

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2010

N° 119

THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de Médecine Nucléaire)

par

Amandine Pallardy

Née le 16 juillet 1982, à Angers

Présentée et soutenue publiquement le 10 novembre 2010

**INTERET ET FAISABILITE DE LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE
DANS LE CANCER DE LA PROSTATE :
EXPERIENCE LOCALE EN CŒLIOSCOPIE SUR 20 PREMIERS PATIENTS.**

Président : Madame le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Caroline ROUSSEAU

SOMMAIRE

Liste des figures.....	I
Liste des tableaux.....	VII
Abréviations.....	IX
Introduction.....	1
<u>I – Le cancer de la prostate : rappels</u>	3
I-1/ Formes histologiques du cancer de la prostate.....	3
I-2/ Classifications anatomo-cliniques	3
1-2-1/ Classification TNM de l'UICC.....	4
1-2-2/ Le score anatomo-pathologique de Gleason	5
I-3/ Facteurs pronostiques et classification du risque.....	5
1-3-1/ Principaux facteurs pronostiques.....	5
1-3-2/ Classification du risque de D'Amico.....	6
1-3-3/ Outils de prédiction de l'envahissement ganglionnaire : intérêts et limites des nomogrammes.....	7
I-4/ Traitement du cancer de la prostate : généralités.....	9
1-4-1/ Moyens thérapeutiques.....	9
1-4-1/ Schémas thérapeutiques proposés	14
I-5/ Place de l'imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire du cancer de la prostate.....	16
1-5-1/ Bilan d'imagerie standard	16
1-5-1/ Autres techniques	17
<u>II- Le curage ganglionnaire</u>.....	20
II-1/ Anatomophysiologie du système lymphatique et implications dans la dissémination métastatique.....	20
II-1-1/ Généralités sur le système lymphatique.....	20
II-1-2/ L'extension métastatique lymphatique : « zones de faiblesse » des capillaires lymphatiques.....	20
II-1-3/ Les ganglions : un rôle de filtre	21
II-2/ Anatomie du système lymphatique de la prostate.....	23
II-2-1/ A l'étage prostatique.....	23
II-2-2/ A l'étage abdomino-pelvien.....	23
II-3/ Curage ganglionnaire du cancer de la prostate.....	27
II-3-1/ Historique.....	27
II-3-2/ Etendue du curage.....	27
II-3-3/ Indications du curage ganglionnaire dans les cancers localisés.....	30
II-3-4/ Voie d'abord : voie ouverte ou cœlioscopique.....	30
II-3-5/ Intérêt du curage ganglionnaire.....	31
II-3-6/ Curages limités ou standards : controverses.....	32
II-3-7/ Complications post-opératoires des curages	33
<u>III - Le concept du ganglion sentinelle : généralités</u>	35

III-1/ Historique	35
III-2/ Définitions et principes	36
III-2-1/ Définitions et intérêt de la technique.....	36
III-2-2/ Principes de détection du ganglion sentinelle.....	38
III-3/ Détection pré et per-opérateur : aspects techniques	44
III-3-1/ Détection pré-opérateur	44
III-3-2/ Détection per-opérateur	46
III-4/ Particularités anatomo-pathologiques du ganglion sentinelle	49
III-4-1/ Généralités.....	49
III-4-2/ Etude histologique conventionnelle.....	49
III-4-3/ Etude anatomo-histologique spécifique au ganglion sentinelle.....	50
III-5/ Notions de radioprotection et dosimétrie	52
III-5-1/ Notions de radioprotection au bloc opératoire et en anatomo-pathologie.....	53
III-5-2/ Etudes dosimétriques	54
III-5-3/ Gestion des déchets radio-actifs	58

IV- Aspects techniques de la détection du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate.....

60

IV- 1/ Indications et contre-indications de la technique	62
IV-1-1/ Indications	62
IV-1-2/ Contre-indications.....	62
IV-2/ Traceurs colorimétriques et isotopiques	63
IV-2-1/ Traceurs colorimétriques.....	63
IV-2-2/ Traceurs isotopiques.....	64
IV -3/ Injection	65
IV-3-1/ Sites et nombre d'injections.....	65
IV-3-2/ Volume et concentration de radio-traceur.....	66
IV-3-3/ Autres précautions.....	67
IV- 4/ Détection pré-opérateur du ganglion sentinelle	67
IV-4-1/ Chronologie d'acquisition : acquisitions précoces et tardives.....	67
IV-4-2/ Limites et avantages des différentes modalités d'acquisition.....	69
IV-4-3/ Délai injection – intervention chirurgicale	70
IV-5/ Détection per-opérateur du ganglion sentinelle	71
IV-5-1/ Procédure opératoire : chronologie.....	71
IV-5-2/ Exploration du champ opératoire par sonde gamma : principes.....	71
IV-5-3/ Seuils de significativité d'activité du ganglion sentinelle: différents protocoles...	72
IV-5-4/ Types de chirurgie.....	72
IV-6 / Notion de courbe d'apprentissage	72
IV-7/ Radioprotection et dosimétrie	74
IV-7-1/ Dosimétrie patients.....	74
IV-7-2/ Radioprotection soignants	74
IV-7-3/ Gestion des spécimens chirurgicaux et des déchets radio-actifs.....	75
IV-8/ Spécificités de la méthodologie anatomo-histologique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate	75
IV-8-1/ Etude histologique des ganglions sentinelles.....	75
IV-8-2/ Etude histologique des ganglions non sentinelles.....	76

V- Expérience locale : Evaluation de la technique du ganglion sentinelle prostatique par cœlioscopie.....

77

V-1 / Sélection des patients	77
---	-----------

V-1-1/ Recrutement des patients	78
V-1-2/ Nombre de patients.....	78
V-1-3/ Critères d'inclusion.....	78
V-1-4/ Critères d'exclusion.....	78
V-2/ Protocole local.....	79
V-2-1/ Injection et repérage pré-opératoire du ganglion sentinelle.....	79
V-2-2/ Prise en charge chirurgicale et méthodologie de détection per- opératoire du ganglion sentinelle.....	81
V-2-3/ Le curage ganglionnaire étendu.....	84
V-2-4/ Etude anatomo-pathologique des ganglions sentinelles et non sentinelles.....	84
V-2-5/ Mesures de radio-protection.....	86
V-3/ Elaboration et optimisation du protocole.....	87
V-4/ Traitement des données et analyse statistique	88
V-5/ Résultats.....	90
V-5-1/ Population.....	90
V-5-2/ Recueil des bruits de fond moyens et contrôle de qualité de l'injection.....	92
V-5-3/ Identification pré-opératoire des ganglions sentinelles.....	93
V-5-4/ Détection per-opératoire des ganglions sentinelles.....	96
V-5-5/ Résultats anatomo-pathologiques et taux de faux-négatifs.....	98
V-5-6/ Complications de la procédure.....	102
V-5-7/ Courbe d'apprentissage.....	103
V-5-8/ Radio-protection.....	104
 <u>VI- Discussion : méthodologie, faisabilité, performances et limitations de la technique.....</u>	 105
VI- 1/ Validation de la technique : performances diagnostiques.....	105
VI-1-1 / Méthodologies utilisées : intérêt d'un curage ganglionnaire étendu additionnel..	105
VI-1-2/ Performances diagnostiques	108
VI-2/ Distribution des ganglions sentinelles.....	112
VI-2-1/ Considérations anatomiques	112
VI-2-2/ Considérations physiologiques : échelons des ganglions.....	114
VI-2-3/ Distribution anatomique des ganglions sentinelles pré et per-opératoires.....	114
VI-2-4/ Nombre de ganglions sentinelles	116
VI-2-5/ Distribution des ganglions sentinelles envahis et implications potentielles	118
VI-3/ Concept du ganglion sentinelle et rôle potentiellement thérapeutique du curage	120
VI-4/ Complications.....	120
VI-5/ Notions de radio-protection.....	123
VI-6/ Perspectives	125
VI-6-1/ Place de la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge du patient...	125
VI-6-2/ Modifications possibles de la prise en charge thérapeutique	128
 <u>VII- Conclusion.....</u>	 130
 Bibliographie	 132
Annexes.....	143

Liste des figures :

Figure 1: Structure d'un vaisseau lymphatique.....	21
Figure 2: Structure et circulation lymphatique au sein d'un ganglion.....	22
Figure 3: Principaux lympho-noeuds pelviens afférents de la prostate en coupe sagittale...	24
Figures 4a et 4b: Principaux ganglions lymphatiques du pelvis.....	25
Figure 5: Etendue des curages ganglionnaires du cancer de prostate.....	29
Figure 6 : Zone de dissection du curage ganglionnaire étendu selon l'équipe de Thuraiaraja et al.....	29
Figure 7: Le principe du ganglion sentinelle.....	36
Figure 8: Drainage en parallèle du site tumoral avec plusieurs ganglions sentinelles.....	37
Figure 9 : Le ou les ganglions de drainage de la tumeur ne sont pas nécessairement les plus proches de la tumeur.....	37
Figure 10 : Schéma d'un ganglion sentinelle en coupe transversale, représentant en rouge la répartition des nano-colloïdes (a). Auto-radiographie (b).....	41
Figure 11: Shunt intra-nodal via le cortex et la médullaire.	43
Figure 12: Invasion métastatique massive du premier ganglion de drainage, avec déviation du flux vers un autre ganglion faussement sentinelle.....	44
Figure 13: Notion de cône de sensibilité des sondes de détection, incidence sur la radio-détection.....	48
Figure 14: Coupes macroscopiquement sériées.....	50
Figure 15: Coupes microscopiques sériées avec coloration HES et HIC.....	51
Figure 16: Scintigraphie planaire pelvienne réalisée 2 heures après l'injection intraprostatique de nanocolloïdes technétiés.....	69
Figures 17a et 17b: Guide et seringue pour injection, mise en place du guide sur la sonde endorectale.	80
Figure 18: A gauche, module électronique qui regroupe l'alimentation, les circuits de traitement et d'analyse des signaux, avec afficheur digital du taux de comptage. A droite, différentes sondes gamma adaptables.....	82
Figure 19: Sonde utilisée en cœlioscopie (Clerad® - Gamma sup).....	82
Figure 20: Comptage <i>ex-vivo</i> sur table de l'activité contenue dans chaque ganglion sentinelle, étiquetage et conditionnement des ganglions sentinelles.	84

Figure 21: Coupes fusionnées en TEMP/TDM mettant en évidence l'hyperfixation des ganglions sentinelles.....	94
Figure 22: Localisation, en pourcentage, des ganglions sentinelles détectés en tomoscintigraphie.....	95
Figure 23: Vue cœlioscopique en cours d'intervention: après exérèses des ganglions sentinelles, contrôle avec la sonde de l'activité résiduelle contenue dans les différentes régions ganglionnaires.....	96
Figure 24: Localisation, en pourcentage, des ganglions sentinelles détectés par la sonde per-opératoire.....	97
Figure 25: Coupes anatomo-pathologiques microscopiques sériées d'un ganglion sentinelle.....	100
Figure 26: Localisation, en pourcentage, des ganglions sentinelles métastatiques.....	101
Figure 27: Localisation en coupe axiale TDM (a) et en reconstruction 3D (b) du groupe ganglionnaire iliaque commun.....	113
Figure 28: Localisation TDM en coupe axiale (a) et en reconstruction 3D (b) du groupe ganglionnaire iliaque externe.....	113
Figure 29: Répartition par région anatomique des ganglions sentinelles de prostate identifiés par TEMP/TDM et confirmés en per-opératoire.....	116
Figure 30: Place possible de la technique du ganglion sentinelle de prostate dans la prise en charge du patient, basée sur la classification du risque de D'Amico.....	127

Liste des tableaux :

Tableau 1: Classification TNM du cancer de la prostate.....	4
Tableau 2: Classification du risque de D'Amico.....	7
Tableau 3: Tables de Partin.....	8
Tableau 4: Principales limites des différents types de curages ganglionnaires du cancer de prostate.....	28
Tableau 5: Principaux radio-traceurs commercialisés.....	42
Tableau 6 : Doses efficaces (mSv) des principaux examens de radio-diagnostic et de médecine nucléaire.....	55
Tableau 7: Doses efficaces reçues par le personnel soignant par opération de ganglion sentinelle du cancer du sein, comparé à la dosimétrie CIPR limite recommandée pour les travailleurs pour 100 opérations.....	57
Tableau 8: Méthodologies du ganglion sentinelle de la prostate utilisées par différentes études de la littérature.....	61
Tableau 9: Caractéristiques des 20 patients de l'étude.....	91
Tableau 10: Activités moyennes injectées et comptages moyens <i>in vivo</i> per-opérateur et <i>ex vivo</i> sur table au bloc opératoire par la sonde gamma.....	92
Tableau 11: Nombre et localisation des ganglions sentinelles détectés en tomoscintigraphie.....	95
Tableau 12: Nombre et localisation des ganglions sentinelles détectés par la sonde per-opératoire.....	97
Tableau 13: Caractéristiques cliniques des patients avec envahissement ganglionnaire (ganglions sentinelles et non sentinelles) selon leur type d'envahissement.....	99
Tableau 14 : Description de la localisation et du type d'envahissement ganglionnaire chez les 7 patients avec envahissement ganglionnaire (y compris micro-métastases et cellules isolées).....	99
Tableau 15: Nombre « anatomo-pathologique » de ganglions sentinelle et répartition topographique des groupes ganglionnaires métastatiques.....	101
Tableau 16 : Doses effectives moyennes aux extrémités reçues par le manipulateur lors d'une injection de 200 MBq de Nanocis [®] - ^{99m} Tc lors de la procédure du ganglion sentinelle.....	104
Tableau 17: Résultats de différentes études caractérisées par leurs différences méthodologiques.....	107
Tableau 18 : Distribution (%) des ganglions sentinelles métastatiques par région ganglionnaire.....	119

Abréviations :

ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
CIPR	Commission Internationale de Protection Radiologique
cps	Coups par seconde
D	Droit
FN	Faux négatifs
FO	Fosse obturatrice
FP	Faux positifs
G	Gauche
GNS	Ganglion non sentinelle
GS	Ganglion sentinelle
HES	Hématoxyline-Eosine
HIC	Immuno-histochimie
IC	Iliaque commun
IE	Iliaque externe
II	Iliaque interne
IRM	Imagerie par résonance magnétique
keV	kilo-électron-Volt
MBq	Méga-bécquerel
n.	Nombre
Pt	Patient
Pts	Patients
PSA	Prostatic-Spécific Antigen
TEMP/TDM	Tomographie par émission de positons couplée à un scanner
TDM	Tomodensitométrie
SOR	Standard, Options, Recommandations
Sv	Sievert
VP	Vrais positifs
VN	Vrais négatifs
VPP	Valeur prédictive positive
VPN	Valeur prédictive négative

Introduction:

Avec plus de 62 200 nouveaux cas diagnostiqués en France, en 2005 [Peyromaure, 2010], le cancer de la prostate est, chez l'homme, le cancer le plus fréquent [Peyromaure, 2010]. Le nombre de nouveaux cas annuel est estimé à 36,5 pour 100 000 hommes. Ainsi, un homme sur 9 présentera une forme clinique de cette maladie au cours de sa vie. En réalité, ce cancer apparaît rarement avant 40-50 ans et la plupart des cas sont constatés entre 60 et 90 ans. L'âge moyen de détection de la tumeur est de 73 ans. En France la mortalité était estimée à environ 9000 cas en 2008 [Peyromaure, 2010], ce qui représente 11% des décès par cancer, soit la deuxième cause de mortalité par cancer, après le cancer broncho-pulmonaire [Fournier, 2004a], [Peyromaure, 2010].

De par sa fréquence et sa mortalité, le cancer de la prostate pose un réel problème de santé publique. Le vieillissement de la population et la diffusion du dépistage par le dosage du PSA risque d'accroître ce problème. L'AFU (Association Française d'Urologie) préconise un dosage du PSA total et un toucher rectal annuel pour les hommes de 50 à 75 ans [Villers, 2004]. L'intérêt d'organiser des campagnes de dépistage à grande échelle soulève des controverses. L'étude européenne « ERSPC » vient de publier une diminution de 20% de la mortalité par cancer de la prostate dans le bras bénéficiant d'un dépistage régulier [Schröder, 2009]. Cependant, un autre essai américain ne met pas en évidence de différence significative entre les deux bras [Andriole, 2009].

Le pronostic du cancer de la prostate est directement lié au volume tumoral et au statut histologique ganglionnaire [Cussenot, 1994] qui est l'un des facteurs pronostiques les plus importants, et qui module le traitement [Routh, 2005]. Une association forte entre le nombre de métastases ganglionnaires et le risque de décès et de progression a été mis en évidence [Cheng, 2001]. Ainsi, la fiabilité de la stadification ganglionnaire est importante pour le pronostic et le traitement des patients [Cheng, 2001], [Bader, 2003].

Actuellement il n'existe pas de consensus sur l'étendue de la lymphadénectomie à réaliser et le nombre de ganglions à prélever pour obtenir une stadification adéquate. En raison d'une morbidité des curages extensifs, les cliniciens ont limité la zone de dissection à la fosse obturatrice et à la région iliaque externe avec comme conséquence une perte de sensibilité de la détection [Heidenreich, 2002].

Des tentatives d'évaluation du statut ganglionnaire par plusieurs méthodes d'imagerie morphologiques ont été proposées : TDM, IRM, avec des performances limitées [Hövels, 2008]. Des techniques fonctionnelles ont récemment vu le jour comme l'IRM haute résolution avec des nanoparticules para-magnétiques qui semble une technique prometteuse [Hricak, 2007] ainsi que la TEP à la Choline [Apolo, 2008], mais des études complémentaires sont encore nécessaires pour

établir la pertinence de l'insertion de ces examens pour la stadification ganglionnaire prostatique.

Le concept de ganglion sentinelle a été introduit pour la première fois en 1977 par Cabanas [Cabanas, 1977] dans la prise en charge du cancer du pénis. Il avait émis comme hypothèse que les ganglions lymphatiques jouaient un rôle de barrière vis à vis de la migration des cellules tumorales et que la dissémination métastatique se faisait d'une manière ordonnée et progressive à travers le réseau lymphatique. Le ganglion sentinelle (GS) se définit comme le premier relais ganglionnaire de l'aire (ou des aires) de drainage de la tumeur. Si son examen anatomo-pathologique est négatif, le reste de l'aire de drainage sera également négatif. De ce concept, vient l'idée d'une lymphadénectomie sélective après repérage du ganglion sentinelle, soit par une technique colorimétrique, soit par lymphographie isotopique. Ce concept a été initialement appliqué au mélanome par Morton et al., d'abord par la méthode colorimétrique, puis Alex et Krag et al. [Alex, 1993], [Krag, 1993] ont introduit l'utilisation de la lymphographie isotopique associée à une détection per-opératoire. Depuis le début des années 90, cette technique a été largement développée pour le cancer du sein avec un impact majeur sur la prise en charge des tumeurs du sein de moins de 2 cm [ANAES-cancer du sein, 2002], [Lyman, 2005].

Plus récemment, Bilchik et al. [Bilchik, 1998] ont rapporté que la technique du ganglion sentinelle pourrait être une méthode de stadification ganglionnaire appropriée à toutes les tumeurs solides. Depuis, des études en urologie ont été menées dans le cancer de la prostate, par voie ouverte et par voie coelioscopique, avec des résultats favorables [Wawroschek, 2001], [Takashima, 2004], [Jeschke 2005], [Brenot-Rossi 2005], [Holl, 2009], [Vermeeren, 2009b], [Vermeeren, 2010], [Schilling, 2010].

A Nantes, la technique a été mise en place en mai 2008 dans le cadre d'un protocole piloté par la cellule de promotion de la recherche clinique du CHU pour les patients porteurs d'un carcinome prostatique infiltrant à risque métastatique. L'objectif de notre étude est d'évaluer, de manière prospective, la validité et les performances de la technique du ganglion sentinelle par coelioscopie, en terme de taux de détection et de taux de faux négatifs, dans une population de patients porteurs d'un cancer localisé de la prostate, candidats à un traitement local. Pour cette série initiale, nos objectifs en termes de résultats sont conformes aux critères de qualité rapportés pour la technique du ganglion sentinelle dans d'autres tumeurs solides, à savoir un taux de détection supérieur à 85 % [ANAES - cancer du sein, 2002] et un taux de faux négatifs inférieur à 15 % [Kroon, 2005].

I- Le cancer de la prostate : rappels

I-1/ Formes histologiques du cancer de la prostate

L'adénocarcinome prostatique est la forme habituelle du cancer de la prostate. 70 % des cancers de la prostate ont leur point de départ dans la zone périphérique de la prostate, située à la partie inférieure et postérieure de la glande, donc accessible au toucher rectal à partir d'un certain volume. 10 % siègent dans la zone centrale et 20 % dans la zone de transition, ceci pouvant expliquer certaines découvertes fortuites sur des copeaux de résection endoscopique ou sur les pièces d'adénectomie pour hypertrophie bénigne de prostate (stade T1a-b). Des lésions multifocales sont observées dans plus de 85 % des cas au sein d'un même lobe ou sont bilatérales [Fournier, 2004b].

Les formes particulières :

L'adénocarcinome colloïde, qui est rare et le carcinome à petites cellules sont des formes agressives.

L'adénocarcinome canalaire représente moins de 1 % des cas et est également d'évolution rapide.

Enfin le carcinome épidermoïde primitif prostatique est rare, d'évolution rapide et non hormono-sensible.

I-2/ Classifications anatomo-cliniques

1-2-1/ Classification TNM de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer)

Les cancers sont en général systématiquement classés à l'aide de la classification TNM, reposant sur l'extension tumorale locale (T), l'extension régionale ganglionnaire (N) et l'extension métastatique (M). Le système TNM se subdivise en deux : la classification clinique et la classification pathologique [UICC, 2009].

La classification pathologique TNM (pTNM), qui est établie à posteriori après chirurgie, est à distinguer de la classification clinique TNM (cTNM). Le cTNM manque de précision car il sous-estime le plus souvent l'étendue des lésions.

La classification pTNM prend en compte le caractère intra-prostatique ou non de la tumeur, l'existence de marges d'exérèses positives ainsi que l'existence ou non d'une invasion des vésicules séminales et/ou de métastases ganglionnaires. L'estimation du pronostic est ainsi meilleure avec le pTNM qu'avec le cTNM.

La dernière classification TNM dans le cancer de la prostate date de 2009, mais est inchangée par rapport aux classifications de 2002 et 2004 (tableau 1).

Tableau 1 : Classification TNM du cancer de la prostate [UICC, 2009].

• **T : Tumeur primitive**

- **Tx** : Tumeur primitive non évaluée
- **T0** : Tumeur primitive non retrouvée
- **T1** : Tumeur ni palpable ni visible en imagerie
 - T1a** : Tumeur occupant moins de 5% du tissu réséqué
 - T1b** : Tumeur occupant plus de 5% du tissu réséqué
 - T1c** : Tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du PSA.
- **T2** : Tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris)
 - T2a** : Tumeur concernant la moitié d'un lobe ou moins
 - T2b** : Tumeur concernant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les deux lobes
 - T2c** : Tumeur concernant les deux lobes
- **T3** : Extension au-delà de la capsule
 - T3a** : Extension extra-capsulaire uni- ou bilatérale, incluant un envahissement microscopique du col vésical
 - T3b** : Extension aux vésicules séminales
- **T4** : Extension aux organes adjacents autres que les vésicules séminales, (sphincter externe, muscles releveurs, rectum) ou tumeur fixée à la paroi pelvienne

• **N : Ganglions régionaux**

- **Nx** : Ganglions régionaux non évalués
- **N0** : Absence de métastase ganglionnaire régionale
- **N1** : Atteinte ganglionnaire régionale

• **M : Métastases à distance**

- **Mx** : Métastases à distance non évaluées
- **M0** : Absence de métastase à distance
- **M1** : Métastases à distance
 - M1a** : Ganglions non régionaux
 - M1b** : Os
 - M1c** : Autres sites avec ou sans atteinte osseuse

• **R : Reliquat tumoral post-opératoire**

L'absence ou la présence d'un reliquat tumoral après prostatectomie totale (statut des marges chirurgicales) est décrite dans la classification UIC à l'aide du symbole R. Cela permet de préciser le statut tumoral après le traitement pour une meilleure prédiction du pronostic.

- **Rx** : Présence de résidu tumoral non évalué
- **R0** : Absence de reliquat tumoral macroscopique ou microscopique
- **R1** : Reliquat tumoral microscopique
- **R2** : Reliquat tumoral macroscopique

I-2-2/ Le score anatomo-pathologique de Gleason

Cette classification anatomopathologique est utilisée pour exprimer les résultats des biopsies prostatiques, des copeaux de résection endoscopique ainsi que des pièces de prostatectomie.

Le grade histologique, correspondant à la différenciation tumorale contient 5 sous-groupes (de 1 : bien différencié à 5 : indifférencié) selon l'architecture glandulaire de la tumeur. Cependant compte tenu de l'hétérogénéité glandulaire au sein d'une même tumeur, la différenciation est exprimée par le score de Gleason, calculé à partir des 2 contingents tumoraux les plus représentés au sein de la tumeur [Fournier, 2004b].

La valeur pronostique du score de Gleason est bien établie [Routh, 2005].

On distingue :

- les tumeurs bien différenciées : scores 2 à 4,
- les tumeurs moyennement différenciées : scores 5 à 6,
- les tumeurs de stade intermédiaire : score 7, parmi lesquelles on différencie les tumeurs 4 + 3, plus proche du score 8, des tumeurs 3 + 4 qui évoluent d'avantage comme les tumeurs de score 6. Les tumeurs de score Gleason 3 + 4 sont sensiblement moins agressives que les scores 4 + 3 [Routh, 2005],
- les tumeurs peu ou pas différenciées : scores 8 à 10.

I-3/ Facteurs pronostiques et classification du risque

Certains critères cliniques, biologiques ou histologiques sont corrélés au risque de progression biologique et clinique et peuvent être pris en compte dans le choix du traitement proposé.

I-3-1/ Principaux facteurs pronostiques

• Facteurs cliniques :

Les facteurs pronostiques cliniques du cancer prostatique reposent sur le volume de la tumeur primitive, mais surtout sur son extension locorégionale ou à distance (extra-capsulaire, ganglionnaire, métastatique osseuse ou viscérale) [Routh, 2005]. La présence de métastases ganglionnaires est reconnue comme un facteur de mauvais pronostic [Epstein, 2000]. En cas d'envahissement ganglionnaire, Hull et al. rapportent que la survie sans progression à 10 ans est de

7,41 % contre 92,2 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire [Hull, 2002]. En revanche la signification d'un envahissement ganglionnaire minime (micro-métastases) est encore débattue [Fujisawa, 2008].

- **Facteurs histo-pronostiques :**

L'envahissement des vésicules séminales et le statut des limites d'exérèses chirurgicales sont rapportés comme prédictifs du pronostic dans des analyses multivariées [Routh, 2005], [Hull, 2002], et sont reconnus par les « Standard, Option et Recommandation » (SOR) comme des facteurs pronostiques.

- **Facteurs biologiques :**

Sur le plan biologique, la valeur pré-thérapeutique du PSA est un facteur prédictif de survie dans les cancers localisés de la prostate, permettant d'évaluer le risque de progression à terme [Routh, 2005], [Hull, 2002].

- **En pratique :**

Ces facteurs pronostiques isolés à partir d'analyses uni- et multi-factorielles sont susceptibles de prédire, avant tout traitement, le risque de récurrence tumorale ainsi que la survie globale des patients. Cependant, compte tenu du nombre de variables impliquées dans la détermination du pronostic, une formule apparaît nécessaire pour tenter de quantifier le risque individuel de récurrence après prostatectomie [Routh, 2005]. Plusieurs formules mathématiques ont été proposées ces dernières années [Briganti, 2009], la plus utilisée étant les tables de Partin [Partin, 2001], permettant de prédire l'envahissement des vésicules séminales, l'extension extra-prostatique et l'envahissement ganglionnaire.

I-3-2/ Classification du risque de D'Amico

C'est sur la base de 3 principaux facteurs pronostics précédemment décrits, le stade TNM, le score de Gleason et le taux de PSA initial, que trois sous-groupes de tumeurs localisées ont été définis, correspondant à la classification de D'Amico de 1998. Ces groupes ont été déterminés selon le risque de rechute biologique à 10 ans après un traitement local [D'Amico, 1998], [D'Amico, 2001] (tableau 2).

Cette classification permet de guider le schéma thérapeutique, notamment les indications du curage ganglionnaire [Heidenreich, 2008], [HAS cancer de la prostate, 2008].

Tableau 2: Classification du risque de D'Amico [D'Amico, 1998], [D'Amico, 2001].

<i>Risque</i>	<i>Stade TNM</i>	<i>Score de Gleason</i>	<i>PSA (ng/ml)</i>
Faible	T1, T2a (et)	≤ 6 (et)	≤ 10
Intermédiaire	T2b (ou)	7 (ou)	>10, ≤ 20
Elevé	≥ T2c (ou)	≥ 8 (ou)	> 20

I-3-3/ Outils de prédiction de l'envahissement ganglionnaire : intérêts et limites des nomogrammes

Réalisés à partir d'analyses multi-variées sur de grandes séries chirurgicales de prostatectomies radicales et de lymphadénectomies, les nomogrammes sont des tables permettant d'évaluer la probabilité d'envahissement ganglionnaire à partir de données précliniques.

Les tables de Partin (tableau 3), initialement établies au début des années 1990 puis réactualisées en 2001, à partir d'une série de plus 5000 patients sont classiquement utilisées pour déterminer la probabilité d'atteinte ganglionnaire ou des vésicules séminales à partir de 3 facteurs pronostiques validés : le grade histologique de Gleason, le taux pré-thérapeutique de PSA ainsi que le stade T, déterminé par l'examen clinique. La probabilité de métastases ganglionnaires augmente avec le taux de PSA, le grade histologique de la tumeur et le stade T.

Ces tables sont un outil important à la décision thérapeutique [Burkhard, 2005], et aident à déterminer quels patients vont tirer bénéfice d'une lymphadénectomie pelvienne. Elles ont été revues en 2007 par Makarov et al. pour s'adapter aux situations diagnostiques actuelles compte tenu du dépistage précoce par l'utilisation du PSA [Makarov, 2007], [Khan, 2003].

Selon les tables de Partin, la probabilité d'envahissement ganglionnaire passe de 1% pour un cancer stade T2a, Gleason 5 et PSA < 2,5 ng/mL à 38% pour un cancer stade T2c, Gleason 8-10 avec PSA > 10 ng/mL [Crawford, 2000], [Partin, 2001].

Devant ces données, la lymphadénectomie pelvienne reste optionnelle chez les patients à faible risque évolutif (PSA ≤ 10 ng/ml, score de Gleason <7 et T1c-T2a) [Heidenreich, 2008], [HAS cancer de la prostate, 2008].

Tableau 3 : Tables de Partin [Partin, 2001]

TABLE I. Clinical Stage T1c (nonpalpable, PSA elevated)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	Organ confined	95 (89-99)	90 (88-93)	79 (74-85)	71 (62-79)	66 (54-76)
	Extraprostatic extension	5 (1-11)	9 (7-12)	17 (13-23)	25 (18-34)	28 (20-38)
	Seminal vesicle (+)	—	0 (0-1)	2 (1-5)	2 (1-5)	4 (1-10)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-4)	1 (0-4)
2.6-4.0	Organ confined	92 (82-98)	84 (81-86)	68 (62-74)	58 (48-67)	52 (41-63)
	Extraprostatic extension	8 (2-18)	15 (13-18)	27 (22-33)	37 (29-46)	40 (31-50)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	4 (2-7)	4 (1-7)	6 (3-12)
	Lymph node (+)	—	—	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-4)
4.1-6.0	Organ confined	90 (78-98)	80 (78-83)	63 (58-68)	52 (43-60)	46 (36-56)
	Extraprostatic extension	10 (2-22)	19 (16-21)	32 (27-36)	42 (35-50)	45 (36-54)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-1)	3 (2-5)	3 (1-6)	5 (3-9)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	3 (1-5)	3 (1-6)
6.1-10.0	Organ confined	87 (73-97)	75 (72-77)	54 (49-59)	43 (35-51)	37 (28-46)
	Extraprostatic extension	13 (3-27)	23 (21-25)	36 (32-40)	47 (40-54)	48 (39-57)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (2-3)	8 (6-11)	8 (4-12)	13 (8-19)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (1-3)	2 (1-4)	3 (1-5)
>10.0	Organ confined	80 (61-95)	62 (58-64)	37 (32-42)	27 (21-34)	22 (16-30)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	33 (30-36)	43 (38-48)	51 (44-59)	50 (42-59)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	12 (9-17)	11 (6-17)	17 (10-25)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	8 (5-11)	10 (5-17)	11 (5-18)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE II. Clinical Stage T2a (palpable <1/2 of one lobe)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3 + 4 = 7	4 + 3 = 7	8-10
0-2.5	Organ confined	91 (79-98)	81 (77-85)	64 (56-71)	53 (43-63)	47 (35-59)
	Extraprostatic extension	9 (2-21)	17 (13-21)	29 (23-36)	40 (30-49)	42 (32-53)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-2)	5 (1-9)	4 (1-9)	7 (2-16)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-5)	3 (0-8)	3 (0-9)
2.6-4.0	Organ confined	85 (69-96)	71 (66-75)	50 (43-57)	39 (30-48)	33 (24-44)
	Extraprostatic extension	15 (4-31)	27 (23-31)	41 (35-48)	52 (43-61)	53 (44-63)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (3-12)	6 (2-12)	10 (4-18)
	Lymph node (+)	—	0 (0-1)	2 (0-4)	2 (0-6)	3 (0-8)
4.1-6.0	Organ confined	81 (63-95)	66 (62-70)	44 (39-50)	33 (25-41)	28 (20-37)
	Extraprostatic extension	19 (5-37)	32 (28-36)	46 (40-52)	56 (48-64)	58 (49-66)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (1-2)	5 (3-8)	5 (2-8)	8 (4-13)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (2-7)	6 (3-11)	6 (2-12)
6.1-10.0	Organ confined	76 (56-94)	58 (54-61)	35 (30-40)	25 (19-32)	21 (15-28)
	Extraprostatic extension	24 (6-44)	37 (34-41)	49 (43-54)	58 (51-66)	57 (48-65)
	Seminal vesicle (+)	—	4 (3-5)	13 (9-18)	11 (6-17)	17 (11-26)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (2-6)	5 (2-8)	5 (2-10)
>10.0	Organ confined	65 (43-89)	42 (38-46)	20 (17-24)	14 (10-18)	11 (7-15)
	Extraprostatic extension	35 (11-57)	47 (43-52)	49 (43-55)	55 (46-64)	52 (41-62)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (4-8)	16 (11-22)	13 (7-20)	19 (12-29)
	Lymph node (+)	—	4 (3-7)	14 (9-21)	18 (10-27)	17 (9-29)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE III. Clinical Stage T2b (palpable >1/2 of one lobe, not on both lobes)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	88 (73-97)	75 (69-81)	54 (46-63)	43 (33-54)	37 (26-44)
	Extraprostatic extension	12 (3-27)	22 (17-28)	35 (28-43)	45 (35-56)	46 (35-51)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (0-3)	6 (2-12)	5 (1-11)	9 (2-20)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	4 (0-10)	6 (0-14)	6 (0-16)
2.6-4.0	Organ confined	80 (61-95)	63 (57-69)	41 (33-48)	30 (22-39)	25 (17-31)
	Extraprostatic extension	20 (5-39)	34 (28-40)	47 (40-55)	57 (47-67)	57 (46-61)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-4)	9 (4-15)	7 (3-14)	12 (5-22)
	Lymph node (+)	—	1 (0-2)	3 (0-8)	4 (0-12)	5 (0-14)
4.1-6.0	Organ confined	75 (55-93)	57 (52-63)	35 (29-40)	25 (18-32)	21 (14-21)
	Extraprostatic extension	25 (7-45)	39 (33-44)	51 (44-57)	60 (50-68)	59 (49-61)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-3)	7 (4-11)	5 (3-9)	9 (4-16)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	7 (4-13)	10 (5-18)	10 (4-20)
6.1-10.0	Organ confined	69 (47-91)	49 (43-54)	26 (22-31)	19 (14-25)	15 (10-21)
	Extraprostatic extension	31 (9-53)	44 (39-49)	52 (46-58)	60 (52-68)	57 (48-61)
	Seminal vesicle (+)	—	5 (3-8)	16 (10-22)	13 (7-20)	19 (11-21)
	Lymph node (+)	—	2 (1-3)	6 (4-10)	8 (5-14)	8 (4-16)
>10.0	Organ confined	57 (35-86)	33 (28-38)	14 (11-17)	9 (6-13)	7 (4-10)
	Extraprostatic extension	43 (14-65)	52 (46-56)	47 (40-53)	50 (40-60)	46 (36-51)
	Seminal vesicle (+)	—	8 (5-11)	17 (12-24)	13 (8-21)	19 (12-21)
	Lymph node (+)	—	8 (5-12)	22 (15-30)	27 (16-39)	27 (14-41)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

TABLE IV. Clinical Stage T2c (palpable on both lobes)

PSA Range (ng/mL)	Pathologic Stage	Gleason Score				
		2-4	5-6	3+4=7	4+3=7	8-10
0-2.5	Organ confined	86 (71-97)	73 (63-81)	51 (38-63)	39 (26-54)	34 (21-48)
	Extraprostatic extension	14 (3-29)	24 (17-33)	36 (26-48)	45 (32-59)	47 (33-61)
	Seminal vesicle (+)	—	1 (0-4)	5 (1-13)	5 (1-12)	8 (2-19)
	Lymph node (+)	—	1 (0-4)	6 (0-18)	9 (0-26)	10 (0-27)
2.6-4.0	Organ confined	78 (58-94)	61 (50-70)	38 (27-50)	27 (18-40)	23 (14-34)
	Extraprostatic extension	22 (6-42)	36 (27-45)	48 (37-59)	57 (44-70)	57 (44-70)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-5)	8 (2-17)	6 (2-16)	10 (3-22)
	Lymph node (+)	—	1 (0-4)	5 (0-15)	7 (0-21)	8 (0-22)
4.1-6.0	Organ confined	73 (52-93)	55 (44-64)	31 (23-41)	21 (14-31)	18 (11-28)
	Extraprostatic extension	27 (7-48)	40 (32-50)	50 (40-60)	57 (43-68)	57 (43-70)
	Seminal vesicle (+)	—	2 (1-4)	6 (2-11)	4 (1-10)	7 (2-15)
	Lymph node (+)	—	3 (1-7)	12 (5-23)	16 (6-32)	16 (6-33)
6.1-10.0	Organ confined	67 (45-91)	46 (36-56)	24 (17-32)	16 (10-24)	13 (8-20)
	Extraprostatic extension	33 (9-55)	46 (37-55)	52 (42-61)	58 (46-69)	56 (43-69)
	Seminal vesicle (+)	—	5 (2-9)	13 (6-23)	11 (4-21)	16 (6-29)
	Lymph node (+)	—	3 (1-6)	10 (5-18)	13 (6-25)	13 (5-26)
>10.0	Organ confined	54 (32-85)	30 (21-38)	11 (7-17)	7 (4-12)	6 (3-10)
	Extraprostatic extension	46 (15-68)	51 (42-60)	42 (30-55)	43 (29-59)	41 (27-57)
	Seminal vesicle (+)	—	6 (2-12)	13 (6-24)	10 (3-20)	15 (5-28)
	Lymph node (+)	—	13 (6-22)	33 (18-49)	38 (20-58)	38 (20-59)

Key: PSA = prostate-specific antigen.

I-4/ Traitement du cancer de la prostate : généralités

I-4-1/ Moyens thérapeutiques

En fonction de l'âge du patient, de son état général, et du stade de la maladie, plusieurs modalités thérapeutiques sont proposées, seules, en association ou en prescription séquentielle. On distingue les traitements locaux (chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie, le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité et la surveillance active) réservés aux cancers de la prostate localisés et les traitements généraux (hormonothérapie, chimiothérapie) pouvant être associés aux traitements symptomatiques, indiqués chez les patients au stade métastatique.

Traitements locaux :

• La prostatectomie radicale avec ou sans curage ganglionnaire :

La prostatectomie totale avec ablation des vésicules séminales, puis anastomose vésico-urétrale est l'un des traitements de référence de la prise en charge curative du cancer localisé de la prostate, chez les patients ayant une espérance de vie de plus de 10 ans [Heidenreich, 2008]. La prostatectomie radicale a pour objectifs d'assurer le contrôle carcinologique tout en limitant la morbidité fonctionnelle du geste, notamment en assurant le maintien de la continence et de la puissance sexuelle quand cela est possible. L'exérèse peut être plus sélective, respectant les pédicules neuro-vasculaires de l'érection de façon uni- ou bilatérale, cependant contre-indiquée en cas de risque d'extension extra-prostatique.

Il existe deux voies d'abord chirurgicales : la voie cœlioscopique, et la voie ouverte. Le curage ganglionnaire pelvien est optionnel chez les patients à faible risque évolutif (PSA \leq 10 ng/mL, score de Gleason \leq 6, stade \leq T2a) [Fournier, 2004c], [HAS cancer de la prostate, 2008]. En revanche, chez les patients présentant un cancer de prostate à risque intermédiaire ou à haut risque, ayant un risque d'envahissement ganglionnaire supérieur à 10 %, un curage ganglionnaire pelvien est recommandé [Heidenreich, 2008].

L'effet secondaire fonctionnel à long terme le plus fréquent de la prostatectomie radicale est la dysfonction érectile. La préservation des bandelettes neuro-vasculaires a pour but de préserver cette fonction. L'évaluation de la fréquence des troubles de l'érection post-opératoire rencontre un certain nombre de difficultés, du fait de l'absence de consensus sur sa définition et dans sa manière de l'évaluer, le délai de récupération pouvant notamment atteindre deux ans [Fournier2004c], Rabbani, 2000]. Le taux de récupération est variable, et apparaît corrélé à l'âge du patient, à la qualité des érections avant la chirurgie et la préservation uni- ou bilatérale des bandelettes neuro-

vasculaires. Il est rapporté, selon ces critères, qu'entre 7,5 et 76 % des patients récupèrent des érections satisfaisantes [Rabbani, 2000].

L'incontinence urinaire à l'effort est fréquente au décours immédiat de l'intervention mais est souvent transitoire et s'amende en 3 à 6 mois. A distance de l'intervention, la persistance d'une incontinence est selon les études de l'ordre de 5 à 10 % [Fournier, 2004c], [Zerbib, 2008].

• **La radiothérapie externe :**

La radiothérapie externe conformationnelle centrée sur la loge prostatique est une alternative à la prise en charge chirurgicale [Hennequin, 2006], [Heidenreich, 2008]. Le niveau de dose minimum recommandé est de 74 Gy sur la prostate et les vésicules séminales, en doses fractionnées [HAS cancer de la prostate, 2008].

Compte tenu de la situation anatomique de la prostate, une partie de la vessie et du rectum est également irradiée. Des complications immédiates transitoires urinaires, à type de pollakiurie, hématurie et impériosités mictionnelles ou rectales à type de diarrhées et rectorragies externes sont de l'ordre de 70%, nécessitant un traitement ou une interruption de la radiothérapie dans environ 30% des cas [Fournier, 2004c]. A long terme, il existe un risque de troubles de l'érection évalué à environ 50% des patients et le risque d'incontinence urinaire est de l'ordre de 1% [Fournier, 2004c].

Une alternative à la radiothérapie conformationnelle est l'irradiation en modulation d'intensité, qui utilise des faisceaux d'intensités différentes dans un même champ, permettant de délivrer des doses plus élevées [Hennequin, 2006]. Il a été rapporté que cette technique permettait, pour des résultats carcinologiques similaires [Zelefski, 2002] de diminuer significativement le taux de toxicité rectale (2%) et vésicale (4%) comparativement à la radiothérapie conformationnelle (respectivement 14 % et 13%) [Zelefski, 2002]. Le risque de dysfonction érectile avec technique reste cependant de l'ordre de 40-50% [Zerbib, 2008], [Zelefski, 2002].

• **La curiethérapie :**

Le principe de la curiethérapie en monothérapie est de délivrer une irradiation très précise, homogène et efficace sur un volume cible limité, après mise en place d'implants permanents de grains d'iode 125, par voie trans-périnéale, sous contrôle échographique. Le double objectif de cette technique est d'obtenir davantage d'efficacité anti-tumorale et moins d'effets secondaires sur les tissus sains à proximité.

Il existe actuellement un large consensus international autour des indications de la curiethérapie de prostate exclusive par implants permanents. Cette dernière doit être réservée aux

patients à faible risque ayant les caractéristiques suivantes : stades cT1b-T2a / N0 / M0, PSA initial inférieur à 10 ng/mL, tumeur bien différenciée avec score de Gleason inférieur ou égal à 6 et volume prostatique n'excédant pas 50 à 60 cm³ [Heidenreich, 2008], [HAS cancer de la prostate, 2008], [Bladou, 2007]. Un volume prostatique supérieur à 50-60 cm³, l'existence d'une hypertrophie du lobe médian et un antécédent de résection prostatique constituent les contre-indications de la technique [Fournier, 2004c], [HAS cancer de la prostate, 2008].

Des symptômes en relation avec une urétrite, une prostatite, une rétention aigue d'urine et une rectite post-radique peuvent se voir, mais sont souvent transitoires [Flam, 2000], [Bladou, 2007]. Le risque d'incontinence urinaire est pratiquement nul, mais le risque de rétention chronique d'urine est de l'ordre de 0 à 8,7 % [Bladou, 2007], pouvant nécessiter une résection endoscopique ou une incision cervico-prostatique, avec dans ce cas un risque d'incontinence post-opératoire [Flam, 2000]. Le risque d'impuissance est d'environ 40% à 5 ans, le plus souvent répondant aux traitements oraux [Bladou, 2007].

• **Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) :**

Le traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) vise à obtenir une nécrose tissulaire après application d'un faisceau d'ultrasons focalisé de haute intensité par voie trans-rectale, sous contrôle échographique. Il s'agit d'une option thérapeutique bien adaptée aux patients qui ne sont pas candidats à une chirurgie radicale (espérance de vie inférieure à 10 ans et/ou comorbidités associées) [Poissonnier, 2007a]. Le traitement par ultrasons est recommandé uniquement chez les patients porteurs d'un cancer de prostate localisé (stade T1/T2), dont le score de Gleason est inférieur ou égal à 7 et un PSA inférieur à 15 [Fournier, 2004c], [Poissonnier, 2007a].

Ce traitement peut, de plus, être renouvelé en cas de foyer cancéreux résiduel sur les biopsies de contrôles ou comme traitement de rattrapage en cas de récurrence locale de stade T1-T2 après radiothérapie externe. Les complications post-opératoires précoces sont une leucocyturie (7%) dépistée par ECBU puis traitée afin de prévenir les orchio-épididymites et le risque de rétention d'urine (13,6%) en cas de blocage de l'élimination de débris nécrotiques [Poissonnier, 2007a]. Concernant les complications tardives, dans le cadre d'un traitement de première intention, sa morbidité est acceptable : le taux d'incontinence est de l'ordre de 9 à 13% avec les appareils de première génération, le taux de sténose de urètre ou du col vésical est de 6 à 12%, le taux d'impuissance de 31 à 39% selon la conservation ou non des bandelettes neuro-vasculaires [Poissonnier, 2007a], [Poissonnier, 2007b].

• **La surveillance active :**

La surveillance active est basée sur l'évolution relativement lente du cancer de la prostate ainsi que sur l'âge moyen des patients au moment du diagnostic, souvent avancé (en France entre 65 et 90 ans). Ces patients ont davantage de risque de décéder d'une autre comorbidité que du cancer lui-même [Perrin, 2006]. La surveillance active s'adresse à des patients qui pourraient bénéficier d'un traitement curatif mais chez qui l'on pense que l'évolution du cancer sera très lente [Heidenreich, 2008]. Elle permet d'éviter les complications et la morbidité des traitements agressifs sans prendre le risque d'une évolution défavorable. Par prudence, elle s'adresse ainsi aux patients de plus de 65 ans, dans certains groupes de patients rigoureusement sélectionnés et attentivement suivis ce qui permet de retarder l'initiation du traitement curatif jusqu'à l'apparition de tout évènement indicatif d'une progression tumorale. Les patients présentant une espérance de vie inférieure à 10 ans, porteurs d'un cancer de la prostate localisé (cT1c ou cT2a) avec une faible agressivité tumorale (PSA stable et score de Gleason ≤ 6) apparaissent des bons candidats pour ce type de traitement [Heidenreich, 2008], [HAS cancer de la prostate, 2008]. Les différents protocoles de surveillance comprennent un contrôle du taux de PSA, du toucher rectal, et pour certains, une surveillance biopsique [Perrin, 2006]. L'ANAES recommande un dosage du PSA total tous les 6 mois couplé au toucher rectal et des biopsies de contrôle à un an puis tous les 2-3 ans [HAS cancer de la prostate, 2008]. Dans ce sens, les facteurs déclanchant du traitement sont : un stade clinique au-delà de T2a, un temps de doublement du PSA inférieur à 3 ans, un PSA supérieur à 10 ng/mL, plus de 2 biopsies positives, un score de Gleason à 7 ou plus, une longueur du tissu tumoral supérieure à 3 mm sur au moins une biopsie [HAS cancer de la prostate, 2008].

• **Résultats carcinologiques des traitements locaux :**

Les résultats carcinologiques des différents traitements locaux apparaissent globalement comparables. Une étude a rapporté que chez 1682 patients porteurs d'adénocarcinome T1 ou T2, la survie sans récurrence biologique à 8 ans après prostatectomie radicale était de 72 % et de 70 % après radiothérapie externe [Kupelian, 2002]. Dans le même sens, Potters et al. rapportent que chez 1819 patients présentant un stade localisé et bénéficiant d'un traitement local en monothérapie, la survie biologique sans récurrence à 7 ans, n'était pas significativement différente entre la curiethérapie, la radiothérapie externe (70 Gy) ou la prostatectomie (respectivement 74 %, 77 % et 79 %) [Potters, 2004]. Concernant les résultats de l'HIFU, une équipe rapporte chez 163 patients porteurs de cancer de prostate au stade localisé, une survie sans récurrence biologique de 75 % à 5 ans [Blana, 2008].

Traitements généraux :

• L'hormonothérapie :

Compte tenu d'une hormono-sensibilité du cancer de la prostate, une hormonothérapie le plus souvent par agonistes de la LH-RH peut être proposée. Ce traitement prescrit en longue durée est le traitement de référence des cancers de prostate métastatiques avec envahissement ganglionnaire et/ou métastatique à distance [Fournier, 2004c]. Les options thérapeutiques comportent la castration, pouvant être médicale, par agonistes de la LH-RH, ou chirurgicale par orchidectomie. Les effets secondaires habituels de la castration sont la dysfonction érectile totale avec baisse de la libido, la gynécomastie, les troubles vasomoteurs, un syndrome métabolique et à long terme un risque d'ostéoporose. La castration chimique utilisant des analogues de la LH-RH a cependant le double avantage d'être réversible et psychologiquement mieux tolérée que la castration chirurgicale, et est le standard thérapeutique dans la stratégie de l'hormonothérapie [Heidenreich, 2008].

Les anti-androgènes stéroïdiens (Acétate de Cypotérone) peuvent être utilisés en monothérapie, notamment chez les patients métastatiques sans facteur de risque cardio-vasculaire. Son avantage est que, comparativement à la castration, les bouffées de chaleur et la gynécomastie sont plus rares. La dysfonction érectile et la baisse de la libido sont en revanche de l'ordre de 90 % [Fournier, 2004c].

Les anti-androgènes non stéroïdiens ont une action uniquement périphérique et n'ont pas d'action anti-gonadotrope. Comparativement à la castration, les bouffées de chaleur et la dysfonction sexuelle sont moins fréquentes, mais une gynécomastie est observée dans environ 50 % des cas. Ce traitement a une place chez les patients métastatiques lorsque la conservation de la sexualité est souhaitée, mais avec cependant pour certaines molécules des résultats en terme de survie légèrement inférieurs à la castration [Heidenreich, 2008].

Les oestrogènes sont actuellement rarement utilisés en raison de leurs effets secondaires, notamment cardio-vasculaires.

Il n'existe pas de bénéfice direct du blocage androgénique complet associant castration et traitement par anti-androgènes, cette association au long cours n'est pas recommandée [HAS cancer de la prostate, 2008].

La règle est d'utiliser le traitement à visée hormonale de manière continue tout au long de l'évolution de la maladie. Cependant, le traitement hormonal intermittent est une alternative au traitement hormonal continu, ayant pour but de retarder la survenue de l'hormono-résistance et de réduire les effets secondaires du traitement [Peyromaure, 2005]. Il consiste à arrêter le traitement après l'effondrement du PSA puis à le reprendre quand le PSA remonte au-delà d'un certain seuil,

sur des périodes de 3 à 6 mois, permettant une diminution des effets secondaires et une amélioration de la qualité de vie durant les phases sans traitement. Des études de phase II ont montré la faisabilité du traitement intermittent, mais en raison du manque d'études comparatives, la supériorité du traitement intermittent par rapport au traitement continu n'a pas été établie [Heidenreich, 2008], [Peyromaure, 2005].

- **L'abstention-surveillance :**

Elle peut être proposée chez les patients asymptomatiques non éligibles au traitement curatif, par exemple pour un sujet âgé, consistant à différer l'introduction du traitement hormonal ou une association radio-hormonothérapie [HAS cancer de la prostate, 2008].

