncologie gynécologique

Réunion ARA du 10 mars 2022

Emilie PAQUET - Docteur Junior à Lyon

# Ganglion lymphatique

- ▶ Tissu lymphoïde encapsulé : corticale + médullaire
- ▶ Traversé par les vaisseaux lymphatiques
- ▶ Rôle de filtre : ralentit le flux et action des macrophages
- ▶ Aspect normal en imagerie :
  - ▶ Forme ovale
  - ▶ Taille < 1cm
  - ▶ Corticale fine
  - ▶ Hile gras



# Envahissement ganglionnaire

## Macrométastase (> 2mm) :

- ▶ Augmentation de taille
- ▶ Perte de la forme ovale → arrondie
- ▶ Perte de la différenciation cortico-médullaire
- ▶ Hypermétabolisme

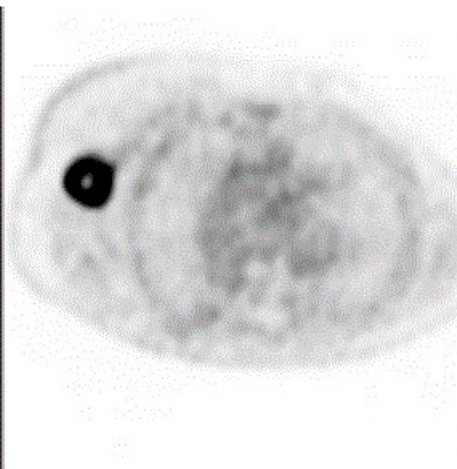
## Micrométastase :

- Pas de modification morphologique
- Pas d'hypermétabolisme

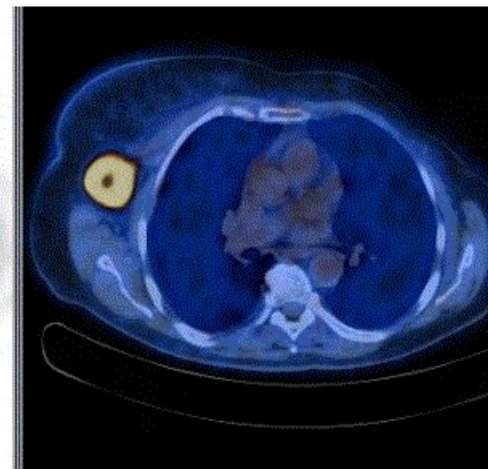
TDM



TEP FDG



TEP/TDM



Facteur pronostique important dans la prise en charge initiale de la plupart des cancers

# Curage ganglionnaire

- ▶ Technique historique pour la stadification initiale (N) et le contrôle loco-régional
- ▶ Morbidité non négligeable :
  - ▶ Lymphocèle
  - ▶ Infection
  - ▶ Douleur
- ▶ Pas de bénéfice systématiquement prouvé sur la survie globale et la survie sans progression
- ▶ N'est plus systématique, fonction du risque initial de dissémination secondaire

# Technique du ganglion sentinelle

# Principe

- ▶ Propagation *de proche en proche* des cellules tumorales au sein du système lymphatique, donc si **premier ganglion de drainage d'une tumeur solide non envahi** = reflet de l'ensemble de l'aire ganglionnaire
- ▶ Déroulement :
  - identification et exérèse sélective du GS
  - **analyse anatomopathologique détaillée +/- extemporanée** (coupes sériées, immunohistochimie) **pour exclure ou affirmer un micro-envahissement**
  - inclus dans la classification TNM
- ▶ Objectif : désescalade chirurgicale tout en optimisant la détermination du statut ganglionnaire initial

Catégorie	Critères
pNx	Évaluation ganglionnaire régionale non réalisable
pN0	Absence de métastase ganglionnaire ou seule présence de cellules isolées
pN0(i+)	Cellules tumorales isolées ( $\leq 0,2$ mm)
pN0(mol+)	RT-PCR positive sans cellule identifiée microscopiquement
pN1	
pN1mi	Micrométastase ( $\approx 200$ cellules soit $> 0,2$ mm et $\leq 2$ mm)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires dont au moins une $> 2$ mm
pN1b	Métastase $> 0,2$ mm dans les ganglions sentinelles mammaires internes
pN1c	Association de pN1a et pN1b
pN2	
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires dont au moins une $> 2$ mm
pN2b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) sans envahissement axillaire à l'examen microscopique
pN3	
pN3a	Métastases dans $\geq 10$ ganglions axillaires dont au moins une $> 2$ mm ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire (niveau III)
pN3b	Métastase mammaire interne clinique (prouvée ou non microscopiquement) avec envahissement axillaire à l'examen microscopique, pN1a ou pN2a ou pN2a avec pN1b
pN3c	Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

Utiliser le suffixe (sn) en cas de technique du ganglion sentinelle, et le suffixe (f) en cas de confirmation par cytoponction ou biopsie ganglionnaire sans résection ganglionnaire complémentaire. En cas de traitement néo-adjuvant, utiliser le préfixe (y) avant le pN.