- **La chimiothérapie :**

La prescription d'une chimiothérapie intervient actuellement habituellement au stade d'échappement hormonal. Le Docétaxel (Taxotère®) est le traitement de référence des cancers de la prostate métastatiques symptomatiques en échappement hormonal [Fizazi2007], avec une amélioration sur la survie globale, le contrôle de la douleur, le taux de PSA ainsi que sur la qualité de vie [Alexandre, 2007].

Traitements symptomatiques :

Au stade des métastases osseuses douloureuses, le traitement devient essentiellement symptomatique et comprend la prescription de traitements antalgiques et de biphosphonates. De plus, la radiothérapie externe peut être utilisée en cas de métastases osseuses en nombre limité. En cas de métastases osseuses multiples, la radiothérapie métabolique (par Mestatron® ou Quadramet®) peut également apporter un effet antalgique [Kraeber-Bodéré, 2000].

I-4-2/ Schémas thérapeutiques proposés

La stratégie thérapeutique est complexe, dépendant de nombreux facteurs : âge et état général du patient, stade tumoral, score de Gleason et taux de PSA.

Un schéma de décision théorique du traitement est présenté ci-après [HAS cancer de la prostate, 2008], [Fournier, 2004b], [Heidenreich, 2008] :

- **Tumeurs de stade T1-2a et score de Gleason ≤ 6 et PSA ≤ 10 (cancer de la prostate localisé à faible risque) :**

Les traitements suivants ont montré, avec un recul suffisant, une équivalence d'efficacité : prostatectomie radicale, curiethérapie, radiothérapie externe, avec cependant des effets secondaires différents [Flam, 2000].

Une surveillance active peut également être discutée dans certains groupes de patients.

- **Tumeurs de stade T2b ou PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou Gleason 7 (cancer de la prostate à risque intermédiaire) :**

Un traitement à visée curative par prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire ou par radiothérapie externe, pouvant être associé à un traitement hormonal, est indiqué.

- **Tumeurs de stade $\geq T2c$ ou PSA > 20 ou score de Gleason ≥ 8 (cancer localisé à haut risque) et cancers T3-T4 N0 M0 (tumeurs localement avancées) :**

Une radiothérapie externe de la loge prostatique, étendue aux aires ganglionnaires et traitement hormonal prolongé d'environ 3 ans est en général proposé. Une prostatectomie radicale peut aussi dans certains cas être proposée. Un curage ganglionnaire peut être intégré à cette stratégie en première approche avant de décider de la suite de la prise en charge (traitement local et/ou général).

- **Envahissement ganglionnaire N+ :**

Le traitement de référence est l'hormonothérapie précoce. Il s'y associe une discussion de prostatectomie radicale si l'envahissement ganglionnaire est limité à 2 ganglions et est microscopique [HAS cancer de la prostate, 2008].

- **Tumeurs métastatiques M+ :**

Une hormonothérapie immédiate est instaurée et au stade d'échappement ou d'inefficacité, une chimiothérapie ainsi qu'une prise en charge symptomatique palliative par bisphosphonates pouvant être associée à de la radiothérapie à visée antalgique et/ou des antalgiques sont alors envisagés.

I-5/ Place de l'imagerie dans le bilan d'extension ganglionnaire du cancer de la prostate

En dehors du curage ganglionnaire, étendu ou standard, qui va établir le statut ganglionnaire de la maladie, plusieurs techniques d'imagerie sont susceptibles de participer au diagnostic préopératoire d'envahissement ganglionnaire locorégional : la TDM, l'IRM et la TEP à la ¹⁸F-Choline en évaluation.

Parmi les autres techniques radiologiques, l'échographie ne permet pas de faire une exploration suffisamment sensible du pelvis [Torabi, 2004] et la lymphographie n'est quasiment plus réalisée de nos jours.

I-5-1/ Bilan d'imagerie standard

Dans le bilan d'extension ganglionnaire du cancer de la prostate, la TDM et l'IRM sont des techniques médiocres. En 2007, une méta-analyse réalisée à partir de 24 études, rapporte une sensibilité poolée limitée à 42 % (avec une sensibilité allant de 5% à 94 % selon les études incluses) pour la TDM et de 39 % pour l'IRM (de 6 à 83 %) [Hövels, 2008]. La spécificité poolée est meilleure et est estimée à 82 % pour les 2 techniques.

La principale limite de ces deux techniques d'imagerie morphologique n'est pas leur résolution spatiale, mais le fait que l'on se base sur un critère indirect de taille pour prédire l'envahissement ganglionnaire, ce diamètre seuil étant généralement de 10 mm [McMahon, 2010]. Ce seuil ne permet donc pas de mettre en évidence un envahissement microscopique. A l'inverse, il existe aussi des ganglions hypertrophiés d'origine inflammatoire et non envahis [Torabi2004], [Hricak, 2007]. La positivité de la TDM ou de l'IRM nécessite donc toujours une confirmation histologique avant de renoncer à un traitement radical. Les cytoponctions percutanées dirigées par la TDM ont été proposées comme une alternative peu invasive au curage ganglionnaire chirurgical. Mais cette pratique est limitée par la non accessibilité de certains ganglions et le taux de faux négatifs des cytoponctions. Elles n'ont que de rares indications (ganglions suspects sur la TDM) et de valeur que positives [HAS cancer de la prostate, 2008], [Oyen, 1994].

Ces techniques d'imagerie classiques, du fait de leur sensibilité médiocre et de leur faible impact clinique sont, dans le cadre du bilan d'extension ganglionnaire, réservées aux patients à haut risque d'extension ganglionnaire [Younes, 2007], [Hricak, 2007].

I-5-2/ Autres techniques

Différentes techniques d'imagerie fonctionnelle, certaines récentes et toujours en cours d'évaluation, d'autres plus anciennes visent un diagnostic direct de l'atteinte ganglionnaire métastatique, dans le but de s'affranchir notamment du critère de la taille du ganglion.

• Méthodes radio-immuno-scintigraphiques :

Depuis les années 1980, plusieurs équipes ont rapporté des études de radio-immuno-scintigraphie utilisant des anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques de la prostate. Le Capromab Pendetide (Prostascint[®]) est un anticorps monoclonal IgG murin dirigé contre l'antigène membranaire spécifique de prostate (PMSA) marqué à l'indium 111. Cet antigène est exprimé dans la quasi-totalité des cellules cancéreuses prostatiques, tant au niveau de la tumeur primitive que des métastases [Apolo, 2008]. Les images obtenues après soustraction des structures intestinales et vasculaires donnent une évaluation de l'extension de la tumeur en dehors de la prostate (ganglions, tissu mou, os).

La sensibilité et la spécificité de détection de l'atteinte ganglionnaire par immuno-scintigraphie au Prostascint[®], sont de l'ordre de 60 et 70 % respectivement [Jana, 2006]. Ses désavantages principaux sont sa fixation non spécifique, son faible ratio signal sur bruit lié à l'activité du pool vasculaire ainsi que la complexité de la technique. Cet examen n'a actuellement pas sa place dans le bilan pré-opératoire compte tenu du manque de concordance de plusieurs études [Descotes, 2003]. De ce fait, ce radio-pharmaceutique, même s'il a reçu l'accord de la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis pour les patients à haut risque métastatique, n'apparaît actuellement pas être un examen totalement satisfaisant et sa place est discutée lors du staging initial [Descotes, 2003]. Il n'a pas d'autorisation de mise sur le marché en France actuellement.

• La Tomographie par émission de positons :

La tomographie d'émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie métabolique, fonctionnelle de médecine nucléaire, ayant en majorité des indications cancérologiques.

La TEP au ^{18}F -FDG :

La TEP au ^{18}F -FDG, qui utilise un analogue du glucose marqué au Fluor 18, est désormais une méthode de choix pour le bilan pré-thérapeutique de nombreux cancers solides et hémopathies. Les performances de la TEP au ^{18}F -FDG sont cependant limitées dans le bilan initial du cancer de prostate, en raison du matériel enzymatique des lésions tumorales qui présentent une activité phosphatasique haute et de l'excrétion urinaire prédominante du FDG, gênant l'interprétation de la région prostatique juxta-vésicale [Sanz, 1999], [Apolo, 2008].

La TEP à la Choline :

La Choline est un composant de la phosphatidyl-choline, faisant partie de la classe des phospholipides. Il s'agit d'un composant majeur des membranes cellulaires dont la consommation augmente dans les cellules tumorales malignes, du fait d'une duplication cellulaire rapide et donc d'une synthèse accrue des membranes cellulaires [Bouchelouche, 2008]. Les cancers de la prostate sont aussi associés à une augmentation de l'activité choline kinase intracellulaire et ont une captation de Choline augmentée. Cependant, l'existence d'une corrélation entre la concentration intracellulaire de la Choline et la prolifération cellulaire reste discutée [Breeuwsma, 2004]. Sa faible excrétion urinaire représente un avantage. Cette molécule peut être utilisée comme radiotracteur en TEP, marquée notamment au ^{11}C ou au ^{18}F (^{18}F -FCH). Le carbone 11 pose des problèmes logistiques en l'absence de cyclotron sur le site d'examen, en raison de sa demi-vie courte de 20 minutes. Le ^{18}F avec sa demi-vie de 110 minutes permet une distribution dans des centres dans un rayon de 150 km du cyclotron.

Plusieurs études ont montré des résultats prometteurs de la TEP à la Choline marquée aussi bien au ^{11}C qu'au ^{18}F dans le cancer de la prostate, lors du bilan d'extension ainsi que lors de la récurrence suspectée [Jana, 2006], [Schmid, 2005], [Bouchelouche, 2008].

Dans une étude prospective sur 67 patients, la sensibilité de la TEP au ^{11}C -Choline dans le bilan d'extension ganglionnaire est rapportée à 80 %, sa spécificité étant de 93 % [de Jong, 2003]. D'autres équipes rapportent des résultats similaires, avec une sensibilité de l'examen à la Choline (^{11}C ou ^{18}F) supérieures aux prédictions des nomogrammes [Apolo, 2008], [Poulsen, 2010].

Néanmoins, des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer la place de cet examen dans le bilan initial du cancer de la prostate [Poulsen, 2010]. Cet examen ne se conçoit actuellement que dans le cadre de protocoles de recherche.

- **Nouveaux produits de contraste en Imagerie par Résonance Magnétique :**

Le développement, à partir des années 1980 de produits de contraste lymphotropes aux propriétés paramagnétiques en IRM utilisant des particules d'oxydes de fer apparaît prometteur en imagerie par résonance magnétique. Ces particules, dénommées USPIO (Ultra Small Paramagnetic Iron Oxide Particles), injectées par voie veineuse, peuvent être considérées comme un produit de contraste spécifique des ganglions. En effet, dans les ganglions normaux, les macrophages normalement présents phagocytent ces particules, ce qui diminue le signal IRM en T2. Au contraire, dans les ganglions métastatiques, les macrophages sont remplacés par les cellules tumorales, qui ne captent pas d'USPIO et gardent un signal ganglionnaire normal après injection [Hricak, 2007]. Les résultats d'une étude réalisée sur 80 patients [Harisinghani, 2003] ont montré que la sensibilité et la spécificité de l'IRM passait respectivement de 35,5 % à 90,4 % et 90,5 % à 97,8 % après injection d'USPIO, avec un seuil de détection de l'ordre de 5 à 10 mm.

L'IRM doit être réalisée 24 heures après l'injection d'USPIO. Cette technique nécessite donc deux examens IRM à un jour d'intervalle : le premier afin d'évaluer l'existence ou non et la localisation des ganglions, le second le lendemain, pour évaluer les modifications de signal des ganglions identifiés. Cependant certaines études ne rapportent pas de différence statistiquement significative entre un examen combiné et un examen post injection seul [Torabi, 2004].

La technique, actuellement limitée à quelques centres est en cours d'évaluation.

II- Le curage ganglionnaire

II-1/ Anatomophysiologie du système lymphatique et implications dans la dissémination métastatique

II-1-1/ Généralités sur le système lymphatique

Le système lymphatique assure avec le réseau veineux la voie de retour du drainage du milieu intérieur. Composé de capillaires, puis de canaux et de nœuds, il est structuré sur le système veineux dans lequel il se déverse. L'une de ses caractéristiques est l'immense étendue du réseau lymphatique irriguant tous les territoires tissulaires, à l'exception du cerveau.

On distingue cinq principales catégories de vaisseaux : les capillaires, les vaisseaux collecteurs, les ganglions, les troncs et les canaux. Leur diamètre s'étend de 10 µm à 2 mm. La circulation de la lymphe à l'intérieur des voies lymphatiques est unidirectionnelle, en convergeant des tissus vers les ganglions lymphatiques puis vers le réseau veineux pour un retour vers la circulation sanguine. Des valvules tronconiques constituent un système anti-retour [Swartz, 2001] (figure 1).

Anatomiquement, les canaux thoraciques de la partie inférieure de l'organisme s'anastomosent à la base du thorax pour former le canal thoracique, qui se jette dans la circulation sanguine au niveau des veines jugulaire et sous-clavière gauches.

II-1-2/ L'extension métastatique lymphatique : « zones de faiblesse » des capillaires lymphatiques

La dissémination des métastases via le système lymphatique représente la voie la plus commune de dissémination des carcinomes. Les autres voies pour la dissémination des cellules métastatiques sont l'invasion par contiguïté et la voie hématogène.

Certains cancers ont un mode de dissémination métastatique préférentiellement lymphatique, vraisemblablement en raison de la présence de vaisseaux lymphatiques à proximité de la tumeur et du fait de la structure des vaisseaux lymphatiques. En effet, certaines des caractéristiques fonctionnelles, histologiques et anatomiques des capillaires lymphatiques permettent d'expliquer la capacité des cellules métastatiques à rejoindre plus facilement le flux lymphatique que le flux sanguin [Leclers, 2005].

Trois de ces caractéristiques méritent d'être mentionnées :

- Certains vaisseaux lymphatiques sont formés d'un endothélium extrêmement fin, composé d'une couche unique de cellules avec jonctions inter-cellulaires lâches, bordées par une membrane basale interrompue ou inexistante [Swartz, 2001] (Figure 1). Leur paroi est plus souple que celle des

capillaires sanguins, rendant notamment la dégradation de cet endothélium par les enzymes protéolytiques synthétisées par les cellules métastatiques plus efficace. Ces caractéristiques histologiques sont destinées à faciliter la capture de certaines macromolécules circulantes mais constituent également des portes d'entrées majeures pour les cellules métastatiques.

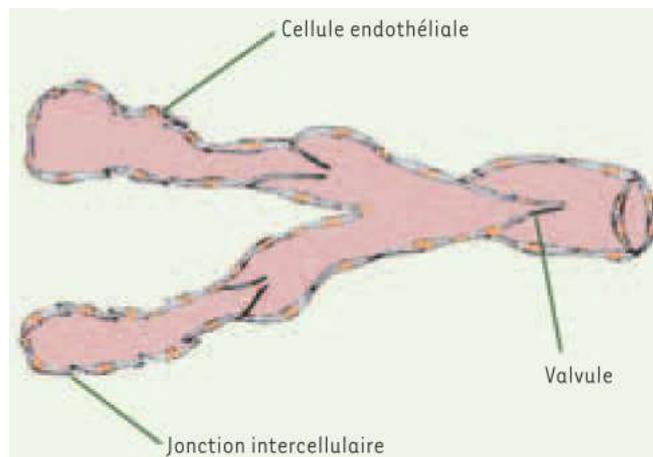


Figure 1 : Structure d'un vaisseau lymphatique [Leclers, 2005]

- Les plus petits capillaires lymphatiques présentent un diamètre plus important que les capillaires sanguins et offrent ainsi une surface de contact supérieure pour l'entrée de cellules possiblement métastatiques [Pepper, 2003], [Leclers, 2005].

- Le flux lymphatique à l'intérieur des vaisseaux lymphatiques est aussi plus faible que celui du système sanguin et la différence de pression qui en résulte pourrait favoriser, pour une part, la pénétrabilité à l'intérieur du réseau lymphatique [Swartz, 2001].

Outre ces caractéristiques anatomiques, des facteurs de croissance lympho-angiogéniques surexprimés par la tumeur pourraient jouer un rôle dans le développement d'un milieu favorable à la dissémination des cellules tumorales via le système lymphatique [Pepper, 2003].

II-1-3/ Les ganglions : un rôle de filtre

• Structure générale :

Les ganglions ou noeuds sont des structures encapsulées, formées d'amas de tissu lymphoïde, traversées par les vaisseaux lymphatiques. Il existe des centaines de ganglions chez l'homme, leur taille variant de 1 à 10 mm de diamètre. Ils ont leur propre vascularisation artérielle et veineuse. Les noeuds, organisés en lympho-centres sont placés sur les circuits lymphatiques et jouent un rôle de filtre. Les ganglions sont composés d'un cortex et d'une zone médullaire. La partie

superficielle du cortex, la zone paracorticale, la médullaire et les sinus représentent quatre zones distinctes d'activité immunologique du ganglion [Heath, 2001].

• **Sinus lymphatiques :**

La lymphe arrive dans les ganglions par les canaux lymphatiques afférents qui perforent la capsule, se jettent dans le premier sinus appelé sinus marginal de localisation sous-capsulaire puis dans les sinus médullaires et enfin la lymphe ressort par les lymphatiques efférents.

Par leur fonction de filtre sur la circulation lymphatique, les ganglions jouent un rôle fondamental dans la défense de l'organisme.

On distingue une double filtration. La filtration mécanique est favorisée par le ralentissement du flux lymphatique et est assurée par la forme anfractueuse des sinus lymphatiques. La filtration biologique est assurée par les macrophages. La figure 2 [Cochran, 2006] met en évidence la structure d'un ganglion ainsi que la circulation lymphatique en son sein, via les sinus et les espaces inter-cellulaires du parenchyme lymphatique.

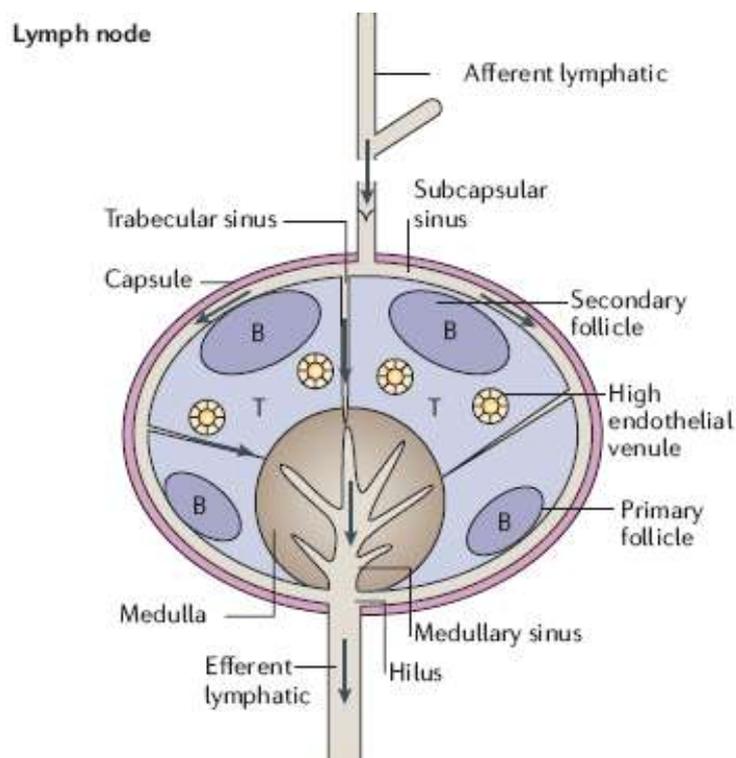


Figure 2: Structure et circulation lymphatique au sein d'un ganglion [Cochran, 2006].

• **Ganglions lymphatiques et envahissement métastatique :**

La migration dans les ganglions d'antigènes ou de débris tumoraux entraîne une réaction inflammatoire, spécifique ou non (lymphadénite) qui devrait aboutir à leur destruction. Cette réaction inflammatoire peut avoir comme conséquence dans un premier temps une augmentation de taille des ganglions dans la zone de drainage d'un cancer, sans que le ou les ganglions soient métastatiques. Mais dans certains cas, les cellules tumorales survivent, s'implantent et se multiplient, formant ainsi un foyer tumoral secondaire. Les métastases débutent généralement au niveau du sinus sous-capsulaire [Leclers, 2005].

II-2/ Anatomie du système lymphatique de la prostate

II-2-1/ À l'étage prostatique

Les capillaires lymphatiques forment un réseau péri-prostatique à la surface de la glande, à partir duquel les collecteurs lymphatiques de la prostate se résolvent en trois pédicules de drainage accompagnant les vaisseaux et se rendent aux noeuds lymphatiques iliaques internes, iliaque externes et pour partie aux noeuds lymphatiques sacrés du promontoire [Heidenreich, 2002]. Il n'a pas été décrit de différence significative de topographie de drainage lymphatique de la prostate entre les zones périphériques et transitionnelles [Brössner, 2001].

II-2-2/ A l'étage abdomino-pelvien

Les vaisseaux efférents de chacun des noeuds du bassin se rendent aux noeuds sus-jacents. Les lympho-centres ilio-pelviens reçoivent les lymphatiques de tous les organes pelviens : testicules et prostate chez l'homme. Les vaisseaux efférents se jettent dans les noeuds lymphatiques lombo-aortiques (respectivement pré, latéro, rétro cave à droite et aortique à gauche) [Rouvière, 1992], [McMahon, 2009].

On distingue dans le pelvis, plusieurs grands lympho-noeuds [Gray, 1918], (Figures 3, 4a et 4b):

- Les ganglions iliaques externes, au nombre de 8 à 10 sont situés le long les vaisseaux iliaques externes.
- Les ganglions iliaques communs (de 4 à 6) sont situés en arrière et sur les bords de l'artère iliaque commune ainsi que sous la bifurcation aortique.
- Les ganglions iliaques internes sont disposés autour des vaisseaux hypogastriques (ou iliaques internes).
- Le groupe obturateur, situé le long du nerf obturateur.
- Les ganglions sacrés sont disposés dans la concavité du sacrum.

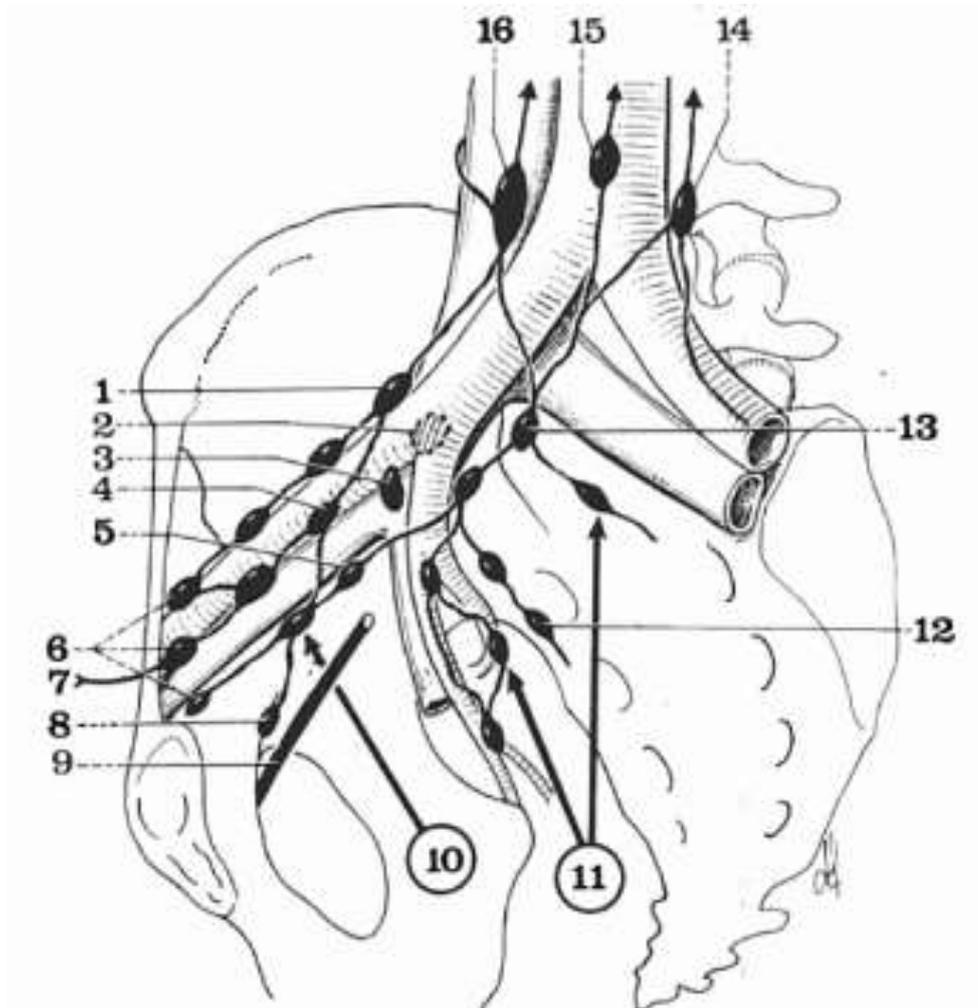


Figure 3:

Principaux lympho-noeuds pelviens efférents de la prostate en coupe sagittale (Vue de l'hémi-pelvis droit) [Bouchet, 2001].

1 et 2 : Groupe iliaque primitif (respectivement externe et moyen)

3, 4, 5, 6 : Groupe iliaque externe (respectivement ganglion de la fourche, groupe moyen, interne et rétro-cruraux)

7 : Chaîne épigastrique

8 : Groupe obturateur

9 : Nerf obturateur

10 : Afférents de la vessie

11 : Afférents du rectum

12 : Groupe iliaque interne

13 : Ganglions du promontoire

14 : Ganglions latéro-aortique

15 : Ganglions pré-aortique

16 : Ganglions pré-cave

c) **Planches anatomiques** : Principaux ganglions lymphatiques du pelvis, d'après Gray, Anatomy of the Human Body [Gray, 1918] (Figure 4a : vue de face ; Figure 4b : vue sagittale de l'hémi-pelvis droit).

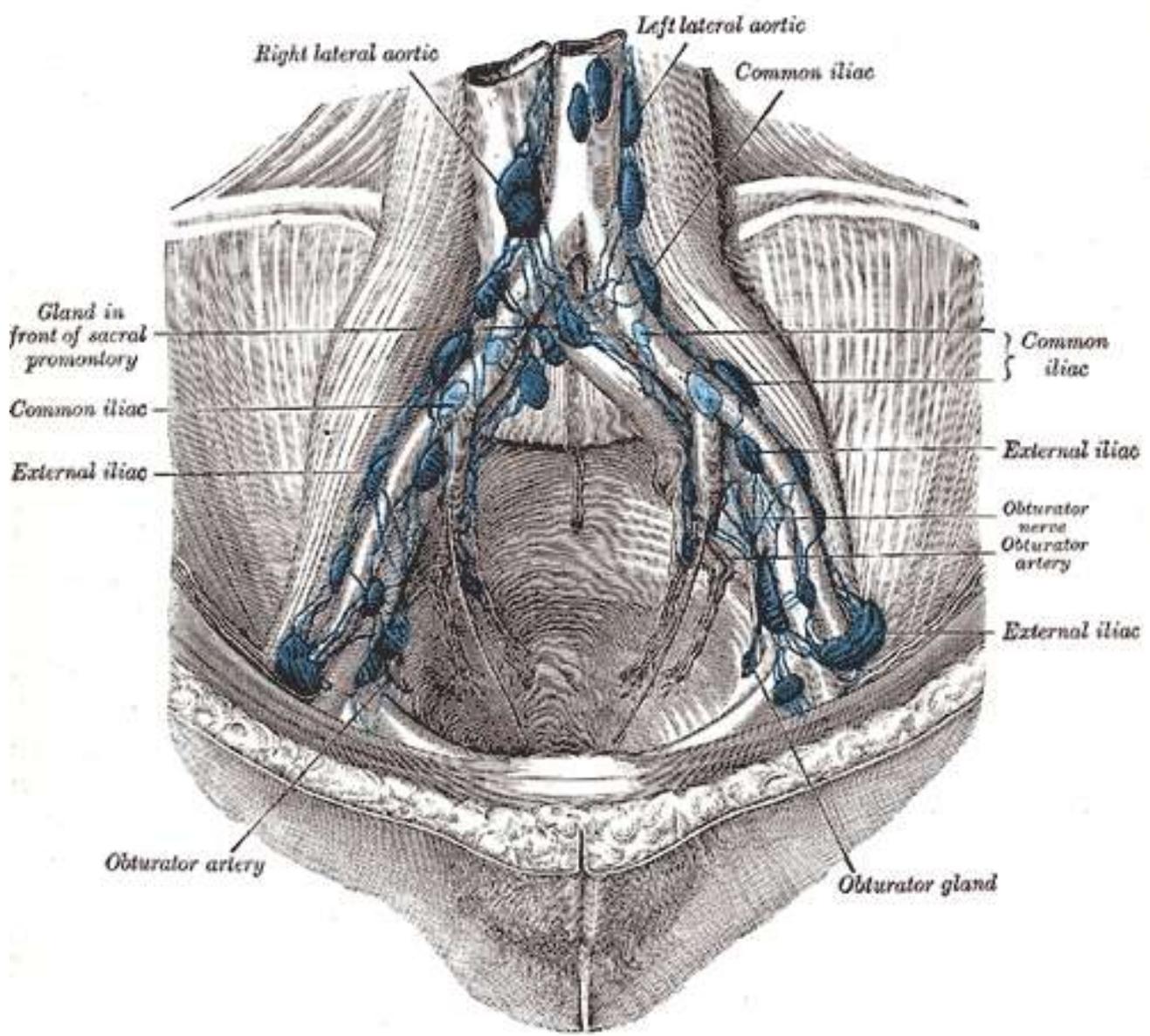


Figure 4a : Vue de face [Gray, 1918].

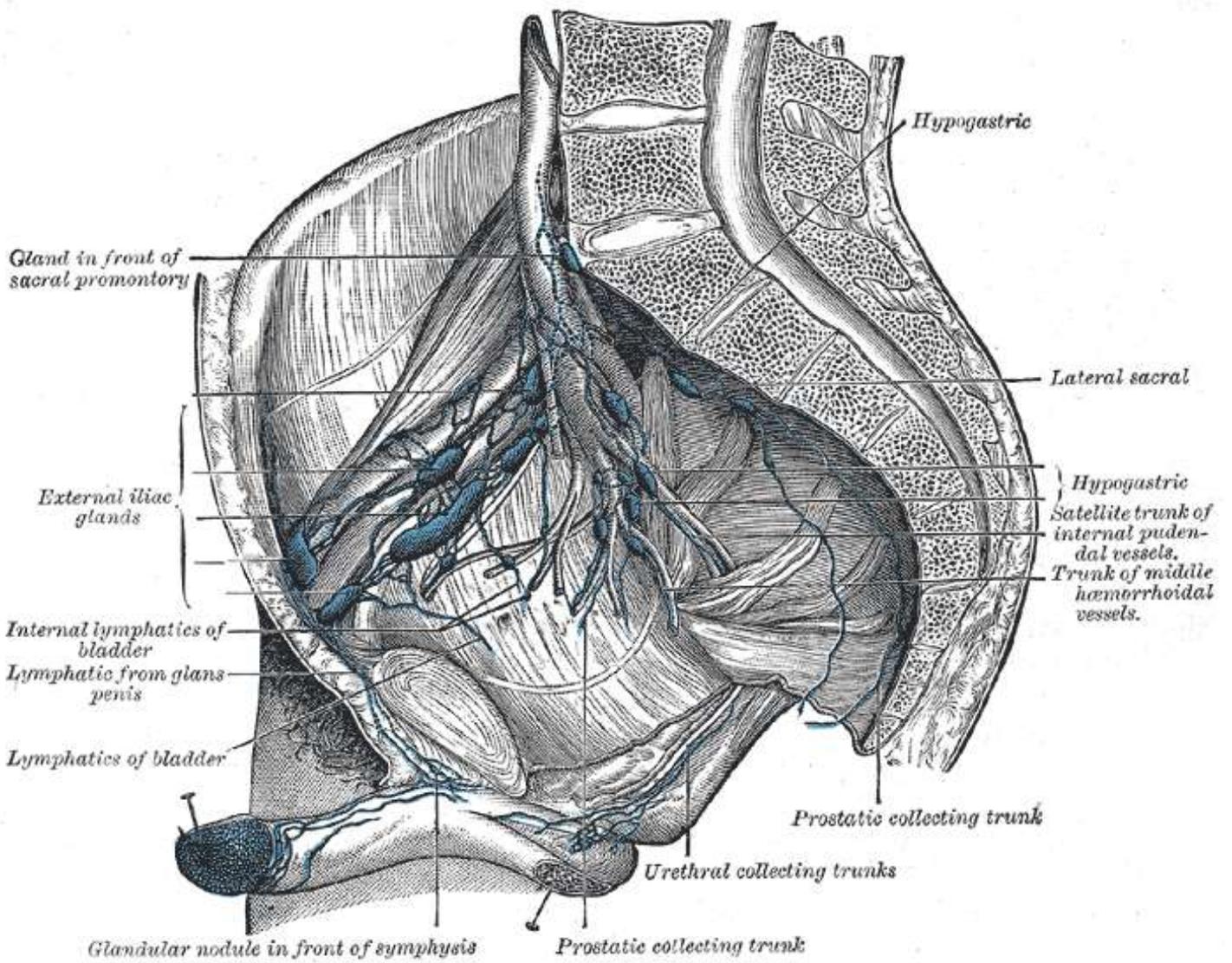


Figure 4b : Vue sagittale de l'hémi-pelvis droit [Gray, 1918].

II-3/ Curage ganglionnaire du cancer de la prostate

II-3-1/ Historique

La prostatectomie radicale associée à un curage ganglionnaire est une technique ancienne. Les techniques chirurgicales ont cependant remarquablement progressé depuis la première prostatectomie radicale par voie périnéale réalisée en 1903 [Sriprasad, 2009]. Ce n'est que dans les années 1980 que la technique de la prostatectomie radicale par voie rétro-pubienne a été décrite par P. Wash. Cette voie d'abord, qui est alors devenue la technique de référence, a notamment l'avantage de pouvoir préserver les nerfs érecteurs et permet la réalisation d'un curage ganglionnaire dans le même temps opératoire [Sriprasad, 2009]. A la fin des années 90, le développement de l'abord cœlioscopique a permis progressivement la réalisation de plusieurs types d'intervention en urologie. Le curage ganglionnaire ilio-obturateur a été l'une des premières interventions réalisées par voie cœlioscopique [Gill, 1993]. L'utilisation de la technique cœlioscopique pour la prostatectomie radicale associée au curage ganglionnaire s'est développée par étapes. Elle bénéficie de l'expérience chirurgicale et anesthésique obtenue après 20 ans de prostatectomie radicale et de curages ganglionnaires par voie ouverte [Abbou, 2000].

II-3-2/ Etendue du curage

Il existe trois procédures différentes de lymphadénectomie [Peneau, 2004], [Rossi, 2006], [Brenot-Rossi, 2005], [Heidenreich, 2007], [Burkhard, 2009] (figure 5) :

- la technique de curage limité n'intéresse que le groupe obturateur
- la technique du curage standard intéresse les chaînes obturatrices et iliaques externes
- enfin, le curage étendu intéresse les chaînes lymphatiques entourant le nerf et les vaisseaux obturateurs, et les vaisseaux iliaques (aires ganglionnaires iliaques externes, obturatrices et iliaques internes). De plus, pour certains auteurs, la région pré-sacrée est incluse dans le curage [Heidenreich 2002], [Clark 2003].

Ces trois techniques alimentent actuellement les débats en urologie [Burkhard, 2005]. La lymphadénectomie standard est cependant considérée comme la technique de choix depuis plusieurs années [Peneau, 2004], [Stone, 1997].

Il n'existe pas de consensus sur les délimitations précises des différents types de curages. Même si des divergences existent entre les études, il est cependant possible d'en rapporter les grandes limites [Clark, 2003], [Brenot-Rossi, 2005], [Allaf, 2004], [Thurairaja, 2009] (tableau 4, figure 5 et figure 6).

Tableau 4 : Principales limites des différents types de curages ganglionnaires du cancer de prostate
(a. : artère ; v. : veine, vx. : vaisseaux)

Type de curage	Limite supérieure	Limite inférieure	Limite latérale	Limite postérieure
Etendu	2 cm au dessus de l'a. iliaque [Clark, 2003] ou son croisement avec les uretères [Thurairaja, 2009]	Ganglion de Cloquet [Thurairaja, 2009], [Clark, 2003], [Allaf, 2004]	N. génito-fémoral V. iliaque externe [Thurairaja, 2009]	N. et Vx. obturateurs, v. iliaque interne [Allaf, 2004]
Standard	Bifurcation a. iliaque commune [Thurairaja, 2009] [Brenot-Rossi, 2005]	Ganglion de Cloquet / Veine circonflexe iliaque [Thurairaja, 2009]	V. iliaque externe [Brenot Rossi, 2005]	N. obturateur [Brenot-Rossi2005]
Limité	Bifurcation a. iliaque commune [Thurairaja, 2009]	Canal fémoral [Allaf, 2004]	A. iliaque externe	N. obturateur [Allaf, 2004]

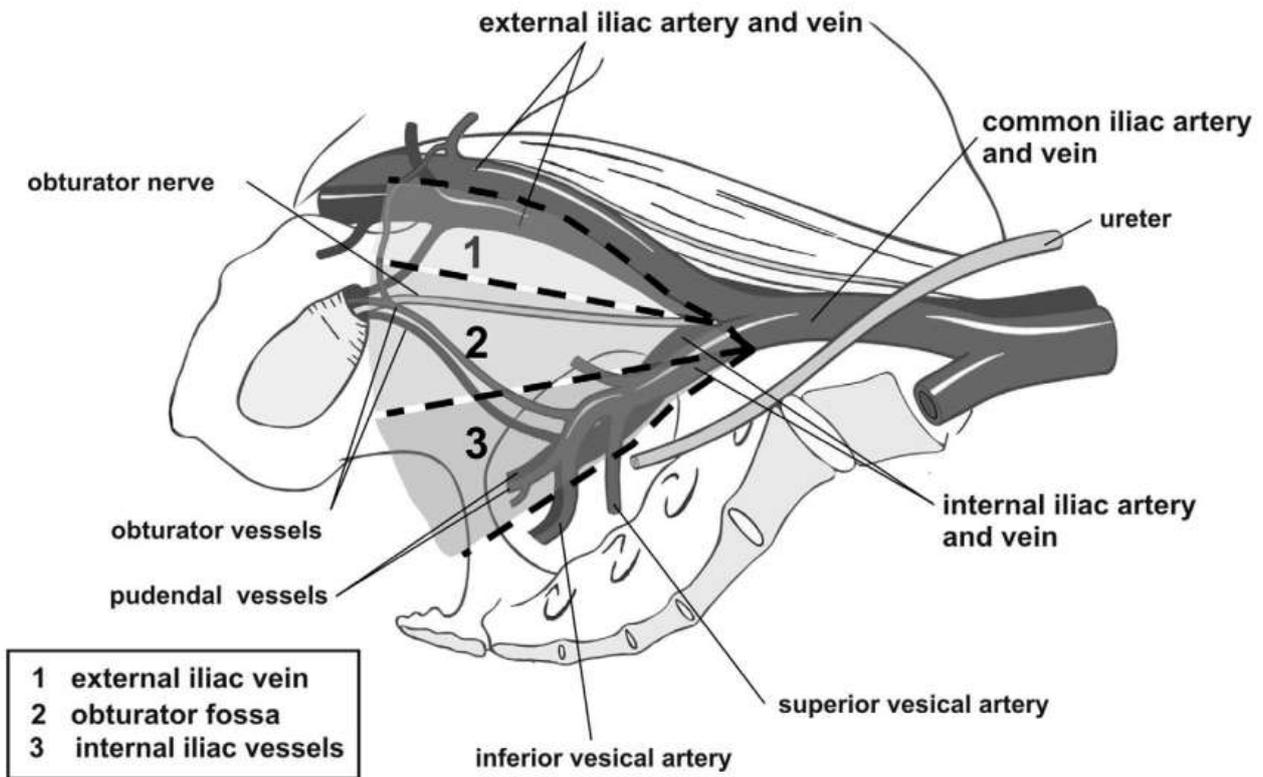


Figure 5 : Etendue des curages ganglionnaires du cancer de la prostate : région iliaque externe (1), région obturatrice (2), région iliaque interne (3) (Vue sagittale de l'hémi-pelvis droit), [Burkhard, 2005].

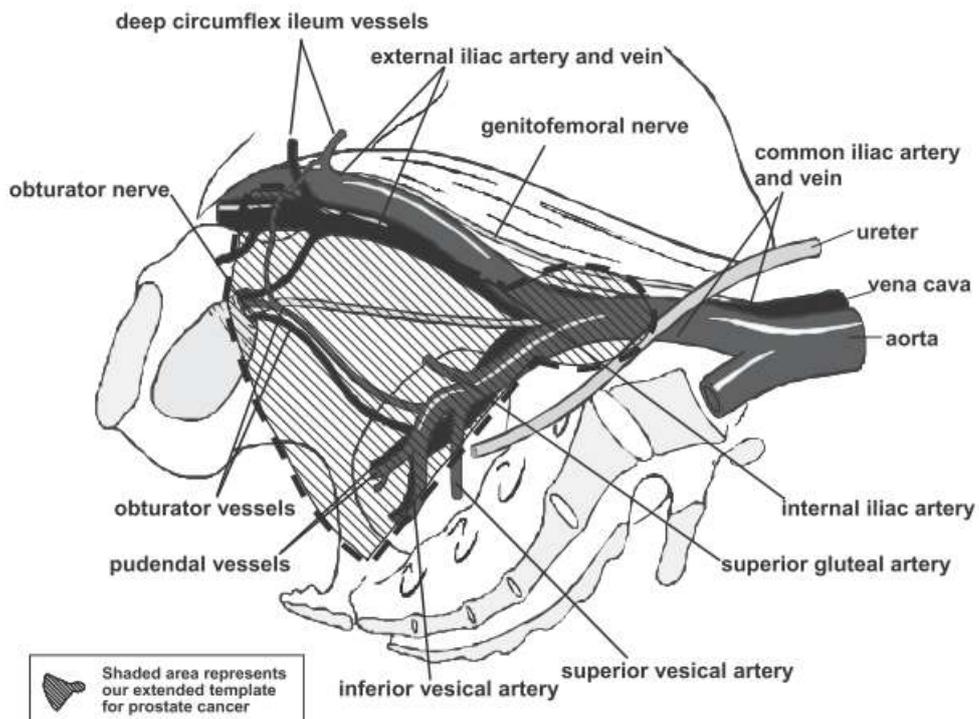


Figure 6 : Zone de dissection du curage ganglionnaire étendu selon l'équipe de Thurairaja et al. (zone hachurée), (Vue sagittale de l'hémi-pelvis droit), [Thurairaja, 2009].

II-3-3/ Indications du curage ganglionnaire dans les cancers localisés

La classification de D'Amico, basée sur la classification du risque de progression des cancers localisés précédemment décrite a permis d'établir des recommandations sur l'indication du curage ganglionnaire [HAS cancer de la prostate, 2008], [Heidenreich, 2008], [Ravery, 2006] :

- En cas de faible risque (stade T1 ou T2a et Gleason \leq 6 et PSA \leq 10 ng/mL), le curage ganglionnaire est optionnel.
- En cas de risque intermédiaire (stade T2b ou Gleason = 7 ou PSA situé entre 10 et 20 ng/mL), l'indication dépend du nombre de biopsies positives. Si on observe plus de 2 biopsies positives, le curage ganglionnaire ilio-obturateur est recommandé, et optionnel dans le cas contraire.
- Enfin, devant un patient à risque élevé (stade T \geq T2c, Gleason \geq 8 et PSA $>$ 20 ng/mL), le curage ganglionnaire ilio-obturateur est recommandé.

II-3-4/ Voie d'abord : voie ouverte ou cœlioscopique

Face à la prostatectomie et au curage ganglionnaire réalisés par voie ouverte, l'abord cœlioscopique développé depuis une dizaine d'années présente l'avantage d'une meilleure visualisation de l'anatomie pelvienne, d'une dissection plus précise et de moindres pertes de sang [Doublet, 2007], [Wyler, 2006], [Ficarra, 2009].

Cet abord coelioscopique peut être réalisé par une voie pré-vésicale stricte au niveau de l'espace de Retzius, ou par une voie trans-péritonéale (ou voie laparoscopique). L'abord trans-péritonéal est recommandé en cas de réalisation d'un curage étendu, pour une meilleure approche de la bifurcation iliaque et de la zone iliaque commune et pour aussi limiter le risque de lymphocèle.

Concernant le curage ganglionnaire proprement dit, la voie d'abord cœlioscopique a permis initialement, au début des années 90, la réalisation de curages ganglionnaires limités [Gill, 1993], [Stone, 1997]. La technique du curage ganglionnaire étendu par voie cœlioscopique est d'utilisation plus tardive [Stones, 1997], [Lattouf, 2007]. La réalisation d'un curage étendu ou limité par voie cœlioscopique montre des résultats carcinologiques comparables aux techniques de chirurgie ouverte en terme de ganglions prélevés et de ganglions positifs [Stones, 1997], [Doublet, 2007]. Pour la période post-opératoire, des études comparatives ont mis en évidence l'intérêt de l'abord cœlioscopique en terme de contrôle de l'analgésie post-opératoire, de la durée d'hospitalisation ainsi que du retour à une activité normale, avec une morbidité équivalente voire moindre qu'en chirurgie ouverte [Peneau, 2004], [Ficarra, 2009]. Ainsi, sur 123 curages ganglionnaires étendus avec

prostatectomie par voie cœlioscopique, une équipe rapporte un taux de complication post-opératoire global de 4 % (1 hématome, 1 parésie réversible du membre inférieur, 1 lymphocèle drainé et 1 diverticulite) [Wylter, 2006]. Après une dizaine d'années de pratique de cette technique, les résultats de la technique de prostatectomie avec curage ganglionnaire par voie cœlioscopique sont encourageants, mais les données de la littérature ne sont actuellement pas suffisantes pour établir la supériorité d'une technique par rapport à l'autre [Ficarra, 2009].

II-3-5/ Intérêt du curage ganglionnaire

Même si l'indication ainsi que le type de curage ganglionnaire demeurent controversés, la détection d'un envahissement ganglionnaire métastatique permet d'orienter le plan de traitement et aurait potentiellement une valeur thérapeutique qui restera à préciser.

• Rôle pronostique :

La stadification ganglionnaire est un puissant indicateur du risque évolutif [Peneau, 2004], [Routh, 2005].

L'atteinte ganglionnaire a un impact négatif sur le pronostic, le taux de récurrence à 10 ans sans hormono-thérapie immédiate étant rapporté entre 10 et 68 % et le taux de survie globale entre 60 et 68 % [Burkhard, 2005]. Un envahissement ganglionnaire est actuellement considéré comme un stade d'emblée métastatique. De plus certains auteurs constatent une corrélation entre le nombre de ganglions envahis et le risque de progression [Cheng, 2001].

• Impact du statut ganglionnaire sur le plan de traitement :

La connaissance du statut ganglionnaire, outre son rôle pronostique guide également le plan de traitement.

Plusieurs publications rapportent chez les patients N+, qu'un traitement hormonal adjuvant immédiatement après la chirurgie apporte un gain de survie sans récurrence et de survie globale par rapport aux patients traités par hormonothérapie ultérieure débutée lors de la rechute biologique [Cheng, 2001], [Bolla, 2002], [Messing, 2006].

Cependant concernant les patients N+, il n'existe actuellement pas d'étude montrant la supériorité d'une prostatectomie radicale avec curage ganglionnaire associée à une hormonothérapie adjuvante par rapport à un traitement par hormonothérapie seule. Actuellement l'option d'un traitement hormonal isolé immédiat fait l'objet d'un consensus professionnel [Heidenreich, 2008], [Soulié, 2004].

Il faut cependant noter que concernant l'atteinte ganglionnaire microscopique (< 2 mm), aucune recommandation concernant l'administration d'un traitement hormonal adjuvant systémique n'est actuellement publiée [Heidenreich, 2008].

- **Valeur thérapeutique :**

La valeur thérapeutique du curage ganglionnaire est actuellement débattue. Certaines équipes rapportent en effet que la chirurgie associée à une hormonothérapie au stade de micro-métastase unique pourrait apporter un bénéfice en terme de contrôle local ainsi qu'en terme de survie sans récurrence, donnant alors au curage un caractère curatif potentiel [Cheng, 2001].

II-3-6/ Curages limités ou standards : controverses

- **Limites des curages standards et limités :**

Plusieurs études mettent en évidence l'insuffisance du curage standard d'un point de vue carcinologique. Dans des études prospectives comparant curage standard et curage étendu, la prévalence de l'atteinte ganglionnaire passe pour Heidenreich et al. d'environ 12 % en cas de curage standard ou limité à 26 % en cas de curage étendu [Heidenreich, 2002] et pour Stone et al. respectivement de 7 à 23 % [Stone, 1997].

Le groupe ganglionnaire iliaque interne apparaît comme l'un des premiers sites métastatiques. En effet, les techniques de curages limités sont susceptibles d'ignorer 20 à 30 % des atteintes ganglionnaires métastatiques, principalement au niveau de l'aire iliaque interne [Heidenreich, 2002], [Heidenreich, 2007].

- **Limites des outils de prédiction de l'envahissement ganglionnaire, insuffisance des tables de Partin :**

Les tables de Partin, réalisées à partir de séries de curages limités, incluant seulement les régions obturatrices et iliaques externes, sous-estiment le risque d'atteinte ganglionnaire [Briganti, 2009], [Weckermann, 2005]. Une étude réalisée avec la technique du ganglion sentinelle rapporte un taux d'envahissement ganglionnaire de 6,8 % à 10,7 % chez des patients avec un PSA \leq 10 ng/mL et un score biopsique de Gleason \leq 6 [Weckermann, 2005]. De plus, des études ont rapporté entre 20 et 30 % d'envahissement ganglionnaire en dehors du champ du curage, avec des cas d'envahissements ganglionnaires en région iliaque interne en l'absence d'envahissement des régions obturatrices et iliaques externes [Heidenreich, 2002], [Wawroschek, 2003a]. Plus le PSA est élevé, plus les outils de prédictions semblent sous-estimer le risque d'atteinte ganglionnaire

[Heidenreich, 2007], [Ravery, 2006]. Dans le même sens, la stadification clinique pré-opératoire T et la technique de biopsies utilisées sous-estiment souvent le vrai stade et grade pathologique final sur pièce de prostatectomie [Cookson, 1997].

- **Nombre de ganglions à prélever :**

Weingärtner et al. ont montré que le curage devait prélever un minimum de 20 ganglions au total pour s'approcher au mieux du statut ganglionnaire du patient [Weingärtner, 1996]. Cette équipe souligne de plus la grande variabilité inter-individuelle du nombre de ganglions (de 8 à 56) et que les métastases seraient plus fréquentes du côté gauche du pelvis. Un tel nombre de ganglions est finalement exceptionnellement obtenu avec les techniques de curage standard ou limité [Stone, 1997]. Cette équipe rapporte que le nombre moyen de ganglions disséqués lors du curage ganglionnaire étendu est significativement supérieur à celui du curage ganglionnaire limité (respectivement en moyenne 17,8 et 9,3 ganglions).

- **Limites de l'examen extemporané per-opératoire :**

L'examen extemporané a une sensibilité limitée dans cette indication, en n'identifiant qu'approximativement les deux tiers des atteintes ganglionnaires métastatiques. De nombreux auteurs ne recommandent pas son utilisation [Peneau, 2004]. Sa faible sensibilité, de l'ordre de 66%, est majoritairement liée à la mauvaise détection des micro-métastases.

II-3-7/ Complications post-opératoires des curages

La pratique du curage étendu permet d'augmenter le nombre de ganglions prélevés et donc d'augmenter la sensibilité du curage. Cette pratique pose le problème d'une morbidité induite plus élevée que celle du curage standard ou limité.

Les complications post-opératoires classiquement rapportées sont l'apparition d'un lymphocèle, d'un lymphoedème, de lymphorrhée, de fièvre, de thrombose veineuse profonde et/ou d'embolie pulmonaire [Briganti, 2006]. Ce taux de complications est variable selon les équipes. Toute modalité confondue (chirurgie ouverte ou cœlioscopique, curage limité ou étendu) ce taux se situe entre 4 et 50 % [Burkhard, 2005], [Briganti, 2009].

Le taux de complications après curage ganglionnaire étendu apparaît plus élevé qu'après lymphadénectomie limitée [Clark, 2003], [Briganti, 2006], [Stone, 1997]. Clark et al. rapportent dans une série de curages étendus à droite comparée à des curages limités à gauche, un taux de complications total de 10,5 %, dont 75 % du côté du curage étendu, les plus communes étant le lymphocèle et l'oedème des membres inférieurs [Clark, 2003]. Dans ce sens, l'équipe de Briganti et

al. rapporte en chirurgie ouverte, un taux de complications après curage ganglionnaire étendu de 18,8 %, significativement plus élevé que celui observé après lymphadénectomie limitée (8,2 %), avec également une durée d'hospitalisation plus longue (respectivement 9,9 vs 8,2 jours) [Briganti, 2006]. Stone et al. rapportent également, en modalité cœlioscopique un taux de complications plus important suite à un curage ganglionnaire étendu (35,9 %) par rapport à un curage limité (2 %). Dans cette étude, les complications du curage ganglionnaire étendu étaient : des œdèmes scrotaux ou pénien (28,2 %), des œdèmes des membres inférieurs (10 %), des rétentions urinaires (5 %), des paralysies du nerf obturateur (5 %) et des abcès pelvien (5 %). Concernant le curage limité, ces pourcentages étaient nuls ou inférieurs à 1 % [Stone, 1997]. A noter cependant qu'une autre étude [Heidenreich, 2002] en chirurgie ouverte n'a pas décrit de différence significative en terme de fréquence et de sévérité des complications post-opératoires entre les curages ganglionnaires étendus et standards.