# Technique isotopique

Traçabilité individuelle

- ▶ Injection de **colloïdes marqués au Tc-99m** :
  - ▶ **Nanocis®** (sulfure de rhénium colloïdal) ou **Nanocoll®** (nanocolloïde humaine, dérivé de l'albumine humaine)
  - ▶ Activité injectée variable en fonction de la localisation et du délai repérage-chirurgie :
    - ▶ 10 à 100 MBq/seringue dans 0,1 à 0,5 mL
    - ▶ Activité totale injectée de 20-40 MBq (localisations superficielles) jusqu'à 200 MBq (localisations profondes)
- ▶ Diffusion passive dans le système lymphatique, rétention dans le GS
- ▶ Imagerie scintigraphique à adapter selon la localisation : acquisitions dynamiques/statiques/SPECT-CT
- ▶ **Sonde de détection per-opératoire** pour guider l'exérèse sélective :
  - ▶ Fenêtre spectrale réglée sur l'énergie du Tc-99m
  - ▶ Quantification en cps/s + signal sonore
- ▶ *Contre-indications relatives : grossesse (rapport bénéfice/risque), allaitement (suspension 24h)*

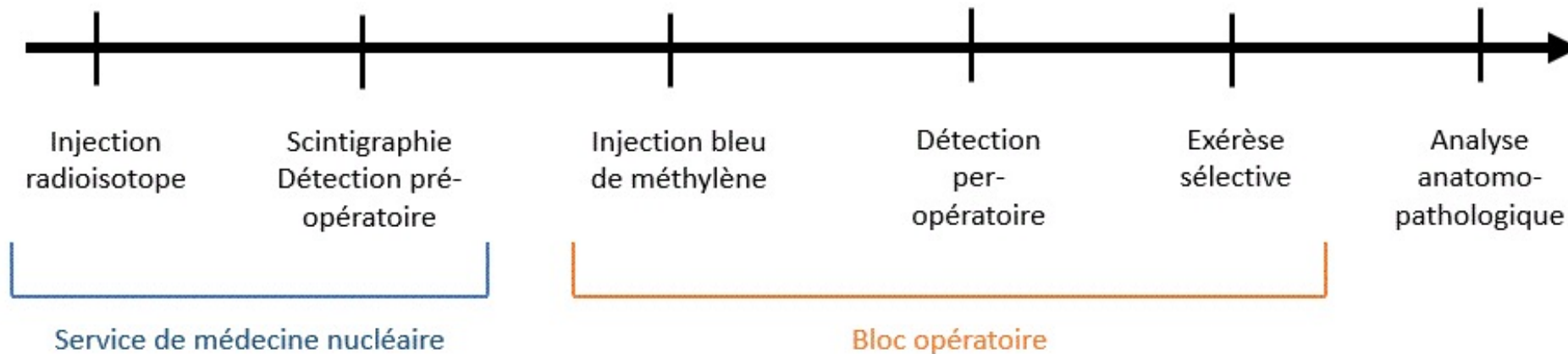
# Technique combinée

Isotopique + colorimétrique :

Injection per-opératoire de **bleu patent/de méthylène**

→ coloration des voies de drainage lymphatique et du GS

*Inconvénient : réactions allergiques+++*





# Détection

- ▶ Taux de détection selon la technique :
  - ▶ Isotopique : 71 - 98%
  - ▶ Combinée : 83 - 100%
- ▶ Faux négatifs (< 10%)
  - ▶ Envahissement métastatique diffus du GS (++) → perte de la fonction filtre
  - ▶ Skip métastases (-) : shunts circulatoires entre les vaisseaux lymphatiques collatéraux ou intra-ganglionnaires → saut de relais
  - ▶ Problème d'injection

# Alternative isotopique

## *Lymphoseek : $^{99m}\text{Tc}$ -Tilmanocept - cancers du sein*

- ▶ Spécifique des récepteurs liant le mannose CD206 (macrophages, cellules dendritiques) → peu de drainage d'aval
  - ▶ Diffusion rapide
  - ▶ Fixation stable sur 30h
  - ▶ Taux de détection 98,6%
- 
- Alternative aux colloïdes pour une injection au bloc opératoire
  - AMM selon les mêmes indications que les colloïdes pour cancers sein, mélanomes et épidermoïdes de la cavité buccale, **sans avantage clinique démontré**

# Autres techniques en cours d'évaluation

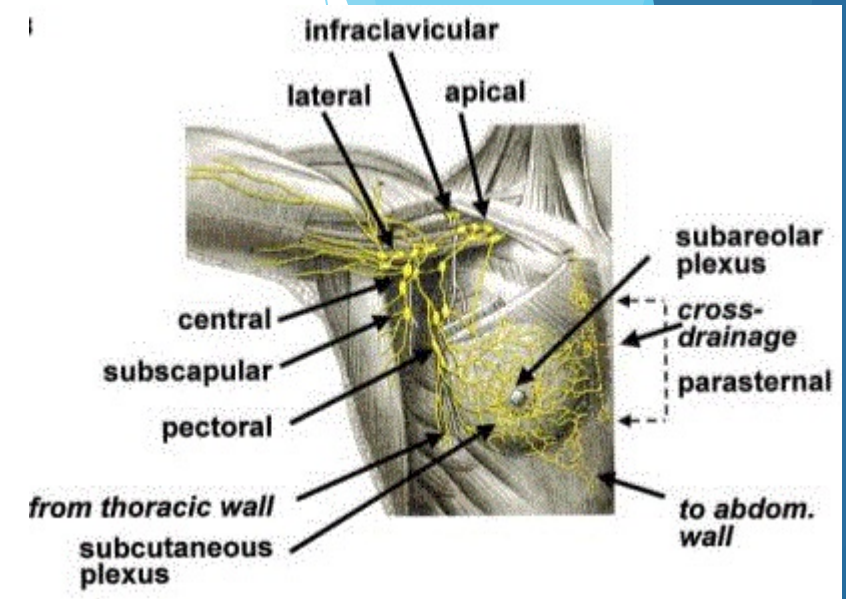
- ▶ **Fluorescente : vert d'indocyanine** - *études en cours pour les cancers pelviens (FLUOTECH) +/- en association :*
  - ▶ Injection per-opératoire, drainage lymphatique spontané rapide
  - ▶ Détection par caméra infrarouge en réponse à une stimulation lumineuse
  - ▶ Perception transcutanée de la fluorescence immédiatement après injection et vérification après exérèse de l'absence de fluorescence résiduelle
  - ▶ Inconvénients : allergie, drainage d'aval
- ▶ **Traceurs ferromagnétiques** *en cours d'évaluation pour repérage des lésions mammaires infracliniques et du GS axillaire :*
  - ▶ Non inférieurs selon méta-analyse 2016 (taux détection 94-98%)
  - ▶ Inconvénients : prix, coloration brune et effet paramagnétique au point d'injection

→ Avantages : non irradiantes, pas de passage en médecine nucléaire

# Recommandations par localisations

# Cancer du sein

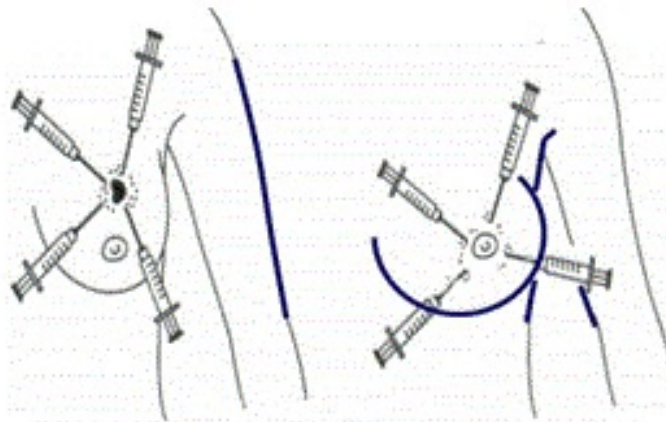
- ▶ Double réseau lymphatique :
  - ▶ Superficiel : ganglions axillaires
  - ▶ Profond (collecteurs accessoires) : sus-claviculaires, mammaires internes +/- controlatéraux
- GS devenu standard dans la prise en charge du cancer du sein localisé (cT1 ou T2, cN0) ou après ttt néoadjuvant
- 20 à 40 MBq
- 2 à 4 injections sous-cutanées/intradermiques en péri-aréolaire / péri-tumoral
- Repérage scintigraphique 15 à 30min après : statiques +/- SPECT-CT



# Cancer du sein

## Mode d'injection péri-tumorale vs péri-aréolaire:

- Performances globalement équivalentes
- PA plus pratique (petite tumeurs non palpables+++)
- PT recommandé par certaines équipes pour visualiser les relais profonds



péri-tumorale (PT)      péri-aréolaire (PA)