III / Le concept du ganglion sentinelle : généralités

Le challenge de la technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate, face au curage étendu, serait d'une part d'éviter une lymphadénectomie étendue morbide tout en étant plus performant qu'un curage standard ilio-obturateur.

Cette technique pourrait permettre d'augmenter la sensibilité de détection des métastases ganglionnaires, notamment des micro-métastases, en sélectionnant les ganglions sur lesquels il est possible d'appliquer des techniques histologiques approfondies comme l'immuno-histochimie.

Enfin ces études peuvent permettre d'étudier le drainage lymphatique prostatique.

III-1/ Historique

C'est à Cabanas que revient en 1977, la première description du ganglion sentinelle, dans le cancer du pénis, documentée par lymphographie via l'injection d'un agent de contraste radio opaque, après cathétérisme des lymphatiques de la face dorsale de la verge [Cabanas, 1977]. Ce ganglion avait été considéré comme le premier relais ganglionnaire susceptible d'être le siège d'un envahissement métastatique avec cependant une localisation anatomique constante, le groupe épigastrique superficiel. Mais cette technique jugée contestable sur le plan du concept et n'étant pas confirmée par les autres études n'a pas pris l'essor escompté. Entre 1975 et 1980, plusieurs équipes ont développé la technique de lymphoscintigraphie dans le mélanome malin cutané réalisant une cartographie lymphatique et aboutissant à une description de multiples variations anatomiques des drainages [Alazraki, 1997]. La technique du ganglion sentinelle dans le mélanome est aussi décrite par Morton en 1992, en utilisant du bleu de méthylène en per-opératoire, définissant le ganglion sentinelle comme le ganglion de drainage initial de la tumeur [Morton, 2000].

La technique est ensuite appliquée au cancer du sein en 1993 et 1994 par Krag et Giuliano, à la fois par l'utilisation du colorant bleu patent et par une détection aux colloïdes marqués au ^{99m}Tc [Giuliano, 1994], [Krag, 1993]. Devant les bonnes performances de cette technique, les indications se sont alors étendues. Actuellement outre ces applications initiales, le mélanome malin et le cancer du sein, cette technique s'est développée pour d'autres organes, notamment en routine clinique dans les cancers de la sphère oto-rhino-laryngée [Alkureishi, 2009]. La technique isotopique est actuellement en cours d'évaluation dans le cancer du colon [Sandrucci, 2007], du poumon [Rzyman, 2006], du col de l'utérus [Gortzac-Uzan, 2010], de la vulve [Radziszewski, 2009], le cancer du canal anal [Mistrangelo, 2009], ainsi que récemment une étude pilote dans le cancer du rein [Bex, 2010].

III-2/ Définitions et principes

III-2-1/ Définitions et intérêt de la technique

• Définitions :

Le concept du ganglion sentinelle repose sur l'hypothèse soutenue par de nombreux travaux selon laquelle la tumeur se draine via les lymphatiques vers un ou des premiers ganglions de premier échelon (figure 7), ces derniers étant les premiers à risque d'invasion métastatique. Ainsi si l'analyse histologique de ce ou ces ganglions est normale, l'ensemble de l'aire est considérée comme négative sur le plan métastatique [Reintgen, 1994], [Turner, 1997].

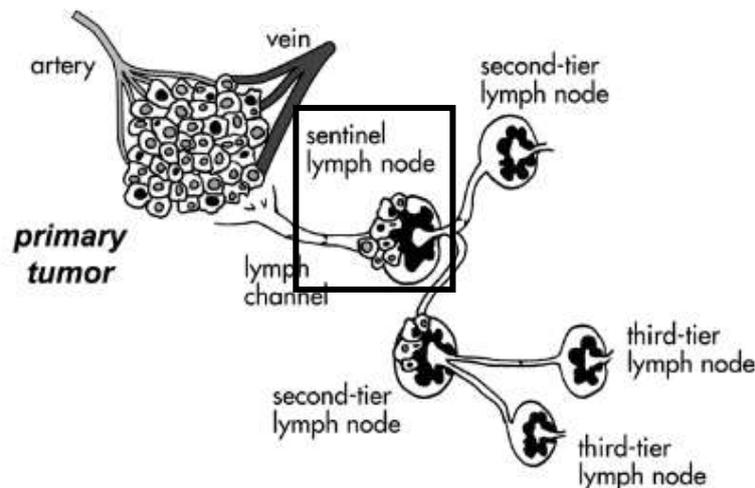


Figure 7: Le principe du ganglion sentinelle (figure modifié de Mariani et al. [Mariani, 2001]).

Nombre de ganglions sentinelles :

Les modalités de drainage des canalicules lymphatiques conditionnent le nombre de ganglions sentinelles présents : lorsqu'il s'agit d'un drainage en série, un seul ganglion est identifié alors que lorsqu'il s'agit d'un drainage en parallèle avec plusieurs canalicules lymphatiques au départ de la zone tumorale, plusieurs ganglions peuvent être identifiés (figure 8). C'est en général le cas le plus fréquent.

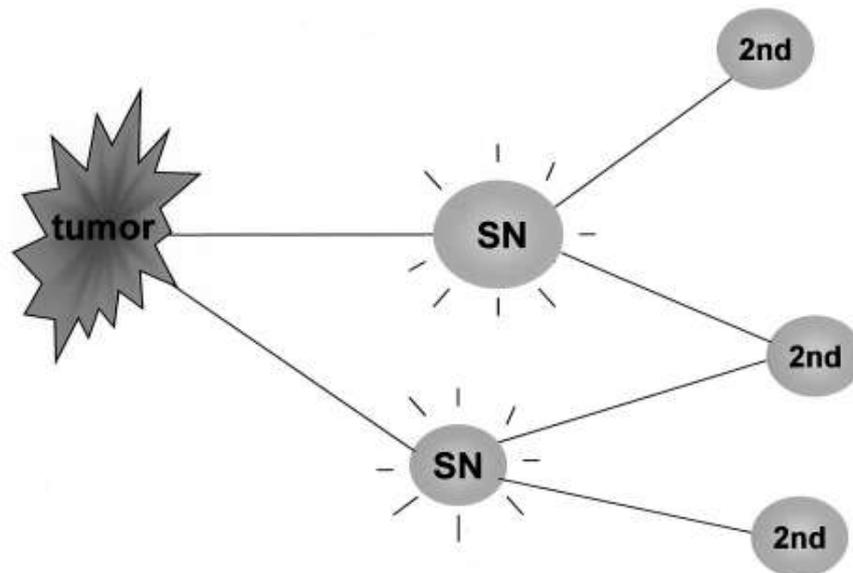


Figure 8: Drainage en parallèle du site tumoral avec plusieurs ganglions sentinelles [Nieweg, 2001].

Localisation anatomique du ganglion sentinelle :

D'un point de vue anatomique, il faut également noter que le ganglion sentinelle n'est pas nécessairement le ganglion le plus proche de la tumeur primitive (figure 9) [Nieweg2001], [Nieweg2004]. Cette notion anatomique est notamment à la base de la technique du ganglion sentinelle.

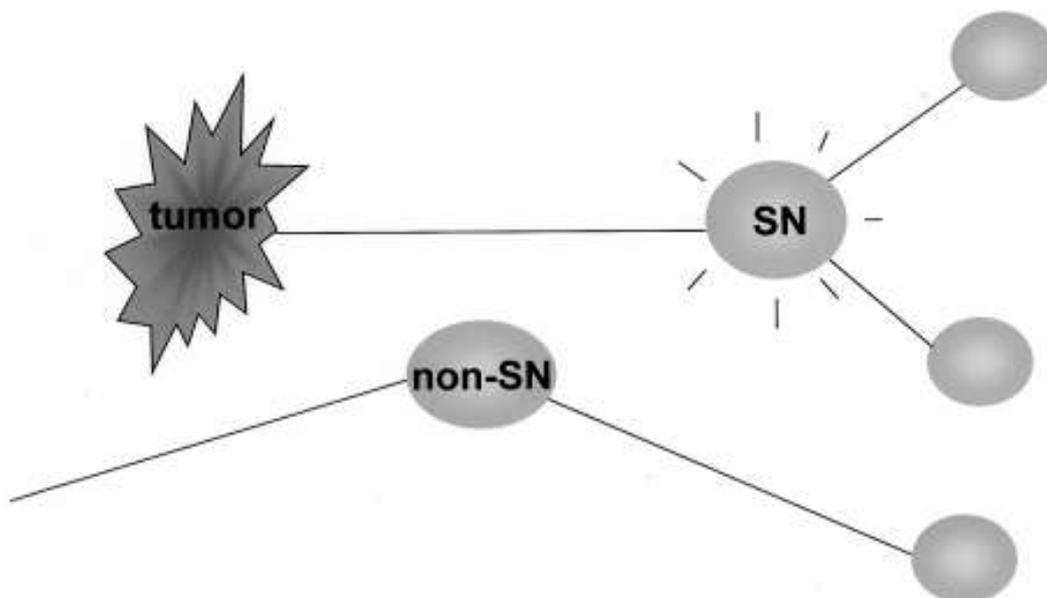


Figure 9 : Le ou les ganglions de drainage de la tumeur ne sont pas nécessairement les plus proches de la tumeur [Nieweg, 2001].

• Intérêt de la technique :

La technique du ganglion sentinelle constitue donc une méthode simple capable de prédire le statut métastatique ganglionnaire à condition que la détection et la sensibilité de la méthode avoisinent les 100%.

D'un point de vue diagnostique, l'intérêt principal de la technique du ganglion sentinelle est de constituer un test diagnostique de l'envahissement métastatique ganglionnaire à faible morbidité, permettant ainsi une adaptation du plan de traitement.

L'autre avantage de cette technique réside en la possibilité de soumettre au pathologiste un échantillon ganglionnaire quantitativement limité susceptible de bénéficier de techniques d'analyses histo-pathologiques de pointe (coupes sériées, immuno-histochimie) permettant d'augmenter la sensibilité de détection des métastases et surtout des micro-métastases (de moins de 2 mm) qui sont méconnues en analyse anatomopathologique standard.

III-2-2/ Principes de détection du ganglion sentinelle

Deux grands types de substances sont utilisés, seuls ou en association, pour la détection du ganglion sentinelle : les traceurs colorimétriques et les radio-pharmaceutiques.

La détection du (des) ganglion(s) sentinelle(s) repose sur le principe de diffusion des colorants ou des substances particulières radio-marquées injectés dans le tissu interstitiel péri-tumoral ou dans le site tumoral. Ces substances traversent ensuite l'endothélium des capillaires lymphatiques et sont entraînées de façon physiologique vers le ou les premiers ganglions de drainage où elles se concentrent. Ces ganglions correspondent aux premiers sites ganglionnaires à risque d'invasion métastatique [Nieweg, 2004].

Méthodes colorimétriques :

Les méthodes utilisant un colorant bleu vital (bleu évan, bleu isosulfan, bleu patent), ont historiquement précédé les méthodes isotopiques. Elles ont initialement été appliquées au mélanome puis au cancer du sein. Cette technique a fait preuve de son efficacité en visualisant directement, durant l'intervention les canaux lymphatiques afférents aux premiers relais ganglionnaires. En raison de sa cinétique de migration rapide, le colorant est injecté entre 5 et 10 minutes avant l'intervention. L'exérèse ganglionnaire est guidée par le trajet coloré des canaux lymphatiques qui conduisent à un ou plusieurs ganglions colorés [Maublant, 2002]. Il faut cependant noter que l'injection de colorant bleu peut entraîner des accidents allergiques, dont la fréquence varie selon les séries de 1 à 2,5 %, et qui sont de gravité variable [Bricou, 2009], [Efron,

2002]. Les réactions à type de choc anaphylactique sont rares durant les procédures de ganglion sentinelle.

Méthodes isotopiques :

Dans les premières études lymphoscintigraphiques, où le but était dans un premier temps de caractériser le réseau de drainage d'un tissu ou d'un organe, des particules marquées de petites tailles de l'ordre de 1 à 10 nm étaient utilisées, permettant leur passage rapide dans les capillaires lymphatiques et leur dissémination dans les chaînes ganglionnaires [Strand, 1979], [Eshima, 2000].

Le but actuel de la technique du ganglion sentinelle, en oncologie, n'est plus de visualiser l'ensemble du réseau lymphatique mais de se focaliser sur le ou les ganglions de drainage du premier échelon d'un site tumoral. Il est en effet nécessaire que les particules marquées se bloquent dans les premiers ganglions, tout en limitant le passage vers les ganglions d'échelon supérieurs.

Tout comme les techniques colorimétriques, la méthode isotopique permet une détection per-opératoire des ganglions sentinelles. En outre, elle a l'avantage de permettre une cartographie pré-opératoire des ganglions hyperfixants par lymphoscintigraphie.

• Problèmes méthodologiques :

Plusieurs problèmes méthodologiques résultent de cette technique de repérage du ou des premier(s) ganglion(s) de drainage :

- Le choix de la technique ou association de techniques (colorant, méthode isotopique),
- La taille des particules utilisées,
- Le lieu et nombre d'injections réalisées,
- Le volume et l'activité injectés,
- Le délai entre l'injection et le repérage,
- Le nombre et les sites des ganglions sentinelles à analyser.

Un certain nombre d'études apportent selon la localisation de la lésion néoplasique des éléments de réponse. La littérature la plus abondante sur ce sujet porte sur le cancer du sein et le mélanome malin [ANAES - cancer du sein, 2002].

• **Physiologie de la rétention intra-nodale des radio-pharmaceutiques :**

Quel que soit le type de cancer, dans toute technique du ganglion sentinelle, le radiopharmaceutique utilisé doit au moins correspondre aux critères suivants : pouvoir passer du site interstitiel où il a été administré (via les capillaires et vaisseaux lymphatiques), aux premiers relais ganglionnaires pour y être retenu [Eshima, 2000]. Ils sont donc tous de nature particulière, de taille adéquate pour être retenus dans les premiers relais ganglionnaires, dans un délai suffisant, permettant l'examen scintigraphique et la radio-détection. La cinétique est d'autant plus rapide que la taille des particules est faible. De taille inférieure à 10 nm, elles migrent directement vers les ganglions d'échelons supérieurs ou diffusent directement dans l'espace vasculaire. De tailles trop élevées, supérieures à 1000 nm, elles restent sur le site d'injection [Eshima, 2000].

La rétention intra-nodale du radio-pharmaceutique ne repose pas sur le seul processus de filtration mécanique. Elle repose également sur la phagocytose du traceur par les macrophages situés dans les sinus lymphoïdes des ganglions lymphatiques [Bergqvist, 1987], [Mariani, 2001]. Les radio-pharmaceutiques doivent aussi avoir des caractéristiques chimiques, leur charge doit être négative, et biochimique, notamment l'opsonisation de composants du complément à leur surface qui va favoriser leur phagocytose par les macrophages [Phillips, 2001], [Mariani, 2001].

La figure 10 [Mariani, 2001] représente le schéma d'un ganglion lymphatique sentinelle (après injection de ^{99m}Tc HSA nanocolloïdes) en coupe transversale ainsi qu'une auto-radiographie. Les plages noires représentent les radiocolloïdes ayant migrés jusqu'au ganglion : les radiocolloïdes sont trappés par les macrophages situés dans les espaces sinusoides.

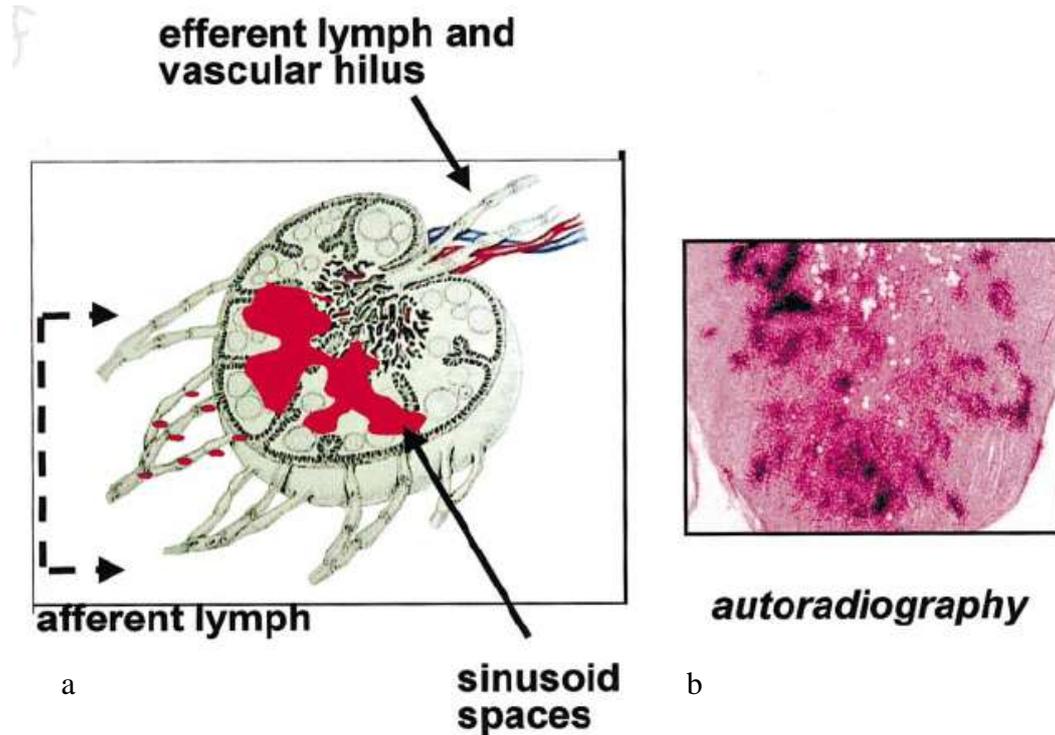


Figure 10 : Schéma d'un ganglion sentinelle en coupe transversale, représentant en noir la répartition des nano-colloïdes (a). Auto-radiographie (b) [Mariani, 2001].

• **Biodistribution du radio-traceur :**

Après injection, une partie des particules de grande taille ne pénètre pas dans les ganglions. Celles de petite taille peuvent passer via le ganglion sentinelle sans y rester piégées et aller coloniser les échelons lymphatiques suivants.

Une partie du traceur passe également dans la circulation sanguine et provoque une fixation sur différents organes. Wawroschek et al. ont rapporté à partir de l'analyse en région d'intérêt de 10 scintigraphies, après injection intra-prostatique de nanocolloïdes technétiés (Nanocoll[®]), outre une fixation prostatique (15,8 %) et vésicale (24,5 %), une fixation au niveau du foie (25 % de fixation), de la rate (2,1 %), de la moelle osseuse (32 %), alors que celle des ganglions sentinelles avait été estimée à 0,12 % de l'activité injectée [Wawroschek, 2003c]. Dans le même sens, il a été rapporté dans la technique du ganglion sentinelle du cancer du sein via l'injection de sulfure de rhénium colloïdal (Nanocis[®]), que le pourcentage d'activité en période post-opératoire dans le ou les ganglion(s) sentinelle(s) était 0,15 % de l'activité totale injectée en péri-tumoral, le matin ou la veille de l'intervention [Classe, 2005].

• **Radio-pharmaceutiques utilisés en pratique clinique :**

D'un point de vue pharmacologique, les radio-traceurs commercialisés, sont obtenus par des techniques de filtration, de microscopie électronique ou diffusion de la lumière aboutissant à une gamme de taille de particules. L'information fournie par le distributeur est alors une taille moyenne ou une distribution des tailles [Beri, 2006], [Maublant, 2000].

Les radio-pharmaceutiques actuellement utilisés pour la technique du ganglion sentinelle peuvent être séparés en plusieurs classes. On distingue les composés inorganiques comprenant le ^{99m}Tc -sulfure colloïde et le ^{99m}Tc rhénium sulfide, et les dérivés de l'albumine humaine, les nano ou micro-particules de sérum albumine humaine (HSA).

Ainsi les radio-traceurs les plus fréquemment utilisés sont [Mariani, 2001], [Eshima, 2000] :

- les sulfures colloïdes, filtrés d'une gamme de taille de 50-200 nm, essentiellement prescrits aux Etats-Unis
- le sérum albumine humaine (HSA) nanocolloïde, de 4 à 100 nm, 95 % des particules ayant une taille inférieure à 80 nm, utilisé en Europe.
- le sulfure de rhénium colloïdal, en moyenne de 100 nm, utilisé préférentiellement en France.

Le tableau 5 classe les traceurs utilisés dans la technique du ganglion sentinelle en fonction de leur taille et de leur pays d'utilisation préférentielle.

Diamètre	Pays	Radio-traceur	
Moyen	Europe	Nanocolloïdes	
		Nanocis [®] (IBA) Sulfure de rhénium colloïdal Diamètre moyen = 100 nm (50-200 nm)	Nanocoll [®] (GE-Healthcare) Albumine humaine (HSA) Diamètre moyen < 80 nm (4-100 nm)
Gros	Etats-Unis	Sulfure de colloïde non filtré Diamètre moyen = 400 nm (50-1000)	
	Japon	Colloïde d'étain Diamètre moyen = 800 nm (400 – 5000)	
Petit	Australie	Sulfure d'antimoine Diamètre moyen : 10 nm	

Tableau 5 : Principaux radio-traceurs commercialisés [Mariani, 2001], [Eshima, 2000].

• **Limite de la technique : la notion de « skip métastases » :**

Les « skip métastases », ou littéralement métastases sautant un relais ganglionnaire, correspondent à la présence de ganglions distaux envahis alors que les premiers ganglions du relais sont indemnes, source de résultats faussement négatifs. Ce processus peut s'expliquer par la présence de shunts circulatoires, entre des vaisseaux lymphatiques collatéraux et également décrit en intra-nodal, notamment à l'étage pelvien et lombo-aortique [Murakami, 2004] (figure 11). Enfin une autre cause de skip métastases est la présence de blocages circulatoires notamment par envahissement ganglionnaire (figure 12). Les vraies « skip métastases » resteraient cependant rares, rapportées entre 2 à 3 % dans le cancer du sein [SOR cancer du sein, 2001], et inférieur à 1 % dans le mélanome [Reintgen, 1994]. Le taux de skip métastases devrait de plus à l'évidence diminuer après examen histologique approfondi des ganglions, permis notamment par la technique du ganglion sentinelle.

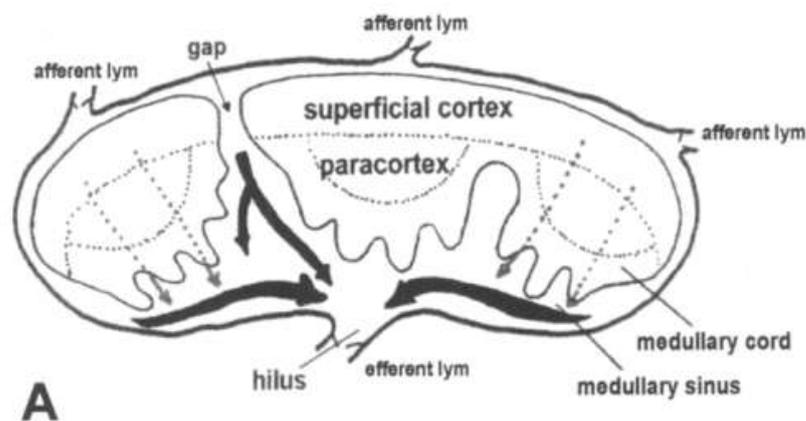


Figure 11 : Shunt intra-nodal via le cortex et la médullaire. Schéma expérimental : l'encre de chine injecté dans les lymphatiques afférents passe directement vers les lymphatiques efférents par le shunt intra-nodal [Murakami, 2004].

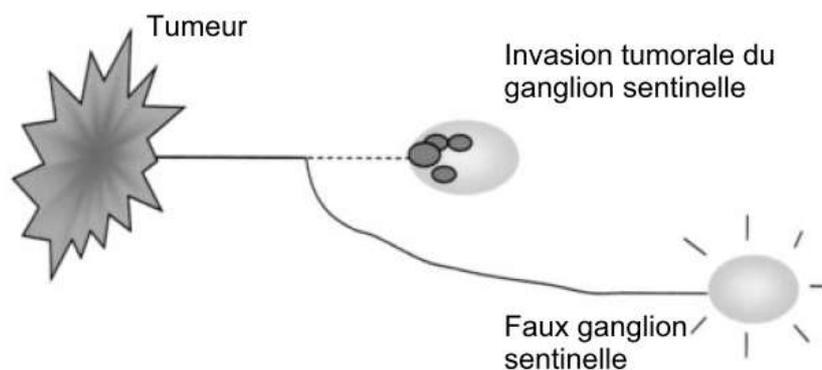


Figure 12 : Invasion métastatique massive du premier ganglion de drainage, avec déviation du flux vers un autre ganglion faussement sentinelle ([Nieweg, 2004], figure modifiée).

III-3/ Détection pré et per-opératoire: aspects techniques

III-3-1/ Détection pré-opératoire

L'une des étapes de la procédure après injection du radio-traceur est de réaliser la cartographie des ganglions hyperfixants. En général le traceur utilisé dans la procédure du ganglion sentinelle est essentiellement le ^{99m}Tc , émetteur gamma de 140 Kev.

L'acquisition scintigraphique est réalisée dans les services de Médecine Nucléaire. L'examen scintigraphique était initialement uniquement réalisé sur des gamma-caméras conventionnelles, par acquisition planaire. Depuis le début des années 2000, l'utilisation des caméras d'acquisition hybride TEMP/TDM s'est développée, permettant souvent une meilleure localisation anatomique des foyers hyperfixants grâce à la réalisation de tomoscintigraphies avec localisation des foyers hyperfixants sur la TDM.

En fonction des indications, deux types d'acquisitions peuvent être réalisées : des études tardives statiques ou tomographiques, seules ou pouvant être couplées à une étude dynamique.

• Etudes dynamiques :

L'enregistrement d'images scintigraphiques dynamiques dès l'injection permet la visualisation des voies lymphatiques et des premiers ganglions relais dans les premiers moments de l'exploration, et permet de différencier les ganglions de premiers échelons des ganglions d'échelons supérieurs. Il s'agit cependant d'une technique consommatrice de temps, puisque l'injection doit être réalisée directement sous la caméra. Dans le mélanome malin et les tumeurs de la sphère ORL, du fait d'un drainage lymphatique précoce et souvent complexe, avec une localisation imprévisible

du ou des ganglions sentinelles au sein d'un vaste territoire de drainage, il n'existe pas de grandes controverses sur l'intérêt de réaliser une acquisition dynamique [Chakera, 2009], [Alkureishi, 2009]. Cette acquisition est cependant discutée dans le cancer du sein.

- **Acquisitions statiques :**

Dans la majorité des études, quelle que soit l'indication, une acquisition statique est réalisée, seule ou associée à une étude dynamique. Il s'agit d'une acquisition unique avec un délai injection-acquisition globalement commun entre les études et les indications, de l'ordre de 1 heure à 2 heures. Dans le cancer du sein par exemple, la migration lymphatique est plus lente que dans le mélanome et le délai minimum recommandé entre l'injection et l'acquisition tardive des images est de 2 heures [Buscombe, 2007].

- **Apport de l'acquisition tomographique et TEMP/TDM :**

L'utilisation de la TEMP/TDM dans le repérage du ganglion sentinelle apporte des données supplémentaires par rapport à une acquisition planaire seule, notamment dans les cas de drainages atypiques. Il a en effet été rapporté dans le ganglion sentinelle du cancer du sein et du mélanome malin, que cette technique permettait la localisation anatomique des foyers hyperfixants de localisation initialement équivoque en scintigraphie planaire. De plus, concernant le nombre de ganglions sentinelles, il est rapporté que l'acquisition TEMP/TDM met en évidence des ganglions hyperfixants additionnels et révèle des ganglions sentinelles qui n'avaient pas été détectés en modalité planaire [van der Ploeg, 2007].

- **Repérage cutané :**

Dans les cancers superficiels (sein, mélanome, ORL), il est possible d'effectuer un repérage cutané des projections du ou des ganglions sentinelles, souvent à l'aide d'un crayon au Cobalt (^{52}Co) ou à l'aide d'une seringue de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Ce repérage doit être réalisé dans la position la plus proche possible de la position per-opératoire. Associé à la mesure de la distance du foyer fixant à la peau, ce repérage a pour but de faciliter la détection du ou des ganglions sentinelles au cours de l'intervention chirurgicale.

• **Éléments d'interprétation de la détection isotopique pré-opératoire :**

Il n'existe pas de consensus sur une définition pratique du ganglion sentinelle en imagerie. En pratique, la détection des ganglions sentinelles inclut une combinaison d'étapes : lymphoscintigraphie dynamique et/ou statique, radio-détection per-opératoire, parfois associée à une injection de bleu patent. Plusieurs éléments concernant l'interprétation scintigraphique pré-opératoire méritent cependant d'être soulignés.

Intensité de fixation des ganglions:

Le caractère sentinelle ou non d'un ganglion ne doit pas être déterminé sur son intensité, et il ne faut pas considérer notamment, dans le cas de plusieurs ganglions fixants, le plus intense comme étant le seul ganglion sentinelle. La quantité de traceur accumulée par un ganglion dépend en effet non seulement de sa position dans le drainage, de sa taille, du nombre de canaux lymphatiques qui convergent vers lui, mais aussi du flux lymphatique. De plus, l'intensité de fixation scintigraphique dépend de la quantité de traceur accumulée dans le ganglion, mais aussi de sa distance à la gamma caméra [Nieweg, 2001].

Dynamique du drainage lymphatique :

Les acquisitions dynamiques permettent de distinguer les ganglions de premier échelon des ganglions de second échelon, alors que cette distinction n'est pas forcément mise en évidence par les acquisitions tardives. En pratique, en cas de combinaison d'acquisitions dynamiques et tardives, un ganglion hyperfixant, non présent sur les acquisitions dynamiques et qui apparaît sur les images tardives est considéré comme sentinelle sauf dans le cas où il se situe dans une aire de drainage de ganglions sentinelles déjà mis en évidence en acquisitions dynamiques. Dans ce dernier cas, il est considéré comme un ganglion d'échelon supérieur [Chakera, 2009].

III-3-2/ Détection per-opératoire

Les sondes opératoires actuellement utilisées en routine sont des compteurs de radio-activité, utilisés depuis les années 1980. L'une des premières indications de la chirurgie radio-guidée était la détection per-opératoire des ostéomes ostéoïdes, à visée curative, puis elle s'est étendue au cancer du sein ainsi qu'au mélanome. Les sondes sont composées d'un système de détection gamma, associé à une électronique de traitement du signal. Deux types de sondes sont utilisés pour la détection du ganglion sentinelle: les sondes à semi-conducteurs et les sondes à cristaux scintillants. Il s'agit de sondes dont les dimensions varient entre 10 et 20 mm de diamètre,

et 10 à 20 cm de long [Zanzonico, 2000]. Selon la technique chirurgicale, il existe des sondes dédiées à la chirurgie ouverte et d'autres dédiées à la coelioscopie, qui diffèrent entre elles essentiellement par le diamètre et la longueur de la sonde.

• **Généralités :**

Les sondes de radiodétection fonctionnent au contact de la plaie opératoire. Elles localisent la faible activité émise par la cible « ganglion », en discriminant cette activité du bruit de fond environnant pour guider le geste chirurgical. La sonde est placée dans une housse stérile. Son maniement n'est pas compliqué mais impose une certaine minutie car les comptages doivent se faire sur 5 à 10 secondes pour être suffisamment précis (caractère aléatoire du signal). Les sondes de radiodétection per-opératoires sont constituées d'un détecteur, éventuellement complété d'un système de collimation amovible, et d'un système électronique de comptage. Le collimateur, en plomb ou en tungstène, sert à limiter le diamètre d'ouverture de la zone d'accès au détecteur afin de réduire le nombre d'impacts détectés provenant de l'environnement non spécifique. Il existe deux types de sondes de détection, de principe de fonctionnements différents : les scintillateurs et les semi-conducteurs [Zanzonico, 2000]. Les détecteurs à scintillation exploitent les phénomènes d'excitation, transformant l'interaction entre le rayonnement et le détecteur en signal photoélectrique qui est transmis par fibre optique à l'électronique de comptage. Les détecteurs semi-conducteurs exploitent les phénomènes d'ionisation, transformant l'interaction entre le rayonnement et le détecteur en différence de potentiel. Les constructeurs proposent comme détecteurs à scintillation des cristaux de NaI (Tl) (iodure de sodium au thallium) ou de CsI(Tl) (iodure de césium au thallium). Ces sondes ont l'avantage d'être relativement bon marché, d'avoir une haute sensibilité et d'être proposées pour les photons de moyenne et haute énergie. Le principal inconvénient est leur basse résolution en énergie, pourtant nécessaire pour éviter le rayonnement diffusé émanant des points d'injection. Les détecteurs à semi-conducteurs à base de tellure de cadmium (CdZn, CdZnTe) ou de iodure mercurique (HgI₂) ont l'avantage d'avoir une excellente résolution en énergie mais présentent une faible sensibilité.

En résumé, une sonde de détection dédiée à la recherche de ganglions sentinelles doit avoir les caractéristiques suivantes :

- Une très haute sensibilité : rapport signal/bruit élevé,
- Une bonne collimation de manière à être le moins gêné possible par les points d'injection,
- Une haute résolution spectrale,
- Des qualités ergonomiques pour la manipulation chirurgicale.

En pratique, le choix de la sonde doit prendre en compte le type d'application chirurgicale. Une étude comparant 3 sondes gamma (1 sonde à scintillation et 2 sondes à semi-conducteurs)

disponibles sur le marché, a rapporté, dans le ganglion sentinelle du cancer du sein, des taux d'échec de détection différents selon les sondes utilisées et plaide en faveur d'un choix d'une sonde à semi-conducteur dans cette indication [Classe, 2005].

- **Utilisation pratique : notion de cône de détection**

La détection per-opératoire des ganglions sentinelles est une phase délicate de la technique. Le volume de détection est d'une part limité latéralement par la taille du détecteur, mais aussi son champ de vue, de géométrie conique (figure 13a). L'une des limites à la détection est en effet son cône de détection, c'est-à-dire son angle solide.

Cette configuration fait que plusieurs sources radio-actives différentes peuvent être confondues, notamment lorsque les sources sont situées à grande distance du détecteur. Il faut notamment veiller à ce que le site d'injection, possédant l'activité la plus élevée, se situe en dehors du cône de sensibilité (figure 13b) [Maublant, 2002].

En profondeur, la sonde intègre tous les événements y compris ceux des régions plus profondes pouvant correspondre à une région de fixation non spécifique du traceur. En plus du signal direct du ganglion sentinelle, s'ajoute alors des événements non spécifiques, risquant de masquer l'activité spécifique du ganglion sentinelle. L'utilisation d'un collimateur ainsi que l'utilisation d'une sonde avec une résolution énergétique adéquate tend à diminuer ce phénomène. Les limites de détection des sondes apparaissent donc essentiellement en présence de lésions profondes et en présence d'un bruit de fond important.

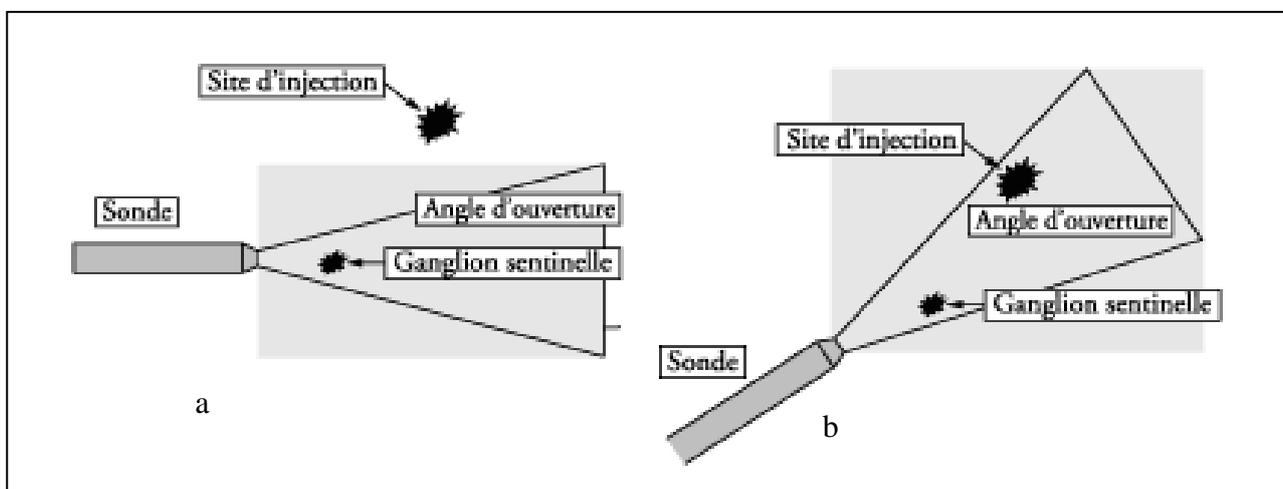


Figure 13: Notion de cône de sensibilité des sondes de détection, incidence sur la radio-détection [Maublant, 2002].

III-4/ Particularités anatomo-pathologiques du ganglion sentinelle

III-4-1/ Généralités

Les techniques anatomo-pathologiques ont évolué ces derniers temps, devenant de plus en plus sophistiquées, et permettant de détecter des métastases de plus en plus petites, notamment des micro-métastases (< 2 mm). La technique du ganglion sentinelle permet, par la sélection d'un nombre limité de ganglions de réaliser des études approfondies (coupes sériées associées à une immuno-histochimie), permettant d'augmenter la sensibilité de détection des métastases.

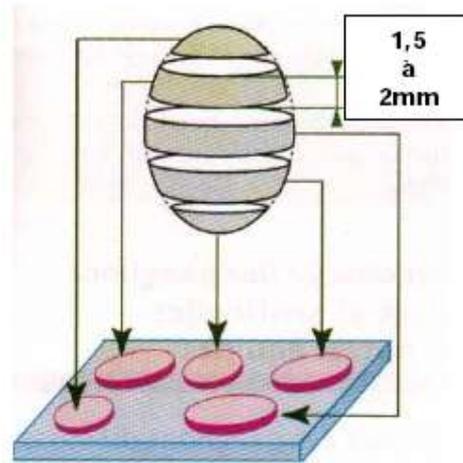
• Nombre de ganglions du curage standard :

Plus le nombre de ganglions prélevés est élevé, plus le taux de métastases retrouvées risque d'être important, le nombre de ganglions analysés constituant un critère de qualité de la prise en charge sur le plan chirurgical et anatomo-pathologique. Selon le type de prélèvement chirurgical et l'organe atteint (sein, côlon...), un nombre minimal de ganglions est nécessaire à la validation de l'acte chirurgical. L'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) suggère au moins 6 ganglions par chaîne de drainage de l'organe [Guinebretière, 2001].

III-4-2/ Etude histologique conventionnelle

L'étude histologique conventionnelle des ganglions utilise en général une coloration par l'Hématoxyline-Eosine, sur une ou deux coupes, voire des coupes macroscopiquement sériées (figure 14) incluant alors la totalité du ganglion.

Les coupes de bloc, consistant à couper une seule tranche de ganglion, permettraient d'évaluer moins de 1 % de la surface du ganglion. En revanche, les coupes macroscopiquement sériées permettent de détecter 5 à 10 % de métastases supplémentaires [Guinebretière, 2001]. Cette dernière méthode est celle généralement adoptée pour l'étude des ganglions.



d'après Institut Bergonié - Bordeaux

Figure 14 : Coupes macroscopiquement sériées

III-4-3/ Etude anatomo-histologique spécifique au ganglion sentinelle

L'étude du ganglion sentinelle, en raison du faible nombre de ganglions à étudier, permet d'aller plus loin dans la recherche des métastases et des micro-métastases, par la réalisation de recoupes de bloc et l'application de techniques immuno-histochimiques.

• Coupes microscopiques sériées et immuno-histochimie :

Les recoupes de bloc ou coupes microscopiques sériées, correspondent à des niveaux de coupes histologiques supplémentaires incluant le ganglion dans sa totalité après inclusion en paraffine, avec des épaisseurs variables allant de 4 à 500 μm . Ces recoupes permettent, d'une part l'application des colorations standard comme par HES (Hématoxyline-éosin), mais d'autre part la réalisation d'études immuno-histochimiques (HIC). Ces dernières études ne sont réalisées qu'uniquement en cas d'absence d'envahissement sur les colorations standards (figure 15). Pour chaque recoupe additionnelle, il est rapporté que le taux de détection des métastases augmente de 1%. Pour tous types de carcinomes et tous organes confondus, la technique HIC met en évidence entre 10 et 30 % micro-métastases non vues en technique standard, à l'origine d'un gain diagnostique [Guinebretière, 2001], [Egawa, 2008].

Il faut toutefois noter que ces techniques de recoupe en bloc ne peuvent remplacer l'étude en coloration standard de tranches macroscopiquement sériées, systématiquement réalisée au préalable.

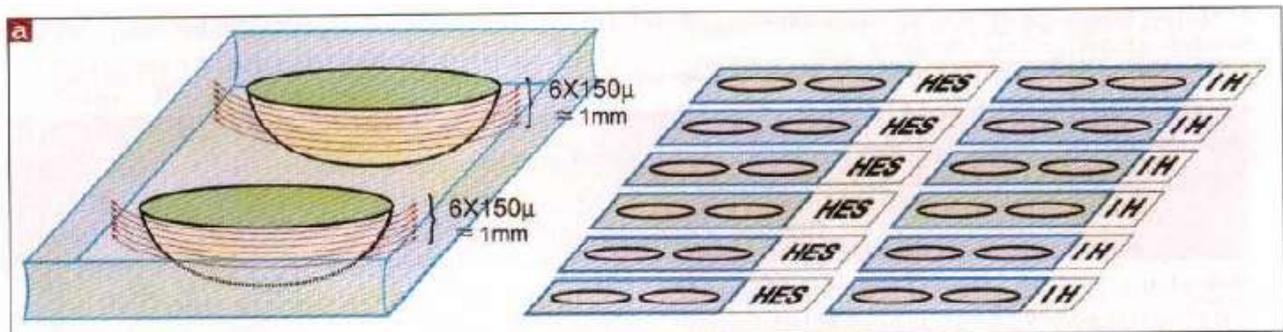


Figure 15 : Coupes microscopiques s riees avec coloration HES et HIC (d'après Institut Bergonié-Bordeaux).

- **Notion de micro-métastases :**

Devant le développement de ces nouvelles techniques, l'UICC propose de définir comme micro-métastases, les amas de cellules tumorales mesurant jusqu'à 2 mm dans leur plus grand axe, les macro-métastases étant réalisées par des amas de cellules néoplasiques de plus de 2 mm [Penault-Ilorca], [Guinebreti re2001].

- **Recommandations :**

Dans le cadre du ganglion sentinelle dans le cancer du sein, l'utilisation de ces méthodes est recommandée, permettant au ganglion sentinelle d'assurer une bonne représentativité du reste du curage [ANAES-cancer du sein, 2002]. Cependant, dans le cancer du sein où la technique du ganglion sentinelle est pourtant réalisée en routine, il n'y a pas de standardisation sur la méthodologie à adopter (nombre et épaisseurs des coupes). De plus, l'impact thérapeutique de la découverte de micro-métastases, voire de cellules métastatiques isolées ou de sub-micro-métastases (< 0,2 mm) n'apparaît pas clairement défini [Rutgers, 2008], [ANAES-cancer du sein, 2002].

- **Application de l'examen extemporané au ganglion sentinelle :**

L'étude du ganglion sentinelle par sections congelées pendant l'acte chirurgical est utilisée par certaines équipes, permettant en fonction des résultats de réaliser une dissection ganglionnaire étendue durant le même geste opératoire. Trois sont proposées pour évaluer le ganglion sentinelle en extemporané : la technique des coupes congelées (ou « frozen section »), la cytologie d'empreinte et les techniques d'immuno-histochimie rapide en extemporané. A partir d'un ganglion sentinelle sectionné en 2 et congelé, l'étude des coupes congelées permet d'étudier rapidement une ou plusieurs sections après coloration par l'hématoxyline-éosine, au risque d'une perte de matériel. La sensibilité de cette procédure est de l'ordre de 80-85 % dans le cancer du sein [Wada, 2004]. D'autres techniques extemporanées (cytologie par empreinte, immuno-marquage rapide des

cytokératines) ont été décrites en association avec les coupes congelées [Krishnamurthy, 2009]. Cependant du fait d'études contradictoires [Aubard, 2004], il n'y a actuellement pas de consensus concernant l'utilisation de ces techniques en routine que ce soit dans le cancer du sein ou les autres cancers.

• **Ganglion sentinelle et détection moléculaire du statut ganglionnaire :**

Récemment, il est apparu en biologie moléculaire, pour l'analyse extemporanée des ganglions sentinelles du sein, deux nouvelles techniques d'amplification de l'ARN du gène de la cytokératine 19. Ces techniques permettraient, grâce à l'utilisation de valeurs seuils (macro-métastases et/ou micro-métastases, et absence d'envahissement), d'atteindre une sensibilité de 96% [Tsuji moto, 2007]. Encore réalisées en parallèle avec les techniques histo-pathologiques classiques, elles constituent un espoir pour réduire le taux de réintervention. On pourrait penser que ces techniques pourront éventuellement s'appliquer aux autres modalités de ganglions sentinelles.

III-5/ Notions de radioprotection et dosimétrie

Quelle que soit l'indication, la technique du ganglion sentinelle a l'avantage d'utiliser une faible activité de radio-pharmaceutique, conférant un faible risque d'irradiation pour le patient ainsi que pour le personnel soignant [Waddington, 2000], [Alkureishi, 2009], [Chakera, 2009], [Law, 2004]. De plus, il n'apparaît pas y avoir de différence dosimétrique entre les différentes classes de radio-pharmaceutiques technétiés utilisés dans les techniques de ganglion sentinelle [Chakera, 2009], [Waddington, 2000].

Dans les services de médecine nucléaire, la préparation du radio-pharmaceutique technétié et son injection par les techniciens et les médecins nucléaires déjà classés en « travailleurs catégorie A ou B » exposés aux rayonnements ionisants ne modifie pas fondamentalement leur exposition aux rayonnements ionisants. Cependant, en dehors de l'administration du radio-pharmaceutique au sein des locaux du service de médecine nucléaire, la détection per-opératoire au bloc chirurgical et l'analyse histologique des pièces opératoires n'est pas soumise à une réglementation spécifique et nécessite alors la mise en place d'une réglementation locale et doit être validée par les institutions locales. La réalisation de cette procédure nécessite, comme toutes les procédures de médecine nucléaire, l'application du principe de radioprotection ALARA (As low as reasonably achievable), correspondant à la recherche de l'exposition minimum nécessaire. En pratique, les études dosimétriques sont réalisées par des études de poste et des mesures de débit de doses aux différentes étapes de la technique.

III-5-1/ Notions de radioprotection au bloc opératoire et en anatomo-pathologie

Concernant la technique du ganglion sentinelle, au bloc opératoire et dans le laboratoire d'anatomo-pathologie, il n'existe pas de recommandation spécifique, notamment en France. Cependant, plusieurs mesures de radioprotection générales méritent d'être mises en avant et adaptées à chaque protocole, notamment [Michel, 2004] :

- Au bloc opératoire :

- Port de dosimètres pour le personnel chirurgical : dosimètres thermoluminescents aux extrémités (doigts, mains) et de dosimètres corps entier.

- Respect des précautions standards pour la manipulation de matériels biologiques (gants, masques, casques), permettant de protéger le personnel de contaminations radio-actives.

- Manipulation des spécimens opératoires (ganglions sentinelles et pièce opératoire) avec des pinces pour augmenter la distance entre la source radio-active et les doigts.

- Pour certaines équipes, dépôt des pièces opératoires radio-actives (ganglions, tumeur, tissu péri-tumoral) dans des containers blindés spécifiques [Waddington, 2000], [Morton, 2003].

- Utilisation de poubelles spécifiques des déchets radio-actifs au bloc opératoire, utilisant notamment un double sac, permettant si nécessaire leur stockage pour décroissance dans un local approprié, le plus souvent dans le service de Médecine Nucléaire [Fitzgibbons, 2000].

- Après l'intervention chirurgicale, vérification de la contamination des instruments stériles de chirurgie et du bloc opératoire avec isolement pour décroissance radioactive si nécessaire, même s'il n'existe pas de recommandation spécifique pour les contaminations radioactives des instruments et des surfaces au bloc opératoire [Morton, 2003], [Alkureishi, 2009]. En pratique, les études dosimétriques ne rapportent pas de contamination de surface significative [Morton, 2003].

- Etiquetage et transport des spécimens radio-actifs :

- Pour certaines équipes, étiquetage spécifique des containers, en précisant notamment l'isotope utilisé, la date et l'heure de l'intervention et l'activité de la pièce opératoire [Robert, 2004], [Waddington, 2000]. Cependant des guidelines validés par l'EANM (European Association of Nuclear Medicine) sur la pratique du ganglion sentinelle dans les cancers ORL et dans le mélanome précisent que l'étiquetage sur l'extérieur de l'emballage pour le transport au laboratoire d'anatomo-pathologie de ces pièces opératoires en tant que matériel radioactif n'est pas requis, l'activité de

surface étant inférieure à 5 µGy/heure [Alkureishi, 2009], [Chakera, 2009]. Cette norme correspond pour l'Autorité de Sûreté Nucléaire au « colis excepté », c'est-à-dire comportant une très faible quantité de matières radio-actives pouvant être transportées avec des dispositions réglementaires allégées.

- Les pièces opératoires à analyser en anatomo-pathologie doivent être transportées au laboratoire d'anatomo-pathologie, par un transporteur autorisé et informé du type de matières transportées et suivre les recommandations locales [Morton, 2003], [Waddington, 2000], [Fitzgibbons, 2000].

• Information des intervenants :

- L'ensemble des intervenants doit être informé de ces précautions et des risques liés à la manipulation des radio-éléments.

III-5-2/ Etudes dosimétriques

A notre connaissance, dans la littérature peu d'études se sont attachées à évaluer la dosimétrie reçue par les patients et le personnel soignant au cours de la procédure de ganglion sentinelle du cancer de prostate. Les études dosimétriques sont le plus souvent réalisées dans les protocoles du ganglion sentinelle du sein et du mélanome, utilisent les méthodes suivantes :

- des modèles du MIRD (Medical Internal Radiation Dose) afin d'estimer la dose efficace reçue par le patient [Waddington, 2000].

- des dosimètres passifs ou électroniques corps entier et thermoluminescents aux extrémités pour la dose reçue par le personnel soignant (médecins nucléaires ou manipulateurs à l'injection, chirurgiens et aides opératoires au bloc, et anatomo-pathologistes) [Morton, 2003], [Waddington, 2000], [Kausen, 2005].

- un détecteur à scintillation à 30 cm du patient pour évaluer l'irradiation corps entier du personnel para-médical du bloc opératoire

- des compteurs-puits pour le comptage des déchets radio-actifs (compresses et ganglions) et/ou une gamma-caméra pour les pièces opératoires les plus volumineuses [Morton, 2003].

- un compteur à scintillation pour vérifier les contaminations du matériel chirurgical et du bloc opératoire [Morton, 2003].

Même si les résultats des études dosimétriques dans le ganglion sentinelle du cancer du sein et du mélanome ne sont pas tous extrapolables à la procédure du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate, ils peuvent néanmoins apporter un ordre de grandeur sur la dosimétrie reçue par les patients et le personnel soignant.

• **Dosimétrie patients :**

Des études dosimétriques, sur fantômes anthropomorphiques ou utilisant le modèle du MIRD, essentiellement réalisées dans le cancer du sein et dans le mélanome, rapportent que les doses efficaces reçues par le patient sont inférieures à 1 mSv pour 15 à 40 MBq de ^{99m}Tc injectés [Law, 2004], [Waddington, 2000], [Chakera, 2009], dépendant de l'activité injectée et du délai entre l'injection et l'intervention chirurgicale. En effet toutes indications confondues, un protocole en un jour ainsi que l'exérèse simultanée des sites d'injection (en général la tumeur ou la région péri-tumorale) sont favorables à la dosimétrie reçue par le patient.

Comparaison avec les autres modalités d'imagerie :

A titre de comparaison, le tableau 6 résume les doses efficaces reçues par le patient lors des principaux examens d'imagerie de radio-diagnostic et de médecine nucléaire [Administration of Radioactive Substances Advisory Committee, 2006], [Chakera, 2009]. A noter également que l'irradiation naturelle est responsable en France d'une dose annuelle moyenne de 2,4 mSv/an (1,5-6).