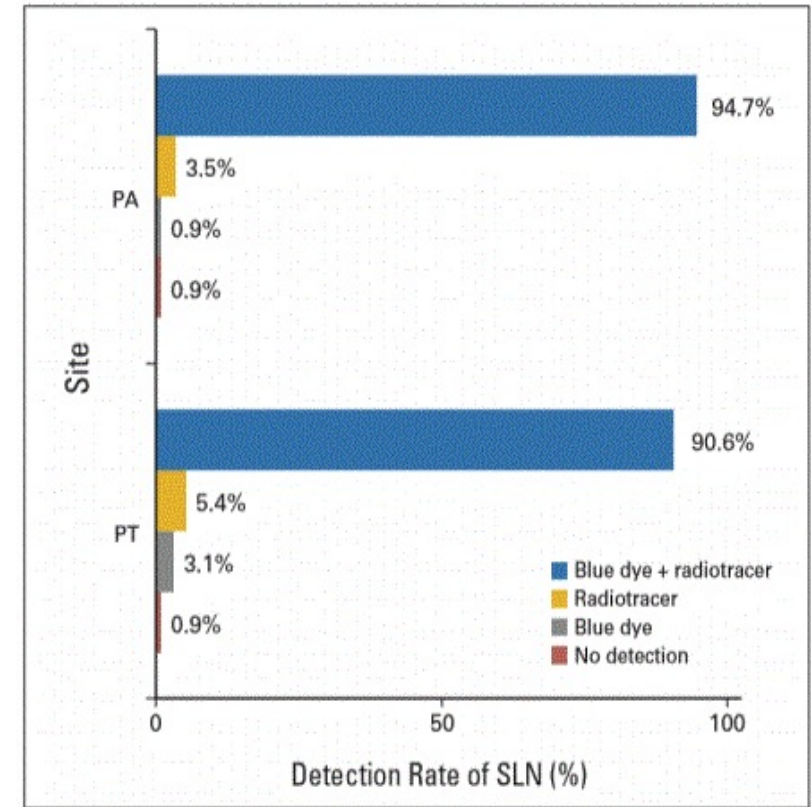


Fig 2. Sentinel lymph node (SLN) detection rates according to site of injection ( $\chi^2$  test,  $P = .28$ ). PA, periareolar; PT, peritumoral.

FRANSENODE 2007 - Rodier J Clin Oncol

### Modalités de détection du ganglion sentinelle

- La détection par radio-isotopes technétiés, associée ou pas au bleu patenté, est recommandée (Grade C).
- L'injection peut être périaréolaire ou péri-tumorale (Grade B).
- La lymphoscintigraphie planaire est la technique de scintigraphie recommandée en première intention (Avis d'experts).
- Le marquage cutané systématique n'est pas recommandé (Avis d'experts).

SPECT-CT

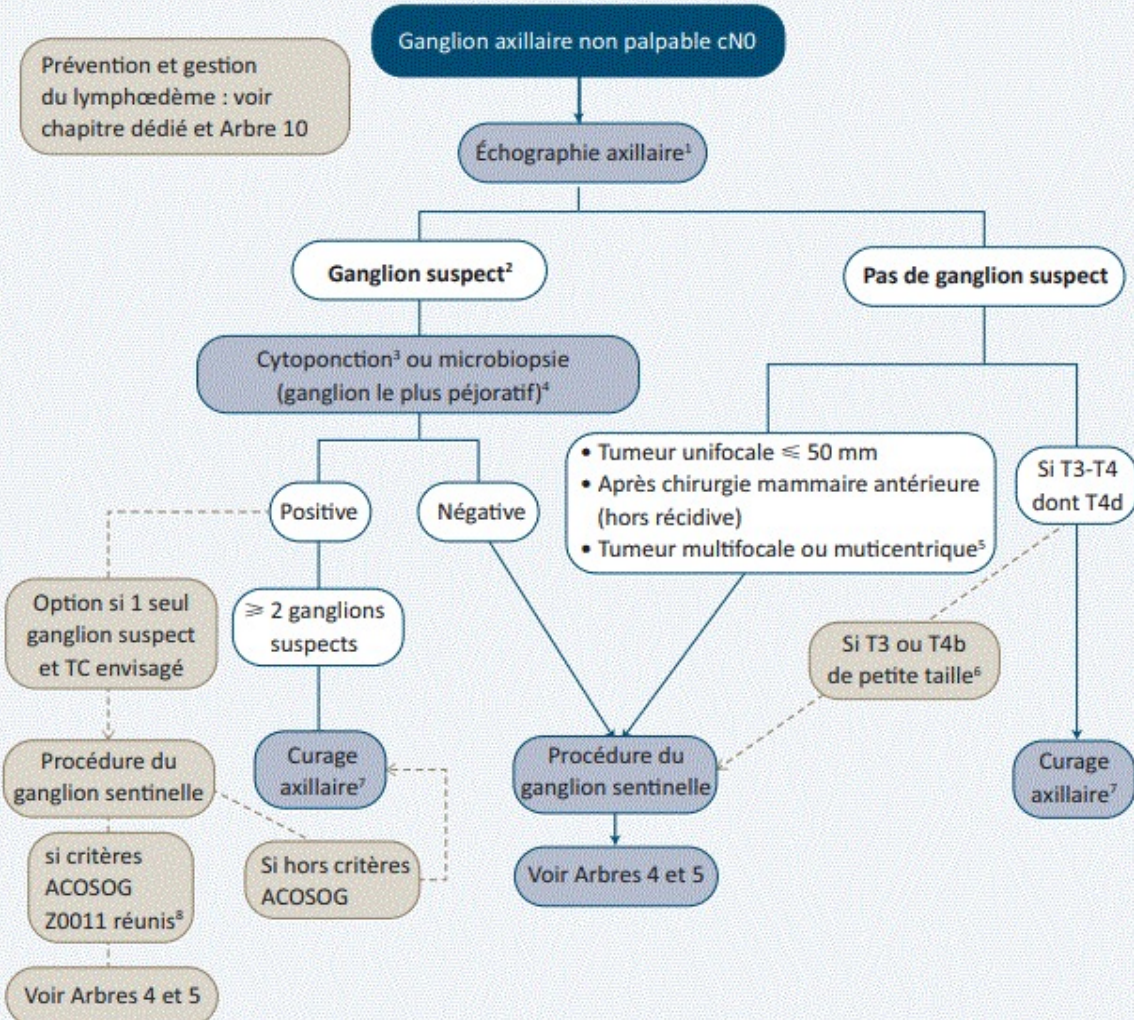
# Cancer du sein

- ▶ Si échec de la technique combinée : curage axillaire homolatéral
- ▶ Taux d'atteinte ganglionnaire d'aval en cas de GS + :
  - ▶ Macrométastases : ~40% (*Krag D, Lancet Oncol 2010*)
  - ▶ Micrométastase ou cellule isolée : ~15% (*Houvenaeghel, JCO 2006*)
- ▶ Curage axillaire remis en question en cas de GS + car pas de gain prouvé en terme de survie (*Giuliano JAMA 2011, Galimberti LANCET 2013*)
  - *abstention discutée en RCP si :*
    - ▶ 1 à 2 GS +
    - ▶ Pas de rupture capsulaire
    - ▶ Indication de traitement chirurgical conservateur + RTE adjuvante
    - ▶ Indication de traitement systémique adjuvant (HTE / chimio)
- ▶ *Diminution de l'impact du statut ganglionnaire sur la décision thérapeutique depuis la prise en compte des critères biologiques de la tumeur*

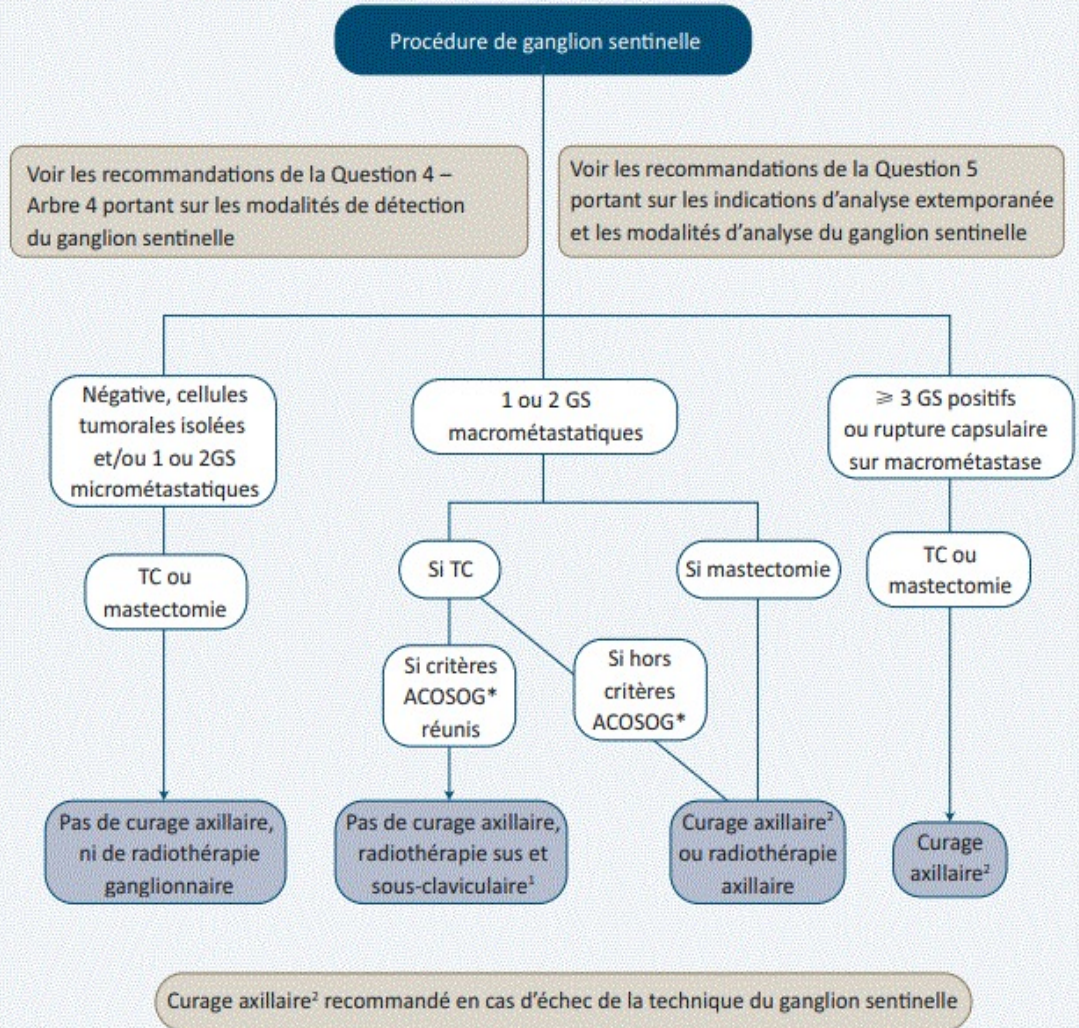
# Cancer du sein

## - Recommandations françaises

Arbre 3 : Exploration axillaire et conduites à tenir en cas de CNO (clinique et/ou radiologique)



Arbre 4 : Conduites à tenir en cas d'indication de procédure de ganglion sentinelle



GS : ganglion sentinelle ; TC : traitement conservateur

\* Autres critères ACOSOG : cT1-T2 N0, traitement adjuvant systémique, pas de rupture capsulaire.