Examen	Dose efficace (mSv)
Radiographie pulmonaire	< 1
TDM abdominal ou pulmonaire diagnostic	8-10
Scintigraphie osseuse	3
Scintigraphie thyroïdienne	4
Ganglion sentinelle du cancer du sein et du mélanome	<1

Tableau 6 : Doses efficaces (mSv) des principaux examens de radio-diagnostic et de médecine nucléaire [Administration of Radioactive Substances Advisory Committee, 2006]

• **Radioprotection soignants :**

Dans le cadre du cancer du sein pour les activités de nanocolloïdes marqués au ^{99m}Tc utilisées, il est rapporté, sur la base de résultats de dosimètres thermoluminescents, un faible risque d'irradiation pour l'ensemble du personnel soignant et notamment pour le chirurgien, personnel le plus exposé du fait de sa proximité du patient [Klausen, 2005]. Une étude rapporte en effet que la

dose efficace corps entier reçue par le chirurgien durant l'intervention pour une activité injectée au patient de 10-15 MBq est de 0,34 μ Sv par intervention [Waddington, 2000]. Plusieurs études dosimétriques dans le cancer du sein rapportent que les doses efficaces reçues par les chirurgiens sont du même ordre [Law, 2004], [Morton, 2003], [Nejc, 2006]. La dose efficace reçue par l'équipe chirurgicale dépend de l'activité injectée, du délai entre l'injection et l'opération, du temps opératoire ainsi que de la distance entre la source radio-active et le personnel soignant.

Le tableau 7 expose pour 100 opérations utilisant la procédure du ganglion sentinelle du cancer du sein (protocole en un jour avec 50 MBq et protocole en 2 jours avec 100 MBq), les doses efficaces au niveau des doigts, de la paroi abdominale et des yeux, reçues par le chirurgien et le pathologiste (lors d'études extemporanées), ainsi que le pourcentage correspondant de la dose efficace limite pour des travailleurs (recommandations de la CIPR 60, Commission Internationale de Protection Radiologique). Les auteurs considèrent qu'à isotope et à activité égales, ces résultats peuvent être appliqués à d'autres types de procédures opératoires [Klausen, 2005].

Certaines études rapportent également en chirurgie ouverte dans le ganglion sentinelle du cancer du sein, une différence de dose efficace entre les doigts droits et gauches, au dépens de la main gauche, qui est la plus au contact des sites d'injection pour les chirurgiens droitiers [Law, 2004], [Morton, 2004].

Il découle de ces études dosimétriques que le nombre maximal d'interventions qu'un même chirurgien peut pratiquer annuellement avant d'atteindre la limite réglementaire de 6 mSv concernant le passage en travailleur « catégorie A » (recommandations CIPR 60) devant faire l'objet d'un contrôle par dosimétrie opérationnelle excède largement 500 [Klausen, 2005], [Waddington, 2000]. Sur ces données il est de plus également rapporté qu'une femme enceinte de l'équipe chirurgicale pourrait théoriquement participer aux interventions, avec un nombre maximum de 100 opérations du ganglion sentinelle en 9 mois pour ne pas dépasser la dose limite recommandée pour les femmes enceintes (1 mSv) [Klausen, 2005]. Toutefois cette option n'est pas défendue en France, où le principe de précaution est appliqué vis-à-vis de la radio-activité et des femmes enceintes.

Concernant le pathologiste, hors examen extemporané, l'irradiation est nettement diminuée en laissant la radioactivité de la pièce opératoire décroître pendant quelques heures [Waddington, 2000]. Après 24 heures de décroissance, la radioactivité des pièces opératoires, notamment des ganglions et de la tumeur est divisée par 16.

	Dose/ operation (mSv)	Dose limit (mSv year⁻¹)	Calculated absorbed doses from 100 operations in % of ICRP²⁵ limits
Surgeon			
Finger	0.04	500	0.8
Abdominal wall	0.01	20	5.0
Pathologist			
Finger	0.007 ^a	500	0.14
Abdominal wall	0.0013 ^b	20	0.65
Eyes	<0.001 ^c	150	0.07

^aCalculated value, based on the assumption that the fingers are in contact with the tumour for 5 min per operation (distance 2 cm). Results from the thermoluminescent dosimetry tablets shows that the dose per operation is <1 µSv.

^bAssuming 30 min contact at a distance of 20 cm per operation.

^cCalculated value, assuming that the sentinel node is viewed (without attenuation) under microscope at a distance of 20 cm for 15 min per operation.

Tableau 7 : Doses efficaces reçues par le personnel soignant (chirurgien et anatomo-pathologiste) par opération de ganglion sentinelle du cancer du sein, comparé à la dosimétrie CIPR limite recommandée pour les travailleurs pour 100 opérations [Klausen, 2005].

III-5-3/ Gestion des déchets radio-actifs

La gestion des déchets radio-actifs, notamment dans des locaux non-agrés (le bloc opératoire) est un problème pour la technique du ganglion sentinelle.

Les données de la littérature sur la gestion des déchets des procédures du ganglion sentinelle portent quasi-exclusivement sur le cancer du sein ou le mélanome alors qu'elles sont très discrètes dans le cancer de la prostate.

Dans les procédures en deux jours du ganglion sentinelle du cancer du sein, les déchets radioactifs (compresses et pièces opératoires) contiennent une petite partie de l'activité injectée, en moyenne 1 à 5 % [ANAES - cancer du sein, 2002], [Waddington, 2000]. Ces activités résiduelles sont cependant plus élevées en cas de protocole en un jour [Waddington 2000]. En effet dans une étude dosimétrique du ganglion sentinelle du cancer du sein, il est rapporté qu'en post-opératoire immédiat, l'activité résiduelle dans la tumeur, en cas de procédure en un jour peut atteindre jusqu'à 50 % de l'activité injectée, alors qu'elle atteint au maximum 3 % de l'activité injectée en cas de procédure en 2 jours [Morton, 2003]. Dans cette même étude, les ganglions sentinelles contiennent jusqu'à 2 % de l'activité injectée en cas de procédure en un jour et au maximum 0,005 % en cas de procédure en 2 jours.

Concernant la gestion des déchets radio-actifs, les législations d'incinérations des déchets cliniques radioactifs diffèrent selon les pays [Waddington, 2000], [Fitzgibbons, 2000]. En France, selon l'arrêté du 23 juillet 2008 sur l'élimination des effluents et des déchets contaminés par les radionucléides, la loi prévoit pour les radionucléides d'une période inférieure à 100 jours, une mise en décroissance de 10 demi-vies, soit environ 60 heures pour le technétium avant de rejeter ces déchets dans le circuit habituel [Fitzgibbons, 2000]. Cependant, selon l'ANAES dans le cancer du sein, du fait de la demi vie courte du ^{99m}Tc , la manipulation et l'évacuation des déchets (compresses et pièces opératoires) devraient faire l'objet de protocoles validés par les institutions, mais sans recommandation spécifique [ANAES - cancer du sein, 2002]. Ces déchets doivent ainsi être traités conformément au plan de gestion interne des déchets radio-actifs de l'établissement.

En pratique, la tumeur et le tissu péri tumoral contenant la plus forte activité devraient être stockés pour décroissance entre 2 et 3 jours après l'intervention, ce qui correspond le plus souvent au délai de traitement anatomopathologique de la pièce. Dans le même sens, l'activité résiduelle des autres déchets opératoires (compresses, gants...) devrait être mesurée. En fonction de leur activité, ils peuvent éventuellement être stockés dans un sac double dans un local sécurisé et adapté, le plus souvent le service de médecine nucléaire [Morton, 2003]. Après décroissance, ces déchets pourront ensuite suivre le circuit normal d'élimination si leur radio-activité ne dépasse pas une limite égale à deux fois le bruit de fond dû à la radioactivité naturelle du lieu de stockage (Arrêté du 23

juillet 2008 sur l'élimination des effluents et des déchets contaminés par les radionucléides). La radio-activité résiduelle est contrôlée à la sortie de l'établissement grâce à un portique de détection de radio-activité. En moyenne, le bruit de fond ambiant en France se situe autour de 0,1 $\mu\text{Gy/h}$, variant selon de nombreux paramètres géographiques et géologiques.

IV- Aspects techniques de la détection du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate

• Concept de la technique :

De la limite du curage limité (manque de sensibilité) et de la limite du curage étendu (morbidité), est né le développement de la technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate afin d'effectuer une dissection sélective des ganglions de drainage de la prostate. La technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate, avec détection per-opératoire, a été décrite pour la première fois en 1998, par l'équipe de Wawroscheck [Wawroschek, 2001], puis par la suite plusieurs équipes ont étudié sa validation.

Le principe général de la technique est le suivant:

- Le radio-traceur est injecté par voie transrectale, en intra-prostatique périphérique, sous contrôle d'une échographie endorectale,
- Des acquisitions scintigraphiques, permettant une visualisation pré-opératoire des ganglions sentinelles sont réalisées, selon les protocoles à différents temps après l'injection,
- Les ganglions sentinelles sont détectés avec une sonde gamma pendant l'opération,
- Les ganglions sentinelles sont étudiés en anatomo-pathologie avec une méthodologie spécifique.

Le tableau 8 résume différents protocoles qui ont été utilisés jusqu'à présent pour la détection des ganglions sentinelles dans le cancer de la prostate.

Type de traceur	Traceur	Taille (nm)	Auteurs	Nombre de patients	Dilution	Activité totale injectée (MBq)	Volume injecté total (mL)	Nombre d'injections par lobe	Taux de détection per-opératoire (%)
Sérum Albumine Humaine	Nanocolloïdes (Nanocoll [®])	< 80	Wawroschek [Wawroschek, 2003c]	350	NP	267 (de 90 à 400)	2-3	1	97,1%
			Meinhardt [Meinhardt, 2008]	35	NP	NP	0,1	3	100 %
			Weckermann [Weckermann, 2007b]	228	NP	250	1,4 - 3	1 à 3	NP
			Weckermann [Weckermann, 2007a]	1055	NP	250	1,4- 3	1 à 3	NP
			Vermeeren [Vermeeren, 2010]	25	0,1mg/ 0,4 mL	225	0,4	2	± intra-tumorale
	25	0,2 mg/0,4 mL	100%						
	Serum albumine colloïde (Senti-scinti [®])	205 (100-600)	Jeschke [Jeschke, 2005]	71	NP	200	2	3	97,5%
Sulfure de rhénium colloïdal	Nanocis [®]	100	Brenot-Rossi [Brenot-Rossi, 2008],	72	NP	60	0,6	1	69,4% (courbe d'apprentissage) à 71,4 %
			[Bastide, 2008],	28		200			92,9 %
Phytate		200-1000	Takashima [Takashima, 2004]	24	NP	80	0,2	1	87,5 %

Tableau 8 : Méthodologies du ganglion sentinelle de la prostate utilisées par différentes études de la littérature (NP : non précisé).

IV-1/ Indications et contre-indications de la technique

IV-1-1/ Indications

Pour l'ensemble des équipes, la détection du ganglion sentinelle s'adresse aux patients porteurs d'un carcinome prostatique infiltrant prouvé histologiquement, potentiellement à risque métastatique, mais non métastatique sur le bilan d'extension conventionnel et pour qui un traitement curatif local peut-être envisagé, ou pour lesquels un staging ganglionnaire est nécessaire avant décision thérapeutique.

IV-1-2/ Contre-indications

Plusieurs contre-indications sont reconnues par les différentes équipes, rapportées notamment au fil des études du fait de l'apparition de complications ou d'échecs de détection.

- Prostatite aiguë :

Suite à 2 cas de sepsis après technique du ganglion sentinelle chez des patients ayant présentés une prostatite aiguë plusieurs semaines avant le geste, Jeschke et al. considèrent que tout antécédent récent de prostatite aiguë, pouvant notamment compliquer une série de biopsies prostatiques est une contre-indication à l'injection intra-prostatique du radio-traceur [Jeschke, 2008].

- Antécédent de chirurgie pelvienne :

Toute chirurgie pelvienne, comprenant la résection trans-urétrale de prostate pour hypertrophie bénigne de prostate est l'origine d'un risque de non-détection du ganglion sentinelle, secondaire à une altération du drainage lymphatique post-opératoire [Wawroschek, 2003c]. En effet, lors de l'initiation de la technique, l'équipe de Bastide et al. ont rapporté que sur 5 échecs de détection pré et per-opératoire, 4 patients avaient un antécédent de chirurgie pelvienne (pour une tumeur de vessie, un séminome testiculaire ainsi que deux résections prostatiques) [Bastide, 2004]. Ce risque d'échec de détection après résection trans-urétrale de prostate est évalué selon Weckermann et al. à 20 % (6/30 patients) [Weckermann, 2007a], et selon Wawroschek et al. à 37,5% [Wawroschek, 2001]. Ces patients sont ainsi exclus des études.

- Antécédent de maladie métastatique avancée :

Comme décrit précédemment, un envahissement ganglionnaire provoque une destruction de la structure ganglionnaire gênant le drainage du traceur, à l'origine de faux négatifs [Häcker, 2006], [Wawroschek, 2003c], [Holl, 2009].

- Espérance de vie inférieure à 10 ans [Corvin, 2006] :

Ces patients ne relèvent en général pas du traitement curatif du cancer de la prostate.

- Hormono-thérapie néo-adjuvante :

Il est reconnu qu'un traitement néoadjuvant par hormono-thérapie, surtout au long cours diminue l'exactitude diagnostique de l'examen anatomo-pathologique [Egawa, 2008], [Wawroschek, 2003c], [Weckermann, 2007]. Ce traitement est ainsi considéré comme une contre-indication [Bastide, 2008].

IV-2/ Traceurs colorimétriques et isotopiques

IV-2-1/ Traceurs colorimétriques

La méthode du bleu Patent, extrêmement utile dans la détection du ganglion sentinelle dans les cancers superficiels (cancer du sein et du mélanome), de par son principe, est peu applicable aux cancers profonds. En effet la technique colorimétrique repose sur la visualisation directe de la coloration des ganglions, via les canaux lymphatiques. Dans les cancers superficiels, les canaux lymphatiques dans la région des ganglions sont relativement fins. Dans le cas du cancer de la prostate, les canaux lymphatiques qui drainent la prostate sont de plus grand diamètre, et l'identification des ganglions colorés juxtaposés aux canaux colorés est difficile.

De plus, dans l'intervention chirurgicale prostatique, les ganglions pelviens ne sont directement visibles que s'ils sont détachés du péritoine. Ce geste peut cependant endommager les ganglions, à l'origine d'une issue de bleu dans la cavité péritonéale et gêner ensuite la visualisation des ganglions sentinelles.

Ainsi, dans le cancer de la prostate, la localisation des ganglions pelviens de par sa profondeur, sa proximité à des canaux lymphatiques relativement gros et son caractère accolé au péritoine ne sont donc pas propices à cette méthode [Egawa, 2008]. Elle n'est par ailleurs pas utilisée dans les différentes études répertoriées dans la littérature.

IV-2-2/ Traceurs isotopiques

• *Traceur ou particule vectrice :*

Plusieurs types de radiotraceurs, les nanocolloïdes- ^{99m}Tc , le sulfure de rhénium- ^{99m}Tc , ou le phytate ^{99m}Tc , ont été utilisés par différents équipes (tableau 8). La taille des particules varie de 80 nm à 1600 nm. Les plus utilisés sont les nanocolloïdes marqués au ^{99m}Tc et les dérivés de l'albumine.

Le diamètre des particules colloïdales est un facteur important, car il détermine la vitesse à laquelle le traceur migre vers les ganglions lymphatiques ainsi que le degré de capture par les ganglions [Strand, 1979]. Des études réalisées dans le cancer du sein ont rapporté que l'utilisation de particules de petite taille était responsable d'une visualisation d'un grand nombre de ganglions sentinelles, rendant alors plus difficile l'interprétation scintigraphique et la chirurgie et faisait perdre de la spécificité à la technique [Jeschke, 2007]. Ainsi, les particules de taille d'environ 100 nm sont souvent utilisées dans le cancer du sein.

Des études ont montré que les traceurs de tailles inférieures et égales à 100 nm sont préférentiellement transportés de l'interstitium aux vaisseaux lymphatiques avec une fixation ganglionnaire reproductible [Weiss, 2005], [Weckermann, 2007a].

• *Radioélément :*

Le ^{99m}Tc , émetteur gamma de 140 keV, de demi-vie de 6 heures, est le seul radio-élément utilisé dans l'ensemble des études, du fait de ses caractéristiques physiques favorables, de sa disponibilité et de son faible coût.

• *Compléments d'injection :*

Certaines équipes [Meinhardt, 2008], [Holl, 2009], prévoient après l'injection du radio-pharmaceutique, de « rincer » avec du sérum physiologique chaque site d'injection, permettant d'injecter la totalité de la dose et d'éviter la perte d'un « volume mort » de radio-traceur restant dans l'aiguille.

IV- 3/ Injection

Selon les études, différents protocoles d'injection sont utilisés, sans qu'il n'apparaisse un protocole plus intéressant qu'un autre. Il n'existe actuellement pas de standardisation de la technique d'injection (volume injecté, activité, type de traceur...).

De plus, peu de données dans la littérature concernent l'influence de ces détails techniques sur la performance de la technique du ganglion sentinelle [Corvin, 2006].

Les données suivantes reprennent les principaux protocoles utilisés dans la littérature (tableau 8).

IV-3-1/ Sites et nombre d'injections

• Sites d'injection :

D'un point de vue général, le ou les sites d'injection doivent tenir compte du réseau de drainage du tissu ou de l'organe concerné.

Par rapport aux autres cancers auxquels s'appliquent fréquemment la technique du ganglion sentinelle, l'identification du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate diffère par son principe. En effet dans le cancer du sein, le mélanome, ou le cancer du pénis, l'injection du radio-traceur est réalisée en région péri-tumorale, et permet d'étudier le drainage lymphatique de la tumeur.

Dans le cancer de la prostate, la voie de drainage métastatique est variable pouvant être pour partie contro-latérale [Leong, 2005], [Winter, 2008]. De plus, il a été montré que les territoires de drainage lymphatique des différentes zones intra-prostatiques ne diffèrent pas entre elles [Brössner, 2001].

Ainsi, de manière générale pour l'ensemble des études, l'injection du traceur est réalisée dans chaque lobe et plutôt dans la zone périphérique, permettant ainsi d'observer l'ensemble des aires ganglionnaires de drainage primaire de la prostate. L'équipe de Vermeeren et al. réalise en outre une injection intra-tumorale quand la tumeur est bien individualisée [Vermeeren, 2010].

• Nombre d'injections :

Dans les différentes études rapportées dans la littérature, de une [Brenot-Rossi, 2005], [Brenot-Rossi, 2008] à trois injections par lobe sont réalisées [Corvin, 2006].

D'autres équipes adaptent le nombre d'injections (de une à trois par lobes) en fonction du volume prostatique [Weckermann, 2007b].

Aucune étude clinique n'a comparé les résultats entre les différents protocoles, mais une étude sur modèles animaux réalisée par l'équipe de Wawroschek et al. a mis en évidence que des injections multiples dans chaque lobe apportaient une meilleure détection des ganglions sentinelles qu'une injection unique [Wawroschek, 2003b], d'où l'injection fractionnée dans chaque lobe utilisée par certaines équipes [Meinhardt, 2008], [Jeschke, 2005], [Weckermann, 2007a], [Weckermann, 2007b].

IV-3-2/ Volume et concentration de radio-traceur

• Activité :

Pour tous les types de radio-pharmaceutiques confondus, les activités totales injectées varient entre 60 MBq [Brenot-Rossi, 2005] à 400 MBq [Wawroschek, 2003c] selon les études. Dans la plupart des cas, l'activité totale injectée est d'environ 200-250 MBq (tableau 8).

L'activité injectée est un facteur influant sur le taux de détection du ganglion sentinelle de prostate. Brenoy-Rossi et al. rapportent ainsi qu'après injection prostatique d'une activité totale de 60 MBq de nanocolloïde-^{99m}Tc, pour un groupe de patients puis d'une activité totale de 200 MBq pour un autre groupe, le taux d'échec de la procédure passe de 28,6 % (12/42) à 7,1% (2/28) ($p < 0,017$) [Brenot-Rossi, 2008]. Une autre équipe décrit un taux d'échec de détection per-opératoire de 12,5 % après administration d'une dose activité de 80 MBq/2 mL de ^{99m}Tc-phytate [Takashima, 2004].

Il apparaît donc préférable d'injecter une activité totale d'au moins 200-250 MBq afin d'éviter des échecs de la procédure [Brenot-Rossi, 2008], [Corvin, 2006].

• Volume :

Concernant le volume injecté, il est également variable (tableau 8). Le volume total injecté varie entre 0,1 [Meinhardt, 2008] à 3 mL [Weckermann2007a] selon les équipes. La discordance entre les équipes est nette et varie de plus d'un facteur 10. Certaines équipes utilisent un volume plus important de façon à dilater des canaux lymphatiques et à forcer le passage du radio-traceur vers les ganglions sentinelles. Les autres équipes, qui injectent un volume minimal, visent au contraire à respecter au mieux les conditions physiologiques de drainage. Aucune étude ne s'est attachée à comparer ces deux attitudes.

• Dilution :

Une seule étude [Veermeeren, 2010b] précise la dilution du traceur utilisé, ce qui laisse penser en premier lieu, que les autres équipes utilisent les recommandations de dilution données par le fournisseur.

Ainsi, à volume et activité injectés fixés (0,4 mL, 225 MBq), l'équipe de Vermeeren et al. a dernièrement étudié l'influence de la concentration des nanocolloïdes sur la détection des ganglions sentinelles. Ils ont rapporté que la détection scintigraphique pré et per-opératoire (par gamma-caméra portable) était améliorée par l'utilisation d'une plus forte concentration de nanocolloïdes (0,4 mL de ^{99m}Tc pour 0,2 mg de nanocolloïdes) par rapport à une dilution standard (0,4 mL de ^{99m}Tc pour 0,1 mg de nanocolloïdes) [Vermeeren, 2010]. Le taux de détection passe ainsi en pré-opératoire de 88 % avec la concentration standard, à 100 % avec une concentration plus élevée de nano-colloïdes. En per-opératoire en utilisant une gamma-caméra portable, ce taux passe respectivement de 84 à 100 %. Une remarque à cette étude est que les patients n'ont pas été randomisés, mais inclus successivement. La première moitié des patients a été inclus dans le groupe « concentration standard » puis, l'autre moitié dans le « groupe concentration élevée », les examinateurs étant alors non aveugle de la concentration injectée.

IV-3-3/ Autres précautions

Pour l'ensemble des équipes, une couverture antibiotique encadre le geste d'injection intra-prostatique, basé sur le même protocole pharmacologique que celui prescrit pour encadrer les biopsies prostatiques [Beri, 2006].

Comme pour toute administration de radio-pharmaceutique, l'injection doit avoir lieu dans des locaux agréés par l'ASN (Autorité de Sûreté Nucléaire). Cependant, le bloc opératoire ne constituant pas un local agréé, les procédures doivent suivre les plans de gestion des déchets et les protocoles validés de chaque établissement du fait de l'absence de recommandation spécifique.

IV- 4/ Détection pré-opératoire du ganglion sentinelle

IV-4-1/ Chronologie d'acquisition : acquisitions précoces et tardives

L'ensemble des équipes utilisent un repérage scintigraphique pré-opératoire par scintigraphie planaire ou/et tomoscintigraphie (TEMP) pouvant être couplée au scanner (TEMP/TDM) avec des délais d'acquisition post-injection pouvant différer : de une [Warncke, 2007] à trois heures [Jeschke, 2008], [Corvin, 2006].

• Utilité de l'imagerie scintigraphique pré-opératoire :

Quelle que soit la méthodologie utilisée, la réalisation d'une scintigraphie pré-opératoire apparaît indispensable, permettant de confirmer la visualisation du/des ganglion(s) sentinelle(s), et de déterminer leur nombre et leur(s) localisation(s). Ces informations, apportées en pré-opératoire, permettraient de réduire le temps opératoire comparativement à un geste chirurgical avec détection

du ganglion sentinelle à l'aveugle, passant de 100 minutes en l'absence de scintigraphie de repérage à 70 minutes en cas de repérage scintigraphique pré-opératoire [Warncke, 2007].

• **Acquisitions « tardives »:**

L'ensemble des équipes réalise au moins une scintigraphie entre 2 et 4 heures, considérée comme acquisition « tardive » par opposition aux acquisitions dynamiques quelques minutes après l'injection [Meinhardt, 2007], [Meinhardt, 2008], [Vermeeren, 2009a].

Meinhardt et al. rapportent dans leur dernière étude de 2008, après réalisation de scintigraphies tardives 19 heures après injection et plus précoces à 4 heures, qu'il n'y a pas de modification de l'aspect scintigraphique [Meinhardt, 2008].

• **Intérêt d'une acquisition précoce :**

Dans plusieurs études [Meinhardt, 2007], [Meinhardt, 2008], [Vermeeren, 2009a], 2 acquisitions scintigraphiques successives sont effectuées : l'une précoce à 15 minutes, l'autre tardive à 2 ou/et à 4 heures. Le but de ces 2 acquisitions est de différencier, d'une part, une ectasie vasculaire lymphatique d'un réel ganglion et d'autre part de différencier les ganglions de premier échelon apparaissant sur les clichés précoces, des ganglions d'échelons supérieurs ou ganglions secondaires apparaissant sur les scintigraphies tardives. Dans une étude récente, visant à évaluer l'apport de la TEMP/TDM pour la localisation des ganglions sentinelles, l'équipe de Vermeeren et al. a appliqué un algorithme pour tenter de hiérarchiser les ganglions sentinelles des ganglions secondaires [Vermeeren, 2009a]. Ainsi, tous les ganglions fixant sur la scintigraphie précoce étaient considérés comme étant sentinelles. Tous les ganglions supplémentaires apparaissant sur les clichés planaires tardifs dans la même région de drainage étaient rapportés comme ganglions secondaires. Les ganglions additionnels hyperfixants à la TEMP/TDM étaient considérés comme sentinelles s'ils étaient situés dans des aires plus caudales, dans un héli-pelvis sans autre foyer hyperfixant sur les scintigraphies planaires. Toujours selon cette équipe, la scintigraphie précoce détecte tous les ganglions sentinelles détectables en scintigraphie planaire dans 37 % des patients, tandis que les acquisitions planaires et TEMP/TDM tardives révèlent des ganglions sentinelles additionnels dans les 63 % des patients restants.

L'équipe de Warncke et al. réalise une TEMP/TDM unique à un temps intermédiaire 1 heure après l'injection, avec un taux de détection supérieur à 98 %, permettant selon eux de considérer l'ensemble des ganglions sentinelles détectés comme étant site de drainage primaire [Warncke, 2007].

IV-4-2/ Limites et avantages des différentes modalités d'acquisition

- **Scintigraphie planaire** (figure 16) :

Peu d'équipes décrivent avec exactitude les paramètres d'acquisition de la scintigraphie planaire pré-opératoire [Beri, 2006], [Meinhardt, 2007], [Weckermann, 2005]. Beri et al. utilisent un collimateur parallèle et un taux de comptage de 100 000 coups par image, avec une matrice 128x128 [Beri, 2006].

Cependant, toutes les équipes réalisant une scintigraphie planaire réalisent une acquisition en face antérieure et en face postérieure centrée sur le bassin, 2 à 3 heures après l'injection, avec pour certaines un cache plombé positionné devant le complexe vessie-prostate [Holl, 2009].

L'utilisation de champs suffisamment larges permet d'utiliser les organes abdomino-pelviens fixants (foie, rate, moelle osseuse) comme « repères anatomiques » [Holl, 2009].

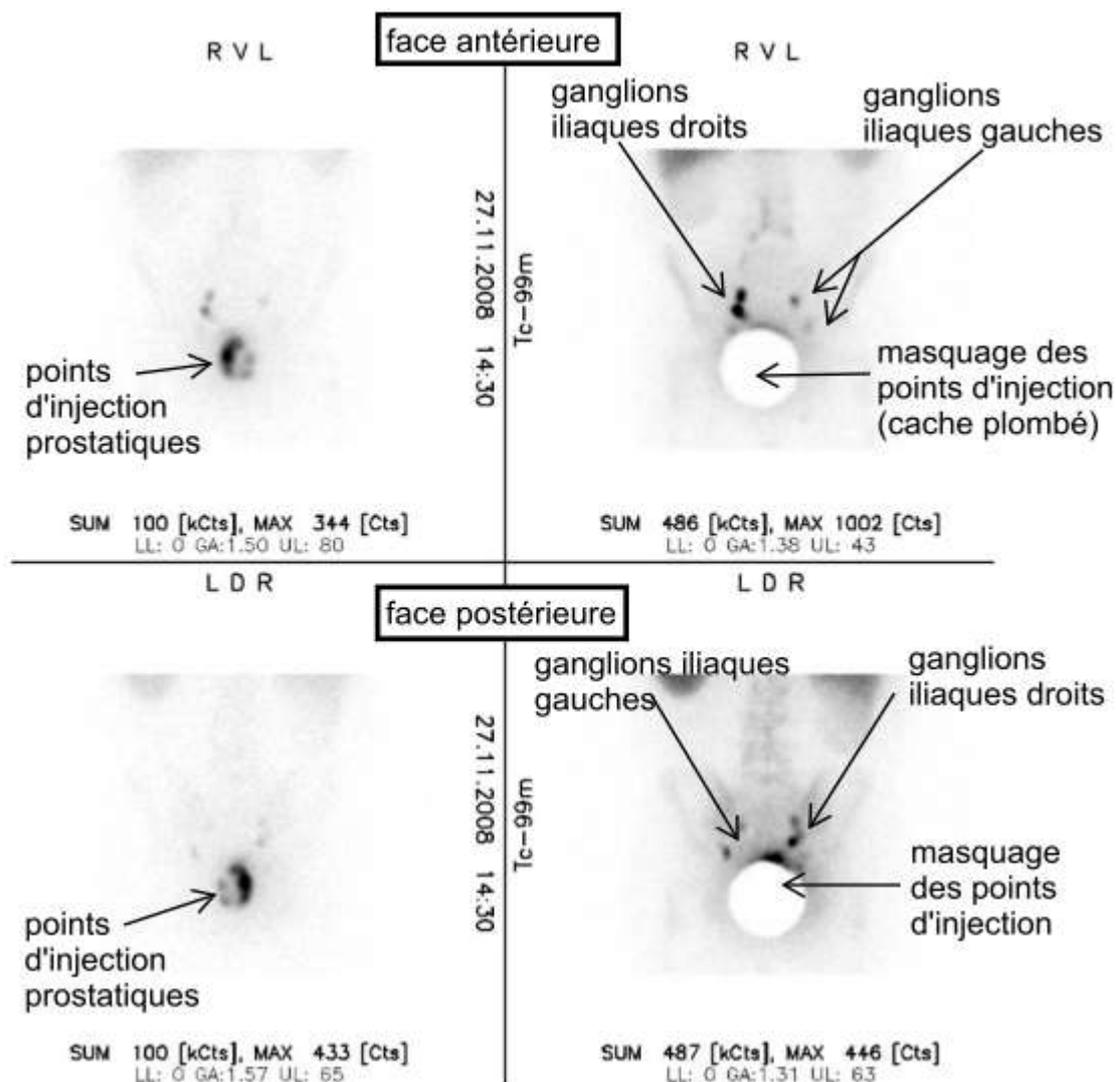


Figure 16 : Scintigraphie planaire pelvienne réalisée 2 heures après l'injection intra-prostatique de nanocolloïdes technétiés. Face antérieure (clichés du haut) et face postérieure (clichés du bas) [Holl, 2009] (figure modifiée).

Le désavantage principal de cette modalité d'imagerie est la fixation des sites d'injection ainsi que l'excrétion vésicale par filtration rénale du traceur, rendant ainsi la détection des ganglions sentinelles de localisation hypogastrique et pré-sacrée difficile [Corvin, 2006]. L'utilisation de cette technique seule semble insuffisante. En effet, Wawroschek et al. rapportent dans une étude avec réalisation d'une scintigraphie planaire seule que le taux de détection par sonde per-opératoire dépassait de 30 % celui de la scintigraphie planaire, en raison du masquage des ganglions péri-prostatiques et péri-vésicaux par l'activité prostatique [Wawroschek, 2001].

• **TEMP/TDM :**

L'acquisition tomographique et notamment hybride TEMP/TDM présente plusieurs avantages : d'une part, on s'affranchit des limites de la scintigraphie planaire, et d'autre part on apporte une information anatomique supplémentaire, en localisant exactement le site de fixation avec notamment son rapport aux structures vasculaires et ligamentaires. Il est également possible de réaliser des caches volumétriques sur la prostate dans le but d'augmenter la détection des ganglions sentinelles sur la tomo-scintigraphie. Pour certains auteurs, cette acquisition TEMP/TDM améliore le rendement de la technique du ganglion sentinelle [Vermeeren, 2009a], [van der Ploeg, 2007], en apportant un avantage présumé dans 24 % des cas (apport d'une information anatomique supplémentaire) et un avantage certain dans 63 % des cas (mise en évidence de ganglions sentinelles supplémentaires et détection de ganglions sentinelles alors que la scintigraphie planaire ne mettait pas en évidence de ganglions sentinelles) [Vermeeren, 2009a].

L'acquisition TEMP/TDM aboutit à la détection d'un nombre de ganglions sentinelles en pré-opératoire plus élevé. En scintigraphie planaire, certaines études rapportent une détection de 3 à 7 ganglions sentinelles [Brenot-Rossi, 2008], [Bastide, 2008], [Jeschke, 2008], alors qu'en TEMP/TDM, le nombre de ganglions sentinelles est plutôt de l'ordre de 9 à 10 [Warncke, 2007], [Mattei, 2008].

Cette différence peut être expliquée par une meilleure détection des ganglions en TEMP/TDM notamment pour ceux situés près du site d'injection et de la vessie [Warncke, 2007].

IV-4-3/ Délai injection – intervention chirurgicale

L'intervention chirurgicale doit être réalisée au maximum dans les 24 heures post-injection afin d'avoir une activité suffisante pour être détectée par la sonde opératoire. La majorité des études réalise une procédure sur 2 jours, soit un délai de 24 heures entre l'injection et l'intervention chirurgicale. En effet, plus l'intervention est réalisée tôt après l'injection, plus l'activité intra-

opérateur est importante aboutissant, à un taux de détection per-opérateur meilleur [Meinhardt, 2008].

A partir ces observations, Vermeeren et al. ont réalisé un protocole « un jour », les patients bénéficiant de l'injection le matin et opérés l'après-midi [Vermeeren, 2009a]. Il faut cependant noter que cette équipe rapporte uniquement les résultats de la détection pré-opérateur par TEMP/TDM et non le taux de détection per-opérateur de cette procédure.

IV-5/ Détection per-opérateur du ganglion sentinelle

IV-5-1/ Procédure opératoire : chronologie

Dans l'ensemble des études, en cas de prostatectomie, le curage ganglionnaire est le premier geste réalisé [Brenot-Rossi, 2005]. Le temps opératoire initial consiste à la détection des ganglions sentinelles grâce à une sonde gamma, voire en plus, pour certaines équipes une gamma caméra portable à semi-conducteurs [Vermeeren, 2009b], puis à l'exérèse des ganglions sentinelles [Brenot-Rossi, 2005]. S'ensuit ensuite un curage ganglionnaire additionnel préférentiellement étendu, indispensable à la validation de la méthode du ganglion sentinelle et éventuellement la prostatectomie en geste ultime de l'intervention.

IV-5-2/ Exploration du champ opératoire par sonde gamma : principes

La recherche des ganglions sentinelles nécessite l'exploration systématique de l'ensemble des aires ganglionnaires sous différentes angulations, avec contact direct de la sonde gamma sur les lames ganglionnaires. Du fait d'une géométrie de détecteur conique, la haute activité des points d'injections prostatiques peut en effet masquer les ganglions sentinelles et tout particulièrement les ganglions situés dans la zone péri-tumorale (phénomène du « shine-through »). Des orientations correctes de la sonde par l'opérateur permettent cependant de limiter la captation de l'activité provenant du site tumoral.

Les ganglions ayant la plus forte activité sont enlevés en premier afin de favoriser une meilleure détection des ganglions de plus faible activité [Warncke, 2007]. Après exérèse des ganglions sentinelles, l'ensemble du lit opératoire est à nouveau reconstruit par la sonde gamma.

Les ganglions sentinelles et également non sentinelles sont ensuite explorés *ex-vivo* avec la sonde gamma voire une gamma caméra, permettant pour les ganglions sentinelles de confirmer leur caractère radio-actif significatif et pour les non sentinelles de s'assurer qu'aucun ganglion sentinelle n'aura été ignoré [Jeschke, 2008], [Warncke, 2007].

IV-5-3/ Seuils de significativité d'activité du ganglion sentinelle : différents protocoles.

Les ganglions sentinelles sont identifiés par la sonde gamma en chirurgie ouverte ou en cœlioscopie par un signal sonore, proportionnel à la radio-activité environnante pouvant être associé à un affichage quantitatif sur l'écran.

Durant la période per-opératoire, afin d'étalonner la sonde à la détection des ganglions, plusieurs équipes utilisent une zone de bruit de fond environnant et fixent un seuil par rapport à ce bruit de fond à partir duquel ils considèrent la radioactivité comme significative. Pour certains, la région de bruit de fond est l'aorte, avec un ratio de 2 [Brenot-Rossi, 2008], [Takashima, 2004]. Pour d'autres, la région sacrée ou la veine cave est prise comme bruit de fond, également avec un ratio de 2 [Warncke, 2007].

Certaines équipes utilisent également des caches plombés, stériles sur la prostate, afin de limiter son émission et de favoriser le rapport signal sur bruit [Warncke, 2007].

En outre, Takashima et al. considèrent un ganglion comme sentinelle si son taux de comptage *ex-vivo* pendant une durée de 10 secondes est supérieur à 10 [Takashima, 2004].

Cependant de nombreuses équipes ne détaillent pas leur méthodologie per-opératoire et notamment leur seuil utilisé pour considérer un comptage comme significatif [Wawroschek, 2001], [Weckermann, 2005], [Meinhardt, 2008], [Jeschke, 2007], [Corvin, 2005].

IV-5-4/ Type de chirurgie

Parmi l'ensemble des études publiées, la technique en chirurgie ouverte est majoritairement utilisée [Wawroschek, 2001], [Takashima, 2004], [Weckermann, 2007a], [Warncke, 2007], [Bastide, 2008], [Holl, 2009]. A notre connaissance, peu d'équipes ont réalisé la technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate en chirurgie cœlioscopique [Jeschke, 2005], [Jeschke, 2008], [Corvin, 2005], [Häcker, 2006], [Meinhardt, 2008], [Schilling, 2010].

IV-6/ Notion de courbe d'apprentissage

Bien que le concept théorique de la technique du ganglion sentinelle soit relativement simple, sa réalisation pratique est complexe, et nécessite une collaboration de plusieurs spécialités médicales : médecine nucléaire, chirurgie, et anatomo-pathologie.

Elle ne peut donc être validée qu'après une période d'apprentissage, ou courbe d'apprentissage. La période de validation de la technique est le temps nécessaire à l'apprentissage au cours duquel les praticiens initient la technique de détection du ganglion sentinelle mais continuent à effectuer un curage conventionnel (curage axillaire dans le cancer du sein, curage pelvien étendu dans le cancer de la prostate) pour confronter les résultats des deux procédures.

Cette phase de validation est un facteur majeur d'obtention de résultats acceptables, à savoir, un taux d'identification (nombre de patients ayant un ou des ganglions sentinelles identifiés par rapport au nombre total de patients ayant eu la recherche per-opératoire du ganglion sentinelle) supérieur à 85 ou 90% avec un taux de faux négatifs (nombre de patients présentant un ou des ganglions sentinelles non envahis alors que des ganglions non sentinelles sont envahis, rapporté au nombre de patients présentant d'une part un envahissement ganglionnaire métastatique et d'autre part chez qui au moins un ganglion sentinelle a été détecté) inférieur à 5% dans le cancer du sein [Orr, 1999], [Tafra, 2001], [ANAES - cancer du sein, 2002]. La période d'apprentissage repose de plus sur l'inclusion d'un nombre suffisant de patients pour permettre le calcul du taux de faux négatifs. Dans le cancer du sein, en France, l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) reprend ces taux acceptables comme critères reconnus d'arrêt de la courbe d'apprentissage. La période de validation doit néanmoins inclure un nombre suffisant de patients pour pouvoir calculer le taux de faux négatifs, estimée à environ 30 à 40 patients dans le cancer du sein [ANAES - cancer du sein, 2002]. Ce n'est qu'une fois que la maîtrise et l'expertise auront été acquises et documentées, que pourra être envisagé le passage de la technique en routine.

Concernant le cancer de la prostate, la littérature est moins riche sur la courbe d'apprentissage et il n'y a pas de recommandation spécifique.

Dans le même sens, l'équipe de Brenot-Rossi et al. évalue le nombre de patients de la courbe d'apprentissage à 20-30, période pendant laquelle l'équipe initie la procédure dans le cadre de l'étude. A noter que dans leur étude, les patients inclus dans la période « courbe d'apprentissage » ne rentrent ensuite pas dans l'analyse de la faisabilité de la technique (calcul du taux de détection et du taux d'échec) [Brenot-Rossi, 2008].

IV-7/ Radioprotection et dosimétrie

L'introduction de la technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate ne devrait pas nécessiter de modifications majeures des règles de radioprotectons actuellement déjà en vigueur pour la réalisation des autres indications du ganglion sentinelle.

IV-7-1/ Dosimétrie patients

• En rapport avec l'injection du radio-pharmaceutique :

Basée sur les modèles du MIRD (logiciel Mirdose), la dose efficace patient est rapportée à 7,6 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$. Pour l'injection d'une activité moyenne intra-prostatique de 200 MBq de nanocolloïdes- $^{99\text{m}}\text{Tc}$, la dose efficace totale serait de 1,5 mSv [Wengenmair, 2002]. A notre connaissance, aucune autre étude ne s'est attachée à évaluer la dosimétrie du patient dans la technique du ganglion sentinelle de la prostate.

• En rapport avec l'acquisition hybride TEMP/TDM :

A l'irradiation reçue par le patient en rapport la technique de médecine nucléaire proprement dite, s'ajoute pour les acquisitions TEMP/TDM, celle de la TDM, « faible dose », très souvent utilisée lors des protocoles du ganglion sentinelle de la prostate, dont le rôle est la correction d'atténuation et le repérage anatomique, de l'ordre de 2,4 et 4,5 mSv par acquisition, contre le double pour les acquisitions TDM à but diagnostiques [Brix, 2005].

IV-7-2/ Radioprotection soignants

A ce jour, il n'existe pas de publication spécifique dans la littérature sur la dosimétrie pour le personnel soignant impliqué lors du prélèvement et de l'analyse des tissus dans la technique du ganglion sentinelle de la prostate. La dose à laquelle est soumis le chirurgien ou le personnel au bloc opératoire dépend de trois facteurs importants : le délai depuis l'injection, le temps passé auprès de la source et la distance entre le chirurgien et le site d'injection, inversement proportionnelle au carré de sa distance par rapport à la source.

Dans le ganglion sentinelle du cancer de la prostate, sur la base d'une injection de 200 MBq par patient et d'un protocole en 2 jours (délai injection-intervention d'environ 3 périodes physiques du $^{99\text{m}}\text{Tc}$), on pourrait s'apparenter au protocole du ganglion sentinelle du cancer du sein de 50 MBq en un jour. Ainsi, sur la base des études du ganglion sentinelle dans le cancer du sein l'irradiation soignant semble donc minime au vu des recommandations de la CIPR [Waddington, 2000], [Morton, 2003], [Klausen, 2005].

De plus, dans la technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate, de par la possibilité d'utiliser la technique cœlioscopique à l'origine d'une distance doigts-site d'injection plus importante que dans la technique ouverte, et d'autre part la non-utilisation de l'examen extemporané pour la majorité des équipes, on peut s'attendre à une plus faible irradiation aux doigts pour le chirurgien et l'anatomopathologiste.

IV-7-3/ Gestion des spécimens chirurgicaux et des déchets radio-actifs

Concernant la gestion des déchets radioactifs, il n'existe pas de spécificité du protocole du ganglion sentinelle de la prostate. Dans le cancer de la prostate, il est rapporté que 0,12 % seulement de l'activité administrée en intra-prostatique migre dans le ou les ganglions sentinelles et qu'en moyenne 15,8 % de l'activité injectée reste dans la prostate [Wawroschek, 2003c].

Comme déjà vu dans le paragraphe sur la radioprotection, tout comme dans les autres procédures du ganglion sentinelle, le transport des pièces opératoires au service d'anatomopathologie et le traitement des déchets médicaux radio-actifs doivent être conformes au plan de gestion interne de l'établissement.

IV-8/ Spécificités de la méthodologie anatomo-histologique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate

IV-8-1/ Etude histologique des ganglions sentinelles

La technique d'exploration des ganglions sentinelles décrites dans les différentes études est globalement superposable à celle utilisée pour les autres organes, notamment dans le cancer du sein, où la littérature est la plus riche.

• Coupes microscopiques sériées :

Les épaisseurs des coupes microscopiques sériées décrites dans les différentes études s'étendent entre 4 µm [Wawroschek, 2003a] et 250 µm [Häcker, 2006].

• Immuno-histochimie :

Les indications de l'immuno-histochimie sont les mêmes que dans la technique du ganglion sentinelle du cancer du sein, mais on utilise en revanche des anticorps différents. Les anticorps utilisés sont les anticorps anti-cytokératines anti-EA1/EA3 [Wawroschek, 2003a], anti-KL1 [Rossi, 2005] et les anticorps anti-PSA [Fukuda, 2007], avec une meilleure sensibilité pour détecter les

micro-métastases qu'avec la technique de coloration conventionnelle [Fujisawa, 2008]. D'autres équipes ne détaillent cependant pas toujours la technique utilisée [Takashima, 2004], [Meinhardt, 2008], [Weckermann, 2005].

• **Examen extemporané :**

De même que pour les autres cancers, l'étude de sections congelées a une fiabilité limitée dans la technique du ganglion sentinelle du cancer de la prostate [Beri, 2006].

L'équipe de Jeschke et al. a utilisé la technique « frozen section » dans le ganglion sentinelle du cancer de la prostate, et complétait dans le même temps la procédure par un curage étendu seulement en cas d'envahissement diagnostiqué à l'extemporané. Ils rapportent que la technique extemporanée apportait un diagnostic exact dans 84 % (16 /19), méconnaissant ainsi 3 patients, sans préciser cependant le nombre de micro-métastases exactement diagnostiquées par cette technique [Jeschke, 2008]. Le taux de faux négatifs de cette technique par sections congelées pourrait être de l'ordre de 40 % [Janetschek, 2007].

Cette méthode, rapportée insuffisante dans la détection des micro-métastases inférieures à 2 mm ne semble donc pas apporter de bénéfice franc chez les patients à faible risque d'envahissement ganglionnaire [Holl, 2009].

IV-8-2/ Etude histologique des ganglions non sentinelles

Chez la quasi-totalité des équipes, les ganglions non sentinelles sont étudiés par histologie conventionnelle.

Pour valider la méthode, l'équipe de Holl et al. a réalisé pour les 100 premiers patients, une étude en coupes sériées de 4 µm, associée à une étude immuno-histochimique des ganglions sentinelles et non sentinelles, puis pour les patients suivants uniquement une étude conventionnelle des ganglions non sentinelles, rapportant que le gain diagnostique des coupes sériées n'était pas significatif pour les ganglions non sentinelles [Holl, 2009].

V- Expérience locale

Au vu des résultats de la littérature et profitant de son expérience de 10 ans maintenant dans le cancer du sein, il y a eu la volonté de l'équipe de Médecine Nucléaire du Centre de Lutte Contre le Cancer de Nantes, en collaboration avec les chirurgiens du CHU et de la clinique Urologique Nantes-Atlantis, ainsi que les anatomo-pathologistes du CHU et de l'Institut d'histopathologie de Nantes, de mettre en place la technique de détection du ganglion sentinelle de prostate par cœlioscopie. Ceci a été rendu possible, grâce au GEFLUC (Groupement Entreprises Françaises Lutte contre le Cancer) qui a permis de financer la sonde de détection per-opératoire. Un protocole a été établi, coordonné par le Dr C. ROUSSEAU pour l'ensemble des inclusions, les injections et les acquisitions des lymphoscintigraphies, ainsi que par le Dr C. CURTET pour la partie de radioprotection per-opératoire et la coordination avec l'équipe d'anatomo-pathologistes dans le but d'avoir une conduite multidisciplinaire reproductible et efficace. Des réunions avec les différents participants ont permis de faire connaître les résultats et de réaliser des ajustements du protocole. Le but de ce protocole, consultable en annexe 1, a été de déterminer, d'une part, la faisabilité de la détection du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate en cœlioscopie (taux de détection, faux négatifs, complications, radio-protection du personnel) et d'autre part de comparer ces résultats locaux aux données de la littérature. La perspective de ce protocole est son utilisation ultérieure en routine clinique, avec la réalisation d'un arbre décisionnel pour une prise en charge optimisée des patients concernant leur statut ganglionnaire, une fois la faisabilité acquise auprès des différentes équipes participantes à l'étude.

De 2008 à 2009, une première expérience de 20 patients a été menée pour évaluer la faisabilité de la technique d'identification du ganglion sentinelle de prostate par la méthode isotopique sous cœlioscopie. Tous les patients ont eu un curage ganglionnaire étendu après le repérage et l'exérèse du/des ganglion(s) sentinelle(s).

V-1 / Sélection des patients

Les patients inclus dans cette étude sont des patients porteurs d'un cancer de prostate nouvellement diagnostiqué, présentant une maladie localisée lors du bilan conventionnel, candidats à un curage ganglionnaire.

Deux types de patients sont inclus : des patients chez qui est envisagée une prostatectomie radicale avec curage et des patients qui auront un curage ganglionnaire seul comme bilan de leur maladie, puis, en fonction des résultats anatomo-pathologiques celui-ci sera suivi d'une radiothérapie externe voire d'une prostatectomie radicale.

V-1-1/ Recrutement des patients

Les patients sont recrutés au décours d'une consultation spécialisée d'urologie.

V-1-2/ Nombre de patients

S'agissant d'une étude pilote visant à établir la faisabilité de la méthode, il a été décidé de réaliser l'étude sur 20 patients.

V-1-3/ Critères d'inclusion

- Age > 18 ans,
- Diagnostic de cancer infiltrant de la prostate (T1, T2 ou T3), sans envahissement métastatique ganglionnaire ou extra-ganglionnaire lors du bilan d'extension conventionnel,
- PSA \geq 4,
- Gleason \geq 6
- Stades intermédiaires ou à haut risque d'extension métastatique selon la classification de D'Amico,
- Absence de traitement spécifique du cancer de la prostate préalable à la chirurgie,
- Etat général satisfaisant (Indice de Karnofsky ou ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) \leq 2),
- Information du patient et signature du consentement éclairé.

V-1-4/ Critères d'exclusion

- Hormonothérapie néo-adjuvante,
- Patient ayant bénéficié d'une résection antérieure de la prostate,
- Antécédent de toute autre chirurgie pelvienne par voie ouverte ou coelioscopique (critère de non inclusion rajouté lors d'un amendement au vu des résultats de la littérature [Bastide, 2004], [Brenot-Rossi, 2005]),
- Toutes contre-indications à la coelioscopie,
- Patient dément ou ayant un état mental altéré.

V-2/ Protocole local

V-2-1/ Injection et repérage pré-opératoire du ganglion sentinelle par tomo-scintigraphie

Le protocole de repérage utilisé n'a pas combiné une méthode isotopique et colorimétrique, mais comme décrit dans la littérature a retenu exclusivement une méthode isotopique.

• Traceur : préparation et injection

Présentation du traceur :

Le traceur utilisé dans cette étude est du sulfure de rhénium colloïdal (Nanocis[®], IBA). Il s'agit d'un radio-pharmaceutique à usage diagnostique qui dispose de l'autorisation de mise sur le marché depuis 1981 pour la réalisation de lymphographies et l'étude du reflux gastro-œsophagien. Les particules de colloïdes présentent un diamètre moyen de 100 nm.

Préparation et marquage :

Le traceur se présente sous forme d'une trousse commerciale pour préparation radio-pharmaceutique, comprenant un flacon de lyophilisat et un flacon de sulfure de rhénium, à reconstituer.

Contrôle de qualité :

La qualité du marquage effectué (pureté radiochimique) est contrôlée par chromatographie ascendante sur papier ITLCSG. La pureté radiochimique (pourcentage de complexes technétiés) doit être supérieure à 95 % pour que la phase de radio-marquage soit validée.

La préparation précise du radio-pharmaceutique et son contrôle de qualité sont détaillés dans en annexe 2 (Préparation du Nanocis[®], protocole utilisé au Centre René Gauducheau).

Protocole d'injection :

Les injections de Nanocis[®]-^{99m}Tc sont réalisées dans le service de médecine nucléaire du Centre René Gauducheau par les médecins nucléaires (Dr C. ROUSSEAU ou Dr B.BRIDJI) sous repérage échographique endorectal (sonde endorectale avec guide pour ponction, utilisée à la fréquence de 8 MHz, BK Medical[®]) (figures 17a et 17b), la veille de l'intervention. Le patient aura reçu à son domicile un lavement par Normacol[®], la veille de l'injection du radio-pharmaceutique. Un traitement anticoagulant et un traitement antiagrégant en cours ainsi qu'une infection urinaire aiguë, qui constituent des contre-indications aux biopsies prostatiques et qui constitueraient

possiblement des contre-indications à l'injection du ganglion sentinelle de prostate, ont été vérifiées préalablement dans le cadre de l'intervention chirurgicale.

Deux injections de 100 MBq chacune, de ^{99m}Tc Nanocis[®] dans un volume de 0,3 mL, sont réalisées dans chaque lobe prostatique, sous repérage par échographie endorectale, le patient étant positionné en décubitus latéral gauche. Le médecin qui effectue le geste de repérage est aidé par un manipulateur qui, après positionnement de l'aiguille au niveau de chaque lobe prostatique, fixe la seringue sur le guide et injecte le radio-traceur.