<sup>1</sup> Concernant la radiothérapie axillaire, son indication ou sa non-indication doit être discutée en prenant en compte les facteurs de mauvais pronostic (niveau de preuve non suffisant pour une recommandation).

<sup>2</sup> La réalisation d'un curage axillaire doit respecter les repères anatomiques définissant les niveaux 1 et 2 de Berg. En cas d'atteinte ganglionnaire du niveau 3 de Berg, la pose d'un clip repère est recommandée soit en péroopératoire, soit en préopératoire par le radiologue, pour faciliter la radiothérapie. La qualité de l'information apportée par un curage est corrélée au nombre de ganglions prélevés et retrouvés. Une analgésie locorégionale péroopératoire est recommandée.



# Cancer du sein - *Recommandations internationales*

Type of tumour	Method
Most early breast cancers	BCS is the preferred local treatment option
Early, clinically node-negative breast cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SLNB is the standard of care for axillary staging</li> <li>• If positive SLNB, further axillary surgery is not required for low axillary disease burden, axillary RT is an alternative</li> </ul>
DCIS	BCS (with a 2 mm margin) followed by WBRT or total mastectomy are acceptable treatment options
Occult breast cancer	ALND and WBRT are the preferred locoregional management

© 2019 ESMO. All rights reserved. [esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Early-Breast-Cancer](http://esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Early-Breast-Cancer)

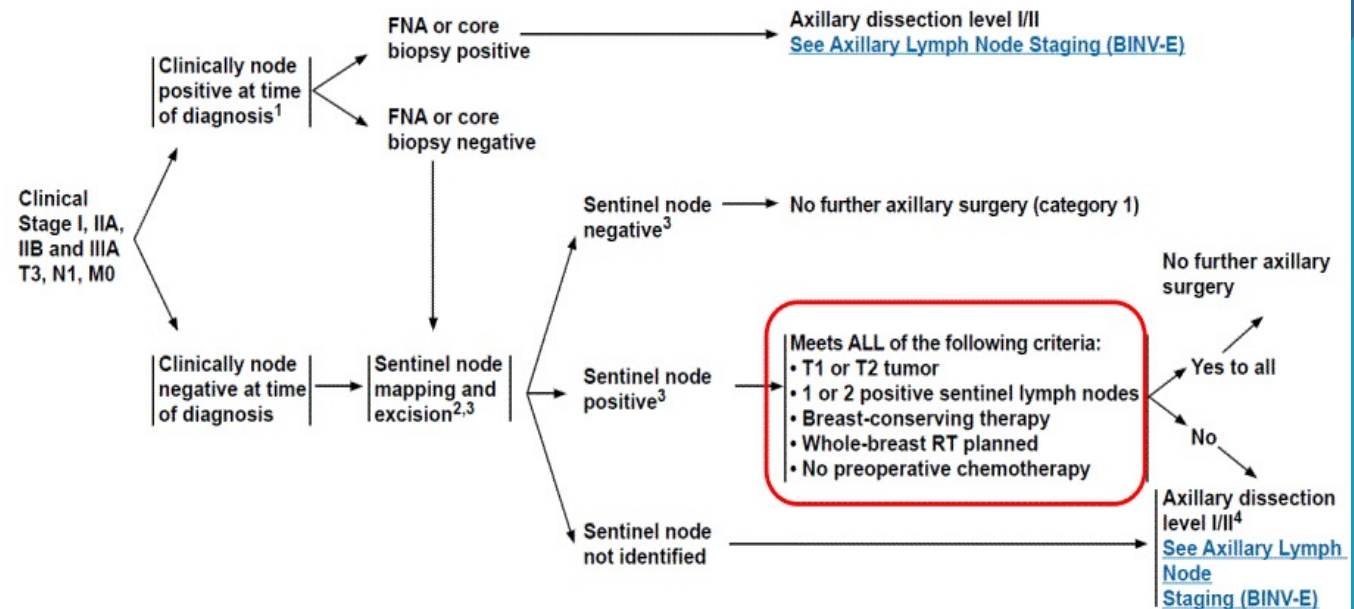


National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 2.2016 Invasive Breast Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Breast Cancer Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

### SURGICAL AXILLARY STAGING - STAGE I, IIA, IIB and IIIA T3, N1, M0



# Cancer de la vulve

- ▶ 90% épidermoïde, HPV induit
- ▶ ~ 1% des cancers féminins (patientes âgées)
- ▶ Statut ganglionnaire = facteur pronostic essentiel, peu de métastases à distance
  
- ▶ Drainage lymphatique :
  - ▶ inguinal superficiel puis fémoro-inguinal profond
  - ▶ +/- iliaque si tumeur proche du clitoris
  - ▶ **unilatéral ou bilatéral** selon la localisation de la tumeur primitive par rapport à la ligne médiane
  
- ▶ Indication du GS : FIGO I et II (T1 et T2), **taille < 4 cm**, unifocal, cN0

# Cancer de la vulve

- ▶ Mêmes performances en per- ou post-opératoire
- ▶ 2 à 4 injections intradermiques péri-tumorales/péri-cicatricielles, lentes et de petit volume (0,1 ml) pour limiter le caractère douloureux
- ▶ ~40 MBq au total
- ▶ +/- MEOPA à visée analgésique (CI : emphysème, HTIC, drépanocytose,..) +/- ou gel anesthésiant type EMLA
  
- ▶ Acquisition statique à 30 minutes centrée sur le pelvis
- ▶ SPECT-CT ou repérage à la peau
- ▶ Injection bleu patenté per-opératoire

## SENTINEL LYMPH NODE PROCEDURE

B

The sentinel lymph node procedure is recommended in patients with unifocal cancers of < 4 cm, without suspicious groin nodes.

B

Use of radioactive tracer is mandatory; use of blue dye is optional.

C

Lymphoscintigram is advised to enable the preoperative identification, location, and number of sentinel lymph nodes.

C

Intraoperative evaluation and/or frozen sectioning of the sentinel lymph node can be performed in an attempt to prevent a second surgical procedure. Caution is warranted because of an increased risk of missing micrometastases on final pathology due to the loss of tissue arising from processing for frozen section assessment.

✓

When a sentinel lymph node is not found (method failure), inguofemoral lymphadenectomy should be performed.

C

Where metastatic disease is identified in the sentinel lymph node (any size): inguofemoral lymphadenectomy in the groin with the metastatic sentinel lymph node.

✓

For tumours involving the midline: bilateral sentinel lymph node detection is mandatory. Where only unilateral sentinel lymph node detection is achieved, an inguofemoral lymphadenectomy in the contralateral groin should be performed.

C

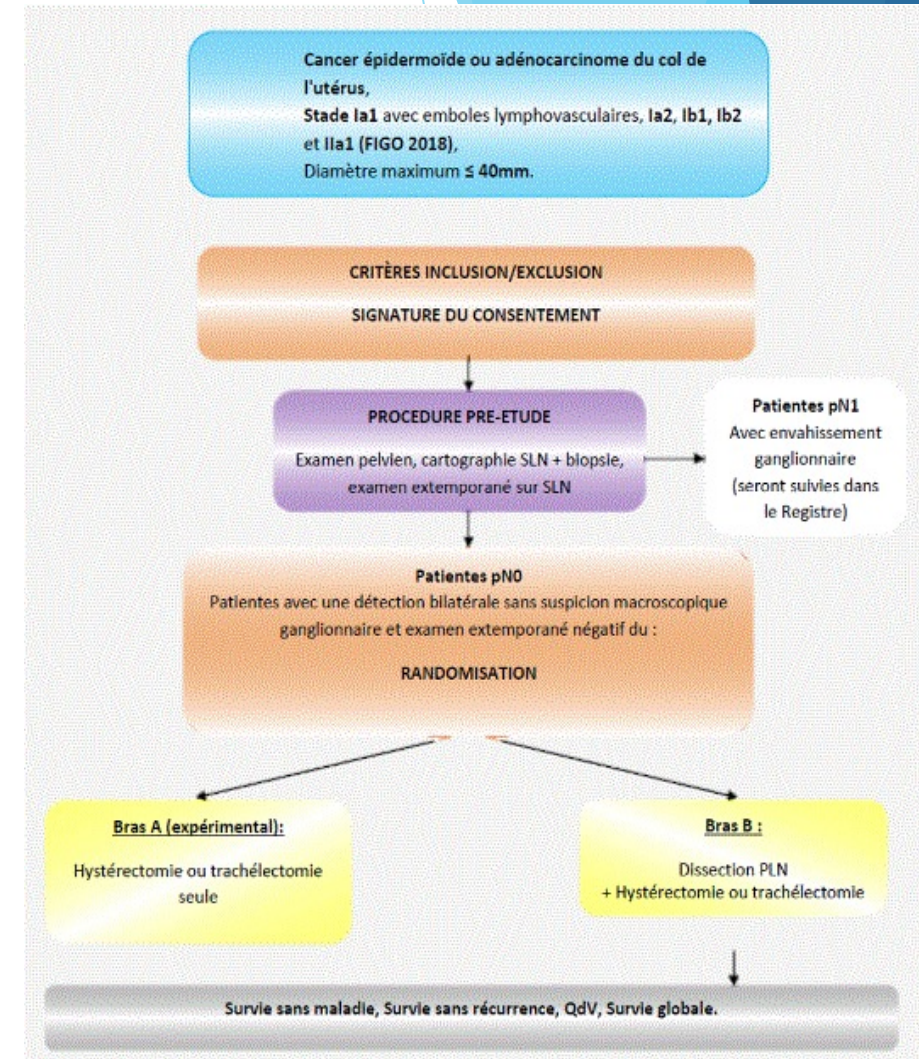
Pathological evaluation of sentinel lymph nodes should include serial sectioning at levels of at least every 200 µm. If the H&E sections are negative, immunohistochemistry should be performed.