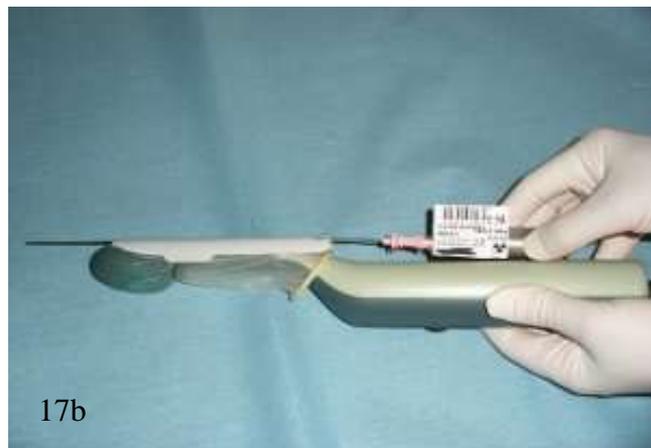


Figure 17a: Guide et seringue pour injection.

Figure 17b : Mise en place du guide sur la sonde endorectale.

Ces 2 injections intra-prostatiques bénéficient de la couverture antibiotique à spectre urinaire mise en place pour l'intervention chirurgicale (J0), à savoir, Noroxine[®] (Norfloxacin 400mg) : 1 comprimé à J-2 le soir, puis 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir à J-1 du geste chirurgical. Un traitement antalgique par paracétamol est également prescrit (1gramme per os avant les 2 injections du radio-pharmaceutique). Il est conseillé au patient de bien s'hydrater après l'injection du radio-traceur et de vider sa vessie avant l'acquisition des images.

• **Repérage pré-opératoire du ganglion sentinelle :**

Acquisition tomoscintigraphique :

Seule une acquisition tomoscintigraphique couplée à un scanner (TEMP/TDM) a été réalisée, dans un délai d'une heure et demi à 2 heures après l'injection. L'acquisition tomoscintigraphique a été réalisée sur une caméra double tête (matrice 128 x 128, 60 projections, 40 secondes par projection), couplée à un scanner « low dose » (Millenium, VG - Hawkeye, GE Medical Systems[®]).

V-2-2/ Prise en charge chirurgicale et méthodologie de détection per-opératoire du ganglion sentinelle

• Principe :

Le lendemain de l'injection, le patient est pris en charge au bloc opératoire par l'équipe d'urologie, pour la réalisation sous cœlioscopie, de la détection et de l'exérèse du/des ganglions sentinelles suivies d'un curage ganglionnaire étendu, puis en fonction de la situation clinique, d'une éventuelle prostatectomie radicale.

La prise en charge des 20 premiers patients a été effectuée par le même chirurgien.

• Caractéristiques de la sonde utilisée dans l'étude :

La sonde utilisée dans l'étude est la sonde Gamma SUP cœlioscopique (Clerad®).

Il s'agit d'une sonde de 10 mm de diamètre, pouvant être utilisée avec des trocarts de 12 mm, dotée d'un cristal scintillant de type iodure de césium activé au thallium (figures 18 et 19). Ses caractéristiques physiques sont rapportées en annexe 3.

La sonde est reliée à un module électronique qui affiche la moyenne du comptage sur 5, 10 ou 15 secondes, en coups par secondes (cps). La fenêtre spectrale était réglée à 10 % de part et d'autre du photopic du ^{99m}Tc .



Figure 18 : A gauche, module électronique qui regroupe l'alimentation, les circuits de traitement et d'analyse des signaux, avec afficheur digital du taux de comptage. A droite, différentes sondes gamma adaptables (Clerad[®] - Gammasup).

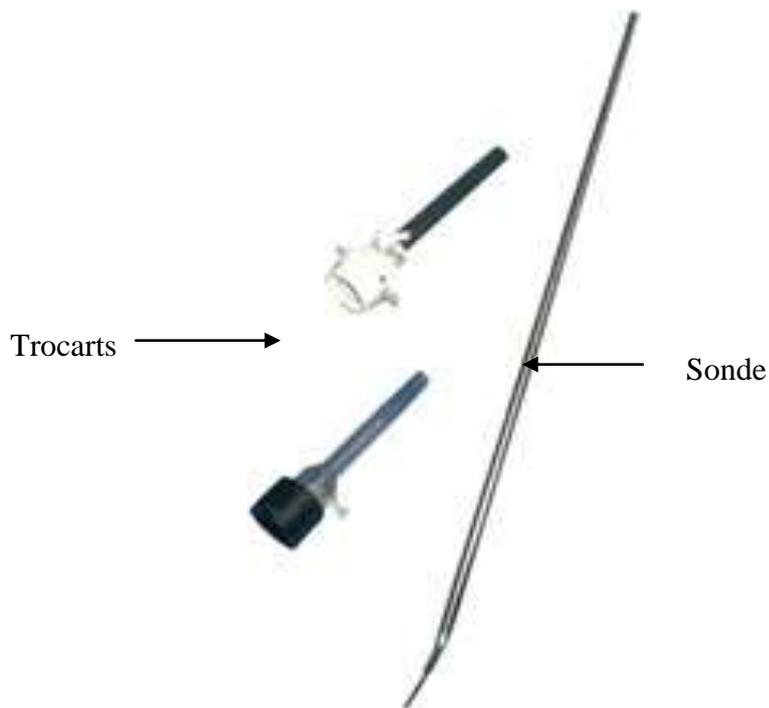


Figure 19 : Sonde utilisée en cœlioscopie (Clerad[®] - Gamma sup)

• Méthodologie de détection du/des ganglions sentinelles :

Comptage *in-vivo* des bruits de fond et des aires ganglionnaires :

Dans le cadre de ce protocole, la sonde permet initialement au chirurgien d'effectuer en début d'intervention, un relevé systématique de l'activité émise au niveau de plusieurs régions de bruit de fond (zone vésicale, sigmoïde, péritoine latéral, vaisseaux iliaques, psoas, lobes prostatiques droit et gauche). Les comptages initiaux des différents bruits de fond, notamment sur la région prostatique, permettent de vérifier la qualité des injections. Dans un deuxième temps, le chirurgien procède aux comptages au niveau des différentes chaînes ganglionnaires pelviennes et iliaques (groupes iliaques communs, iliaques externes, iliaques internes, obturateurs droits et gauches et promontoire). Le comptage est ainsi effectué de manière méthodique le long des lames ganglionnaires en maintenant le détecteur de la sonde au contact du ganglion pendant 5 secondes afin d'avoir une mesure stable.

Après dissection et exérèse des groupes ganglionnaires considérés *in-vivo* comme sentinelles, le chirurgien effectue un nouveau comptage *in-vivo* sur toutes les aires ganglionnaires afin de vérifier que l'exérèse des ganglions sentinelles soit complète.

Comptage *ex-vivo* des ganglions sentinelles (Figure 20) :

Outre le comptage *in-vivo* durant le geste opératoire, un comptage *ex-vivo* à distance de la région pelvienne sur le ventre du patient puis sur une table est réalisé immédiatement après extraction du/des ganglion(s) sentinelle(s). Les comptages *in-vivo* et *ex-vivo* sur le ventre du patient peuvent permettre d'orienter sur le caractère sentinelle ou non des groupes ganglionnaires. Le comptage *ex-vivo* sur la table à distance du patient, donc à distance de tout bruit de fond, est la mesure qui apparaît la plus sensible et la plus spécifique et qui permet d'isoler le ganglion sentinelle. Ainsi, sur table au bloc opératoire, le bruit de fond étant très faible, le ou les ganglions sont considérés comme sentinelle(s) dès que la radioactivité est détectée.

Dans cette étude préliminaire, le but du recueil des différents bruits de fond *in vivo* est de déterminer, une fois la phase d'apprentissage finalisée, un seuil *in-vivo* pour tenter de discriminer les groupes sentinelles des groupes non sentinelles.



Figure 20: Comptage *ex-vivo* sur table de l'activité contenue dans chaque ganglion sentinelle, étiquetage et conditionnement des ganglions sentinelles.

V-2-3/ Le curage ganglionnaire étendu

A la suite de cette procédure, un curage ganglionnaire pelvien étendu est réalisé, également sous cœlioscopie. Ce curage considéré comme curage de référence représente le « gold standard » de ce protocole et permettra de déterminer le taux de faux négatifs et comprend :

- les fosses obturatrices,
- les aires ganglionnaires iliaques externes,
- les aires ganglionnaires iliaques internes,
- les aires ganglionnaires iliaques communes,
- en fonction des taux de comptage, le curage peut inclure la région du promontoire et la région présacrée.

V-2-4/ Etude anatomo-pathologique des ganglions sentinelles et non sentinelles

• Identification et étiquetage des ganglions :

Du fait des limites de l'examen extemporané dans le cancer de la prostate [Beri, 2006] déjà décrites précédemment, et de l'absence de consensus sur son utilisation, il a été décidé de ne pas utiliser cette technique dans le cadre de cette étude.

La première étape de l'analyse débute au bloc opératoire par l'identification précise des ganglions sentinelles, à savoir la détermination du caractère définitif sentinelle ou non par comptage *ex vivo* sur table, l'identification de leur localisation anatomique exacte, associées à une numérotation précise des ganglions sentinelles. Après référencement des ganglions sentinelles et

non sentinelles, chaque ganglion est ainsi déposé individuellement dans un flacon de Formol (10 %) étiqueté (ganglion sentinelle ou non sentinelle, localisation, numéro du ganglion). Les ganglions sentinelles étiquetés sont alors adressés, séparés des ganglions non sentinelles, au service d'anatomo-pathologie.

• **Analyse anatomo-pathologique :**

Après fixation, les ganglions sentinelles sont initialement référencés et comptés car ce sont en fait souvent des « paquets ganglionnaires » contenant plusieurs petits ganglions. Leur dissection macroscopique sur table au bloc opératoire ne permet pas toujours de bien les individualiser de par leur petite taille. Ainsi, le nombre de ganglions sentinelles « anatomo-pathologique » peut être supérieur au nombre de ganglions sentinelles « chirurgical ». Les ganglions sentinelles sont ensuite mesurés macroscopiquement et inclus en totalité dans de la paraffine. Deux types de coupes sont réalisés :

- des coupes macroscopiquement sériées de 3 mm d'épaisseur, perpendiculairement au grand axe du ganglion avec l'application d'une coloration standard par HSP (Hematoxyline-Phloxine-Safran) sur les ganglions sentinelles et non sentinelles.
- des coupes microscopiques sériées (6 niveaux de coupes de 150 µm), réalisées seulement s'il n'est pas mis en évidence de métastases sur les coupes macroscopiquement sériées colorées par HPS. Ces recoupes seront étudiées à la fois par coloration standard HPS et par immuno-histochimie par l'anticorps anti-KL1, permettant de mettre en évidence d'éventuelles micro-métastases ou des cellules microscopiques isolées.

Le compte rendu anatomopathologique des ganglions sentinelles mentionne le nombre total de ganglions sentinelles individualisés (nombre de ganglions sentinelles « anatomo-pathologique ») et pour chacun des ganglions sentinelles référencés, son statut oncologique et la taille de l'envahissement.

En fonction de la taille de l'envahissement ganglionnaire, on distingue : les ganglions métastatiques (taille de l'envahissement > 2 mm), les micro-métastases (0,2 mm < métastase < 2 mm) et les sub-micro-métastases ou cellules tumorales isolées < 0,2 mm [Rutgers2008], [ANAES - cancer du sein, 2002].

Les ganglions non sentinelles sont adressés au service d'anatomo-pathologie séparément et sont étudiés selon une méthode standard (coupes macroscopiquement sériées et coloration par HSP). Le compte rendu anatomo-pathologique pour ces ganglions aura une trame identique à ceux remis en routine clinique.

V-2-5/ Mesures de Radioprotection

• Déchets opératoires :

L'activité résiduelle contenue dans les compresses utilisées durant la procédure du ganglion sentinelle est déterminée par comptage dans un compteur à puits.

• Spécimens anatomo-pathologiques :

Les ganglions sentinelles et la pièce de prostatectomie sont manipulés par les anatomo-pathologistes dans un délai de 24 heures après l'intervention, et donc au minimum 48 heures, soit plus 8 demi-vies après l'injection prostatique. Du fait de l'activité résiduelle minime voire nulle des spécimens anatomo-pathologiques liée à ce délai de manipulation, il n'a pas été réalisé de mesure des spécimens dans le laboratoire d'anatomo-pathologie.

• Personnel médical et paramédical :

- Préparation et injection du traceur :

L'activité de Nanocis[®]-^{99m}Tc Technétium injectée est du même ordre voire inférieure à celles utilisées dans les autres techniques scintigraphiques en médecine nucléaire, dont le personnel est classé en catégorie A (manipulateurs porteurs de dosimètres opérationnels de poitrine ainsi que de dosimètres aux poignets ou/et aux doigts) ou B (médecins porteurs de dosimètres passifs de poitrine). Des mesures de la dose effective aux doigts et aux mains reçue par les manipulateurs lors de l'injection du radio-traceur ont été réalisées sur les premières interventions par le port de dosimètres thermo-luminescents aux pouces, aux index ainsi qu'aux paumes de chaque main.

- Au bloc opératoire :

Le chirurgien n'a pas bénéficié d'étude dosimétrique car il est situé à la tête du patient durant l'intervention, donc à distance des points d'injections. De plus, l'intervention se déroulant en cœlioscopie, les mains du chirurgien sont toujours très à distance des sites d'injection en raison de la longueur des instruments.

En revanche durant l'intervention, les aides opératoires sont le personnel le plus exposé car sont positionnées à la droite du patient, au niveau de son abdomen. Les infirmières de bloc

opérateur ont porté lors de plusieurs interventions un dosimètre opérationnel de poitrine afin d'estimer la dose effective « corps entier » reçue.

V-3/ Elaboration et optimisation du protocole

Le protocole a été réalisé après concertation et accord de tous les membres qui souhaitaient participer. Au cours du protocole, quelques modifications ont été apportées, sous forme d'amendement, de façon à optimiser la détection en fonction des premiers examens :

- Augmentation de l'activité préparée dans la seringue en raison du volume mort de l'aiguille pour correspondre à une activité totale injectée de 200 MBq.
- Elargissement des critères de non-inclusion aux patients ayant bénéficiés d'une résection prostatique au préalable (4 exclusions de l'étude avec inclusion de 4 autres patients en remplacement) et aux patients ayant un antécédent de chirurgie pelvienne.

Dans une perspective d'étendre cette offre de soin, la méthodologie et les résultats de cette étude ont été présentés régulièrement et valorisés au cours de ces deux dernières années :

- Congrès Français de Médecine Nucléaire à Brest en mai 2009,
- Journées d'études de l'AFTMN (Association Française des Techniciens en Médecine Nucléaire) à Brest en mai 2009,
- Congrès EANM (European Association of Nuclear Medicine) à Barcelone en avril 2009 (présentation affichée),
- Congrès de l'Association Française d'Urologie à Paris en novembre 2009 (présentation affichée),
- Réunion cœlioscopie urologique au Mans en décembre 2009,
- Réunion d'Urologie à Chantilly en janvier 2010,
- Congrès EAU (European Association of Urology) à Barcelone en octobre 2010,
- Réunion de la Société de Médecine Nucléaire de l'Ouest en juin 2010,
- Congrès EANM (European association of Nuclear Medicine) à Vienne en octobre 2010 (communication orale),
- Congrès de l'Association Française d'Urologie à Paris en novembre 2010 (communication orale).

V-4/ Traitement des données et analyse statistique

Dans la technique du ganglion sentinelle de prostate, plusieurs paramètres peuvent-être utilisés pour évaluer la validation de la technique. Cependant au vu du nombre relativement faible de patients inclus dans cette étude de faisabilité, les paramètres étudiés sont essentiellement descriptifs. Il s'agit de la description de la topographie des ganglions sentinelles, du taux d'échec d'identification et de la description des patients faux négatifs.

Les définitions utilisées sont celles les plus souvent recommandées dans la littérature dans le ganglion sentinelle du cancer du sein [ANAES - cancer du sein, 2002], en sachant cependant qu'elles ne sont pas toujours précisées dans les études :

- **Radiodétection per-opératoire** : Nombre de patients ayant un ou des ganglions sentinelles identifiés par rapport au nombre total de patients ayant eu la recherche per-opératoire du ganglion sentinelle [ANAES - cancer du sein, 2002]. Ce taux est indépendant des résultats anatomo-pathologiques.

Les différentes étapes de la technique permettent d'établir trois dénombrements de ganglions sentinelles:

- nombre de ganglions sentinelles détectés en pré-opératoire en tomoscintigraphie : nombre « tomoscintigraphique »
- nombre de ganglions sentinelles détectés en per-opératoire : nombre « chirurgical »
- nombre de ganglions sentinelles individualisés par l'équipe d'anatomo-pathologie : nombre « anatomo-pathologique ».

Ainsi, sur la même définition, un taux de détection tomoscintigraphique peut également être calculé. Le critère d'identification tomoscintigraphie est la visualisation d'un foyer ganglionnaire hyperfixant dans une aire de drainage prostatique.

La comparaison des résultats anatomo-pathologiques des ganglions sentinelles au reste au curage ganglionnaire étendu permet d'évaluer la valeur diagnostique de la technique et notamment le taux de faux négatifs défini comme suit :

- **Taux de faux négatifs** : Nombre de patients présentant un envahissement d'un ou de plusieurs des ganglions non sentinelles alors qu'aucun ganglion sentinelle n'est envahi, rapporté au nombre de patients présentant d'une part un envahissement ganglionnaire métastatique (ganglions

sentinelles et non sentinelles inclus) et d'autre part chez qui au moins un ganglion sentinelle a été détecté [ANAES - cancer du sein, 2002]. Ce taux correspond à (100% - sensibilité du test) et reflète donc l'insuffisance de détection de la maladie (positivité des ganglions) par la technique.

Le taux de faux négatifs présente une valeur diagnostique importante car un résultat faux négatif peut conduire à une décision thérapeutique erronée et à une récurrence ganglionnaire en l'absence de curage étendu systématique après détection des ganglions sentinelles, d'où l'importance des critères d'inclusion et d'exclusion pour limiter le nombre de faux négatifs.

- Envahissement ganglionnaire :

A notre connaissance, dans les différentes études portant sur le ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate, aucune ne précise sa conduite méthodologique face à la présence d'un envahissement par des micro-métastases ou des cellules tumorales isolées.

Il n'existe pas de recommandation spécifique à ce sujet dans le cancer de la prostate. Ainsi sur la base d'études portant sur le ganglion sentinelle dans des cancers gynécologiques (cancer du col de l'utérus [Barranger, 2004] et cancer de l'endomètre [Niikura, 2007]), où comme dans le cancer de la prostate, l'atteinte ganglionnaire métastatique présente un rôle pronostique majeur, un ganglion sentinelle a été considéré dans cette étude locale comme envahi lorsque'il contenait une macro-métastase, une micro-métastase ou des cellules tumorales isolées.

V-5/ Résultats

V-5-1/ Population

Les 20 patients inclus dans cette étude étaient âgés d'en moyenne 68,3 ans [50-75 ans], recrutés au décours de consultation d'urologie. Six patients ont bénéficié d'une prostatectomie radicale sous-coelioscopie dans le même temps opératoire. Les 14 autres patients, ont eu suite à la technique du ganglion sentinelle, un curage ganglionnaire étendu seul. Les 20 patients ont été opérés par le même chirurgien.

Tous les patients étaient considérés à risque intermédiaire ou élevé de la classification de D'Amico. La valeur du PSA au moment du diagnostic était de 12,5 ng/mL (6-40 ng/mL). Le score de Gleason médian établi sur biopsies prostatiques était de 7 (6-8). Chez les 6 patients ayant bénéficié d'une prostatectomie dans les suites du curage ganglionnaire, l'analyse histologique de la pièce de prostatectomie a rapporté un stade pathologique pT2a pour 3 patients, pT2c pour un patient, et pT3a pour 2 patients.

Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau 9.

Paramètre étudié	Population de l'étude
Age moyen	68,3 (50-75 ans)
Stade clinique cTNM	
T1	7
T1 a ou b	5
T2 c	2
T2	13
T2 a ou b	6
T2 c	7
Gleason médian	7 (6-8)
PSA pré-thérapeutique moyen en ng/mL	12,5 (4 – 40)
≤ 10	13
10-20	6
> 20	1
Latéralisation tumorale	Gauche : 6 Droite : 5 Bilatérale : 9
Geste chirurgical	CE + P : 6 CE : 14
Score de Gleason biopsique	
≤ 6	6
3 + 4	8
4 + 3	3
≥ 8	3
Score de Gleason prostatectomie (n=6)	
≤ 6	0
3 + 4	5
4 + 3	1
≥ 8	0
Stade pathologique (n=6)	
pT2a	3
pT2c	1
pT3a	2
Classification de D'Amico	
Faible	0
Intermédiaire	11
Elevé	9
Probabilité moyenne d'envahissement ganglionnaire selon les tables de Partin [Partin 2001]	9,7%

Tableau 9: Caractéristiques des 20 patients de l'étude (CE : curage étendu, P : prostatectomie).

V-5-2/ Recueil des bruits de fond moyens et contrôle de qualité de l'injection

L'activité moyenne injectée a été de 217,9 MBq (108-272 MBq). Le tableau 10 rapporte l'activité moyenne injectée ainsi que les comptages moyens, les écarts-types et les médianes des bruits de fond pour les différentes régions mesurées. Outre leur rôle dans l'établissement du seuil de détection *in-vivo* du ganglion sentinelle, ces mesures permettent également un contrôle de la qualité de l'injection et orientent le chirurgien sur l'activité attendue dans l'exploration des régions ganglionnaires.

	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart type	Médiane
Activité injectée (MBq)	217,9	108	272	43,29	224,5
Bruits de fond <i>in-vivo</i> (coups par seconde)					
Zone vésicale	126,9	17	236	64,37	127,5
Péritoine	21,5	5	50	13,6	16,5
Psoas	60,4	5	262	63,6	41
Prostate globale	1049,4	168	9250	1455,7	739
Prostate droite	922,2	168	3190	751,6	674,5
Prostate gauche	1176,7	188	9252	1936,7	849
Aires ganglionnaires sentinelles	247,7	23	1930	291,5	171
Aires ganglionnaires non sentinelles	99,6	4	210	115,3	62,5
Comptages <i>ex-vivo</i> (coups par seconde)					
Aires ganglionnaires sentinelles	295,9	11	1400	296,3	168
Aires ganglionnaires non sentinelles	2,7	0	8	2,5	2

Tableau 10: Activités moyennes injectées et comptages moyens *in vivo* per-opérateur et *ex-vivo* sur table au bloc opératoire par la sonde gamma.

Dans cette étude préliminaire, comportant la phase d'apprentissage de la technique, et notamment au vu de la dispersion très importante des différents bruits de fonds relevés (tableau 10), il n'apparaît pas possible dans l'immédiat, sur ce nombre de patients si faible de déterminer un seuil *in vivo* qui permettrait de discriminer avec la sonde les régions sentinelles des régions non sentinelles.

V-5-3/ Identification pré-opératoire des ganglions sentinelles

• Taux d'identification des ganglions sentinelles par tomoscintigraphie :

L'identification tomoscintigraphique d'un ou plusieurs ganglions sentinelles a été possible chez 18 des 20 patients de l'étude (90 % des patients). Il a été observé 2 échecs de détection scintigraphique (10 %), l'un présentant par la suite une détection opératoire satisfaisante, l'autre présentant également un échec de détection per-opératoire. Chez ce dernier patient, la cause de cet échec fait supposer un problème d'injection puisque le relevé des bruits de fond per-opératoires met en évidence une activité résiduelle plus faible que celle des autres patients et notamment dans la région prostatique (prostate droite : 168 cps, prostate gauche 188 cps) (tableau 10).

L'autre patient avec échec de détection tomoscintigraphique mais avec détection satisfaisante en per-opératoire présentait des bruits de fond per-opératoires de l'ordre de la moyenne de la population. Chez ce patient présentant une tumeur prostatique unilatérale, classée pT3, l'étude anatomopathologique des ganglions n'a pas mis en évidence d'envahissement ganglionnaire. Il n'a pas été retrouvé d'explication évidente à l'échec de détection tomoscintigraphique.

• Nombre de ganglions sentinelles :

Le nombre total de ganglions sentinelles « tomoscintigraphiques » est de 90 (nombre moyen par patient : 4,5). Parmi les 18 patients chez qui ont été identifiés en pré-opératoire des ganglions sentinelles, le nombre moyen de ganglions sentinelles par patient est de 5 (de 2 à 8 ganglions sentinelles), avec pour 3 patients une détection unilatérale, et pour les 15 autres patients une détection bilatérale des ganglions sentinelles.

• Localisation des ganglions sentinelles identifiés en tomoscintigraphie :

Les ganglions sentinelles étaient détectés dans les régions iliaques communes pour 38 patients, iliaques externes pour 25 patients, iliaques internes pour 12 patients, au niveau des fosses obturatriques pour 10 patients et dans des régions plus atypiques comme le promontoire sacré pour 5 patients. A titre d'illustration des coupes fusionnées de TEMP/TDM pelviennes sont présentées sur la figure 21. Le tableau 11 et la figure 22 rapportent le pourcentage de ganglions sentinelles détectés en tomoscintigraphie pour chaque région.

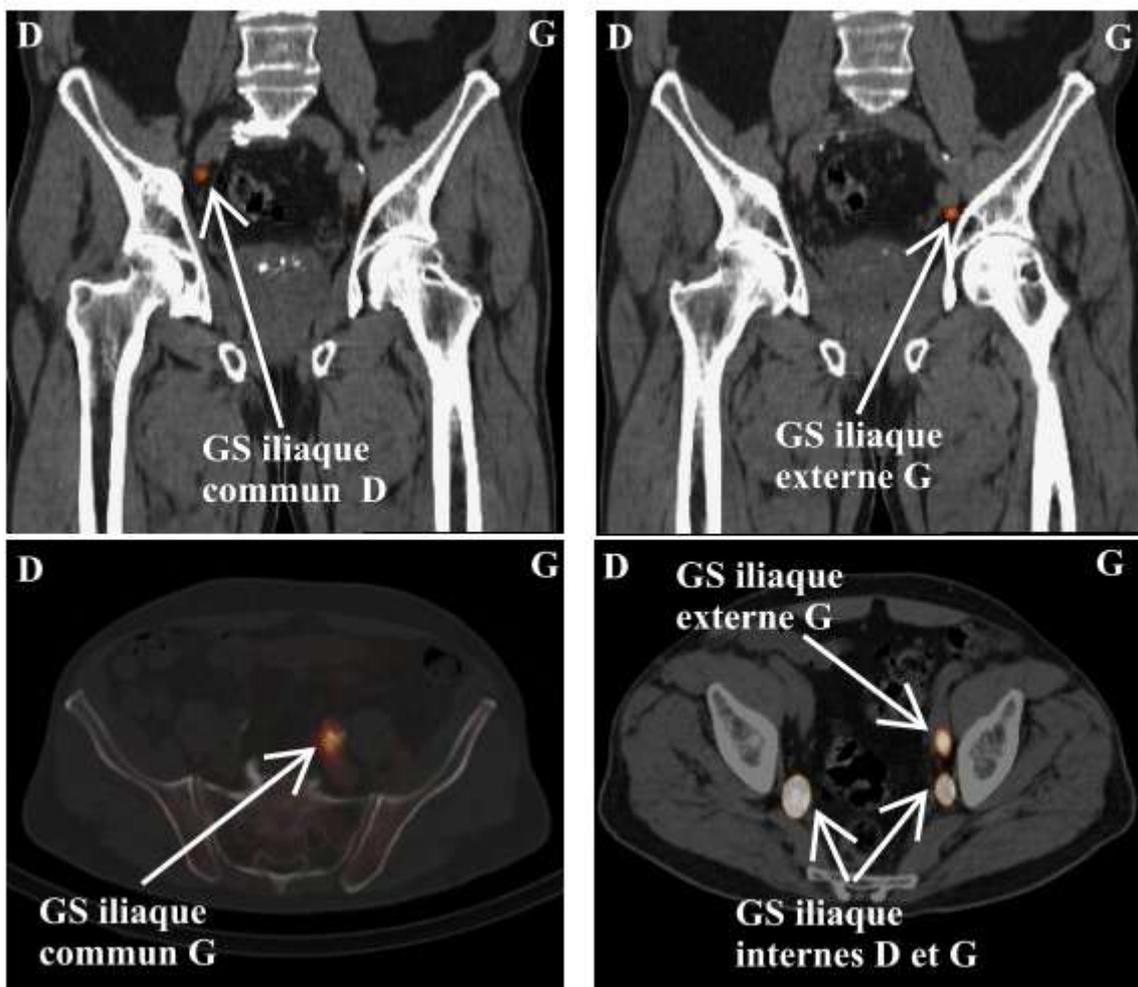


Figure 21 : Coupes fusionnées en TEMP/TDM (coronales en haut, axiales en bas), mettant en évidence l'hyperfixation des ganglions sentinelles.

Régions (droites et gauches confondues)	Nombre de GS détectées en tomoscintigraphie (%)
Fosse obturatrice	10 (11.2 %)
Iliaque externe	25 (27.7 %)
Iliaque interne	12 (13.3%)
Iliaque commun	38 (42.2%)
Autres	5 (5.6%)
Total	90 (100%)

Tableau 11 : Nombre et localisation des ganglions sentinelles détectés en tomoscintigraphie

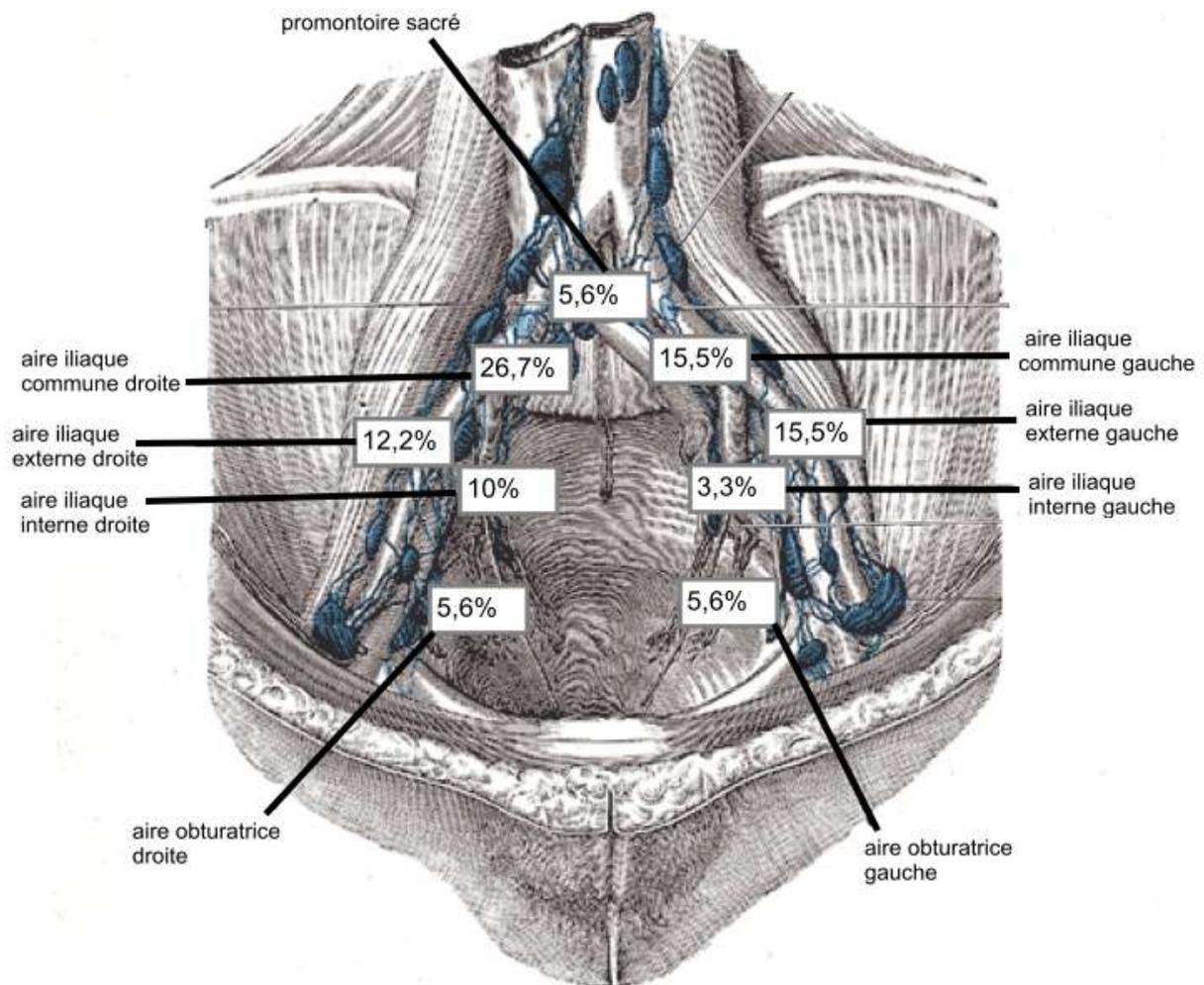


Figure 22 : Localisation, en pourcentage, des ganglions sentinelles détectés en tomoscintigraphie (vue de face, sur figure modifiée de Gray, Anatomy of the Human Body [Gray ,1918]).

V-5-4/ Détection per-opératoire de ganglions sentinelles

Un échec de détection opératoire a été rapporté pour 1 patient sur les 20 de l'étude (5 %). Chez ce patient la tomoscintigraphie ne mettait également pas en évidence de ganglions sentinelles. Cette échec a été attribué à un problème d'injection probable du fait de faibles bruits de fonds relevés en per-opératoire par la sonde.

Au bloc opératoire, un nombre total de 98 ganglions sentinelles ont été prélevés chez 19 patients, soit un nombre moyen de 5,1 ganglions par patient (1 à 13 ganglions par patient). A titre d'illustration, une vue cœlioscopique en cours d'intervention est présentée sur la figure 23.

Le tableau 12 et la figure 24 résument la répartition des ganglions sentinelles ou groupes ganglionnaires prélevés au cours de l'intervention (nombre et répartition des ganglions sentinelles « chirurgicaux »).

Le site le plus fréquent de détection per-opératoire des ganglions sentinelles est la fosse obturatrice (38,8 %). Ensuite, on trouve la région iliaque interne (28,6%), suivie des régions iliaques communes (18,4 %) et iliaques externes (13,2 %). Si l'on considère indépendamment chaque site ganglionnaire (groupes droits et gauches séparés), les ganglions sentinelles ont été prélevés sur en moyenne 3,3 sites par patient (de 1 à 5 sites).

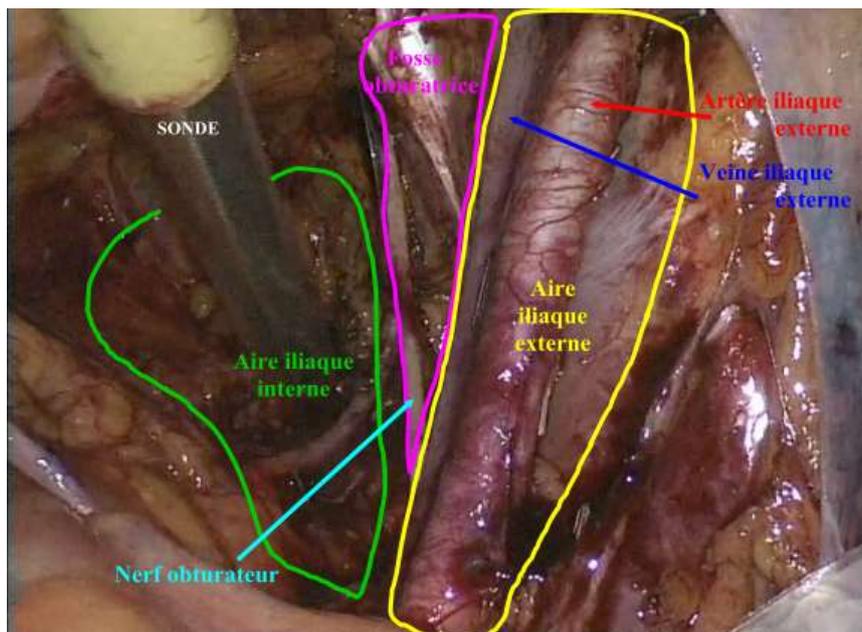


Figure 23 : Vue cœlioscopique en cours d'intervention: après exérèse des ganglions sentinelles, contrôle avec la sonde de l'activité résiduelle contenue dans les différentes régions ganglionnaires.

Régions (droites et gauches confondues)	Nombre de GS détectées en par la sonde per-opératoire (%)
Fosse obturatrice	38 (38,8%)
Iliaque externe	13 (13,2%)
Iliaque interne	28 (28,6%)
Iliaque commun	18 (18,4%)
Autres	1 (1%)
Total	98 (100%)

Tableau 12 : Nombre et localisation des ganglions sentinelles détectés par la sonde per-opératoire

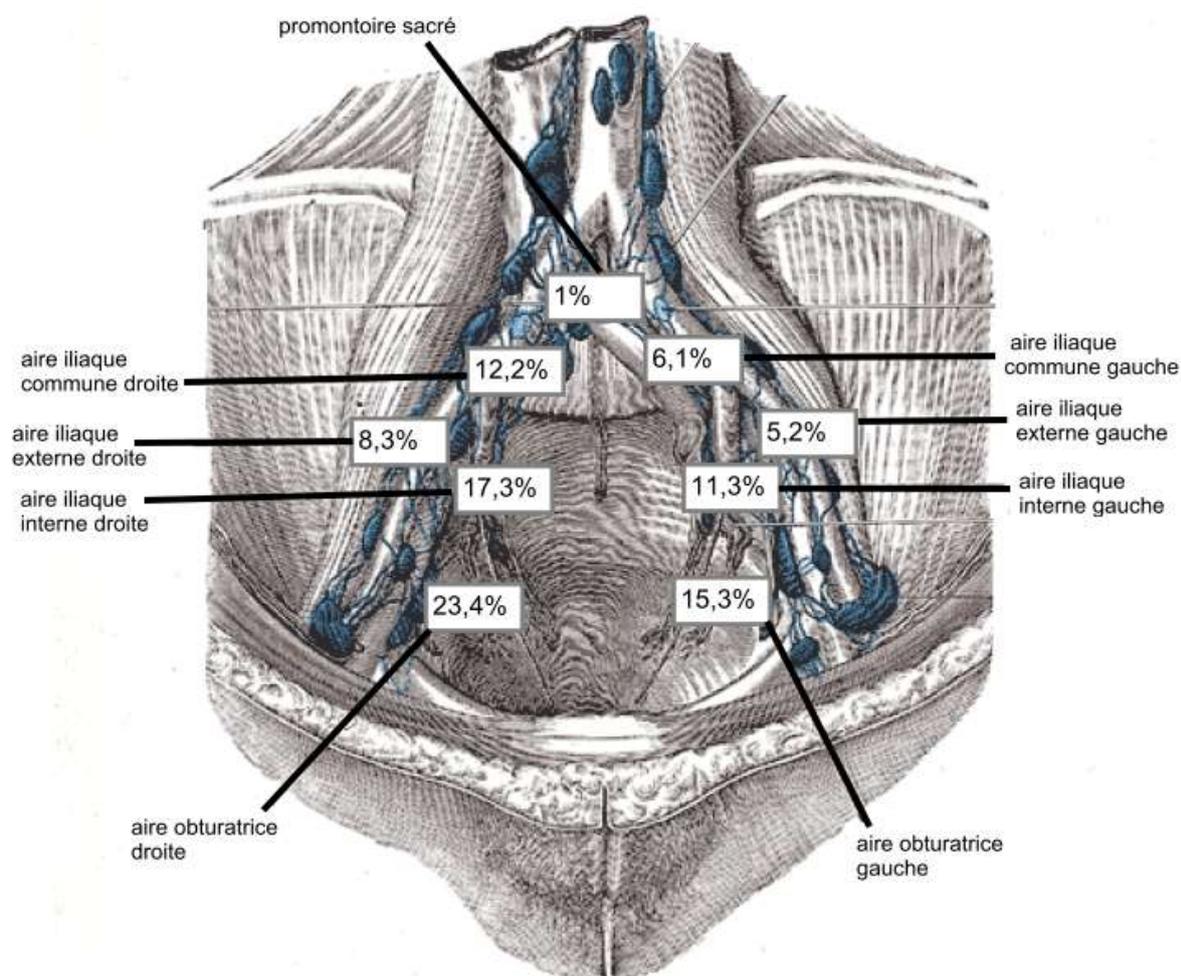


Figure 24: Localisation, en pourcentage, des ganglions sentinelles (ou groupes ganglionnaires) détectés par la sonde per-opératoire (vue de face, sur figure modifiée de Gray, Anatomy of the Human Body [Gray, 1918]).

V-5-5/ Résultats anatomo-pathologiques et taux de faux négatifs

• Nombre de ganglions sentinelles « anatomo-pathologique » :

L'examen anatomo-pathologique du ou des ganglions sentinelles a révélé un nombre supérieur de ganglions sentinelles du fait de la difficulté à disséquer et isoler macroscopiquement en per-opératoire les paquets ganglionnaires identifiés comme sentinelles. Ainsi, le nombre total de ganglions sentinelles rapporté en anatomo-pathologie est de 128 ganglions, soit 6,7 ganglions sentinelles par patients (1 à 15 ganglions sentinelles par patients). Pour l'ensemble des 20 patients, le nombre total de ganglions prélevés (sentinelles et non sentinelles) était de 382 (en moyenne 19,1 ganglions par patient).

• Envahissement ganglionnaire :

Pour tous types de ganglions confondus (sentinelles et non sentinelles), l'examen anatomo-pathologique a mis en évidence un envahissement ganglionnaire (macro-métastase, micro-métastase et cellules tumorales isolées) chez 7 patients (35%). A noter que pour ces 7 patients au moins un ganglion sentinelle avait été détecté en per-opératoire.

Les caractéristiques cliniques des 7 patients avec envahissement ganglionnaire sont rapportées dans le tableau 13.

Trois d'entre eux présentaient un envahissement uniquement situé dans un ganglion sentinelle (1 patient avec une métastase en iliaque interne gauche, 1 patient avec 1 micro-métastase en iliaque interne gauche, et 1 patient avec un envahissement par cellules tumorales isolées en fosse obturatrice droite) sans envahissement de ganglions non sentinelles. Trois autres patients présentaient à la fois un envahissement d'un ou plusieurs ganglions sentinelles et d'un ou plusieurs ganglions non sentinelles. Pour ces 6 patients, on note au maximum 2 ganglions sentinelles métastatiques par patient. Le nombre total de ganglions sentinelles métastatiques est de 9.

Concernant le 7ème patient N+, l'examen anatomo-pathologique a mis en évidence un envahissement macro-métastatique de 4 ganglions non sentinelles (2 ganglions en iliaque commun droit, 1 en fosse obturatrice droite et 1 en iliaque interne droit) en l'absence d'envahissement des 6 ganglions sentinelles identifiés et prélevés, correspondant à un cas faux négatif. Dans cette étude, le taux de faux négatifs est donc de 14,3 % (1/7). A noter chez ce patient faux négatif, un antécédent de colectomie. Le tableau 14 rapporte pour chaque patient, le nombre, le type et la localisation des envahissements ganglionnaires.

Type d'envahissement	Nombre de patients	PSA pré-thérapeutique Moyen	Gleason biopsique
Micro-métastase unique	1	6	3+4
Cellules tumorales isolées uniques	1	40	4+3
Macrométastases seules ou associées à des micrométastases	5	17,4	- 3+4 : 2 pts - 4+3 : 1 pt - 8 : 2 pts

Tableau 13: Caractéristiques cliniques des patients avec envahissement ganglionnaire (ganglions sentinelles et non sentinelles) selon leur type d'envahissement.

Patient n°	Envahissement des ganglions sentinelles			Envahissement des ganglions non sentinelles (macro-métastases)	
	Type	Nombre	Localisation	Nombre	Localisation
1	Macro-métastase	2	Fosse obturatrice gauche	1	Iliaque externe
2	Macro-métastase	1	Iliaque interne gauche	0	-
3 *	Non envahi	0	-	4	Iliaque commun droit (1), Fosse obturatrice droite (1), Iliaque interne droit (2)
4	Macro-métastases	2	Iliaque externe droit, fosse obturatrice gauche	1	Iliaque externe droit
5	Micrométastase + Macrométastase	2	Iliaque interne droit, Iliaque commun droit	2	Iliaque externe droit, Iliaque interne gauche
6	Micro-métastase	1	Iliaque interne gauche	0	-
7	Cellules isolées	1	Fosse obturatrice droite	0	-
total		9		8	

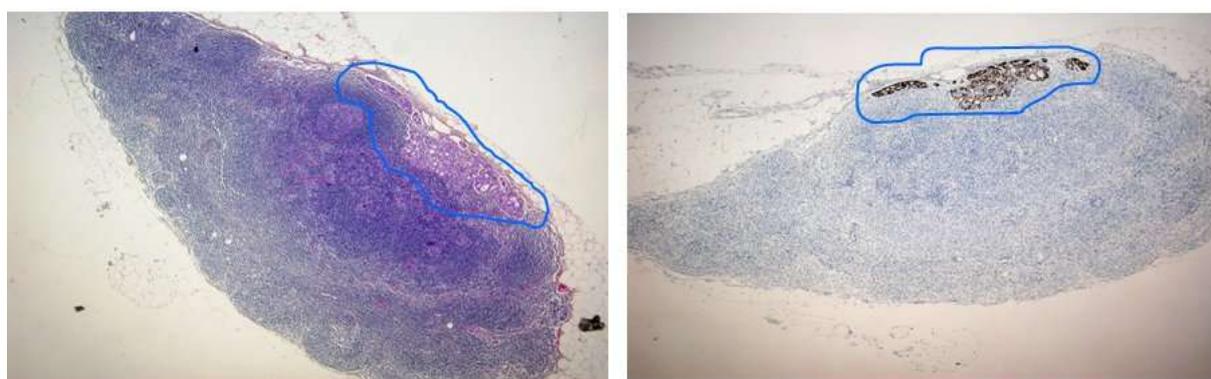
Tableau 14 : Description de la localisation et du type d'envahissement ganglionnaire chez les 7 patients avec envahissement ganglionnaire (y compris micro-métastases et cellules tumorales isolées)

* patient faux négatif pour la procédure du ganglion sentinelle de prostate.

- **Types de métastases :**

Chez deux patients, un envahissement micro-métastatique d'un ganglion sentinelle a été mis en évidence sur les coupes microscopiques sériées (HIC). Pour l'un, il s'agissait d'une micro-métastase unique, pour l'autre, l'envahissement micro-métastatique était associé à un envahissement macroscopique d'un autre ganglion sentinelle et de deux autres ganglions non sentinelles. Chez un patient, l'examen anatomo-pathologique a mis en évidence un envahissement de cellules tumorales isolées localisé en fosse obturatrice gauche sans autre métastase dans des ganglions sentinelles ou non sentinelles.

A titre d'illustration, la figure 25 représente une micro-métastase ganglionnaire d'un ganglion sentinelle en coloration par HSP et en immuno-histochimie.



Coloration HPS

Immunomarquage Ac anti KL1

Figure 25: Coupes anatomo-pathologiques microscopiques sériées d'un ganglion sentinelle (coloration HPS et immunomarquage anti-KL1). La région plus sur la coloration HPS et la zone marron sur l'immuno-marquage (régions entourées en bleu) correspondent à une micro-métastase ganglionnaire de 0,98 mm.

- **Atteinte ganglionnaire métastatique :**

Un total de 4 ganglions non sentinelles envahis a été dénombré chez les 6 patients avec envahissement d'au moins un ganglion sentinelle.

La répartition topographique des ganglions métastatiques sentinelles et totaux est présentée dans le tableau 15 et la figure 26.

Plus de la moitié des ganglions sentinelles envahis (55,5 %) se situent en dehors du champ de curage ganglionnaire limité (comprenant seulement l'aire obturatrice) et 44 % des ganglions sentinelles envahis se situent en dehors du champ de curage standard (comprenant un curage des régions obturatrices et iliaques externes).

Région	Nombre total de GS prélevés	% de GS prélevés par site	% de GS envahis	% de ganglions envahis (GS et GNS compris)
Fosse obturatrice	47	36,7%	44,5% (4/9)	29,4% (5/17)
Iliaque externe	23	18%	11,1% (1/9)	23,5% (4/17)
Iliaque interne	33	25,8%	33,3% (3/9),	35,3% (6/17)
Iliaque commune	21	16,4%	11,1% (1/9)	11,8% (2/17)
Promontoire	4	3,1%	0 %	0%
Total	128	100%	100 % (n=9)	100% (n=17)

Tableau 15: Nombre « anatomopathologique » de ganglions sentinelles et répartition topographique des groupes ganglionnaires métastatiques (GNS : ganglion non sentinelle).

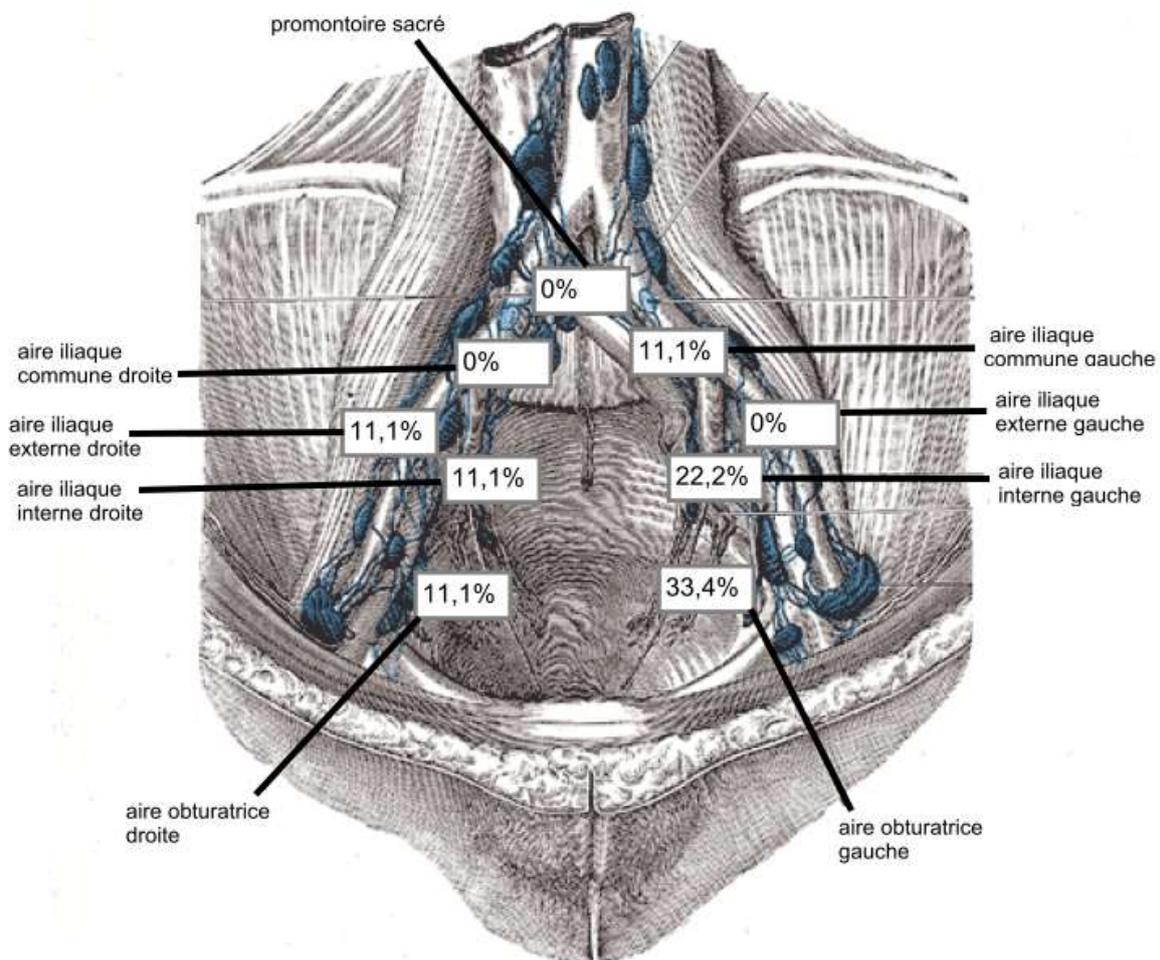


Figure 26: Localisation, en pourcentage, des ganglions sentinelles métastatiques (vue de face, sur figure modifiée de Gray, Anatomy of the Human Body [Gray, 1918]).

Pour tous les types de ganglions confondus (sentinelles et non sentinelles), la région iliaque interne est le premier site métastatique (35,3%), suivi des régions obturatrices (29,4%), iliaques externes (23,5%) et iliaques communes (11,8%). Un curage limité à la fosse obturatrice aurait ignoré plus de 70 % des métastases ganglionnaires. Un curage ganglionnaire standard (fosse obturatrice et région iliaque externe) aurait ignoré 47 % des métastases ganglionnaires.

V-5-6/ Complications de la procédure

- **Liées à l'injection du radio-pharmaceutique :**

L'injection intra-prostatique du radio-pharmaceutique, sous couvert d'une antibiothérapie prophylactique, a été bien tolérée pour l'ensemble des 20 patients, sans effet indésirable attendu ou inattendu notable. La cotation de la douleur sur l'échelle visuelle analogique (de 0 à 10) a été en moyenne de 3. Il n'a pas été jugé nécessaire de mettre en place une courte anesthésie au masque.