# Cancer de la vulve

- ▶ Taux de détection : 94% par méthode isotopique seule vs 97,7% combinée
- ▶ Si échec de détection du GS : curage inguino-fémoral homolatéral
- ▶ Si GS négatif (pN0(sn)) : pas de curage
  - diminution significative de la morbidité à court et long terme (infections locales, lymphœdème)
  - pas de conséquence négative sur le taux de récurrence inguinale (faible ~ 2,3%) ou sur la survie (97% à 3 ans)
- ▶ Si GS positif : curage inguino-fémoral **ou radiothérapie adjuvante** selon le nombre de GS (2 ou plus) et la présence ou non d'une rupture capsulaire (*GROINSS-V study – étude prospective multicentrique européenne*)

# Cancer du col utérin

- ▶ Drainage lymphatique : obturateur et iliaque externe bilatéral +/- lombo-aortique, pré-sacré
- ▶ Hystérectomie élargie pour les stades précoces
- ▶ Méthode de stadification ganglionnaire de référence : curage pelvien +/- lombo-aortique
- ▶ Objectif du GS : prélèvement ganglionnaire ciblé
- ▶ Etude randomisée internationale en cours (*SENTICOL III*) pour la validation de la technique isotopique dans les stades précoces
- ▶ Indications : FIGO I - IIa (sans extension paramétriale), < 4cm, cN0



*SENTICOL - phase III*

# Cancer du col utérin

## Méthode isotopique +/- colorimétrique

- ▶ 2 à 4 injections profondes (sous-muqueuses) dans le col, sous spéculum, longues aiguilles *type IM voire intra-rachidienne*
- ▶ 80 à 200 MBq au total
- ▶ Acquisition statique tardive (**2h post-injection**) centrée sur abdomen et pelvis + SPECT-CT pour localisation précise pré-opératoire
  
- ▶ Exérèse par laparoscopie/laparotomie
  
- ▶ Si détection négative unilatérale : curage homolatéral

# Cancer du col utérin

- ▶ Taux de détection isotopique : 97,6%
- ▶ Performances améliorées en combinant techniques isotopique et colorimétrique = meilleure stratégie en terme de coût/efficacité
- ▶ 17% de localisations aberrantes (en dehors du territoire ilio-obturateur) : +++rétro-péritonéal
- ▶ **Emergence de la technique par fluorescence** qui semble supérieure en terme de taux de détection, notamment en cas de tumeur > 2 cm (*Méta-analyse Ulain et al 2018*)

# Cancer du vagin

- ▶ Rare
- ▶ Peu de données concernant les performances précises et la faisabilité du GS dans cette indication, peu standardisé
- ▶ Traitement : chirurgie +/- RTE
  
- ▶ Cohorte de 14 patients, stade précoce, technique isotopique : taux de détection 79%
  
- ▶ Plusieurs case report au **vert d'indocyanine** qui semble être la technique préférée à l'isotopique



# Cancer de l'endomètre

- ▶ Cancer gynécologique pelvien le plus fréquent en France
- ▶ Facteurs pronostiques prédictifs d'une atteinte ganglionnaire : grade histologique et invasion du myomètre
- ▶ Recommandations européennes de 2020-2021 : 4 groupes pronostiques et validation de la technique du GS pour la stadification ganglionnaire initiale des tumeurs localisées avec diminution de la morbidité
- ▶ Objectif du GS : limiter l'étendue du curage pour stadification N initiale
  - ▶ Risques faibles ou intermédiaires : pas de curage systématique, GS possible (positif dans 6% des cas), abstention si pas d'invasion du myomètre
  - ▶ Risques intermédiaires hauts ou élevés : GS ou curage d'emblée pelvien + lombo-aortique (pas de différence significative de la survie ou du taux de récurrence)
  - ▶ *Exérèse systématique des adénomégalies suspectes en per-opératoire*
- ▶ Technique recommandée : **fluorescence/vert d'indocyanine, injection dans l'endocol**  
Essais randomisés ayant montré sa supériorité vs *bleu patenté* : taux de détection 78% vs 31% (FILM 2018) / 91% vs 64% (Rozenholc et al. 2019)

# Cancer de l'ovaire

- ▶ Peu d'expérience, pas dans les recommandations actuelles
- ▶ **Fluorescence** > isotopique + colorimétrique
- ▶ Lieu d'injection débattu :
  - ▶ proche du hile ovarien
  - ▶ dans les ligaments ovariens
  - ▶ dans le cortex : ↓baisse du taux de détection, ↑risque de dissémination tumorale per-opératoire
- ▶ Causes d'échecs : torsion ovarienne, métastases ovariennes gênant le drainage lymphatique

# Conclusion

- ▶ Technique du GS isotopique devenue une référence dans la prise en charge des **cancers du sein et cancers de la vulve**
- ▶ En cours de validation dans le cancer du col utérin
- ▶ Optimisation de la stadification ganglionnaire initiale en détectant un micro-envahissement (*non accessible en imagerie*)
- ▶ Désescalade chirurgicale en limitant la réalisation de curages évitables et leurs complications potentielles
- ▶ Concurrence de la technique fluorescente (endomètre, ovaire)

Merci pour votre attention