- **Liées à la détection pré-opératoire des ganglions sentinelles :**

Aucune complication directe en lien avec la détection pré-opératoire des ganglions sentinelles n'a été décrite.

- **Liées à l'intervention chirurgicale :**

Dans cette étude locale, nous décrivons une plaie d'une petite branche veineuse iliaque interne clipée durant le geste opératoire, ainsi que 2 lymphocèles post-opératoires. L'une a été d'évolution spontanément favorable. L'autre a nécessité une hospitalisation supplémentaire de 8 jours et une nouvelle intervention pour drainage de la lymphocèle, avec une évolution favorable. S'agissant d'événements attendus dans le cadre du curage ganglionnaire étendu, ces complications ne peuvent cependant pas être spécifiquement considérées comme des complications propres à la technique du ganglion sentinelle.

V-5-7/ Courbe d'apprentissage

L'introduction de cette nouvelle technique nécessite un apprentissage de la part des médecins nucléaires, des chirurgiens, ainsi que des anatomo-pathologistes. Tous les auteurs admettent son caractère indispensable.

Durant cette période d'apprentissage, la procédure a fait l'objet d'une formation et d'un entraînement spécifiques pour chaque spécialité sur plusieurs étapes énumérées ci-dessous :

• Apprentissage des médecins nucléaires :

- Echographie endo-prostatique et injection intra-rectale du radio-traceur
- Adaptation de l'activité optimale injectée pour une détection pré et per-opératoire optimale tout en respectant le principe de radio-protection ALARA.
- Utilisation d'une nomenclature commune avec l'équipe de chirurgie pour la dénomination des régions anatomiques.
- Recueil des bruits de fond *in-vivo* avec détermination si possible d'un seuil de discrimination *in-vivo* des groupes sentinelles dans l'optique d'une utilisation ultérieure du protocole sans curage additionnel systématique.

• Apprentissage des chirurgiens :

- Maniement de la sonde de repérage cœlioscopique, apprentissage de la technique du repérage per-opératoire ainsi que des phénomènes physiques de type « shine through » en rapport avec la proximité des régions ganglionnaires notamment les plus médianes, avec les points d'injection intra-prostatiques présentant l'activité résiduelle la plus importante.
- Elargissement des champs opératoires par rapport au curage ganglionnaire étendu « classique », afin d'explorer les régions iliaques communes et du promontoire.

• Apprentissage des anatomo-pathologistes :

- Même si la technique du ganglion sentinelle est réalisée en routine dans le cancer du sein, ce protocole a nécessité l'utilisation d'autres anticorps spécifiques (anticorps anti-KL1).

• Multi-disciplinarité :

- L'introduction du ganglion sentinelle dans la chirurgie du cancer de prostate nécessite de plus une coordination entre les 3 spécialités (chirurgiens, médecins nucléaires, anatomo-pathologistes), notamment d'un point de vue méthodologique et logistique.

V-5-8/Radio-protection

• Compresses opératoires :

L'activité résiduelle contenue dans les compresses au cours des 15 premières interventions étant nulle, cette procédure de comptage n'a pas été poursuivie par la suite.

• Dosimétrie aux extrémités reçue par le personnel para-médical lors de l'injection du Nanocis[®] -^{99m}Tc :

La dose effective reçue aux extrémités par le manipulateur pour une injection d'environ 200 MBq de Nanocis[®] -^{99m}Tc lors de la procédure du ganglion sentinelle est présentée dans le tableau 16.

Main gauche (μSv)				Main droite (μSv)			
Pouce	Index	Majeur	Paume	Pouce	Index	Majeur	Paume
110	100	25	60	25	30	0	160

Tableau 16 : Doses effectives moyennes aux extrémités reçues par le manipulateur lors d'une injection de 200 MBq de Nanocis[®] -^{99m}Tc lors de la procédure du ganglion sentinelle.

• Dosimétrie corps entier reçue par l'infirmière de bloc opératoire :

La dose efficace reçue par l'aide au bloc opératoire a été évaluée pour 8 interventions. La dose efficace moyenne corps entier reçue par l'infirmière par intervention est de 0,005 mSv (0,002 à 0,009), pour en moyenne 216,4 MBq de Nanocis[®] -^{99m}Tc injectés à ces 8 patients.

VI- Discussion : méthodologie, faisabilité, performances et limitations de la technique

Alors qu'on note une variabilité inter-équipe dans les techniques de réalisation du ganglion sentinelle (chapitre IV), les résultats et les performances de la procédure apparaissent globalement comparables (tableau 17) : l'ensemble des études est en faveur de la faisabilité de la technique du ganglion sentinelle de prostate, rapportant un taux de détection élevé (entre 76 % [Brenot-Rossi, 2008] et 98,5% [Warncke, 2007]), un taux de faux négatifs faible (entre 0 % [Brenot-Rossi, 2008], [Warncke, 2007], [Brenot-Rossi, 2008] et 5,3% [Holl, 2009]), et souligne l'insuffisance du curage ganglionnaire standard ou limité.

Dans ce sens, le tableau 17 résume les résultats de différentes études qui présentent des différences de méthodologie (nombre de patients, risque des patients inclus, détection pré-opératoire, curage ganglionnaire additionnel, type de chirurgie, prostatectomie dans le même temps ou radiothérapie externe...).

Cependant, malgré des résultats satisfaisants, plusieurs points méritent d'être nuancés et discutés.

VI- 1/ Validation de la technique : performances diagnostiques

VI-1-1 / Méthodologies utilisées : intérêt d'un curage ganglionnaire étendu additionnel

Afin de valider la technique du ganglion sentinelle de prostate, seul un curage ganglionnaire étendu complétant l'exérèse des ganglions sentinelles peut être considéré comme le « gold standard ». Cette méthodologie a été appliquée dans notre étude locale comme pour plusieurs autres études [Weckermann, 2007b], [Brenot-Rossi, 2008], [Bastide2008], [Warncke, 2007].

Cependant un certain nombre d'équipes effectuent un curage ganglionnaire limité [Corvin, 2005], un curage ganglionnaire standard [Brenot-Rossi, 2005], voire un curage réalisé de façon non systématique en fonction du risque du patient [Weckermann, 2007a], [Holl, 2009]. Une série chirurgicale hors protocole du ganglion sentinelle rapporte cependant que la prévalence de métastases ganglionnaires dans le cancer de la prostate passe de 12 % en cas de curage ganglionnaire standard à 26,2 % en cas de curage ganglionnaire étendu [Heidenreich, 2002]. Ainsi, dans le cadre de l'évaluation de cette nouvelle technique, cette attitude risque potentiellement d'omettre des métastases ganglionnaires dans les régions iliaques communes et iliaques internes en cas de curage standard et également dans les régions iliaques externes en cas de curage limité, pouvant ainsi artificiellement diminuer le taux de faux négatifs et augmenter artificiellement la sensibilité de la technique.

Concernant la voie d'abord chirurgicale, dans plusieurs cancers pelviens, la technique du ganglion sentinelle sous cœlioscopie est une technique relativement récente et a été décrite dans le cancer du col utérin [Cibula, 2009], le cancer de l'endomètre [Barranger, 2009], le cancer du rein et le cancer du testicule [Vermeeren, 2009b]. Cette voie d'abord est permise par l'introduction d'instruments innovants, notamment des sondes gamma cœlioscopiques. Dans le cancer de la prostate, à notre connaissance, peu équipes [Jeschke, 2005], [Jeschke, 2008], [Corvin, 2005], [Häcker, 2006], [Meinhardt, 2008], [Schilling, 2010] ont étudié la faisabilité de la technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate par cœlioscopie, les autres équipes réalisant le geste par voie ouverte (tableau 17).

Tableau 17: Résultats de différentes études caractérisées par leurs différences méthodologiques.

Etude [auteur, année]	Chirurgie	Étendue du curage	Nbre de pts	PSA médian	Détection pré-opératoire	Taux de détection per-opératoire	Nbre médian de GS	Nbre de pts N+	Nbre de FN (%)	% de pts avec métastases hors FO ³	Intérêts ou particularités
Weckermann [Weckermann, 2007b]	Ouverte	Etendu	228	>20	Planaire à 2 h	NR	7	42,1 %	2 (2,1 %)	92,7 %	Patients à haut risque : PSA élevé, Gleason > 8
Brenot-Rossi, [Brenot-Rossi, 2008] Bastide [Bastide 2008]	Ouverte	Etendu	100	10	Planaire à 2 h	76 %	3	12 %	0	50 %	Deux activités injectées : 60 MBq versus 200 MBq
Warncke [Warncke, 2007]	Ouverte	Etendu	36	8	TEMP-TDM à 1 h	98,5 %	9	5.6 %	0	NR	Délai d'acquisition scintigraphique Etude comparative : chirurgiens informés des résultats TEMP vs chirurgiens non informés
Weckermann [Werckermann, 2007a]	Ouverte	Etendu, non systématique ¹	1055	< 20	Planaire à 2 h	96 %	7	19.6 %	2 (1 %)	75 %	Etude sur plus de 1000 patients
Holl [Holl, 2009]	Ouverte	Etendu, non systématique ¹	2020	6-7	Planaire à 2-3 h	98 %	NR	16,7 %	25 (5,3 %)	80,7 %	Etude sur 2000 patients
Jeschke [Jeschke, 2008]	Cœlioscopie	Etendu, non systématique ²	140	8,3	Planaire à 3 h	95 %	4	13.5 %	NA	71,4 %	Modalité coelioscopique Utilisation de l'examen extemporané
Corvin [Corvin, 2005]	Cœlioscopie	Limité	28	Moyen 42	TEMP/TDM H de 1 à 3 h	92,9 %	Moyen : 2,1	25 %	0	42,9 %	Modalité coelioscopique TEMP/TDM Risque intermédiaire ou élevé
Etude locale	Cœlioscopie	Etendu	20	7	TEMP/TDM à 2 h	95 %	6	17,5 %	1 (14,3 %)	85,7 %	Modalité coelioscopique, TEMP/TDM

¹ : non systématique : curage étendu réalisé seulement en fonction des facteurs de risques (valeur du PSA et/ou score de Gleason)

² : exérèse des ganglions sentinelles seuls, sauf en cas d'examen extemporané en faveur d'un envahissement (16 patients), ou de radio-activité non concluante (33 patients), où un curage étendu est réalisé.

³ : ganglions sentinelles et non sentinelles compris

Pts : patients, Nbre: nombre, NA : non applicable, NR : non rapporté, GS : ganglion sentinelle, FO : fosse obturatrice, FN : faux-négatifs

VI-1-2/ Performances diagnostiques

• Taux de détection :

Dans l'ensemble des études de la littérature et tout comme dans cette étude locale, les taux de détection pré et per-opératoires sont satisfaisants, supérieurs aux recommandations de l'American Society of Breast Surgeons dans le ganglion sentinelle du cancer du sein qui est de plus de 85% (tableau 17).

Dans cette étude locale, le taux de détection tomoscintigraphique est de 90 % et le taux de détection per-opératoire est de 95%. Dans la plus large étude, incluant plus de 2000 patients, un ou plusieurs ganglions sentinelles étaient détectables à la scintigraphie planaire chez 97,6% des patients et en per-opératoire par sonde gamma chez 98% des patients [Holl, 2009]. Chez 24% des patients, certains ganglions repérés en scintigraphie n'étaient pas retrouvés en per-opératoire, alors que chez 39,6 % des patients la détection per-opératoire permettait de mettre en évidence des ganglions sentinelles supplémentaires [Holl, 2009].

Pour aller plus loin dans la détection per-opératoire des ganglions sentinelles, l'équipe de Vermeeren et al. a utilisé en per-opératoire une gamma-caméra portable associée à la détection per-opératoire par sonde gamma. Cette dernière était marquée à son extrémité par une « pastille » à l'iode 125, ce qui permettait de localiser l'extrémité de la sonde gamma qui devait se superposer au ganglion sentinelle détecté. En permettant de détecter la localisation exacte des ganglions sentinelles chez 90% des patients, les auteurs décrivent l'utilisation d'une gamma caméra portable au bloc opératoire comme complémentaire de la sonde gamma [Vermeeren, 2009b].

Concernant les causes présumées des échecs de détection, l'équipe de Holl et al. rapporte une corrélation significative entre l'échec de détection scintigraphique ou per-opératoire et un score de Gleason supérieur à 7 ainsi que la présence d'un envahissement ganglionnaire [Holl, 2009].

Un échec de détection peut également être attribué à un échec de l'injection : dans notre étude, le patient qui présentait un échec de détection pré et per-opératoire présentait de très faibles bruits de fond (vessie, psoas, prostate, péritoine) en per-opératoire, ce qui a été attribué à un échec de l'injection. Dans les autres études, les échecs du geste d'injection apparaissent cependant isolés, l'équipe de Meinhardt et al. a décrit par exemple une injection dans la paroi antérieure de la vessie [Meinhardt, 2008].

• **Faux négatifs :**

D'une manière générale, l'ensemble des équipes rapporte un faible taux de faux-négatifs, situé entre 0 % [Brenot-Rossi, 2008], [Warncke, 2007] et 5,3% [Holl, 2009].

Cependant, les définitions des faux-négatifs utilisées par les équipes ne sont pas toujours précisées [Jeschke, 2008], [Corvin, 2006], [Takashima, 2004]. Classiquement ce taux devrait être défini comme le nombre de cas où le curage ganglionnaire étendu met en évidence un envahissement ganglionnaire de ganglions non sentinelles alors que l'ensemble des ganglions sentinelles sont indemnes d'envahissement, rapporté à l'ensemble des patients métastatiques de l'étude chez qui au moins un ganglion sentinelle a été détecté [ANAES - cancer du sein, 2002]. Avec cette définition, le taux de faux négatifs dans cette étude locale est de 14,3 % (1/7).

Cependant toutes les équipes ne se basent pas sur la même définition et définissent le taux de faux négatifs par rapport à l'ensemble des patients N+ qu'il y ait eu ou non échec de détection, ce qui peut diminuer artificiellement le taux de faux négatifs. Cette dernière définition est celle utilisée par de nombreuses équipes [Holl, 2009], [Weckermann, 2005], [Weckermann, 2007a], [Egawa, 2008]. En utilisant cette définition, dans notre étude locale, le taux de faux négatifs resterait cependant inchangé. Sur 2020 patients, dans l'étude de Holl et al., le taux de faux négatifs selon cette dernière définition est de 5,3 % (11/187), le nombre de patients métastatiques avec échec de détection per-opératoire n'étant cependant pas précisé. La même équipe, toujours selon la même définition, avait rapporté, il y a 2 ans, seulement 2 patients faux négatifs parmi 207 patients avec envahissement ganglionnaire (1%, 2/207) [Weckermann, 2007a], considérés comme des « skip métastases ». Ce résultat est similaire pour Wawroschek et al., qui rapporte un taux de faux négatifs de 2,3 % (2/84) [Wawroschek, 2003c].

D'autres études ne rapportent aucun cas de faux négatifs [Brenot-Rossi, 2005], [Jeschke, 2005], [Meinhardt, 2008]. En outre, certaines méthodologies utilisées sont discutables pour valider la technique. Ainsi, dans l'étude pilote de l'équipe de Brenot-Rossi publiée en 2005, aucun faux négatif n'avait été rapporté, en sachant que ce résultat pouvait être sous-estimé par la réalisation d'un curage ganglionnaire standard et non d'un curage étendu [Brenot-Rossi, 2005].

Le taux de faux négatifs retrouvé dans notre petite série (14,3 %) apparaît supérieur aux études de la littérature, mais doit être cependant nuancé d'une part, par le faible nombre de patients présentant un envahissement ganglionnaire (7 patients) et d'autre part, par le fait que le patient faux-négatif avait un antécédent de colectomie.

Dans la plupart des études cependant, devant le faible taux de faux négatifs, le diagnostic des métastases, basé sur l'analyse des ganglions sentinelles peut être considéré comme une méthode d'investigation hautement spécifique.

Aucune recommandation sur le taux de faux négatifs acceptable n'a été publiée dans le cancer de la prostate. Cependant dans le cadre du ganglion sentinelle dans le cancer du sein, le taux moyen de faux négatifs acceptable est inférieur à 5% en France pour l'ANAES [ANAES - cancer du sein, 2002], et pour l'American Society of Breast Surgeons de l'ordre de 5%. Dans cette série initiale, l'objectif de notre protocole était d'atteindre un taux de faux négatifs inférieur à 15 %, inférieur au taux de faux négatif de 16 % rapporté dans une expérience de 10 ans sur une série de 140 patients dans le ganglion sentinelle du cancer du pénis [Kroon, 2005].

Concernant les causes de faux négatifs, il a été rapporté par l'équipe de Brenot-Rossi et al. qu'un antécédent de chirurgie pelvienne pouvait être à l'origine de modifications du drainage lymphatique pelvien et être source de faux-négatifs [Bastide, 2004]. Suite à 2 échecs de détection chez des patients aux antécédents de chirurgie pelvienne autre qu'une résection de prostate dans leur première étude en 2004 [Bastide, 2004], l'équipe de Brenot-Rossi et al. prévoit depuis, d'exclure tous patients aux antécédents de chirurgie pelvienne [Brenot-Rossi2005], [Brenot-Rossi, 2008]. Un antécédent de chirurgie pelvienne a été par la suite considéré comme un critère de non inclusion au protocole local.

Outre la notion de « skip métastases », une autre étiologie de faux-négatifs est un envahissement tumoral bloquant le flux lymphatique et dérivant le flux lymphatique vers un autre ganglion faussement sentinelle. Il a ainsi été rapporté dans une étude en sous-groupes un taux de faux négatifs jusqu'à 14% (6/43) chez les patients avec score de Gleason supérieur à 8 [Holl, 2009]. Cependant dans d'autres études incluant des patients spécifiquement à risque intermédiaire ou à haut risque, le taux de faux négatifs est rapporté entre 0 et [Corvin, 2005] 2,1 % [Weckermann, 2007a], mais les curages ganglionnaires étaient variables dans leur étendue.

Une autre cause de faux négatifs peut être une radioactivité ganglionnaire trop faible pour permettre une détection per-opératoire. La fixation des ganglions sentinelles est en effet faible, de l'ordre de 0,07 % [Wengenmair, 2002] à 0,12 % [Wawroschek, 2003c]. Dans ce sens, l'équipe de Brenot-Rossi a rapporté une relation entre le taux de faux négatifs et l'activité injectée [Brenot-Rossi, 2008], le taux de faux négatifs diminuant quand l'activité injectée est plus importante.

• Sensibilité :

Dans notre étude visant à évaluer la faisabilité de la technique, le faible nombre de patients ne permet pas d'envisager un calcul de sensibilité statistiquement satisfaisant.

Toutes études confondues cependant, le calcul de la sensibilité et de la spécificité de la technique du ganglion sentinelle semble délicat d'un point de vue statistique. D'une part, méthodologiquement, le calcul permettant de valider ou non la technique, ne peut être réalisé que par les équipes qui réalisent un curage ganglionnaire étendu [Weckermann, 2007b], [Holl, 2009], [Shilling, 2010]. Les équipes qui ne réalisent pas de curage ganglionnaire ou un curage ganglionnaire standard ne disposent pas de toute l'information nécessaire à ce calcul.

Seule l'équipe de Weckermann et al. donne une définition des patients « vrais positifs », « vrais négatifs », « faux positifs », et « faux négatifs » [Weckermann, 2007b]. Ils définissent en effet les patients avec un envahissement des seuls ganglions sentinelles comme vrais positifs (VP), les patients avec absence d'envahissement des ganglions sentinelles et non sentinelles comme vrais négatifs (VN), les patients avec envahissement des ganglions non sentinelles en absence d'envahissement de ganglions sentinelles comme faux négatifs (FN) et les patients avec envahissement à la fois des ganglions sentinelles et non sentinelles comme faux positifs (FP). Dans cette étude, en utilisant ces définitions et sur la base d'un curage ganglionnaire étendu, la sensibilité de la technique apparaît excellente de 97,1 % avec une spécificité haute de 83,5 %. Ces résultats sont comparables également pour l'équipe de Fukuda et al. [Fukuda, 2007] qui rapporte, en se basant sur un curage ganglionnaire étendu, une sensibilité de 92,6%, pour une spécificité de 100 %.

Il faut cependant noter que les définitions des « vrais positifs » et « faux positifs » de Weckermann et al. rapportées ci-dessus [Weckermann, 2007b], et basées sur l'envahissement ou non des ganglions non sentinelles sont discutables. En effet, par définition, le ganglion sentinelle préjuge du statut ganglionnaire global N. Quand le ganglion sentinelle est envahi, il peut s'agir soit d'un envahissement isolé de premier échelon, soit la traduction d'un envahissement plus important, ce qui remet aussi en question leur notion de vrai positif. De plus, en l'absence d'examen extemporané, la question du taux de patients faux positifs, défini comme étant à la fois un envahissement des ganglions sentinelles et non sentinelles n'apparaît pas adaptée.

• Détection des micro-métastases :

L'utilisation des techniques anatomopathologiques en coupes sériées avec immunohistochimie (HIC) apparaît comme un gain diagnostique. Dans l'étude de Werckermann et al., 82/207 patients N+ ont uniquement des micro-métastases, 32 (39 %) de ces micro-métastases étant uniquement mises en évidence par l'HIC [Weckermann, 2007a].

Sous réserve de la valeur pronostique des micro-métastases, encore floue dans le cancer de la prostate [Fujisawa, 2008], ces résultats laissent supposer que ces patients ont deux bénéfices directs de la technique du ganglion sentinelle : tout d'abord le rôle diagnostique des micro-métastases grâce aux techniques anatomo-pathologiques approfondies (immuno-histochimie), et d'autre part l'effet potentiellement thérapeutique de l'exérèse des micro-métastases.

VI-2/ Distribution des ganglions sentinelles

VI-2-1/ Considérations anatomiques

L'étude de la littérature des aires ganglionnaires dans le cancer de la prostate met en évidence une absence de standardisation réelle de la nomenclature anatomique entre les différentes équipes, pouvant aboutir à des résultats équivoques.

En effet, une aire ganglionnaire définie par une certaine nomenclature ne semble pas toujours appropriée et ne correspond pas forcément à une zone de drainage bien limitée. Certaines équipes rapportent la présence de ganglions sentinelles situés à la jonction de plusieurs régions ganglionnaires anatomiques [Meinhardt, 2008], [Brenot-Rossi, 2005]. Ainsi, les ganglions décrits comme étant situés à la bifurcation des artères iliaques interne et externe impliquent à la fois la région obturatrice, iliaque externe et iliaque commune.

Il existe également des discordances dans la définition des types de curage ganglionnaire. Dans des études spécifiques au ganglion sentinelle de la prostate, certains auteurs considèrent un curage standard comme comprenant uniquement la région obturatrice [Shilling, 2010], [Corvin, 2005], alors que pour d'autres équipes, ce curage comprend les aires obturatrices et iliaques externes [Holl, 2009], [Brenot-Rossi, 2005].

Afin de faciliter le dialogue entre les différents spécialistes impliqués dans les études et pour pouvoir comparer la méthodologie et les résultats des études de façon optimale, il apparaît indispensable de standardiser cette nomenclature anatomique.

Ces discordances n'apparaissent néanmoins pas propre au cancer de la prostate. Ce besoin de standardisation se fait sentir aussi pour les autres cancers du pelvis et est notamment rapporté par une revue de la littérature récente sur l'anatomie nodale du pelvis en imagerie TDM [Mc Mahon, 2009]. Cette équipe souligne les variabilités dénominatives entre les auteurs et fait le point sur les localisations et les limites des régions ganglionnaires en TDM, présentant souvent elles-mêmes des sub-divisiones (Figure 27 et 28).

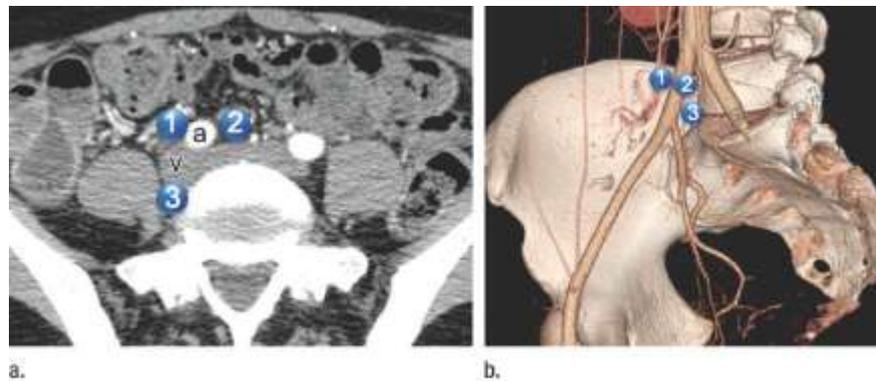


Figure 27 : Localisation en coupe axiale TDM (a) et en reconstruction 3D (b) du groupe ganglionnaire iliaque commun (1 : latéral, 2 : médial, 3 : moyen) [McMahon, 2009].

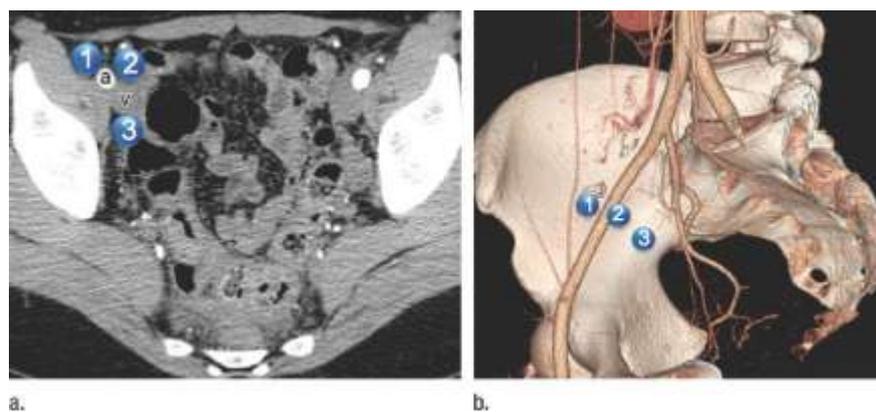


Figure 28 : Localisation TDM en coupe axiale (a) et en reconstruction 3D (b) du groupe ganglionnaire iliaque externe (1 : latéral, 2 : moyen, 3 : médian incluant le groupe obturateur) [McMahon, 2009].

VI-2-2/ Considérations physiologiques : échelons des ganglions

En l'absence de technique d'imagerie permettant de visualiser directement les capillaires et vaisseaux lymphatiques jusqu'à leurs premiers ganglions et en l'absence d'acquisition dynamique, il n'est pas possible de connaître avec certitude si le ganglion hyperfixant considéré comme sentinelle est effectivement un ganglion de drainage direct de premier échelon ou un ganglion d'un échelon supérieur. C'est notamment le cas pour les ganglions situés en dehors du pelvis, dans les aires para-aortiques et para-caves [Mattei, 2008].

En pratique, cette hypothèse de l'échelon exact apparaît un problème mineur car le nombre de ganglions sentinelles détectés est en général faible, et les ganglions sentinelles détectés se situent majoritairement dans les aires de drainages pelviennes décrites par les études anciennes de lymphoscintigraphies [Wawroschek, 2003c].

VI-2-3/ Distribution anatomique des ganglions sentinelles pré et per-opératoire

Concernant la répartition anatomique des ganglions sentinelles, deux points principaux ressortent de l'étude des différentes publications. L'une des particularités est la mise en évidence d'une grande variabilité anatomique de distribution des ganglions sentinelles et l'autre est l'étendue régionale de la distribution des ganglions sentinelles [Holl, 2009], [Wawroschek, 2003c].

Dans notre étude, nous observons une discordance entre la répartition des ganglions sentinelles en tomoscintigraphie et avec la sonde au bloc opératoire. Si l'on compare deux à deux les résultats du repérage par tomoscintigraphie et par sonde per-opératoire, sur un total de 100 régions anatomiques présentant au moins un groupe sentinelle détecté en pré ou/et en per-opératoire, le nombre de paires concordantes (examen TEMP/TDM et repérage per-opératoire en faveur de la présence de ganglions sentinelles dans la même région) est de 21, alors que le nombre de paires discordantes est de 79 (50 dans le sens TEMP/TDM positive – repérage per-opératoire négatif et 29 dans le sens repérage per-opératoire positif (TEMP/TDM négative). Ces discordances de régions peuvent être expliquées pour une part par l'utilisation de dénominations et de limites anatomiques différentes entre médecins nucléaires et chirurgiens, par la difficulté d'un repérage anatomique exact sur des coupes axiales tomodynamométriques de l'ordre de 1 cm d'épaisseur (gamma-caméra Millenium, VG), ainsi que par l'impossibilité de réaliser un masque prostatique sur les acquisitions

TEMP/TDM sur certaines caméras, gênant l'interprétation sur les coupes axiales passant par la prostate du fait de la saturation de l'image par des points d'injections prostatique. Cet « artéfact » prostatique lié aux points d'injection pourrait expliquer en partie la différence de répartition des ganglions sentinelles en nombre et en pourcentage entre le repérage TEMP/TDM et le repérage per-opératoire : en TEMP/TDM, les ganglions sentinelles localisés à distance de la prostate (comme la région iliaque commune) pourraient ainsi être mieux individualisés que des ganglions situés plus proches de la prostate, comme la région iliaque interne.

En modalité planaire, l'équipe de Holl et al. rapporte également un certain nombre de discordances entre les repérages scintigraphique et per-opératoire (au moins 1 ganglion sentinelle a été détecté en per-opératoire chez 13 des 49 patients avec scintigraphie « blanche » et chez 24% des patients certains ganglions repérés en scintigraphie n'étaient pas retrouvés en per-opératoire, alors que chez 39,6 % des patients la détection per-opératoire a permis de mettre en évidence des ganglions sentinelles supplémentaires) [Holl, 2009]. En modalité planaire, ces discordances peuvent être expliquées par le seuillage de l'image sur le point chaud prostatique. En effet l'activité résiduelle importante des points d'injection prostatique peut masquer des ganglions sentinelles nettement moins fixants dans la région para-vésicale ou péri-prostatique.

En TEMP/TDM, l'équipe de Corvin et al. rapporte également des différences dans la répartition des ganglions sentinelles en pré-opératoire, cependant moins marquées que durant la phase d'apprentissage de notre étude [Corvin, 2006]. Outre les problèmes probables de dénomination anatomique, certaines équipes font l'hypothèse que ces différences pourraient être causées également, pour une part, par la dynamique du transport lymphatique du traceur [Corvin, 2005], [Shilling, 2010], [Wawroschek, 2003c].

L'histogramme suivant (figure 29), représente la répartition des ganglions sentinelles mis en évidence à la TEMP/TDM et confirmés par détection per-opératoire chez 34 patients [Mattei, 2008]. D'après cette répartition, seulement 38 % des ganglions sentinelles sont situés dans l'aire de curage standard.

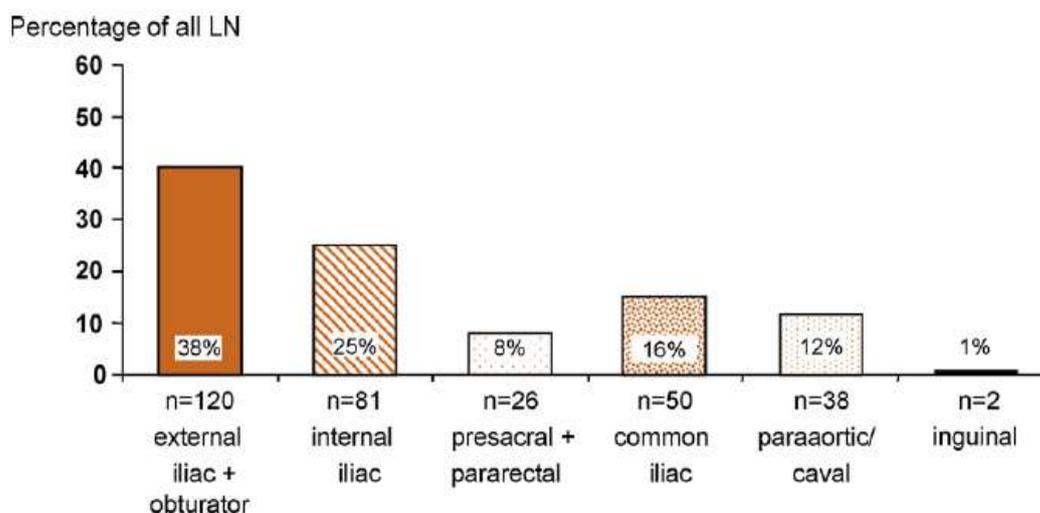


Figure 29 : Répartition par région anatomique des ganglions sentinelles de prostate identifiés par TEMP/TDM et confirmés en per-opérateur (34 patients) [Mattei, 2008].

Une autre équipe rapporte une distribution per-opératoire des ganglions sentinelles du même ordre, avec dans l'ordre décroissant : région obturatrice (41,2 %), région iliaque interne (33,9 %), région iliaque externe (19,9 %), région iliaque commune (3,9 %), région pré-sacrée (1 %) et région para-aortique (0,1 %) [Schilling, 2010].

Les régions obturatrices, iliaques externes et iliaques internes sont en terme de fréquence les 3 premières aires de drainages primaires, et représentent entre 63 % [Mattei, 2008] et 95 % [Shilling, 2010] du nombre total de ganglion sentinelles.

Dans notre étude également, ces 3 régions représentent 80 % du nombre « chirurgical » total de ganglions sentinelles prélevés (fosse obturatrice : 38,8 %, région iliaque interne : 28,6 %, région iliaque externe : 13,2 %). La région iliaque commune représente également une part non négligeable des ganglions sentinelles détectés en per-opératoire (18,4 %) et est la 3^{ième} région en terme de fréquence.

VI-2-4/ Nombre de ganglions sentinelles

Hors technique du ganglion sentinelle, l'équipe de Weintgarten et al. a mis en évidence que le nombre minimum de ganglions à enlever lors d'un curage ganglionnaire standard permettant d'obtenir un curage optimal était de 20 [Weingärtner, 1996]. Dans le cadre de la procédure du ganglion sentinelle, on s'attend néanmoins à un nombre de ganglions sentinelles total plus faible, toutefois sans perte de la validité du curage, du fait de la sélectivité de la technique.

Dans notre étude, ce nombre passe de 5,1 ganglions sentinelles « opératoires » par patient à 6,7 après examen anatomo-pathologique. La plupart des auteurs ne différencient pas le nombre de ganglions sentinelles « opératoires » et « anatomo-pathologiques » et ne précisent notamment pas quel nombre final est utilisé dans leurs études. Dans notre étude le nombre de ganglions sentinelles « anatomo-pathologique » est de 128, contre 90 ganglions sentinelles « chirurgicaux ». Dans le même sens, dans une étude incluant 36 patients, le nombre de ganglions sentinelles « chirurgicaux » est de 314, pour un nombre « anatomo-pathologique » de 334 ganglions sentinelles [Warncke, 2007].

Ainsi, quelle que soit la définition utilisée, le nombre de ganglions sentinelles par patient de notre étude reste du même ordre de grandeur que dans les autres études, c'est-à-dire allant de 4 [Jeschke, 2008] à 7 [Weckermann, 2007] en moyenne.

Dans leur étude sur 350 patients, Wawroschek et al. réalisent l'exérèse d'en moyenne 5,6 ganglions sentinelles, sans relation significative entre le nombre de ganglions sentinelles et le stade tumoral, ni de différence significative entre le nombre de ganglions sentinelles indemnes et envahis [Wawroschek, 2003c].

L'amplitude du nombre total de ganglions sentinelles est globalement semblable pour l'ensemble des études. L'amplitude la plus étendue va de 1 à 20 ganglions sentinelles pour une moyenne de 4 ganglions sentinelles par patient [Jeschke, 2008].

Dans notre étude, le nombre de ganglions sentinelles détectés en tomoscintigraphie (n=90 ganglions), est inférieur au nombre de ganglions sentinelles repérés par la sonde gamma (n=98 ganglions). D'une manière plus générale dans le ganglion sentinelle du cancer du sein, l'équipe de Classe et al. a rapporté dans le même sens un taux de détection en scintigraphie planaire de 74,5 % et un taux de radio-détection au bloc opératoire de 81 % [Classe, 2003]. En revanche dans le ganglion sentinelle du cancer de prostate, l'équipe de Warncke et al. a rapporté la constatation inverse, avec un nombre inférieur de ganglions sentinelles mis en évidence au bloc opératoire, en rapport avec la difficulté d'accès de certaines régions atypiques [Warncke, 2007]. En revanche, la plupart des équipes ne mentionnent pas à la fois les nombres de ganglions sentinelles « tomoscintigraphiques » et « per-opératoires » [Holl, 2009], [Mattei, 2007].

VI-2-5/ Distribution des ganglions envahis et implications potentielles

La répartition des ganglions sentinelles envahis, en terme de fréquence va à l'encontre des techniques de curages standards et limités.

Par rapport au curage limité, des études ont rapporté que la technique du ganglion sentinelle permettait de détecter entre 53,3 % [Corvin, 2005] et 84,5 % [Wawroschek, 2003c] de ganglions métastatiques supplémentaires par rapport à un curage limité et entre 24,4 % [Wawroschek, 2003c] et 63,3 % [Weckermann, 2007a], [Shilling, 2010] par rapport à un curage standard.

Dans notre étude, sur les 7 patients avec envahissements ganglionnaires (ganglions sentinelles et ganglions non sentinelles), 3 (42,8 %) ont des envahissements situés uniquement en dehors de la fosse obturatrice. Dans le même sens, dans les autres études, ce taux est de l'ordre de 28,6 % [Schilling, 2010] à 62 % [Jeschke, 2008], [Häcker, 2006].

Dans la plus grande série rapportée, le premier site en fréquence des ganglions envahis (sentinelles et non sentinelles) se situe le long de l'artère iliaque interne [Holl, 2009], de façon isolée pour 23,7 % des patients, ou en association avec d'autres régions pour 31,9% [Weckermann, 2007a].

Dans ce sens, dans notre série le premier site de ganglions métastatiques (sentinelles et non sentinelles) est également la région iliaque interne (35,3 %, 6/17 ganglions), et de façon isolée pour 2 patients.

Cependant, la description de la topographie exacte et du nombre de ganglions sentinelles envahis au sein des différents sites n'est pas toujours rapportée dans les différentes études, rendant les comparaisons délicates. Quatre publications permettent cependant de réaliser un comparatif des sites ganglionnaires métastatiques mis en évidence par la technique du ganglion sentinelle. Il faut également noter que pour certaines études, compte tenu de l'association de plusieurs régions anatomiques, certains pourcentages ont été calculés à partir des données des publications (tableau 18).

Auteur, Étude	Nbre total de patients	Nbre de GS envahis/ nbre de GS total	Localisation des ganglions sentinelles métastatiques (nbre de GS envahis par région/ nbre total de GS métastatiques)				
			FO	II	IE	IC	Prés ou autre
Wawroschek [Wawroschek, 2001]	117	62 / 486	23 %	27%	41.5%	0%	8%
Holl [Holl, 2009]	2020	600 / 12141	17,7 %	53,8 %	22,5 %	0,5 %	5,4 %
Jeschke [Jeschke2008]	140	26 / 540	38 %	23 %	39 %	0 %	0 %
Brenot-Rossi [Brenot-Rossi, 2008]	100	10 / 312	36 %	54,5 %	9,1 %	0 %	0 %
Moyenne des études (calculée)			19,2 %	50,4 %	24,5 %	0,4 %	5,5 %
Etude locale	20	9 / 98	44,5 %	33,3 %	11,1 %	11,1 %	-

Nbe : nombre, GS : ganglion sentinelle, Nbre : nombre

FO : fosse obturatrice, II : aire iliaque interne, IE : aire iliaque externe, IC : aire iliaque commune, Prés : présacrée

Tableau 18 : Distribution (%) des ganglions sentinelles métastatiques par région ganglionnaire.

D'après ces 4 études (tableau 18) la distribution des ganglions sentinelles métastatiques occupe un relativement vaste territoire anatomique, et l'ensemble des régions iliaques internes, externes et obturatrices, correspondant au territoire de curage étendu en tant que sites de drainage primaires, représentent plus de 90 % des sites métastatiques. Les autres régions, en général non comprises dans le champ du curage étendu (régions iliaques communes, pré-sacrée et para-rectales), représentent moins de 10 % des sites métastatiques. Il faut également noter dans notre étude, un pourcentage plus important de ganglions sentinelles métastatiques dans la région iliaque commune (11,1 %) que dans les autres études présentées

sur le tableau 18 (en moyenne 0,4%). Cette différence pourrait être expliquée en partie par le faible nombre de patients métastatiques dans notre étude.

L'ensemble des résultats est cependant concordant avec les études ne comprenant qu'un curage ganglionnaire étendu sans procédure du ganglion sentinelle, où par exemple l'atteinte ganglionnaire de la région présacrée est présente chez seulement 3 % des patients N+ [Heidenreich, 2002]. Heidenreich et al. concluent, sur des arguments de bénéfice-risque (la difficulté chirurgicale de l'exérèse et la morbidité du geste), que la région pré-sacrée pouvait être exclue du curage. C'est également l'attitude prise par l'équipe de Brenot-Rossi et al. dans la technique du ganglion sentinelle [Bastide, 2008] ainsi que par notre équipe.

Les études sur le ganglion sentinelle de prostate ont également l'intérêt de souligner la sous-estimation possible du statut ganglionnaire par les tables de Partin. Dans notre étude, sur la base des tables de Partin de 2001 [Partin, 2001], la probabilité moyenne d'envahissement ganglionnaire pour l'ensemble des 20 patients était de 9,7 %, alors que chez 35 % des patients (7 patients / 20) un envahissement ganglionnaire macro-métastatique et ou micro-métastatique a été mis en évidence. Cette constatation est similaire pour d'autres équipes [Weckermann, 2007a].

VI-3/ Concept du ganglion sentinelle et rôle potentiellement thérapeutique du curage

Chez les patients présentant un ou des ganglions sentinelles envahis, un nombre non négligeable de métastases sont situées également dans des ganglions non sentinelles représentant jusqu'à 20,5% (42/205) des patients métastatiques de l'étude de Weckermann et al. [Weckermann, 2007a]. Dans notre étude, 4 patients sur 7 présentaient à la fois un envahissement des ganglions sentinelles et des ganglions non sentinelles. Ces données suggèrent donc qu'en cas d'envahissement ganglionnaire, la technique du ganglion sentinelle seule n'a qu'un rôle thérapeutique très limité. Dans une optique thérapeutique du curage, Egawa et al. suggèrent en cas d'envahissement d'un ou de plusieurs ganglions sentinelles, de poursuivre ainsi le geste par un curage ganglionnaire étendu [Egawa, 2008].

VI-4/ Complications

Les complications liées à l'injection intra-prostatique du traceur demeurent rares. Quelques cas de prostatite suite à l'injection sont décrites, avec une fréquence de l'ordre de 1/463 [Schilling, 2010] à 2/140 [Jeschke, 2008]. Cependant, comme dans notre étude, la

plupart des équipes ne rapportent aucune complication directe de l'injection [Brenot-Rossi, 2005], [Wawroschek, 2003c] voire ne mentionnent pas la tolérance de l'injection [Warncke, 2007], [Weckermann, 2007a], [Meinhardt2008].

Hors procédure du ganglion sentinelle, il est rapporté que le taux de complications post-opératoires est significativement plus important après curage étendu qu'après curage limité, avec selon certains auteurs un rapport de 3 [Clark, 2003]. Ainsi, du fait du nombre limité de ganglions sentinelles enlevés par patient, le taux de complications de la procédure du ganglion sentinelle est supposé être inférieur à celui du curage étendu. Cependant, ce taux a été peu évalué, la technique étant actuellement en phase de validation, donc confrontée très souvent à un curage ganglionnaire, soit étendu permettant une validation de la technique, soit standard [Brenot-Rossi, 2005]. De plus les équipes utilisent des techniques chirurgicales différentes (détection et exérèse par chirurgie ouverte ou par coelioscopie), rendant finalement la comparaison des taux de complications directement liés à la technique du ganglion sentinelle actuellement délicate. Aucune étude ne s'est attachée à comparer directement le nombre de complications lors de la procédure du ganglion sentinelle seule [Shilling, 2010], [Meinhardt, 2008] à une procédure du ganglion sentinelle avec une prostatectomie durant le même geste opératoire [Weckermann, 2007a], [Warncke, 2007], [Shilling, 2010], [Holl, 2009].

Dans notre étude locale réalisée sous coelioscopie, nous décrivons 3 complications notables : une plaie vasculaire d'une branche veineuse iliaque interne (sans nécessité de transfuser) et 2 lymphorrhées. Une lymphorrhée a notamment nécessité une ré-hospitalisation pour drainage. Ces 3 complications ont été d'évolution favorable. Durant le geste chirurgical, aucune conversion en laparotomie n'a été nécessaire.

Toutes modalités chirurgicales confondues (chirurgie ouverte et coelioscopique), le taux de complications décrit dans les études de ganglions sentinelles complétées d'un curage étendu sont comprises entre 0 % [Brenot-Rossi, 2008], [Fukuda, 2007] et 25% (5/20) (1 neuropraxie, 1 thrombose veineuse profonde, 3 lymphocèles) [Häcker, 2000], rejoignant les taux décrits précédemment pour des curages ganglionnaires hors procédure du ganglion sentinelle [Burkhard, 2005], [Briganti, 2009].

Concernant les complications spécifiques à la technique du ganglion sentinelle, dans l'étude de Jeschke et al., parmi 91 patients ayant bénéficié uniquement de la technique du ganglion sentinelle de prostate avec la technique coelioscopique, le taux de complication est

de 1 %, correspondant à un cas de lésion de la veine iliaque externe pris en charge également par cœlioscopie durant le geste opératoire [Jeschke2008]. Il faut également noter les résultats encourageants de l'équipe de Corvin et al., qui ne rapportent après cœlioscopie chez 28 patients, aucune complication suite à la seule procédure du ganglion sentinelle de prostate suivi d'un curage ganglionnaire limité à la fosse obturatrice [Corvin, 2006]. Les résultats de ces 2 équipes en termes de complications post-opératoires par modalité cœlioscopique apparaissent encourageants. Dans ce sens du fait de l'élévation de la pression intra-péritonéale durant la cœlioscopie comprimant les petits vaisseaux, ce qui peut diminuer le risque hémorragique par rapport à la chirurgie ouverte, cette voie d'abord apparaît être optimale. En outre, en dehors de la technique du ganglion sentinelle, la lymphadénectomie pelvienne par voie cœlioscopique apparaît moins invasive que la voie ouverte et peut apporter un bénéfice en terme de douleur post-opératoire et de durée d'hospitalisation [Ficarra, 2009].

Les complications « spécifiques » de la technique du ganglion sentinelle peuvent être également liées à l'exérèse de ganglions dans des sites inhabituels de curage. Mattei et al. rapportent ainsi un cas d'hémorragie rétro-péritonéale suite à la dissection d'un ganglion sentinelle para-aortique à hauteur de la vertèbre L2. Suite à cet accident, cette équipe a décidé de ne procéder à l'exérèse d'éventuels ganglions des régions para-aortique ou para-cave que si la mobilisation du péritoine était suffisante pour en permettre l'accès [Mattei, 2008], cette attitude étant également approuvée par d'autres équipes [Warncke, 2007], [Bastide, 2008]. L'équipe de Bastide et al. a par exemple décidé de ne pas réaliser l'exérèse d'éventuels ganglions sentinelles situés dans les régions présacrées du fait des difficultés chirurgicales ainsi que du risque de morbidité, sachant que le taux de métastases rapportées par les études avec curage étendu dans la région pré-sacrée était minime [Bastide, 2008].

Alors que la technique du repérage per-opératoire des ganglions sentinelles et de la lymphadénectomie ilio-obturatrice sous cœlioscopie apparaît être une technique prometteuse, à notre connaissance, aucune étude ne s'est attachée à comparer directement la technique du ganglion sentinelle de prostate par les 2 voies d'abord. Des études complémentaires apparaissent nécessaires afin, d'une part d'évaluer les taux de complications spécifiques de ces deux voies d'abord, mais également afin de comparer leur taux de détection et de faux négatifs.

VI-5/ Notion de radio-protection

A ce jour, aucune étude dosimétrique portant spécifiquement sur le ganglion sentinelle de prostate ne s'est attachée à décrire la dosimétrie reçue par le personnel soignant impliqué lors du prélèvement et de l'analyse des ganglions, ou à décrire la gestion des déchets radioactifs.

• A l'injection du traceur :

Dans notre étude, la dose effective moyenne maximale reçue par le manipulateur aux mains et aux doigts lors de l'injection était au maximum de 160 μSv (paume droite).

A titre de comparaison la dose effective moyenne maximale aux extrémités mesurée dans le service de médecine nucléaire est de l'ordre 570 μSv (index gauche) pour l'injection d'une TEP au ^{18}F -FDG (465 MBq en moyenne) et d'ordre de 3 μSv (index gauche) pour l'injection d'une scintigraphie osseuse (740 MBq HDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$). Concernant l'injection du ganglion sentinelle du cancer du sein (Nanocis[®]- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 15 MBq x 2), la dose effective moyenne mesurée aux doigts et aux mains était de l'ordre du bruit de fond.

Les doses effectives reçues aux mains par le manipulateur lors de l'injection du ganglion sentinelle du cancer de la prostate sont supérieures à celles reçues lors de l'injection du ganglion sentinelle du cancer du sein et de l'injection des scintigraphies osseuses. Les mesures dosimétriques aux extrémités pour le ganglion sentinelle de prostate restent cependant au minimum 3 fois inférieures à celles de la TEP au ^{18}F -FDG. Au vu de ces résultats, et sachant que chez les manipulateurs classés en catégorie A, dont la dose effective limite par an aux extrémités est de 500 mSv/an (CIPR 60), il n'est pas prévu dans le cadre de ce protocole, de procédure de surveillance supplémentaire autre que celle déjà réalisée dans le service. En théorie, le nombre maximum d'injections du ganglion sentinelle de prostate en une année serait d'environ 3000 avant d'atteindre le seuil des 500 mSv/an aux doigts et aux mains. On pourrait également penser que du fait de l'expérience acquise au cours de la phase d'apprentissage, l'injection du ganglion sentinelle de prostate pourrait être réalisée à l'avenir plus rapidement avec un bénéfice d'exposition pour le personnel.

•Au bloc opératoire :

La mesure de la dose efficace moyenne corps entier par intervention reçue par l'aide opératoire est de 0,005 mSv pour une activité moyenne injectée de 216,4 MBq de Nanocis®-^{99m}Tc, ce qui rejoint les résultats dosimétriques des études réalisées dans le ganglion sentinelle du cancer du sein [Klausen, 2005], [Morton, 2003], [Nejc, 2006]. L'ensemble des interventions étant réalisé en modalité cœlioscopique, il n'a pas été réalisé de mesures spécifiques aux doigts ou aux poignets des intervenants. Ainsi, après 100 opérations utilisant ce protocole local, l'aide opératoire aura reçu de l'ordre 50 % de la dose efficace limite corps entier pour la population générale non exposée aux rayonnements ionisants (1 mSv, selon les recommandations de la CIPR 60, Commission Internationale de Protection Radiologique), et de l'ordre de 8 % de la dose efficace limite pour des travailleurs en catégorie B (6 mSv, recommandations CIPR 60). L'irradiation du personnel soignant au bloc opératoire par ce protocole cœlioscopique en 2 jours, semble donc minime au vu des recommandations de la CIPR.

Cependant, sur la base de ces résultats et compte tenu du nombre prévisible d'interventions annuelles par l'équipe (de l'ordre de 40 à 50 procédures par an), il a été décidé de ne pas classer le personnel du bloc opératoire en catégorie B. C'est également l'attitude prise pour le personnel de bloc opératoire dans le cadre des autres procédures du ganglion sentinelle.

• Déchets opératoires :

Concernant la gestion des déchets radio-actifs, devant l'activité résiduelle nulle des compresses usagées au cours des premières interventions, il n'a pas été réalisé de protocole spécifique.

VI-6/ Perspectives

L'ensemble des études ainsi que les premiers résultats de cette série sont en faveur de la faisabilité et de la validation de la technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate.

Cependant une fois qu'une technique a fait la preuve de sa faisabilité plusieurs questions peuvent être mises, en avant :

- quelle est la place de cette technique dans la prise en charge du patient ?
- les résultats de cette procédure vont-ils entraîner une modification des décisions thérapeutiques ?

VI-6-1/ Place de la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge du patient

La technique du ganglion sentinelle apparaît d'une part augmenter la sensibilité des curages limités ou standards, et d'autre part augmenter la spécificité du curage étendu. La technique du ganglion sentinelle permettrait en outre de limiter la morbidité du curage étendu, de rechercher des ganglions de localisations atypiques, ainsi que de sélectionner les ganglions à risque d'envahissement sur lesquels les techniques anatomopathologiques spécifiques pourraient être appliquées.

Elle n'est cependant pas forcément une alternative aux autres curages, mais pourrait venir s'ajouter aux procédures existantes, qu'il s'agisse de curage ganglionnaire limité, standard ou étendu.

Ainsi, dans l'optique d'une réalisation de la procédure en routine clinique, la question du curage ganglionnaire étendu systématique additionnel est discutée [Jeschke, 2008], [Weckermann, 2007a], [Holl, 2009], [Shilling, 2010]. Sur la base des premières études sur le ganglion sentinelle [Wawroschek, 2003c], [Weckermann, 2007b], la stratégie la plus récente proposée par l'équipe de Holl. et al, équipe ayant l'un des plus grands reculs, est stratifiée selon le score de Gleason biopsique [Holl, 2009].

- chez les patients avec score de Gleason jusqu'à 3+4, la technique du ganglion sentinelle seule est proposée,
- chez les patients avec Gleason 4+3, un curage étendu additionnel au ganglion sentinelle est réalisé,

- en cas de Gleason supérieur à 8, un curage ganglionnaire étendu seul est envisagé sans procédure du ganglion sentinelle.

Cependant du fait de la sous-estimation possible du grade et du stade réel par les biopsies prostatiques [Cookson, 1997] déjà évoquée et à l'aide des méthodologies utilisées par plusieurs équipes [Holl, 2009], [Weckermann, 2007a], une stratégie basée sur la classification du risque de D'Amico prenant ainsi en compte le stade TNM, le score de Gleason et le taux de PSA initial, pourrait être avancée selon l'organigramme suivant (Figure 30) :

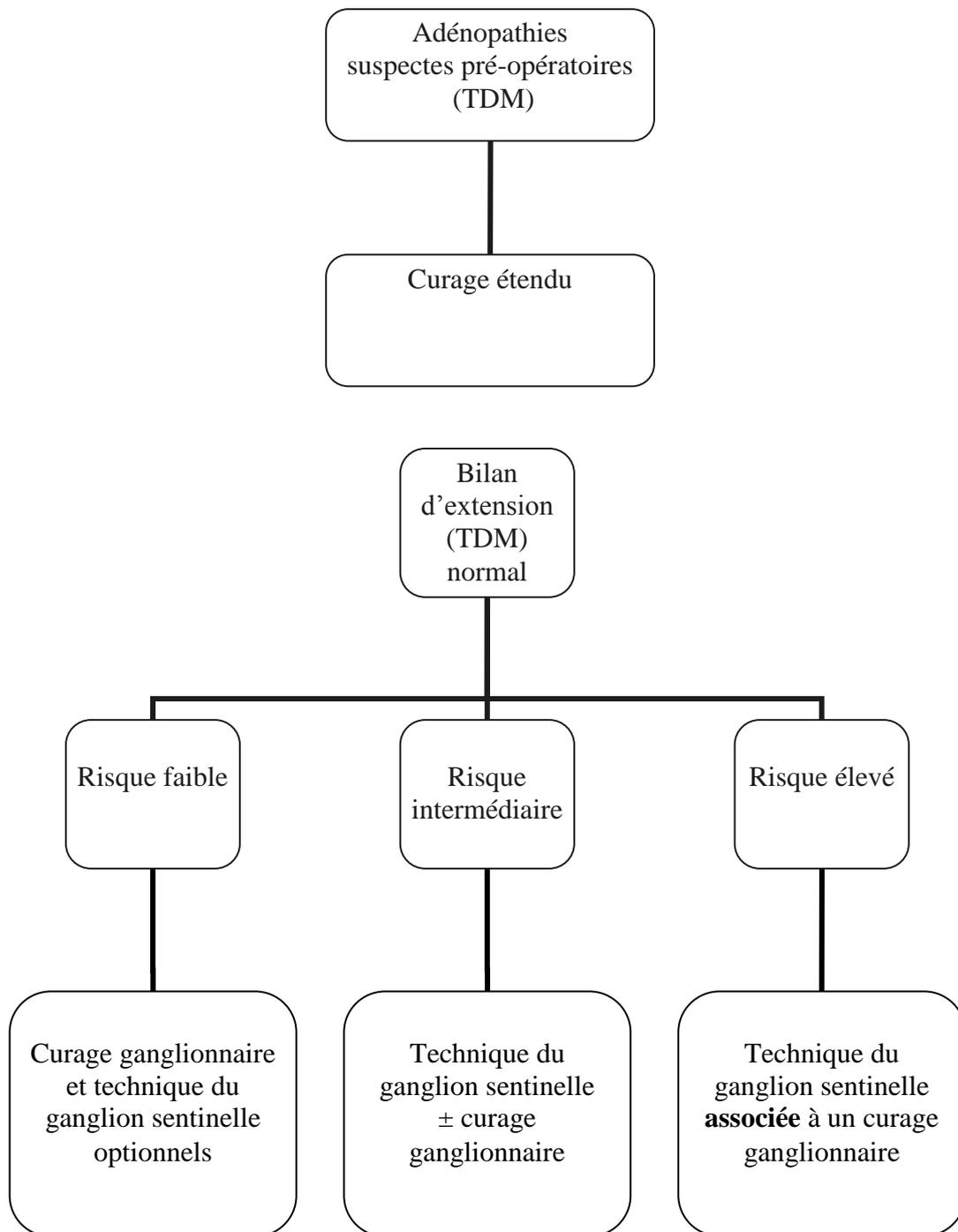


Figure 30 : Place possible de la technique du ganglion sentinelle de prostate dans la prise en charge du patient, basée sur la classification du risque de D'Amico.

Selon la classification de D'Amico, en cas de faible risque, la réalisation d'un curage ganglionnaire, même standard ou limité est actuellement discutée [HAS, cancer de la prostate, 2008], [Heidenreich, 2008]. Une étude récente utilisant la technique du ganglion sentinelle a cependant rapporté que 11% des patients à faible risque présentaient en fait un envahissement ganglionnaire métastatique [Shilling, 2010]. Ces résultats pourraient être expliqués pour une part du fait de la sous-estimation du grade et du stade pathologique final par des biopsies ganglionnaires [Cookson, 1997], ainsi que par la sous-estimation du risque d'envahissement ganglionnaire par les tables de Partin [Briganti, 2009], [Weckermann, 2005]. Chez ces patients dont le risque réel d'envahissement ganglionnaire apparaît sous-estimé, la réalisation de la technique du ganglion sentinelle pourrait être un outil adapté afin d'optimiser le diagnostic.

Chez les patients présentant un risque intermédiaire et chez qui un curage ganglionnaire est recommandé [Heidenreich, 2008], la technique du ganglion sentinelle, une fois validée apparaît une bonne indication, permettant selon les stratégies locales, de limiter les complications du curage étendu ou d'augmenter la sensibilité des curages limités ou standards.

Chez les patients à risque élevé, du fait d'un risque de résultats faux négatifs majoré en cas de blocage lymphatique par des métastases ganglionnaires [Holl, 2009], la technique du ganglion sentinelle associée à un curage ganglionnaire additionnel (standard ou étendu), apparaîtrait être une bonne indication.

VI-6-2/ Modifications possibles de la prise en charge thérapeutique

La présence d'un envahissement ganglionnaire est un facteur pronostic majeur dans le cancer de la prostate [Hull, 2002], avec pour certains auteurs une corrélation positive entre le nombre de ganglions envahis et le risque de progression [Cheng, 2001]. En outre, la connaissance du statut ganglionnaire permet d'orienter la prise en charge thérapeutique [Heidenreich, 2008]. Chez les patients N+, l'instauration d'un traitement hormonal isolé immédiat fait en effet actuellement l'objet d'un consensus professionnel [Heidenreich, 2008], [HAS, cancer de la prostate, 2008].

Par rapport aux curages ganglionnaires limités et standards, la technique du ganglion sentinelle permet non seulement de mettre en évidence un nombre de ganglions métastatiques plus important [Häcker, 2006], [Corvin, 2005], [Wawroschek, 2003c] et donc potentiellement

d'évaluer plus précisément le pronostic du patient, mais elle permet surtout d'augmenter le gain diagnostique en mettant en évidence des métastases ganglionnaires situées hors du champ des curages limités tout en étant théoriquement moins morbide qu'un curage étendu. Ainsi, dans 29 à 62 % des cas, la technique du ganglion sentinelle permet de mettre en évidence un envahissement ganglionnaire situé uniquement en dehors de l'aire obturatrice, qui aurait ainsi été méconnu en cas de curage limité [Schilling, 2010], [Jeschke, 2008], [Häcker, 2006]. Chez ces patients qui auraient été faussement classés N0 par un curage ganglionnaire limité ou standard, la technique du ganglion sentinelle peut modifier la prise en charge thérapeutique:

- en permettant d'instaurer une hormonothérapie initialement non prévue,
- en discutant l'indication ou non de l'association d'une éventuelle radiothérapie secondaire à une prostatectomie en cas d'évolution biologique secondaire évoquant une récurrence locale, notamment si l'envahissement ganglionnaire est limité à 2 ganglions et est microscopique [HAS, cancer de la prostate, 2008].

Dans une optique de traitement par hormonothérapie et par radiothérapie des ganglions pelviens chez les patients à haut risque, classés cN0 cMo, une autre attitude thérapeutique proposée est, en utilisant la radiothérapie par modulation d'intensité, d'individualiser les champs de traitements de la radiothérapie, en les adaptant sur l'aire de drainage primaire de la prostate, donc sur les ganglions sentinelles [Ganswindt, 2007], [Ganswindt, 2010].

Enfin, la technique du ganglion sentinelle permet de mettre en évidence des micro-métastases ganglionnaires et des cellules métastatiques isolées ganglionnaires dont la signification demeure non connue à ce jour dans le cancer de la prostate. Dans le cancer du sein et le mélanome malin, les résultats de la technique du ganglion sentinelle sont inclus dans les recommandations de prise en charge TNM [UICC, 2009], qui intègrent ainsi la notion de micro-métastases. Cependant, dans le ganglion sentinelle du cancer du sein, cette notion fait actuellement débat. Deux études récentes dans le cancer du sein rapportent notamment des résultats discordants : une équipe rapporte que les patients présentant des micro-métastases de moins de 2 mm ou des cellules tumorales isolées ont une survie sans récurrence à 8 ans non significativement différente des patients N0 [Hansen, 2009], alors qu'une large étude rétrospective sur 58 études rapporte une survie sans récurrence à 5 ans diminuée chez les patients avec cellules tumorales isolées ou micro-métastases [De Boer, 2010].

Dans le cancer de la prostate, aucune recommandation n'est rapportée sur le rôle pronostique et la conduite à tenir devant un envahissement ganglionnaire isolé par des micro-métastases ou des cellules tumorales isolées [Heidenreich, 2008], et des études complémentaires sont nécessaires.

VII/ Conclusion

Cette étude sur les 20 premiers patients de la courbe d'apprentissage de la technique du ganglion sentinelle de prostate en modalité cœlioscopique est en faveur de la faisabilité de la technique. Les autres études de la littérature portant sur un nombre important de patients, avec pour certaines équipes un nombre de patients supérieur à 2000, vont dans le même sens.

Les méthodologies utilisées par les différentes équipes sont cependant très hétérogènes (type de traceur, activité injectée, nombre d'injections, repérage pré-opératoire dynamique ou non, utilisation de la TEMP/TDM, utilisation d'une gamma-caméra portative au bloc, seuil de détection *in-vivo* et *ex-vivo* des ganglions sentinelles, chirurgie ouverte ou cœlioscopique, techniques anatomo-pathologiques...) et l'étude des données de la littérature met en avant un manque de standardisation entre les équipes, notamment en ce qui concerne les dénominations anatomiques et les descriptions des régions ganglionnaires pelviennes. Il n'existe actuellement pas de recommandation à suivre, tant sur la réalisation pratique de la technique, sur les seuils diagnostiques acceptables (taux de faux négatifs et de détection), que sur les mesures spécifiques de radioprotection à respecter hors du service de médecine nucléaire. Néanmoins, bénéficiant d'un recul important, les recommandations de radio-protection spécifiques au ganglion sentinelle du cancer du sein sont celles qui ont été appliquées localement pour ce protocole. En vue d'une utilisation en routine clinique, une homogénéisation des pratiques apparaît indispensable.

La réalisation de la technique du ganglion sentinelle nécessite de plus une équipe pluri-disciplinaire comprenant médecins nucléaires, chirurgiens et anatomo-pathologistes en collaboration étroite. Du fait de ces spécificités, la réalisation d'une courbe d'apprentissage, période durant laquelle se met en place la technique, semble indispensable afin de vérifier si les taux d'identification et de faux négatifs de l'équipe sont acceptables. Dans le même sens,

une fois la technique validée, le maintien d'un recrutement régulier semble important pour maintenir l'expertise de l'équipe.

L'utilisation de la technique de ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate, en tant que procédure diagnostique pourrait modifier la prise en charge des patients présentant une tumeur localisée sur le bilan d'extension conventionnel. Les indications de la procédure restent également à confirmer, et à moduler en fonction du bénéfice-risque de la procédure ainsi que de son coût. Cependant, le type de curage à réaliser, étendu, standard ou limité, alimentant toujours les débats en urologie, la technique du ganglion sentinelle pourrait apparaître comme une procédure intermédiaire pouvant venir en complément ou en alternative aux autres curages et être incluse dans la prise en charge standard du patient et par exemple stratifiée en fonction du risque de D'Amico.

Des études complémentaires sont nécessaires afin de situer la place exacte de cette nouvelle technique dans la prise en charge des patients présentant un cancer de prostate localisé sur le bilan d'extension conventionnel.

Bibliographie :

- [**Abbou, 2000**], Abbou, C.C., Salomon, L., Hoznek, A., Antiphon, P., Cicco, A., Saint, F., Alame, W., Bellot, J. and Chopin, D.K. (2000). Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Urology* 55, 630-634.
- [**Administration of Radioactive Substances Advisory Committee, 2006**], Administration of Radioactive Substances Advisory Committee (2006), Notes for Guidance on the Clinical Administration of Radiopharmaceuticals and Use of Sealed Radioactive Sources.
- [**Alazraki, 2009**], Alazraki, N.P., Eshima, D., Eshima, L.A., Herda, S.C., Murray, D.R., Vansant, J.P. and Taylor, A.T. (1997). Lymphoscintigraphy, the sentinel node concept, and the intraoperative gamma probe in melanoma, breast cancer, and other potential cancers. *Semin Nucl Med* 27, 55-67.
- [**Alex, 1993**], Alex, J.C. and Krag, D.N. (1993). Gamma-probe guided localization of lymph nodes. *Surg Oncol* 2, 137-143.
- [**Alexandre, 2007**], Alexandre, I. and Rixe, O. (2007). [Hormone-refractory prostate cancer]. *Ann Urol (Paris)* 41, 47-55.
- [**Alkureishi, 2009**], Alkureishi, L.W.T., Burak, Z., Alvarez, J.A., Ballinger, J., Bilde, A., Britten, A.J., Calabrese, L., Chiesa, C., Chiti, A., de Bree, R., et al. (2009). Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 16, 3190-3210.
- [**Allaf, 2004**], Allaf, M.E., Palapattu, G.S., Trock, B.J., Carter, H.B. and Walsh, P.C. (2004). Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 172, 1840-1844.
- [**ANAES - cancer du sein, 2002**], Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (octobre 2002). La technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein : rapport d'étape.
- [**Andriole, 2009**], Andriole, G.L., Crawford, E.D., Grubb, R.L.3., Buys, S.S., Chia, D., Church, T.R., Fouad, M.N., Gelmann, E.P., Kvale, P.A., Reding, D.J., et al. (2009). Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N. Engl. J. Med.* 360, 1310-1319.
- [**Apolo, 2008**], Apolo, A.B., Pandit-Taskar, N. and Morris, M.J. (2008). Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 49, 2031-2041.
- [**Aubard, 2004**], Aubard, Y., Mollard, J. and Fermeaux, V. (2004). [How to avoid the uncertainties of intraoperative examination of the sentinel lymph node in breast cancer?]. *Gynecol Obstet Fertil* 32, 981-984.
- [**Bader, 2003**], Bader, P., Burkhard, F., Markwalder, R. and Studer, U. (2003). Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. is there a chance of cure ?. *The Journal of Urology* 169, 849-854.
- [**Barranger, 2004**], Barranger, E., Cortez, A., Commo, F., Marpeau, O., Uzan, S., Darai, E. and Callard, P. (2004). Histopathological validation of the sentinel node concept in cervical cancer. *Ann. Oncol.* 15, 870-874.
- [**Barranger, 2009**], Barranger, E., Delpéch, Y., Coutant, C., Dubernard, G., Uzan, S. and Darai, E. (2009). Laparoscopic sentinel node mapping using combined detection for endometrial cancer: a study of 33 cases--is it a promising technique?. *Am. J. Surg.* 197, 1-7.
- [**Bastide 2004**], Bastide, D., Brenot-Rossi, I., Garcia, S., Dumas, S., Anfossi, E., Ragni, E. and Rossi, D. (2004). Faisabilité et intérêt de la technique isotopique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate. *Prog. Urol.* 4, 501-506.
- [**Bastide, 2008**], Bastide, C., Brenot-Rossi, I., Garcia, S. and Rossi, D. (2008). Radioisotope guided sentinel lymph node dissection in patients with localized prostate cancer: Results of the first 100 cases. *Eur J Surg Oncol* , .
- [**Bergqvist, 1987**], Bergqvist, L., Sundberg, R., Rydén, S. and Strand, S.E. (1987). The "critical colloid dose" in studies of reticuloendothelial function. *J. Nucl. Med.* 28, 1424-1429.

- [Beri, 2006]**, Beri, A. and Janetschek, G. (2006). Technology insight: radioguided sentinel lymph node dissection in the staging of prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 3, 602-610.
- [Bex, 2010]**, Bex, A., Vermeeren, L., de Windt, G., Prevoo, W., Horenblas, S. and Olmos, R.A.V. (2010). Feasibility of sentinel node detection in renal cell carcinoma: a pilot study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 37, 1117-1123.
- [Bilchik , 1998]**, Bilchik, A.J., Giuliano, A., Essner, R., Bostick, P., Kelemen, P., Foshag, L.J., Sostrin, S., Turner, R.R. and Morton, D.L. (1998). Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. *Cancer J Sci Am* 4, 351-358.
- [Bladou, 2007]**, Bladou, F., Thuret, R., Gravis, G., Karsenty, G., Serment, G. and Salem, N. (2007). [Techniques, indications and results of permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer]. *Ann Urol (Paris)* 41, 68-79.
- [Bolla, 2002]**, Bolla, M., Collette, L., Blank, L., Warde, P., Dubois, J.B., Mirimanoff, R., Storme, G., Bernier, J., Kuten, A., Sternberg, C., et al. (2002). Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 360, 103-106.
- [Bouchelouche, 2008]**, Bouchelouche, K. and Oehr, P. (2008). Positron emission tomography and positron emission tomography/computerized tomography of urological malignancies: an update review. *J. Urol.* 179, 34-45.
- [Bouchet, 2001]**, Bouchet, A. and Cuilleret, J. (2001). Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle, T 4, Vol , edn (Masson).
- [Breeuwsma, 2005]**, Breeuwsma, A.J., Pruim, J., Jongen, M.M., Suurmeijer, A.J., Vaalburg, W., Nijman, R.J. and de Jong, I.J. (2005). In vivo uptake of [11C]choline does not correlate with cell proliferation in human prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 32, 668-673.
- [Brenot-Rossi, 2005]**, Brenot-Rossi, I., Bastide, C., Garcia, S., Dumas, S., Esterni, B., Pasquier, J. and Rossi, D. (2005). Limited pelvic lymphadenectomy using the sentinel lymph node procedure in patients with localised prostate carcinoma: a pilot study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 32, 635-640.
- [Brenot-Rossi, 2008]**, Brenot-Rossi, I., Rossi, D., Esterni, B., Brunelle, S., Chuto, G. and Bastide, C. (2008). Radioguided sentinel lymph node dissection in patients with localised prostate carcinoma: influence of the dose of radiolabelled colloid to avoid failure of the procedure. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 35, 32-38.
- [Bricou, 2009]**, Bricou, A., Barranger, E., Uzan, S. and Darai, E. (2009). Anaphylactic shock during the sentinel lymph node procedure for cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 114, 375-376.
- [Briganti, 2006]**, Briganti, A., Chun, F.K., Salonia, A., Suardi, N., Gallina, A., Da Pozzo, L.F., Roscigno, M., Zanni, G., Valiquette, L., Rigatti, P., et al. (2006). Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur. Urol.* 50, 1006-1013.
- [Briganti, 2009]**, Briganti, A., Blute, M.L., Eastham, J.H., Graefen, M., Heidenreich, A., Karnes, J.R., Montorsi, F. and Studer, U.E. (2009). Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *Eur. Urol.* 55, 1251-1265.
- [Brix, 2005]**, Brix, G., Lechel, U., Glatting, G., Ziegler, S.I., Münzing, W., Müller, S.P. and Beyer, T. (2005). Radiation exposure of patients undergoing whole-body dual-modality 18F-FDG PET/CT examinations. *J. Nucl. Med.* 46, 608-613.
- [Brössner , 2001]**, Brössner, C., Ringhofer, H., Hernady, T., Kuber, W., Madersbacher, S. and Pycha, A. (2001). Lymphatic drainage of prostatic transition and peripheral zones visualized on a three-dimensional workstation. *Urology* 57, 389-393.
- [Burkhard, 2005]**, Burkhard, F.C., Schumacher, M. and Studer, U.E. (2005). The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2, 336-342.

[Burkhard, 2009], Burkhard, F.C. and Studer, U.E. (2009). Regional lymph node staging in prostate cancer: prognostic and therapeutic implications. *Surg Oncol* 18, 213-218.

[Buscombe, 2007], Buscombe, J., Paganelli, G., Burak, Z.E., Waddington, W., Maublant, J., Prats, E., Palmedo, H., Schillaci, O., Maffioli, L., Lassmann, M., et al. (2007). Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 34, 2154-2159.

[Cabanas, 1977], Cabanas, R.M. (1977). An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39, 456-466.

[Chakera, 2009], Chakera, A.H., Hesse, B., Burak, Z., Ballinger, J.R., Britten, A., Caraco, C., Cochran, A.J., Cook, M.G., Drzewiecki, K.T., Essner, R., et al. (2009). EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 36, 1713-1742.

[Cheng, 2001], Cheng, L., Zincke, H., Blute, M., Bergstrahl, E., Scherer, B. and Bostwick, D. (2001). Risk of Prostate Carcinoma Death in Patients with Lymph Node Metastasis. *American Cancer Society* 91, 66-73.

[Cibula, 2009], Cibula, D., Kuzel, D., Sláma, J., Fischerova, D., Dundr, P., Freitag, P., Zikán, M., Pavlista, D. and Tomancova, V. (2009). Sentinel node (SLN) biopsy in the management of locally advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 115, 46-50.

[Clark, 2003], Clark, T., Parekh, D.J., Cookson, M.S., Chang, S.S., Smith, E.R.J., Wells, N. and Smith, J.A.J. (2003). Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 169, 145-7; discussion 147.

[Classe, 2003], Classe, J.M., Curtet, C., Champion, L., Rousseau, C., Fiche, M., Sagan, C., Resche, I., Pioud, R., Andrieux, N. and Dravet, F. (2003). Learning curve for the detection of axillary sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 29, 426-433.

[Classe, 2005], Classe, J., Fiche, M., Rousseau, C., Sagan, C., Dravet, F., Pioud, R., Lisbona, A., Ferrer, L., Champion, L., Resche, I., et al. (2005). Prospective comparison of 3 gamma-probes for sentinel lymph node detection in 200 breast cancer patients. *J. Nucl. Med.* 46, 395-399.

[Cochran, 2006], Cochran, A.J., Huang, R., Lee, J., Itakura, E., Leong, S.P.L. and Essner, R. (2006). Tumour-induced immune modulation of sentinel lymph nodes. *Nat. Rev. Immunol.* 6, 659-670.

[Cookson, 1997], Cookson, M.S., Fleshner, N.E., Soloway, S.M. and Fair, W.R. (1997). Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J. Urol.* 157, 559-562.

[Corvin, 2006], Corvin, S., Schilling, D., Eichhorn, K., Hundt, I., Hennenlotter, J., Anastasiadis, A.G., Kuczyk, M., Bares, R. and Stenzl, A. (2006). Laparoscopic sentinel lymph node dissection--a novel technique for the staging of prostate cancer. *Eur. Urol.* 49, 280-285.

[Crawford, 2000], Crawford, E., Batuello, J. and Snow, P. (2000). The Use of Artificial Intelligence Technology to predict Lymph Node Spread in Men with Clinically Localized Prostate Carcinoma. *American Cancer Society* 88, 2105-2109.

[Cussenot, 1994], Cussenot, O., Ravery, V., Desgrandchamps, F., Cochand-Priollet, B., Teillac, P. and Le Duc, A. (1994). [Prognostic factors in prostate cancer. Review of the literature and future perspectives]. *Prog. Urol.* 4, 17-30.

[D'Amico, 1998], D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G.A., Tomaszewski, J.E., Renshaw, A.A., Kaplan, I., Beard, C.J., et al. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280, 969-974.

[D'Amico, 2001], D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Weinstein, M., Tomaszewski, J.E., Schultz, D., Rhude, M., Rocha, S., Wein, A. and Richie, J.P. (2001).

Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *J. Urol.* 166, 2185-2188.

[de Jong, 2003], de Jong, I.J., Pruijm, J., Elsinga, P.H., Vaalburg, W. and Mensink, H.J. (2003). Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J. Nucl. Med.* 44, 331-335.

[de Boer, 2010], de Boer, M., van Dijck, J.A.A.M., Bult, P., Borm, G.F. and Tjan-Heijnen, V.C.G. (2010). Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J. Natl. Cancer Inst.* 102, 410-425.

[Descotes, 2003], Descotes, J., Hubert, J., Rouvière, O. and Artignan, X. (2003). Apport de l'imagerie dans le cancer de la prostate. *Progrès en Urologie* 13, 843-884.

[Doublet, 2007], Doublet, J.D. (2007). [Oncological and functional results of total prostatectomy: an objective open analysis versus laparoscopy]. *Ann Urol (Paris)* 41 Suppl 3, S64-8.

[Efron, 2002], Efron, P., Knudsen, E., Hirshorn, S. and Copeland, E.M. (2002). Anaphylactic reaction to isosulfan blue used for sentinel node biopsy: case report and literature review. *Breast J* 8, 396-399.

[Egawa, 2008], Egawa, M., Fukuda, M., Takashima, H., Misaki, T., Kinuya, K. and Terahata, S. (2008). The sentinel node concept in prostate cancer: Present reality and future prospects. *Indian Journal of Urology* 24, 451-456.

[Epstein, 2000], Epstein, J.I., Partin, A.W., Potter, S.R. and Walsh, P.C. (2000). Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: prognostic stratification based on pathologic parameters. *Urology* 56, 283-288.

[Eshima, 2000], Eshima, D., Fauconnier, T., Eshima, L. and Thornback, J.R. (2000). Radiopharmaceuticals for lymphoscintigraphy: including dosimetry and radiation considerations. *Semin Nucl Med* 30, 25-32.

[Ficarra, 2009], Ficarra, V., Novara, G., Artibani, W., Cestari, A., Galfano, A., Graefen, M., Guazzoni, G., Guillonnet, B., Menon, M., Montorsi, F., et al. (2009). Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur. Urol.* 55, 1037-1063.

[Fitzgibbons, 2000], Fitzgibbons, P.L. and LiVolsi, V.A. (2000). Recommendations for handling radioactive specimens obtained by sentinel lymphadenectomy. Surgical Pathology Committee of the College of American Pathologists, and the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am. J. Surg. Pathol.* 24, 1549-1551.

[Fizazi, 2007], Fizazi, K. (2007). [Prostate cancer: future strategies for chemotherapy management]. *Annales d'urologie* 41, S77-S79.

[Flam, 2000], Flam, T., Chauveinc, L., Servois, V., Rosenwald, J., Cosset, J., Thiounn, N. and Debré, B. (2000). La curiethérapie dans le traitement curatif du cancer de la prostate localisé. *Progrès en Urologie* 10, 3-13.

[Fournier, 2004a], Fournier, G., Valeri, A., Mangin, P. and Cussenot, O. (2004a). [Prostate cancer. Epidemiology. Risk factors. Pathology]. *Ann Urol (Paris)* 38, 187-206.

[Fournier, 2004b], Fournier, G., Valeri, A., Mangin, P. and Cussenot, O. (2004b). [Prostate cancer: Diagnosis and staging]. *Ann Urol (Paris)* 38, 207-224.

[Fournier, 2004c], Fournier, G., Valeri, A., Mangin, P. and Cussenot, O. (2004c). [Prostate cancer. Treatment]. *Ann Urol (Paris)* 38, 225-258.

[Fujisawa, 2008], Fujisawa, M. and Miyake, H. (2008). Significance of micrometastases in prostate cancer. *Surg Oncol* 17, 247-252.

[Fukuda, 2007], Fukuda, M., Egawa, M., Imao, T., Takashima, H., Yokoyama, K. and Namiki, M. (2007). Detection of sentinel node micrometastasis by step section and immunohistochemistry in patients with prostate cancer. *J. Urol.* 177, 1313-7; discussion 1317.

- [Ganswindt, 2007]**, Ganswindt, U., Paulsen, F., Corvin, S., Hundt, I., Alber, M., Frey, B., Stenzl, A., Bares, R., Bamberg, M. and Belka, C. (2007). Optimized coverage of high-risk adjuvant lymph node areas in prostate cancer using a sentinel node-based, intensity-modulated radiation therapy technique. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* *67*, 347-355.
- [Ganswindt, 2010]**, Ganswindt, U., Schilling, D., Müller, A., Bares, R., Bartenstein, P. and Belka, C. (2010). Distribution of Prostate Sentinel Nodes: A SPECT-Derived Anatomic Atlas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* , .
- [Gill, 1993]**, Gill, I.S., Kerbl, K. and Clayman, R.V. (1993). Laparoscopic surgery in urology: current applications. *AJR Am J Roentgenol* *160*, 1167-1170.
- [Guiliano, 1994]**, Giuliano, A.E., Kirgan, D.M., Guenther, J.M. and Morton, D.L. (1994). Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.* *220*, 391-8; discussion 398.
- [Gortzak-Uzan, 2010]**, Gortzak-Uzan, L., Jimenez, W., Nofech-Mozes, S., Ismil, N., Khalifa, M.A., Dube, V., Rosen, B., Murphy, J., Laframboise, S. and Covens, A. (2010). Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard?. *Gynecol. Oncol.* *116*, 28-32.
- [Gray, 1918]**, Gray (1918). *Anatomy of the human body*, Vol , edn () .
- [Guinebretière, 2001]**, Guinebretière, J.M. and Contesso, G. (2001). ["Micrometastases": the pathologist's point of view]. *Bull Cancer* *88*, 549-50, 555.
- [Häcker, 2006]**, Häcker, A., Jeschke, S., Leeb, K., Prammer, K., Ziegerhofer, J., Segal, W., Langsteger, W. and Janetschek, G. (2006). Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [18F]fluorocholine positron emission tomography-computerized tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J. Urol.* *176*, 2014-8; discussion 2018.
- [Hansen, 2009]**, Hansen, N.M., Grube, B., Ye, X., Turner, R.R., Brenner, R.J., Sim, M. and Giuliano, A.E. (2009). Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* *27*, 4679-4684.
- [Harisinghani, 2003]**, Harisinghani, M.G., Barentsz, J., Hahn, P.F., Deserno, W.M., Tabatabaei, S., van de Kaa, C.H., de la Rosette, J. and Weissleder, R. (2003). Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* *348*, 2491-2499.
- [HAS cancer de la prostate, 2008]**, Haute Autorité de Santé (2008). Guide affection de longue durée : cancer de la prostate.
- [Heath, 2001]**, Heath, J-W., Young, B., Wheeler, P-R. (2001). *Histologie fonctionnelle*. De Boeck , ISBN : 2-7445-0126-3
- [Heidenreich, 2002]**, Heidenreich, A., Varga, Z. and Von Knobloch, R. (2002). Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J. Urol.* *167*, 1681-1686.
- [Heidenreich, 2007]**, Heidenreich, A., Ohlmann, C.H. and Polyakov, S. (2007). Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur. Urol.* *52*, 29-37.
- [Heidenreich, 2008]**, Heidenreich, A., Aus, G., Bolla, M., Joniau, S., Matveev, V.B., Schmid, H.P., Zattoni, F. (2008). EAU guidelines on prostate cancer. *Eur. Urol.* *53*, 68-80.
- [Hennequin, 2006]**, Hennequin, C., Quero, L., Soudi, H., Sergent, G. and Maylin, C. (2006). [Conformal radiotherapy of prostate cancer]. *Ann Urol (Paris)* *40*, 233-240.
- [Holl, 2009]**, Holl, G., Dorn, R., Wengenmair, H., Weckermann, D. and Sciuk, J. (2009). Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* , .
- [Hövels, 2008]**, Hövels, A.M., Heesakkers, R.A.M., Adang, E.M., Jager, G.J., Strum, S., Hoogeveen, Y.L., Severens, J.L. and Barentsz, J.O. (2008). The diagnostic accuracy of CT

and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 63, 387-395.

[Hricak, 2007], Hricak, H., Choyke, P.L., Eberhardt, S.C., Leibel, S.A. and Scardino, P.T. (2007). Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 243, 28-53.

[Hull, 2002], Hull, G.W., Rabbani, F., Abbas, F., Wheeler, T.M., Kattan, M.W. and Scardino, P.T. (2002). Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J. Urol.* 167, 528-534.

[Jana, 2006], Jana, S. and Blafox, M.D. (2006). Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. *Semin Nucl Med* 36, 51-72.

[Janetschek, 2007], Janetschek, G. (2007). Can sentinel pelvic lymph node dissection replace extended pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer?. *Nat Clin Pract Urol* 4, 636-637.

[Jeschke, 2005], Jeschke, S., Nambirajan, T., Leeb, K., Ziegerhofer, J., Segal, W. and Janetschek, G. (2005). Detection of early lymph node metastases in prostate cancer by laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J. Urol.* 173, 1943-1946.

[Jeschke, 2008], Jeschke, S., Beri, A., Grull, M., Ziegerhofer, J., Prammer, P., Leeb, K., Segal, W. and Janetschek, G. (2008). Laparoscopic radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in staging of prostate cancer. *Eur. Urol.* 53, 126-132.

[Khan, 2003], Khan, M. and Partin, A. (2003). Partin tables: past and present. *B J U international* 92, 7-11.

[Klausen, 2005], Klausen, T.L., Chakera, A.H., Friis, E., Rank, F., Hesse, B. and Holm, S. (2005). Radiation doses to staff involved in sentinel node operations for breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging* 25, 196-202.

[Kraeber-Bodéré, 2000], Kraeber-Bodéré, F., Campion, L., Rousseau, C., Bourdin, S., Chatal, J.F. and Resche, I. (2000). Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med* 27, 1487-1493.

[Krag, 1993], Krag, D.N., Weaver, D.L., Alex, J.C. and Fairbank, J.T. (1993). Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2, 335-9; discussion 340.

[Krishnamurthy, 2009], Krishnamurthy, S., Meric-Bernstam, F., Lucci, A., Hwang, R.F., Kuerer, H.M., Babiera, G., Ames, F.C., Feig, B.W., Ross, M.I., Singletary, E., et al. (2009). A prospective study comparing touch imprint cytology, frozen section analysis, and rapid cytokeratin immunostain for intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes in breast cancer. *Cancer* 115, 1555-1562.

[Kroon, 2005], Kroon, B.K., Horenblas, S., Meinhardt, W., van der Poel, H.G., Bex, A., van Tinteren, H., Valdés Olmos, R.A. and Nieweg, O.E. (2005). Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. *Eur. Urol.* 47, 601-6; discussion 606.

[Kupelian, 2002], Kupelian, P.A., Elshaikh, M., Reddy, C.A., Zippe, C. and Klein, E.A. (2002). Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 20, 3376-3385.

[Lattouf, 2007], Lattouf, J., Jeschke, S. and Janetschek, G. (2007). Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection: technique. *BJU Int.* 100, 1415-1429.

[Law, 2004], Law, M., Chow, L.W.C., Kwong, A. and Lam, C.K. (2004). Sentinel lymph node technique for breast cancer: radiation safety issues. *Semin. Oncol.* 31, 298-303.

[Lerclers, 2005], Leclers, D., Durand, K., Dutour, A., Barrière, G., Monteil, J., Rigaud, M. and Sturtz, F. (2005). Vaisseaux lymphatiques et cancer. *Medecine/Science* 21, 839-847.

[Leong, 2005], Leong, Kitagawa and Kitajima (2005). Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy in Urology, chapter 8.

- [Lyman, 2005]**, Lyman, G.H., Giuliano, A.E., Somerfield, M.R., Benson, A.B.3., Bodurka, D.C., Burstein, H.J., Cochran, A.J., Cody, H.S.3., Edge, S.B., Galper, S., et al. (2005). American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 23, 7703-7720.
- [Makarov, 2007]**, Makarov, D., Trock, B., Humphreys, E., Mangold, L., Walsh, P., Epstein, J. and Partin, A. (2007). Updated Nomogram to Predict Pathologic Stage of Prostate Cancer Given Prostate-Specific Antigen Level, Clinical Stage, and Biopsy Gleason Score (Partin Tables) Based on Cases from 2000 to 2005. *Urology* 69, 1095-1101.
- [Mariani, 2001]**, Mariani, G., Moresco, L., Viale, G., Villa, G., Bagnasco, M., Canavese, G., Buscombe, J., Strauss, H.W. and Paganelli, G. (2001). Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J. Nucl. Med.* 42, 1198-1215.
- [Mattei, 2008]**, Mattei, A., Fuechsel, F.G., Bhatta Dhar, N., Warncke, S.H., Thalmann, G.N., Krause, T. and Studer, U.E. (2008). The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur. Urol.* 53, 118-125.
- [Maublant, 2000]**, Maublant, J. (2000). Aspects méthodologiques de la détection du ganglion sentinelle. *Revue de l'Acomen* 6, 135-138.
- [Maublant, 2002]**, Maublant, J., Cachin, F., Mesta, D. and Geissler, B. (2002). [The detection of sentinel lymph node in nuclear medicine]. *Bull Cancer* 89, 671-680.
- [McMahon, 2010]**, McMahon, C.J., Rofsky, N.M. and Pedrosa, I. (2010). Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology* 254, 31-46.
- [Meinhardt, 2007]**, Meinhardt, W. (2007). Sentinel Node Evaluation in Prostate Cancer. *European Association of Urology and European Board of Urology Update Series* 5, 223-231.
- [Meinhardt, 2008]**, Meinhardt, W., Valdés Olmos, R.A., van der Poel, H.G., Bex, A. and Horenblas, S. (2008). Laparoscopic sentinel node dissection for prostate carcinoma: technical and anatomical observations. *BJU Int.* 102, 714-717.
- [Messing, 2006]**, Messing, E.M., Manola, J., Yao, J., Kiernan, M., Crawford, D., Wilding, G., di'SantAgnese, P.A., Trump, D. (2006). Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.* 7, 472-479.
- [Michel, 2004]**, Michel, R. and Hofer, C. (2004). Radiation safety precautions for sentinel lymph node procedures. *Health Phys* 86, S35-7.
- [Mistrangelo, 2009]**, Mistrangelo, M., Bello, M., Mobiglia, A., Beltramo, G., Cassoni, P., Milanese, E., Cornaglia, S., Pelosi, E., Giunta, F., Sandrucci, S., et al. (2009). Feasibility of the sentinel node biopsy in anal cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 53, 3-8.
- [Morton, 2000]**, Morton, D.L. and Chan, A.D. (2000). The concept of sentinel node localization: how it started. *Semin Nucl Med* 30, 4-10.
- [Morton, 2003]**, Morton, R., Horton, P.W., Peet, D.J. and Kissin, M.W. (2003). Quantitative assessment of the radiation hazards and risks in sentinel node procedures. *Br J Radiol* 76, 117-122.
- [Murakami, 2004]**, Murakami, G. and Taniguchi, I. (2004). Histologic heterogeneity and intranodal shunt flow in lymph nodes from elderly subjects: a cadaveric study. *Ann. Surg. Oncol.* 11, 279S-84S.
- [Nejc, 2006]**, Nejc, D., Wrzesień, M., Piekarski, J., Olszewski, J., Pluta, P., Kuśmierk, J. and Jeziorski, A. (2006). Sentinel node biopsy in patients with breast cancer--evaluation of exposure to radiation of medical staff. *Eur J Surg Oncol* 32, 133-138.
- [Nieweg, 2001]**, Nieweg, O.E., Tanis, P.J. and Kroon, B.B. (2001). The definition of a sentinel node. *Ann. Surg. Oncol.* 8, 538-541.

- [Nieweg, 2004]**, Nieweg, O.E. and Estourgie, S.H. (2004). What is a sentinel node and what is a false-negative sentinel node?. *Ann. Surg. Oncol.* *11*, 169S-73S.
- [Niikura, 2007]**, Niikura, H., Okamoto, S., Yoshinaga, K., Nagase, S., Takano, T., Ito, K. and Yaegashi, N. (2007). Detection of micrometastases in the sentinel lymph nodes of patients with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* *105*, 683-686
- [Orr, 1999]**, Orr, R.K., Hoehn, J.L. and Col, N.F. (1999). The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer: practical considerations. *Arch Surg* *134*, 764-767.
- [Oyen, 1994]**, Oyen, R.H., Van Poppel, H.P., Ameye, F.E., Van de Voorde, W.A., Baert, A.L. and Baert, L.V. (1994). Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology* *190*, 315-322.
- [Partin, 2001]**, Partin, A., Mangold, L., Lamm, D., Walsh, P., Epstein, J. and Pearson, J. (2001). Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (partin tables) for the new millennium. *Urology* *58*, 848-853.
- [Peneau, 2004]**, Peneau, M., Villers, A., Molinie, V., Theis, D. and Souilié, M. (2004). Indications de la lymphadénectomie ilio-obturatrice dans le cancer de la prostate cliniquement localisé. *Progrès en Urologie* *14*, 287-294.
- [Pepper, 2003]**, Pepper, M.S., Tille, J., Nisato, R. and Skobe, M. (2003). Lymphangiogenesis and tumor metastasis. *Cell Tissue Res.* *314*, 167-177.
- [Perrin, 2006]**, Perrin, P. (2006). [Active follow-up of prostate cancers]. *Ann Urol (Paris)* *40*, 111-116.
- [Peyromaure, 2005]**, Peyromaure, M. and Zerbib, M. (2005). [Intermittent hormone therapy for prostate cancer]. *Ann Urol (Paris)* *39*, 116-123.
- [Peyromaure, 2010]**, Peyromaure, M., Beuzeboc, P., Salomon, L., Richaud, P., Coloby, P., Malavaud, B., Rebillard, X., Rischmann, P., Villers, A., Soulie, M. (2010). [The screening of prostate cancer in 2009: overview of the oncology committee of the French Urological Association]. *Prog. Urol.* *20*, 17-23.
- [Phillips, 2001]**, Phillips, W.T., Andrews, T., Liu, H., Klipper, R., Landry, A.J., Blumhardt, R. and Goins, B. (2001). Evaluation of [(99m)Tc] liposomes as lymphoscintigraphic agents: comparison with [(99m)Tc] sulfur colloid and [(99m)Tc] human serum albumin. *Nucl. Med. Biol.* *28*, 435-444.
- [Poissonnier, 2007a]**, Poissonnier, L., Murata, F.J., Chapelon, J.Y. and Gelet, A. (2007). [Indications, techniques and outcomes of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of localized prostate cancer]. *Ann Urol (Paris)* *41*, 237-253.
- [Poissonnier, 2007b]**, Poissonnier, L., Chapelon, J., Rouviere, O., Curiel, L., Bouvier, R., Martin, X., Dubernard, J.M. and Gelet, A. (2007). Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur. Urol.* *51*, 381-387.
- [Potters, 2004]**, Potters, L., Klein, E.A., Kattan, M.W., Reddy, C.A., Ciezki, J.P., Reuther, A.M. and Kupelian, P.A. (2004). Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* *71*, 29-33.
- [Poulsen, 2010]**, Poulsen, M., Bouchelouche, K., Gerke, O., Petersen, H., Svolgaard, B., Marcussen, N., Svolgaard, N., Ogren, M., Vach, W., Hoiland-Carlsen, P., et al. (2010). [(18)F]-fluorocholine positron-emission/computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: preliminary results of a prospective study. *BJU Int.* , .
- [Rabbani, 2000]**, Rabbani, F., Stapleton, A.M., Kattan, M.W., Wheeler, T.M. and Scardino, P.T. (2000). Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J. Urol.* *164*, 1929-1934.
- [Radziszewski, 2009]**, Radziszewski, J., Kowalewska, M., Jedrzejczak, T., Kozłowicz-Gudzinska, I., Nasierowska-Guttmejer, A., Bidzinski, M. and Siedlecki, J. (2009). The

accuracy of the sentinel lymph node concept in early stage squamous cell vulvar carcinoma. *Gynecol. Oncol.* , .

[Ravey, 2006], Ravery, V. (2006). Curages limites ou étendus : pourquoi ? quand ? comment ?. *Progrès en Urologie* 16, 246-249.

[Reintgen, 1994], Reintgen, D., Cruse, C.W., Wells, K., Berman, C., Fenske, N., Glass, F., Schroer, K., Heller, R., Ross, M., Lyman, G., et al. (1994). The orderly progression of melanoma nodal metastases. *Ann. Surg.* 220, 759-767.

[Rossi, 2006], Rossi, D. (2006). [Localized prostate cancer. Local treatment and what place for lymphadenectomy]. *Ann Urol (Paris)* 40 Suppl 2, S24-8.

[Routh, 2005], Routh, J.C. and Leibovich, B.C. (2005). Adenocarcinoma of the prostate: epidemiological trends, screening, diagnosis, and surgical management of localized disease. *Mayo Clin. Proc.* 80, 899-907.

[Rouvière, 1992], Rouvière, H., Delmas A. (1992). Anatomie humaine Tome 2 - Tronc Masson, ISBN : 2-225-82838-5

[Rutgers, 2008], Rutgers, E.J.T. (2008). Sentinel node biopsy: interpretation and management of patients with immunohistochemistry-positive sentinel nodes and those with micrometastases. *J. Clin. Oncol.* 26, 698-702.

[Rzyman, 2006], Rzyman, W., Hagen, O.M., Dziadziuszko, R., Kobierska-Gulida, G., Karmolinski, A., Lothe, I.M., Babovic, A., Murawski, M., Paleczka, W., Jastrzebski, T., et al. (2006). Intraoperative, radio-guided sentinel lymph node mapping in 110 nonsmall cell lung cancer patients. *Ann. Thorac. Surg.* 82, 237-242.

[Sandrucci, 2007], Sandrucci, S., Mussa, B., Goss, M., Mistrangelo, M., Satolli, M.A., Sapino, A., Bello, M., Bisi, G. and Mussa, A. (2007). Lymphoscintigraphic localization of sentinel node in early colorectal cancer: results of a monocentric study. *J Surg Oncol* 96, 464-469.

[Sanz, 1999], Sanz, G., Robles, J.E., Giménez, M., Arocena, J., Sánchez, D., Rodriguez-Rubio, F., Rosell, D., Richter, J.A. and Berián, J.M. (1999). Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int.* 84, 1028-1031.

[Shilling, 2010], Schilling, D., Boekeler, U., Gakis, G., Schwentner, C., Corvin, S., Sotlar, K., Muller, A., Bares, R. and Stenzl, A. (2010). Modified concept for radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in prostate cancer. *World J Urol* , .

[Schmid, 2005], Schmid, D.T., John, H., Zweifel, R., Cservenyak, T., Westera, G., Goerres, G.W., von Schulthess, G.K. and Hany, T.F. (2005). Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology* 235, 623-628.

[Schroder, 2009], Schroder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L.J., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., et al. (2009). Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med.* 360, 1320-1328.

[SOR cancer du sein, 2001], Standards, options et recommandations. cancer du sein infiltrants non métastatiques (2001, 2ième édition mise à jour).

[Soulié, 2004], Soulié, M., Barré, C., Beuzebec, P., Chautard, D., Cornud, F., Eschwege, P., Fontaine, E., Molinié, V., Moreau, J., Péneau, M., et al. (2004). cancer de la prostate. , .

[Sriprasad, 2009] Sriprasad, S., Feneley, M.R. and Thompson, P.M. (2009). History of prostate cancer treatment. *Surg Oncol* 18, 185-191.

[Stone, 1997], Stone, N.N., Stock, R.G. and Unger, P. (1997). Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer: comparison of the extended and modified techniques. *J. Urol.* 158, 1891-1894.

[Strand, 1979], Strand, S.E. and Persson, B.R. (1979). Quantitative lymphoscintigraphy I: Basic concepts for optimal uptake of radiocolloids in the parasternal lymph nodes of rabbits. *J. Nucl. Med.* 20, 1038-1046.

- [Swartz, 2001]**, Swartz, M.A. (2001). The physiology of the lymphatic system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 50, 3-20.
- [Tafra, 2001]**, Tafra, L. (2001). The learning curve and sentinel node biopsy. *Am. J. Surg.* 182, 347-350.
- [Takashima, 2004]**, Takashima, H., Egawa, M., Imao, T., Fukuda, M., Yokoyama, K. and Namiki, M. (2004). Validity of sentinel lymph node concept for patients with prostate cancer. *J. Urol.* 171, 2268-2271.
- [Thurairaja, 2009]**, Thurairaja, R., Studer, U.E. and Burkhard, F.C. (2009). Indications, extent, and benefits of pelvic lymph node dissection for patients with bladder and prostate cancer. *Oncologist* 14, 40-51.
- [Torabi, 2004]**, Torabi, M., Aquino, S.L. and Harisinghani, M.G. (2004). Current concepts in lymph node imaging. *J. Nucl. Med.* 45, 1509-1518.
- [Tsuji moto, 2007]**, Tsujimoto, M., Nakabayashi, K., Yoshidome, K., Kaneko, T., Iwase, T., Akiyama, F., Kato, Y., Tsuda, H., Ueda, S., Sato, K., et al. (2007). One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 13, 4807-4816.
- [Turner, 1997]**, Turner, R.R., Ollila, D.W., Krasne, D.L. and Giuliano, A.E. (1997). Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann. Surg.* 226, 271-6; discussion 276.
- [UICC, 2009]**, International Union Against Cancer, Sobin, L., Gospodarowicz, M, Wittekind, C. (2009). *TNM, Classification of Malignant Tumours*, 7th Revised edition, Wiley-Blackwell.
- [van der Ploeg, 2007]**, van der Ploeg, I.M.C., Valdés Olmos, R.A., Nieweg, O.E., Rutgers, E.J.T., Kroon, B.B.R. and Hoefnagel, C.A. (2007). The additional value of SPECT/CT in lymphatic mapping in breast cancer and melanoma. *J. Nucl. Med.* 48, 1756-1760.
- [Vermeeren, 2009a]** Vermeeren, L., Valdés Olmos, R.A., Meinhardt, W., Bex, A., van der Poel, H.G., Vogel, W.V., Sivo, F., Hoefnagel, C.A. and Horenblas, S. (2009). Value of SPECT/CT for Detection and Anatomic Localization of Sentinel Lymph Nodes Before Laparoscopic Sentinel Node Lymphadenectomy in Prostate Carcinoma. *J. Nucl. Med.* , .
- [Vermeeren, 2009b]**, Vermeeren, L., Valdés Olmos, R.A., Meinhardt, W., Bex, A., van der Poel, H.G., Vogel, W.V., Sivo, F., Hoefnagel, C.A. and Horenblas, S. (2009). Intraoperative radioguidance with a portable gamma camera: a novel technique for laparoscopic sentinel node localisation in urological malignancies. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*
- [Vermeeren, 2010]**, Vermeeren, L., Muller, S., Meinhardt, W. and Valdes, O.R. (2010). Optimizing the colloid particle concentration for improved preoperative and intraoperative image-guided detection of sentinel nodes in prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*
- [Villers, 2004]**, Villers, A., Souilé, M. and Culine, S. (2004). Épidémiologie et dépistage du cancer de la prostate. *Oncologie* 6, 245-250.
- [Wada, 2004]**, Wada, N., Imoto, S., Hasebe, T., Ochiai, A., Ebihara, S. and Moriyama, N. (2004). Evaluation of intraoperative frozen section diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 34, 113-117.
- [Waddington, 2000]**, Waddington, W.A., Keshtgar, M.R., Taylor, I., Lakhani, S.R., Short, M.D. and Ell, P.J. (2000). Radiation safety of the sentinel lymph node technique in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 27, 377-391.
- [Warncke, 2007]**, Warncke, S.H., Mattei, A., Fuechsel, F.G., Z'Brun, S., Krause, T. and Studer, U.E. (2007). Detection rate and operating time required for gamma probe-guided sentinel lymph node resection after injection of technetium-99m nanocolloid into the prostate with and without preoperative imaging. *Eur. Urol.* 52, 126-132.
- [Wawroschek, 2001]**, Wawroschek, F., Vogt, H., Weckermann, D., Wagner, T., Hamm, M. and Harzmann, R. (2001). Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J. Urol.* 166, 1715-1719.

- [**Wawroschek, 2003a**], Wawroschek, F., Wagner, T., Hamm, M., Weckermann, D., Vogt, H., Märkl, B., Gordijn, R. and Harzmann, R. (2003). The influence of serial sections, immunohistochemistry, and extension of pelvic lymph node dissection on the lymph node status in clinically localized prostate cancer. *Eur. Urol.* *43*, 132-6; discussion 137.
- [**Wawroschek, 2003b**], Wawroschek, F., Wengenmair, H., Senekowitsch-Schmidtke, R., Hamm, M., Henke, J., Schönberger, T., Hauser, A., Erhardt, W. and Harzmann, R. (2003). Prostate lymphoscintigraphy for sentinel lymph node identification in canines: reproducibility, uptake, and biokinetics depending on different injection strategies. *Urol. Res.* *31*, 152-158.
- [**Wawroschek, 2003c**], Wawroschek, F., Vogt, H., Wengenmair, H., Weckermann, D., Hamm, M., Keil, M., Graf, G., Heidenreich, P. and Harzmann, R. (2003). Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. Technique and results of the first 350 cases. *Urol. Int.* *70*, 303-310.
- [**Weckermann, 2005**], Weckermann, D., Wawroschek, F. and Harzmann, R. (2005). Is there a need for pelvic lymph node dissection in low risk prostate cancer patients prior to definitive local therapy?. *Eur. Urol.* *47*, 45-50; discussion 50.
- [**Weckermann, 2007a**], Weckermann, D., Dorn, R., Trefz, M., Wagner, T., Wawroschek, F. and Harzmann, R. (2007). Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J. Urol.* *177*, 916-920.
- [**Weckermann, 2007b**], Weckermann, D., Dorn, R., Holl, G., Wagner, T. and Harzmann, R. (2007). Limitations of radioguided surgery in high-risk prostate cancer. *Eur. Urol.* *51*, 1549-56; discussion 1556.
- [**Weingärtner, 1996**], Weingärtner, K., Ramaswamy, A., Bittinger, A., Gerharz, E.W., Vöge, D. and Riedmiller, H. (1996). Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J. Urol.* *156*, 1969-1971.
- [**Weiss, 2005**], Weiss, M., Gildehaus, F.J., Brinkbäumer, K., Makowski, M. and Hahn, K. (2005). [Lymph kinetics with technetium-99m labeled radiopharmaceuticals. Animal studies]. *Nuklearmedizin* *44*, 156-165.
- [**Wengenmair, 2002**], Wengenmair, H., Kopp, J., Vogt, H., Wawroschek, F., Gröber, S., Dorn, R. and Heidenreich, P. (2002). [Sentinel lymph node diagnosis in prostatic carcinoma: II. Biokinetics and dosimetry of 99mTc-Nanocolloid after intraprostatic injection]. *Nuklearmedizin* *41*, 102-107.
- [**Winter, 2008**], Winter, A. and Wawroschek, F. (2008). Lymphadenectomy in prostate cancer. Radio-guided lymph node mapping: an adequate staging method. *Front Radiat Ther Oncol* *41*, 58-67.
- [**Wyler, 2006**], Wyler, S.F., Sulser, T., Seifert, H., Ruszat, R., Forster, T.H., Gasser, T.C. and Bachmann, A. (2006). Laparoscopic extended pelvic lymph node dissection for high-risk prostate cancer. *Urology* *68*, 883-887.
- [**Younes, 2007**], Younes, P. (2007). [The contribution of imaging before, during, and after prostatectomy]. *Ann Urol (Paris)* *41 Suppl 3*, S59-63.
- [**Zanzonico, 2000**], Zanzonico, P. and Heller, S. (2000). The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med* *30*, 33-48.
- [**Zelefsky, 2002**], Zelefsky, M.J., Fuks, Z., Hunt, M., Yamada, Y., Marion, C., Ling, C.C., Amols, H., Venkatraman, E.S. and Leibel, S.A. (2002). High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* *53*, 1111-1116.
- [**Zerbib, 2008**], Zerbib, M., Zelefsky, M.J., Higano, C.S. and Carroll, P.R. (2008). Conventional treatments of localized prostate cancer. *Urology* *72*, S25-35.

« Evaluation de la technique du ganglion sentinelle prostatique par coelioscopie »

GSPC

N° Enregistrement :

BRD

**«Evaluation de la technique du Ganglion Sentinelle Prostatique
par Coelioscopie »**

Investigateur Coordonnateur :

Dr Caroline Rousseau Service de Médecine Nucléaire, Centre René Gauducheau,
Site Hôpital Nord, Bvd J Monod, 44805 Saint Herblain

Tel: 02 40 67 99 31

Fax: 02 40 67 97 31

e-mail: c-rousseau@nantes.fnclcc.fr

Promoteur :

Centre René Gauducheau

Bd Monod

44805 Saint Herblain

Version n°2 08/01/08

1

« Evaluation de la technique du ganglion sentinelle prostatique par coelioscopie »

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES :

- **Titre** : Evaluation de la technique du Ganglion Sentinelle Prostatique par Coelioscopie.
- **Titre abrégé** : GSPC
- Etude pilote de faisabilité, multicentrique ouverte non randomisée
- **le N° d'enregistrement**
- **la référence**
- **le N° interne BRD**
- **le nom et les coordonnées du promoteur**

Centre René Gauducheau
Bd Monod
44805 Saint Herblain

- **l'organisme prestataire de service chargé du suivi de l'essai** : NA
- **le nom et la qualité de la ou des personnes autorisées à signer le protocole** : Dr Caroline Rousseau Service de Médecine Nucléaire, Centre René Gauducheau, Site Hôpital Nord, Bvd J Monod, 44805 Saint Herblain
- **le nom, la qualité et les coordonnées du responsable de la recherche** : Mme Anne Omnes, Cellule de promotion de la Recherche Clinique 5, allée de l'île Gloriette 44093 Nantes cedex 01 (FRANCE) tél : (33) 02 53 48 28 35 email : anne.omnes@chu-nantes.fr
- **le nom et la qualité de l'investigateur coordonnateur** : Dr Caroline Rousseau Service de Médecine Nucléaire, Centre René Gauducheau, Site Hôpital Nord, Bvd J Monod, 44805 Saint Herblain **Tel**: 02 40 67 99 31 **Fax**: 02 40 67 97 31 **e-mail**: c-rousseau@nantes.fnclcc.fr

Version n°2 08/01/08

2

Page de signature

Cette page est une page de validation du protocole. Elle permet d'attester de l'exactitude des données du protocole.

Nom	Coordonnées	Date	Signature
Investigateur coordonnateur	Dr Caroline Rousseau Service de Médecine Nucléaire Centre René Gauducheau Site Hôpital Nord Bvd J Monod 44805 Saint Herblain Tel: 02 40 67 99 31 Fax: 02 40 67 97 31 email: crousseau@nantes.fnccc.fr		
Promoteur	Professeur F. R. Batalille Centre René Gauducheau Bd Monod 44805 Saint Herblain		

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GÉNÉRALE DE LA RECHERCHE :

2.1. Résumé des résultats des essais non cliniques et des essais cliniques disponibles et pertinents au regard de la recherche biomédicale concernée.

La chirurgie du cancer de la prostate est devenue une activité quotidienne de l'urologue en charge de la cancérologie. La précocité du diagnostic et la diffusion des recommandations sur le dépistage expliquent la migration observée des stades depuis quelques années avec une nette prédominance des stades localisés. Ainsi, la prostatectomie totale, qui est le traitement de référence du stade localisé, est devenue une des interventions les plus fréquentes dans la pratique urologique.

En revanche, elle reste une des interventions les plus difficiles à maîtriser de par son double enjeu carcinologique (le contrôle de la maladie) et fonctionnel (pour limiter les séquelles urinaires et sexuelles). Le débat sur la « meilleure » des voies d'abord pour cette intervention (ouvertes ou la coelioscopiques) anime largement les tribunes urologiques. Pour l'instant, il n'y a pas de supériorité d'une voie d'abord sur l'autre [Soulie 2005].

La place du curage ganglionnaire est bien codifiée en fonction du niveau de risque d'atteinte ganglionnaire [Peneau 2005].

1. Stade localisé T1-T2 et risque faible de métastases ganglionnaires : PSA < 10 et score de Gleason ≤ 7 : la lymphadénectomie est optionnelle.
2. Stade localisé T1-T2 et risque élevé de métastases ganglionnaires : PSA > 10 et score de Gleason ≥ 7 : la lymphadénectomie est recommandée.

En cas de prostatectomie coelioscopique, la lymphadénectomie coelioscopique est tout à fait superposable à celle qui est réalisée en chirurgie ouverte en nombre de ganglions prélevés et du site de prélèvement.

Si une radiothérapie est envisagée, la lymphadénectomie coelioscopique en préalable à la radiothérapie est optionnelle.

Une association forte entre le statut ganglionnaire et les métastases à distance dans le cancer de la prostate a été mise en évidence [Bubendorf 2000] puisque le risque de décès et de progression est corrélé au nombre de ganglions métastatiques. Si l'on s'appuie sur les études de lymphographies réalisées dans la prostate, il existe 4 régions de drainage : le groupe iliaque interne comme site primaire, en site secondaire les ganglions obturateurs, en tertiaire ceux de la région iliaque externe et enfin en quatrième position ceux de la région pré-sacrée. Un total de 40 ganglions pelviens sont approximativement recensés [Malmström 2005]. Les études qui s'intéressent au nombre de ganglions attendus dans un curage extensif et dans une lymphadénectomie « limitée » rapportent pour la première technique approximativement 20 ganglions et 5-10 pour la seconde [Stone 1997, Heidenreich

2002, Dimarco 2003]. L'incidence d'une atteinte unique métastatique ganglionnaire dans le cancer de la prostate est de : 60-80% en obturateur/iliaque interne, en iliaque externe de 20-25%, de 14-15% en présacré et de 4% en iliaque commun [Golimbu 1979, Heidenreich 2002]. Il apparaît donc comme une nécessité de prélever le groupe ganglionnaire iliaque interne et qu'il est inutile de rechercher les ganglions présacrés, ceux-ci étant rarement métastatiques [Heidenreich 2004]. Ces mêmes auteurs considèrent que les techniques limitées sont susceptibles d'ignorer 20 à 30% de l'atteinte ganglionnaire métastatique principalement iliaque interne.

Possibilités d'évaluation du statut ganglionnaire ?

L'usage de nomogrammes permettant de déterminer le risque d'atteinte ganglionnaire en fonction du stade clinique, du PSA et du score de Gleason biopsique a été validé [Crawford 2000, Partin 1997]. Selon ces tables, en fonction du stade clinique avec un PSA 10-20 ng/ml et score de Gleason ≥ 7 , la probabilité d'envahissement ganglionnaire peut être estimée de 8 à 40% alors qu'elle passe de 14 à 51% si le PSA >20 .

Récemment, les performances du scanner pour le staging ganglionnaire dans le cancer de prostate ont été revues par méta-analyse sur 4 000 patients [Abuzallouf 2004]. Des ganglions métastatiques sont détectés dans 2.5% des cas avec le scanner et dans 15.3% par la lymphadénectomie. La sensibilité du scanner n'est que de 7%. La conclusion est que le scanner est indiqué aux stades cliniques T3-4 ou avec un score de Gleason > 7 mais que dans les cas d'élévation isolée du PSA on ne retient pas la pertinence à réaliser cet examen.

L'IRM haute résolution avec des nanoparticules superparamagnétiques présente une sensibilité à détecter les ganglions métastatiques très supérieure à celle de l'IRM conventionnelle (90.5% contre 35.4%) [Harisinghani 2003]. Une technique prometteuse est la TEP à la Choline marquée par un émetteur de positons le ^{11}C [Jong 2003].

Qu'en est-il de la technique du Ganglion Sentinelle (GS) ?

La théorie du ganglion sentinelle repose sur l'hypothèse selon laquelle le drainage lymphatique de la tumeur se dirige initialement vers un à deux premiers ganglions relais, puis progressivement vers les autres ganglions de la région. Selon cette hypothèse le statut anatomopathologique du ganglion sentinelle reflète le statut anatomopathologique des autres ganglions régionaux [Glass 1999]. Cette technique est largement utilisée avec succès dans le cancer du sein et le mélanome [Leidenius 2005, Pawlik 2006]. La détection du ganglion sentinelle fait appel à l'injection d'un traceur lymphotrope qui fait apparaître la cartographie du drainage lymphatique régional de la tumeur. Ce produit est le Nanocis[®] technétié. Le Nanocis[®] technétié est détecté en pré-opératoire par lymphoscintigraphie et toujours en per-opératoire par l'utilisation d'une sonde manuelle de détection des photons gamma émis par le ^{99m}Tc [McMaster 2000]. La technique du GS permet une optimisation de l'analyse anatomopathologique de ces ganglions. L'anatomopathologiste n'a plus 10 à 15 ganglions à analyser mais 2-3 en moyenne, ce qui permet de multiplier les coupes et de développer des techniques spécifiques comme l'immunohistochimie [Weaver 2000]. Si l'on s'appuie sur les avancées de cette technique dans le cancer du sein, les principaux critères de succès de la technique sont le taux de détection, le taux de faux négatifs et le nombre de GS prélevés. Le taux de détection évalue les échecs d'isolement du GS. Les faux négatif correspondent à la situation où il existe un

envahissement des ganglions non sentinelles alors que le GS est indemne d'envahissement métastatique [Tafra 2000]. Cette sous-évaluation peut modifier la prise en charge thérapeutique. Ce taux de faux négatif ne peut être évalué qu'avec la réalisation concomitante d'une détection du GS et d'un curage complémentaire [McMaster 2001]. L'évaluation de la faisabilité de la technique du GS passe obligatoirement par la réalisation et l'analyse anatomopathologique concomitante du GS et des ganglions du curage complémentaire [Orr 1999]. Les critères de qualité de la détection du GS préconisés pour une autre tumeur solide urologique telle que le cancer du pénis sont un taux de détection minimal de 85 % et un taux de faux négatifs inférieur à 16% [Kroon 2005]. La technique de détection du GS doit apporter la même information pronostique que le curage ganglionnaire avec une morbidité moindre [Peintinger 2003]. Le curage ganglionnaire peut présenter une morbidité à type de douleurs en raison d'une lymphocèle, de lymphorrhée, d'œdème des membres inférieurs et très rarement des complications neuro-vasculaires [Takashima 2004]. Les risques de séquelles sont notamment liés au nombre de ganglions prélevés au cours du curage ganglionnaire [Clark 2003].

Récemment, Bilchik et al. [Bilchik1998] ont rapporté que la technique du GS pourrait être une méthode de staging ganglionnaire appropriée à toutes les tumeurs solides. Depuis des études en urologie ont été menées dans le cancer de la prostate [Wawroschek 2001, Rudoni 2002, Takashima 2004, Silva 2005, Jeschke 2005, Brenot-Rossi 2005, Corvin 2006]. L'équipe pionnière de Wawroschek et al. [Wawroschek 2003] a démontré une haute sensibilité de 96% de la méthode, une grande variabilité de drainage lymphatique selon les patients, qui rendrait chez les patients à haut risque d'atteinte métastatique ganglionnaire, insuffisante l'évaluation par « lymphadénectomie limitée » qui est actuellement préconisée par de nombreux centres. La technique du GS semble donc supérieure à la « lymphadénectomie limitée » avec une faible morbidité. La limitation majeure de ces études est le faible effectif de patients auxquels elles s'adressent, ce qui motive la poursuite des investigations qui semblent prometteuses. Trois équipes [Jeschke 2005, Corvin 2006, Jeschke 2007] ont rapporté ces mêmes résultats en coelioscopie à propos de 71, 20 et 140 patients.

L'objectif de notre étude est d'évaluer, de manière prospective et multicentrique, la validité et les performances de la technique du GS, en terme de taux de détection et de taux de faux négatifs, dans une population de patients candidats à la prostatectomie radicale ou à une lymphadénectomie avant radiothérapie par la même technique opératoire.

Deux types de patients pourront être inclus dans cette étude :

Les patients avec une contre indication de prostatectomie et qui n'auront qu'un curage avant l'instauration de la radiothérapie pour vérifier que leur maladie est bien limitée à la prostate.

Les patients qui auront une prostatectomie avec curage.

Seuls les patients pour lesquels la voie d'abord se fera par coelioscopie seront retenus pour cette étude.

Notre démarche comportera une sélection rigoureuse des patients, une méthode homogène de détection combinée du GS utilisant le radiotraceur, une méthode homogène d'analyse anatomopathologique du GS et un curage ganglionnaire concomitant systématique afin d'avoir accès au pourcentage de faux négatifs de la technique. Nos objectifs en terme de résultats sont conformes aux recommandations établies pour les autres organes pour la technique du GS, à savoir un taux de détection > 85 %, un taux de faux négatif < 10 %. Chaque équipe participant à cette étude devra valider sa courbe d'apprentissage.

2.2. Résumé des bénéfices, le cas échéant, et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche.

2.2.1. Bénéfices

2.2.1.1. Bénéfice individuel

La personne qui se prête à la recherche peut attendre comme bénéfice personnel une évaluation du statut ganglionnaire plus poussée que celle réalisée habituellement puisque associant le curage ganglionnaire ilio-obturateur sous veineux standard à la détection de ganglion(s) sentinelle(s), possiblement fruits d'un drainage lymphatique non conventionnel donc non inclus dans le curage ilio-obturateur.

Ce statut ganglionnaire standard et radioguidé pourra permettre une prise en charge adaptée à des données anatomo-pathologiques possiblement différentes de celles obtenues avec le curage ilio-obturateur seul.

Ce bénéfice pourra être objectivé en confrontant la prise en charge préconisée sur les résultats anatomo-pathologiques du curage standard à celle basée sur les résultats du ou des ganglion(s) sentinelle(s).

2.2.1.2. Bénéfice collectif

Actuellement, afin de diminuer les risques de morbidité liés à la lymphadénectomie étendue dans le cancer de la prostate, des lymphadénectomies limitées sont préconisées mais avec un risque d'ignorer 20 à 30% des atteintes ganglionnaires. La technique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate peut permettre une optimisation de la prise en charge des patients basée sur une connaissance plus complète de l'atteinte métastatique sans augmenter la morbidité innérente au curage ilio-obturateur.

2.2.2. Risques

2.2.2.1. Risque individuel

➤ Risques et contraintes physiques

La technique nécessite deux injections intra-prostatiques : ces gestes sont possiblement douloureux mais temporaires le temps de l'injection. Un traitement antalgique par Paracétamol 1g pour encadrer le geste sera mis en place. En raison des 2 injections intra-prostatiques, un risque infectieux est possible. Afin de

minimiser ce risque, le geste sera réalisé sous antibiothérapie (Flagyl® 1 cp et Oflozet® 1 cp).

➤ Risques et contraintes psychologiques

Nous n'envisageons pas de contraintes psychologiques.

➤ Risques socio-économiques

Nous n'envisageons pas de contraintes socio-économiques.

➤ Contraintes liés à la recherche

La recherche va entraîner un déplacement supplémentaire : pour l'injection et la réalisation de la scintigraphie le même jour. L'injection intra-prostatique est considérée de plus comme un geste invasif du fait de la mise sous antibiotique, de la douleur pouvant être générée malgré la prémédication et de l'administration d'un lavement évacuateur.

2.2.2.2. Risque collectif

Nous n'envisageons pas de risque collectif.

2.2.3. Préciser les EI et FIG attendus

Nous n'envisageons qu'un événement indésirable à savoir l'infection prostatique post injection du produit radioactif mais une couverture antibiotique est mise en place pour encadrer ce geste.

Dans le cadre du présent protocole, aucun événement indésirable grave lié à la pathologie n'est attendu. Concernant l'acte coelioscopique, le risque de conversion (abandon de la coelioscopie pour la chirurgie conventionnelle) est peu fréquent.

Le risque de plaie digestive, vasculaire ou neurologique, bien qu'exceptionnel, pourrait nécessiter une ré-intervention voir des séquelles ultérieures.

2.2.4. Balance bénéfice / risque.

La littérature sur le sujet n'a pas mis en évidence d'effet secondaire patent. Néanmoins, par cette technique de ganglion sentinelle, il est espéré une meilleure connaissance du drainage effectif individuel des carcinomes de la prostate et donc un curage ganglionnaire « dirigé ». On rappelle que la littérature rapporte que 30% des curages ganglionnaires actuels pourraient méconnaître un envahissement métastatique du fait d'une grande variabilité du drainage lymphatique.

2.3. Description de la population à étudier.

2.3.1. Description de la population

La population à laquelle s'adresse la recherche représente la population de patients porteurs d'un carcinome prostatique infiltrant à risque métastatique

Deux types de patients pourront être inclus dans cette étude :

Les patients avec une contre indication de prostatectomie et qui n'auront qu'un curage avant l'instauration de la radiothérapie pour vérifier que leur maladie est bien limitée à la prostate.

Les patients qui auront une prostatectomie avec curage.

Seuls les patients pour lesquels la voie d'abord se fera par coelioscopie seront retenus pour cette étude.

2.3.2. Description et nombre de sujet prévus pour l'échantillon .

La durée de participation d'un patient sera d'environ un mois : puisqu'elle débute la veille de l'intervention et prendra fin à la réception du compte rendu d'anatomopathologie. Pendant la période post opératoire, il n'est pas mis en place de traitement spécifique, cette période étant consacrée au rétablissement du patient et à la réception des résultats anatomo-pathologiques et à l'élaboration de la stratégie thérapeutique (RCP). Les patients ne seront donc pas exclus d'une autre recherche.

2.3.3. Modalités de recrutement

Les patients seront informés par les urologues du CHU de Nantes et/ou de la clinique urologique de la possibilité de participer à un protocole de détection de ganglion sentinelle. Ils seront vus, s'ils désirent participer au protocole, par un médecin nucléaire (CHU ou CRG) pour l'information et la signature du consentement ou par le chirurgien urologue. Un rendez-vous leur sera ensuite communiqué pour la réalisation de l'injection et de la scintigraphie dans le centre de médecine nucléaire du CHU de Nantes ou du CRG). La détection per-opératoire sera réalisée soit au CHU de Nantes soit à la clinique urologique.

2.4. Références à la littérature scientifique et aux données pertinentes servant de référence pour la recherche.

1. Soulie M. Chirurgie du cancer de la prostate. Progrès en Urologie 2005 ;5(Suppl 2) :1103.
2. Peneau M. Principes de la lymphadénectomie dans le cancer de la prostate. Progrès en Urologie 2005 ;5(Suppl 2) :1105-1108.

3. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer : an autopsy study of 1 589 patients. Hum Pathol 2000;31:578-583.
4. Malmström PU. Lymph node staging in prostatic carcinoma revisited. Acta Oncol 2005;44:597-598.
5. Stone NN, Stock RG, Unger P. Laparoscopic pelvic lymph node dissection for prostate cancer : comparison of the extended and modified techniques. J Urol 1997;158:1891-1896.
6. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy : high incidence of lymph node metastasis. J Urol 2002;167:1681-1686.
7. Dimarco DS, Zincke H, Slezac JM, et al. Abstract to AUA. J Urol 2003;169.
8. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Brown J. Extended pelvic lymphadenectomy for prostatic cancer. J Urol 1979;121:617-620.
9. Heidenreich A, Von Knobloch R, Varga Z, et al. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy. An update on > 300 cases. Eur Urol Today 2004;3:A54.
10. Crawford ED, Batuello JT, Snow P, et al. The use of artificial intelligence technology to predict lymph node spread in men with clinically localized prostate carcinoma. Cancer 2000;88:2105-2109.
11. Partin AW, Kattan MW, Subong ENP, et al. Combination of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. Jama 1997;277:1445-1451.
12. Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer : a summary of the literature. J Urol 2004;171:2122-2127.
13. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med 2003;348:2491-2499.
14. Jong JJ, Elsinga PH, Vaalburg W, et al. 11C-choline PET for the evaluation after treatment of localized prostate carcinoma. Eur Urol 2003; 44(32):32-38.
15. Glass EC, Essner R, Giuliano AE. Sentinel node localization in breast cancer. Sem Nucl Med 1999 ;29 :57-60.
16. Leidenius MH. Sentinel node biopsy in breast cancer. Acta Radiol 2005;46:791-801.

17. Pawlik TM, Ross MI, Prieto VG, et al. Assessment of the role of sentinel lymph node biopsy for primary cutaneous desmoplastic melanoma. *Cancer* 2006;88:196-203.
18. McMaster KM, Tuttle TM, Carlson DJ et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer : a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2560-2566
19. Weaver DL, Krag D, Ashikaga T, Harlow SP, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and nonsentinel lymph nodes in breast carcinoma. A multicenter study. *Cancer* 2000 ;88 :1099-1107.
20. Tafra L, McMaster KM, Whitworth, Edwards MJ. Credentialing issues with sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000 ;180 :268-73
21. McMaster KM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy : a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001 ;234 : 292-300.
22. Orr RK, Hoehn JL, Col NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer. Practical applications. *Arch Surg* 1999 ;134 :764-767.
23. Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W et al. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma : evaluation of 10 years experience. *Eur Urol* 2005;47:601-606.
24. Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2003 Aug 18;89(4):648-52.
25. Takashima H, Egawa M, Imao T, et al. Validity of sentinel lymph node concept for patients with prostate cancer. *J Urol* 2004;171:2268-2271.
26. Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, et al. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:145-151.
27. Bilchik AJ, Giuliano AE, Essner R, et al. Universal application of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in solid neoplasms. *Cancer J Sci Am* 1998;4:351-358.
28. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, et al. radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer. *J Urol* 2001;166:1715-1719.

29. Rudoni M, Sacchetti GM, Leva L, et al. Recent application of sentinel lymph node concept : preliminary experience in prostate cancer. *Tumori* 2002;88:S16-S17.
30. Silva N, Anselmi CE, Anselmi OE, et al. Use of the gamma probe in sentinel lymph node biopsy in patients with prostate cancer. *Nucl Med Comm* 2005;26:1081-1086.
31. Jeschke S, Nambirajan T, Leeb K, et al. Detection of early lymphnode metastases in prostate cancer by laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol* 2005;173:1943-1946.
32. Brenot-Rossi I, Bastide C, Garcia S, et al. Limited pelvic lymphadenectomy using the sentinel node procedure in patients with localised prostate carcinoma : a pilot study. *Eur J Nucl Med* 2005;32:635-640.
33. Corvin S, Schilling D, Eichhorn K, et al. Laparoscopic sentinel lymph node dissection – A novel technique for the staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2006;49:280-285.
- 34.
- Wawroschek F, Vogt H, Wengenmair H, et al. Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. *Urol Int* 2003;70:303-310.
35. Jeschke S, Beri A, Gröll M, et al. Laparoscopic radioisotope-guided sentinel lymph node dissection in staging of prostate cancer. *Eur Urol* 2007 ; in press

3. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE :

Déterminer si la technique du GS est applicable lors de prostatectomie par voie coelioscopique pour le cancer de la prostate.

3.1. Objectif principal

Evaluer les critères de qualité de la détection du ou des GS pour les patients ayant un cancer de la prostate et opérés par voie coelioscopique (taux de détection et taux de faux-négatifs) :

1. à visée d'appréciation de l'extension ganglionnaire lors de la prostatectomie totale
2. ou avant radiothérapie

3.2.Objectifs secondaires

Evaluer le nombre moyen de ganglions radioactifs considérés comme GS prélevés par patient, à comparer à la moyenne de 10 ganglions en situation de curage standard.

Evaluer par lymphoscintigraphie le drainage lymphatique, la capacité de repérage de la sonde gamma en per-opératoire.

3.3. Objectif des études ancillaires si applicables

Non applicable.

4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE :

4.1.Enoncé précis du critère d'évaluation principal et, le cas échéant, des critères d'évaluation secondaires.

4.1.1.Critère de jugement principal

- Taux de détection : ratio du nombre de patients avec GS recherché et détecté sur le nombre total de GS recherchés
- Taux de Faux Négatifs : ratio du nombre de patients avec GS détecté et non envahi et ganglions du curage envahis sur le nombre total de patients avec envahissement ganglionnaire métastatique (pN+)

4.1.2.Critères de jugement secondaires

- Nombre total de GS par patient / Nombre total de ganglions prélevés dans les curages ganglionnaires
- Lymphoscintigraphie : localisation des GS
- Résultats anatomopathologiques :
 1. sur le GS : métastases, effraction capsulaire, micro-métastases, cellules isolées
 2. sur le curage : nbre de ganglions envahis

4.2.Description de la méthodologie de la recherche, accompagnée de sa présentation schématique précisant notamment les visites et les examens prévus.

4.2.1.Plan expérimental

Etude prospective pilote de faisabilité, multicentrique (CHU de Nantes, Clinique Urologique Saint Herblain et Centre René Gauducheau) ouverte non randomisée

4.2.2.Déroulement de l'étude

1 Individualisation du GS

Protocole isotopique

1. 2h avant l'injection en médecine nucléaire :
Couverture antibiotique : Flagyl® 1 cp et Oflozet® 1 cp. en une prise
Réaliser un lavement de Normachol®
(procédure habituelle mise en œuvre avant toute injection trans-rectale de la prostate)
Préparation antalgique avec prise de 1 gramme de paracétamol
2. Traceur : Sulfure de Rhénium colloïdal (Nanocis®, Schering CisBio International) non filtré marqué au ^{99m}Tc avec contrôle de la pureté radiochimique qui doit être > 95 %.
Activité et Volume : 2 injections de 0.3 ml et 100 MBq chacune, réalisées sous repérage échographique endorectal la veille de l'intervention, seringues avec aiguille de 22 gauges.
Lymphoscintigraphie : Clichés statiques en face antérieure et face postérieure + tomoscintigraphie avec scanner ≥ 2 heure après l'injection
3. La détection per-opératoire du ou des GS fait appel à une radiodétection à l'aide d'une sonde manuelle (marquage CE de la sonde) de radiodétection de rayons gamma (la fenêtre spectrale sera réglée sur le photopic du ^{99m}Tc soit 140 KeV ± 10%). Les comptages seront réalisés sur un bruit de fond pris comme référence sur la face antérieure de la vessie et sur le ou les GS, avec comptages in vivo et ex vivo. Le rapport Signal sur Bruit de fond (S/B) doit être au moins supérieur à 2. Les comptages sont exprimés en coups/seconde (cps).

Après la technique de ganglion sentinelle, un curage complémentaire ilio-obturbateur sous veineux bilatéral sera réalisé selon la prise en charge habituelle des patients.

Au total chaque patient inclus dans le protocole GSPC bénéficie d'une détection du GS ET d'un curage ganglionnaire pelvien.

En cas de non détection du GS, le curage est réalisé : le patient reste dans l'étude, il s'agit d'un échec de détection.

Analyse anatomo-pathologique :

- ◆ Le curage ganglionnaire est analysé selon la procédure habituelle :

- o **Inclusion des ganglions en totalité** coupés en 2 longitudinalement ou en tranches perpendiculaires au grand axe selon leur taille.
- o Réalisation **d'un niveau de coupe coloré à l'HPS** par bloc d'inclusion.
- o Mentionner dans le compte-rendu :
 - Le **nombre de ganglion isolé** dans le curage
 - Le **nombre de ganglions métastatiques** en précisant leur **taille** et la présence ou non d'un **dépassement capsulaire**

Si une prostatectomie a été réalisée dans le même temps, la prise en charge de la prostate se fera selon la technique de Stanford,

Recommendations for the reporting of resected prostate carcinomas. Association of Directors of Anatomical and Surgical Pathology. Hum Pathol. 1996 Apr;27(4):321-3.

Molinie V, Vieillefond A, Cochand-Priollet B, et al. Recommendations for reforming prostatic specimens. Ann Pathol. 1999 Dec ;19(6) :549-56.

- ❖ Technique spécifique d'analyse du ou (des) ganglion(s) sentinelle(s) dans les cancers de prostate
- 2. **A l'arrivée au laboratoire**, le (ou les) ganglion(s) sentinelle(s) est mis à **fixer** dans du formol à 10% sans manipulation.
- 3. **Le lendemain**, le (ou les) ganglion(s) sentinelle(s) est **mesuré puis inclus en totalité** en réalisant des **tranches de 3 mm** d'épaisseur **perpendiculairement au grand axe** du ganglion.
- 4. Après inclusion en paraffine, il sera **réalisé sur le (ou les) bloc(s)** contenant le (ou les) ganglion(s) sentinelle(s) :
 - o **Dix coupes** à 4µ (1 à 10) séparées de 300µ chacune
 - o **Trois colorations par Hémalum Phloxine Safran** (niveaux 1, 5, 10)

- o **Un immunomarquage par l'anticorps anti-KL1** sur les niveaux intermédiaires (3 et 7 par exemple) **s'il n'est pas mis en évidence de métastases** sur les coupes colorées par HPS
5. Dans le compte rendu d'examen anatomo-pathologique sont mentionnés :
- o Le **nombre des ganglions sentinelles** individualisés
 - o Pour chacun des ganglions sentinelles :
 - **Taille**
 - **Indemne** de métastase
 - **Métastatique** (taille de la métastase > 2mm)
 - **Micro-métastatique** (0,2mm ≤ taille de la métastase ≤ 2mm)
 - « **Sub micro-métastatique** » (taille de la métastase < 0,2mm)

CALENDRIER DE L'ETUDE

Actions	-1-X (Visite de pré- inclusion)	J0 - 2 heures	J0	J1	J15	Sortie d'étude (environ J 30)
Consentement remis au patient par l'urologue	X					
Remise du consentement signé au médecin nucléaire, prise de rendez-vous pour l'injection et la scintigraphie. Fax d'inclusion	X					
Antécédents, Renseignements anamnopathologiques, PSA, Gleason	X					
Flagyl® 1 cp		X				
Oflozet® 1 cp		X				
lavage de Normachol®		X				
Paracétamol 1 g		X				
Injection et scintigraphie			X			
Détection du GS				X		
Communication des résultats anatomo-pathologiques (GS, curage ± prostate)						X
Traitements	X					
Evénements indésirables			X	X	X	X

Version n°2 08/01/08

17

4.3. Description des mesures prises pour réduire et éviter les biais incluant notamment :

Non applicable

4.4. Description précise du déroulement de la recherche :

- Le produit utilisé pendant la recherche est le Nanocis®-Tc99m : ce n'est pas un produit expérimental puisqu'il a l'AMM générale pour les lymphoscintigraphies.

Les injections du Nanocis®-Tc99m se dérouleront dans les services de médecine nucléaire et l'injection sera réalisée par le médecin nucléaire sous repérage échographique. Il s'agit de 2 injections de 0.3 ml et 100 MBq chacune, avec aiguille de 22 gauges.

Deux heures avant l'injection en médecine nucléaire le patient aura eu une couverture antibiotique : Flagyl® 1 cp, Oflozet® 1 cp ; la réalisation d'un lavement de Normachol®. Un traitement antalgique avec du paracétamol 1 gramme sera également donné au patient.

La Lymphoscintigraphie (clichés statiques en face antérieure et face postérieure + tomoscintigraphie avec scanner) sera réalisée deux heures ou plus après l'injection.

Le lendemain les patients seront pris en charge au bloc opératoire d'urologie par le médecin urologue. Il réalisera d'une part la détection per opératoire du ganglion sentinelle, dans le cadre du protocole, à l'aide d'une sonde dédiée puis la prise en charge standard de la pathologie de la prostate du patient en fonction de la situation clinique (curage avec ou sans prostatectomie).

Les patients seront revus par le médecin urologue 15 jours après la coelioscopie. Les événements indésirables seront recherchés.

La participation à l'étude du patient prendra fin à l'émission du compte rendu d'anatomopathologie des ganglions.

4.5. Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie et de la durée de toutes les périodes de l'essai, y compris le suivi, le cas échéant:

Voir chapitre 4.4

Version n°2 08/01/08

18

4.6. Description des règles d'arrêt définitif ou temporaire :

4.6.1. Critères d'arrêt définitif ou temporaire de la participation d'une personne à la recherche :

4.7. Dispositions mises en oeuvre en vue du maintien de l'insu et procédures de levée de l'insu, le cas échéant.

Non applicable

4.8. Identification de toutes les données à recueillir directement dans les cahiers d'observation, qui seront considérées comme des données source.

Toutes les données à recueillir dans le cahier d'observation feront l'objet d'un document source. Aucune donnée sera écrite directement dans le CRF.

5. SÉLECTION ET EXCLUSION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE :

5.1. Critères d'inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche.

Critères d'inclusion : ceux du curage ganglionnaire

- Age > 18 ans
- Diagnostic de cancer infiltrant de la prostate (T1 ou T2 ou T3)
- PSA \geq 4,
- Gleason \geq 6
- Absence de traitement préalable à la chirurgie
- Indication de curage ganglionnaire par voie coelioscopique
- Indice de Karnofsky ou ECOG \geq 2 (annexe 3),
- Information du patient et signature du consentement éclairé

5.2. Critères de non-inclusion des personnes qui se prêtent à la recherche.

- Hormono-thérapie néoadjuvante
- Interventions pelviennes préalables

- Patient dément ou ayant un état mental altéré
- Toute contre indication aux coelioscopies

Procédure d'arrêt prématuré de la recherche ou d'exclusion de la recherche pour une personne et procédure de suivi de la personne:

5.2.1. Critères et modalités d'arrêt prématuré de la recherche ou d'exclusion d'une personne de la recherche :

Si un patient arrête de façon définitive sa participation à l'étude, les raisons de cet arrêt seront reportés dans le cahier d'observation

Ces raisons peuvent être :

- Intervention coelioscopique convertie en laparotomie
- Décision de l'investigateur ou du promoteur
- Retrait du consentement ou refus de traitement par le patient

Survenu d'un événement indésirable grave pendant l'injection du colloïde ou lors de la coelioscopie rendant impossible la détection du ganglion sentinelle

Prise en compte des perdus de vue

La participation physique du patient à l'étude étant répartie sur deux jours (injection du colloïde et détection peropératoire) la probabilité d'avoir des perdus de vue dans cette étude est extrêmement faible.

Règles de prise en compte des sorties prématurées de l'essai

En cas de non réalisation de la technique du Ganglion sentinelle, quelle qu'en soit la raison, le patient reste dans l'étude pour l'analyse en intention de traiter,

Cependant, en cas de retrait du consentement aucune donnée sera relevée et le patient ne rentrera pas dans l'analyse.

5.2.2. Critères d'arrêt définitif ou temporaire d'une partie ou de la totalité de la recherche.

La recherche pourra être interrompue sur décision de l'investigateur coordonnateur, ou du promoteur ou de l'autorité compétente.

Cette interruption définitive ou temporaire pourra avoir lieu notamment en cas de risques sanitaire pour les patients.

5.2.3. Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant :

Les patients qui n'auront pas terminé l'étude seront remplacés de manière à obtenir 20 patients exploitables

5.2.4 Modalités de suivi de ces personnes

Ces modalités sont à définir avec le concours d'un expert en biostatistique.

6. TRAITEMENT ADMINISTRÉ AUX PERSONNES QUI SE PRÉSENT À LA RECHERCHE :

- ❖ Flagyl® 1 cp et Oflocet® 1 cp.
- ❖ Réaliser un lavement de Normacol®
- ❖ (procédure habituelle mise en œuvre avant toute injection trans-rectale de la prostate)
- ❖ Paracétamol : 1 gramme

6.1. Description du ou des traitements nécessaires à la réalisation de la recherche et modalités d'administration.

6.1.1. Produit(s) expérimental(aux)

Non applicable

6.1.2. Autres produits du protocole

6.1.2.1. Identification des traitements :

Circuit des médicaments, dispositifs

Description des produits

Tableau n°1 : Description des produits

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Nanocis●
Nom de marque, de code ou générique	Sulfure de Rhénium marqué au Technétium ^{99m} Tc
Forme galénique	Poudre pour injection matériel pour reconstitution d'une solution injectable de sulfure de rhénium colloïdal de technétium (99mTc)
Dosage	
Conditions de conservation	
Nom du laboratoire	Schering Cis Bio

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Flagyl●
Nom de marque, de code ou générique	Métronidazole
Forme galénique	Comprimé pédiculé
Dosage	500 mg
Conditions de conservation	
Nom du laboratoire	Sanofi Aventis France

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Oflocet●
Nom de marque, de code ou générique	Ofloxacin
Forme galénique	Comprimé pédiculé
Dosage	200 mg
Conditions de conservation	
Nom du laboratoire	Sanofi Aventis France

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Normacol●
Nom de marque, de code ou générique	Dihydrogénophosphate et hydrogénophosphate de sodium
Forme galénique	Solution rectale unidos
Dosage	130 ml
Conditions de conservation	
Nom du laboratoire	Norgine Pharma

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Efferalgan●
Nom de marque, de code ou générique	Paracétamol
Forme galénique	Comprimé effervescent
Dosage	1000 mg
Conditions de conservation	
Nom du laboratoire	Bristol-Myers Squibb

La traçabilité sera assurée en relevant le numéro de lot du produit, ici : le Nanocis pour chaque patient.

Circuit de la sonde de détection

La sonde utilisée dans ce protocole est : Appareil de détection peropératoire Gamma Sup GS 5003 (CLERAD*)

La sonde sera détenue par la pharmacie du CRG qui la mettra à disposition soit à la pharmacie clinique-arsenal pour le CHU soit à la pharmacie de la clinique urologique selon un planning pré-établi en fonction des inclusions et des interventions programmées. La stérilisation et l'entretien de la sonde se dérouleront selon les recommandations du fabricant en suivant le circuit habituel du Centre René Gauducheau.

6.1.2.2. Adaptation de dose

Non applicable

6.2. Médicaments et traitements autorisés et interdits dans le cadre du protocole, y compris les médicaments de secours.

6.2.1. Traitements autorisés

Pas de restriction particulière.

6.2.2. Traitements non autorisés

Pas de restriction particulière.

6.2.3. Traitement d'urgence

Mis à part les situations de prostatite aucun traitement d'urgence ne devrait être nécessaire.

En cas de prostatite un traitement antibiotique adapté à l'antibiogramme sera administré.

6.3. Méthodes de suivi de l'observance au traitement.

non applicable

6.4. Conditions de stockage des produits expérimentaux.

Non applicable

7. EVALUATION DE L'EFFICACITÉ :

- Taux de détection : ratio du nombre de patients avec GS recherché et détecté sur le nombre total de GS recherchés
- Taux de Faux Négatifs : ratio du nombre de patients avec GS détecté et non envahi et ganglions du curage envahis sur le nombre total de patients avec envahissement ganglionnaire métastatique (pN+)

7.1.1. Critères de jugement secondaires

- Nombre total de GS par patient / Nombre total de ganglions prélevés dans les curages ganglionnaires
- Lymphoscintigraphie : localisation des GS
- Résultats anatomopathologiques :
 1. sur le GS : métastases, effraction capsulaire, micro-métastases, cellules isolées
 2. sur le curage : nbre de ganglions envahis

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1. Définitions

8.1.1. Evénements indésirables

Un événement indésirable est défini comme toute manifestation nocive chez un patient ou un participant à un essai clinique, et qui n'est pas nécessairement liée à l'essai ou au produit sur lequel porte l'essai.

Tous les événements indésirables rencontrés au cours de l'étude, qui sont constatés par le médecin ou rapportés par le patient, seront consignés dans le cahier d'observation dans la section prévue à cet effet.

L'intensité des événements indésirables sera cotée selon les critères choisis lors de la rédaction du protocole (*faire figurer en annexe les critères d'évaluation choisis*). Pour tout événement non noté dans la classification choisie, la cotation sera la suivante :

- 1 = bénin
- 2 = modéré
- 3 = sévère
- 4 = mettant en jeu le pronostic vital

8.1.2. Effets indésirables

On considère qu'il y a suspicion d'effet indésirable pour tout événement indésirable pour lequel un lien de causalité, quelque soit son importance (douteux, plausible, possible, certains) peut être envisagé avec l'essai.

Un effet indésirable attendu à type d'infection prostatique peut être possible en post-injection immédiat, malgré la couverture antibiotique mise en place. Il entraînerait un report de l'intervention d'un mois pour un traitement efficace de cette infection.

8.1.1. Evénements ou effets indésirables graves

Un EI est considéré comme un EIG dès lors qu'il :

- * entraîne le décès,
- * met en jeu le pronostic vital,
- * entraîne une incapacité ou une invalidité temporaire ou définitive,
- * nécessite ou prolonge une hospitalisation du patient,
- * entraîne une anomalie congénitale ou néonatale,
- * est médicalement important (ce qui signifie : nécessite une prise en charge pour éviter l'aggravation vers un des stades ci-dessus).

8.1.1 Effets ou événements indésirables graves attendus

Un événement indésirable grave attendu (EIG A) est un événement déjà mentionné dans la version la plus récente des informations relatives aux produits utilisés dans l'essai.

Dans le cadre du présent protocole, aucun événement indésirable grave lié à la pathologie n'est attendu. Concernant l'acte coelioscopique, le risque de conversion (abandon de la coelioscopie pour la chirurgie conventionnelle) est peu fréquent.

Le risque de plaie digestive, vasculaire ou neurologique, bien qu'exceptionnel, pourrait nécessiter une ré-intervention voir des séquelles ultérieures.

8.1.2 Effets indésirables graves inattendus

Un effet indésirable grave inattendu (EIG I) est un effet dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relative aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisées au cours de l'essai.

9. EVALUATION DE LA SÉCURITÉ :

Le patient sera revu 15 jours après la coelioscopie afin de rechercher tout événement indésirable.

9.1. Procédures mises en place en vue de l'enregistrement et de la notification des événements indésirables.

9.1.1. Notification des EIG

Tout EI qui répond à la définition d'EIG nécessite le remplissage d'un feuillet de déclaration d'EIG **qu'il soit attendu ou non attendu**. L'investigateur doit vérifier que les informations renseignées sur ce feuillet sont précises et claires (ne pas mettre d'abréviation...).

L'EIG doit être rapporté immédiatement (dans les 24 heures qui suivent sa mise en évidence par l'investigateur) au promoteur par fax (Cellule de Promotion de la Recherche Clinique, CHU de Nantes Fax 02 53 48 28 36).

9.1.2. Déclaration aux autorités compétentes

Après réception de la notification d'un EIG, le promoteur évalue le caractère attendu ou inattendu de l'EIG. Il s'engage à transmettre aux autorités (DGS, CPP) les suspicions d'EIG I dans un délai de 7 jours (avec un délai de 7 jours pour transmettre tout complément).

Lorsqu'un fait nouveau intéressant la recherche ou le produit faisant l'objet de la recherche est susceptible de modifier l'évaluation du rapport bénéfice/risque et d'avoir un impact sur la sécurité des sujets participant à l'essai, une notification au promoteur doit être effectuée par l'investigateur.

Ces faits nouveaux seront déclarés par le promoteur aux autorités compétentes (DGS, CPP) dans les 7 jours calendaires suivant la réception par le promoteur.

Le promoteur enverra chaque semestre au Comité de Protection des Personnes et à la DGS un tableau récapitulatif des EIG I.

Le protocole, la note d'information au patient ainsi que le consentement pourront être amendés si de nouvelles informations concernant la sécurité sont mises à jour.

9.1.3. Comité de surveillance indépendant

Etant donné le faible risque de cette étude pour les patients, il n'est pas prévu d'établir un comité de surveillance indépendant. Si cela s'avérait nécessaire, nous en réunirions un en cours d'étude.

9.2. Modalités et durée du suivi des personnes suite à la survenue d'événements indésirables.

Le patient sera suivi jusqu'à la résolution de tout événement indésirable.

10. STATISTIQUES :

S'agissant d'une étude de faisabilité et pilote, l'analyse statistique sera uniquement **descriptive** avec étude des moyennes et des écart-types ou des médianes avec leur intervalle de validité pour les variables continues, et des tables de fréquences pour les variables catégorielles.

10.1.1. Responsables des analyses statistiques

Dr Loïc Campion, Centre René Gauducheau

10.2. Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche, et nombre prévu de personnes dans chaque lieu de recherche avec sa justification statistique.

S'agissant d'une étude de faisabilité et pilote, il a été décidé de réaliser l'étude sur 20 patients exploitables.

11. DROIT D'ACCÈS AUX DONNÉES ET DOCUMENTS SOURCE

Les données médicales de chaque patient ne seront transmises qu'au promoteur ou toute personne dûment habilitée par celui-ci, et, le cas échéant aux autorités sanitaires habilitées, dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le promoteur et les autorités de tutelle pourront demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de l'essai clinique, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

12. CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ

12.1. Monitoring de l'essai

Le Monitoring sera assuré par la Cellule de promotion à la Recherche Clinique. Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) se rendra régulièrement sur chaque site afin de procéder au contrôle qualité des données rapportées dans les cahiers d'observations. L'ARC s'assure que les cahiers contiennent toutes les informations demandées et vérifie la conformité du cahier d'observation par rapport au protocole et à la réglementation en vigueur.

Le cahier d'observation de chaque patient doit être en adéquation avec les documents sources (= dossier patient). L'accès de l'ARC à ces documents doit être facilité. L'ARC est tenu à la confidentialité quant aux informations auxquelles il accède.

La fréquence des visites dépendra du nombre de patients inclus, du rythme d'inclusions et des difficultés constatées lors de la réalisation de l'étude et sera définie par le promoteur de l'étude.

Les visites de monitoring sur site seront organisées après rendez-vous avec l'investigateur. Les ARC devront pouvoir consulter :

- les cahiers de recueil de données des patients inclus,
- les dossiers médicaux et infirmiers des patients,

- le classeur investigateur,

Le monitoring de base vérifiera les 5 points suivants :

- la présence des consentements éclairés signés,
- le respect des critères d'inclusion,
- le critère principal de jugement,
- la surveillance et la déclaration des EIG,
- le signalement de faits nouveaux,

Le protocole a été classé selon le niveau risque estimé pour le patient se prêtant à la recherche. Il sera suivi de la manière suivante

Classe III : Risque élevé (100 % des dossiers à monitorer à 100%)

12.2. Inspection / Audit

Dans le cadre de la présente étude, une inspection ou un audit pourra avoir lieu.

Une inspection est un contrôle officiel assuré par les autorités de Tutelles dans le but d'évaluer la recevabilité des données cliniques, de vérifier le respect de la législation et l'absence de fraude.

Les inspecteurs vérifient les documents, les moyens logistiques, les enregistrements et toute autre ressource que les autorités considèrent comme associés à l'essai clinique et qui peuvent se trouver sur les lieux même de l'essai, chez le promoteur et/ou dans les locaux de l'organisme prestataire de service (CRO) ou dans d'autres établissements jugés pertinents.

Un audit est un contrôle qualité de l'essai ; il peut être conduit par des représentants du promoteur ou une société dûment mandatée par le promoteur.

13. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

13.1. Consentement éclairé écrit

L'investigateur s'engage à informer le patient de façon claire et juste du protocole et à lui demander un consentement éclairé et écrit (notice d'information et formulaire de recueil de consentement en annexe). Il remettra au patient un exemplaire de la notice d'information et un formulaire de recueil de consentement. Le patient ne pourra être inclus dans l'étude qu'après avoir pris connaissance de la notice d'information ainsi que signé et daté le formulaire de recueil de consentement. L'investigateur doit également signer et dater le formulaire de recueil de consentement. Ces deux documents seront délivrés sur papier en 2 exemplaires afin

que le patient et l'investigateur puissent chacun en garder un exemplaire. L'original de l'investigateur sera classé dans le classeur investigateur.

Décrire en détail les modalités de recueil de consentement en cas de personnes protégées

13.2.Comité de Protection des Personnes

Le promoteur s'engage à soumettre le projet d'étude à l'avis préalable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP). Les informations communiquées portent d'une part sur les modalités et la nature de la recherche et d'autre part, sur les garanties prévues pour les patients participant à cet essai.

13.3.Amendements au protocole

Les demandes de modifications substantielles seront adressées par le promoteur pour autorisation auprès de la DGS et /ou pour avis au comité de protection des personnes concerné.

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée. Les formulaires d'information et de recueil consentement du patient devront faire l'objet de modification si nécessaire.

13.4.Déclaration aux autorités compétentes

Le présent protocole fera l'objet d'une demande d'autorisation auprès de la DGS.

13.5.Codage de l'identité des patients

En signant ce protocole l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patients ou patientes qui ont participé à l'étude. La première lettre du nom, la première lettre du prénom et la date de naissance seront les seules informations qui figureront sur le cahier d'observation (CRF) et qui permettront de rattacher à posteriori le CRF au patient.

Le promoteur est également tenu de rendre anonyme tous les documents qu'il pourrait avoir en sa possession (compte-rendus d'examen d'imagerie, de biologie, ...) qui seraient joints au CRF.

13.6.Données informatisées

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 ainsi que la méthodologie de référence pour le traitement des données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales (MR 001).

13.7.Fichier des personnes se prêtant aux recherches biomédicales

Non applicable

14.TRAITEMENT DES DONNÉES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNÉES RELATIVES À LA RECHERCHE.

14.1.Recueil des données

La collecte des données se fera sur des cahiers d'observation papier.

Un cahier d'observation (CRF) sera créé par patient. Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans le CRF. Il reprendra les différentes étapes de la prise en charge du patient dans le protocole. Il doit comprendre les données nécessaires pour confirmer le respect du protocole, détecter les écarts majeurs au protocole et toutes les données nécessaires aux analyses définies en 10.

Dans le cadre de cette étude les CRFs seront complétés par le médecin nucléaire .

Les médecins urologues et les anatomo-pathologistes devront alors transmettre au médecin nucléaire les informations nécessaires au remplissage du CRF.

Des règles de remplissage seront définies.

Les données devront être copiées de façon nette et lisible.

Les données manquantes seront notifiées.

Les données erronées seront clairement barrées et les nouvelles données copiées à côté avec la date et les initiales du correcteur.

L'anonymat des sujets sera assuré par la mention de la première lettre du nom et la première lettre du prénom sur tous les documents. La règle de codage des patients sera définie. Toutes les données nominatives seront effacées.

Les cahiers seront datés et signés lorsque le patient sera sorti d'essai afin d'en valider les données.

14.2.Traitement des données

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données clinique et la création de masques de saisie à l'image du cahier d'observation en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

14.3. Archivage des données

Tous les cahiers et documents de l'étude devront être conservés dans une armoire fermée à clé, pendant 15 ans.

Ces informations doivent être conservés par le promoteur et l'investigateur.

15. FINANCEMENT ET ASSURANCE, SI CES POINTS NE FONT PAS L'OBJET D'UN DOCUMENT DISTINCT (PAR EXEMPLE, CONTRAT OU CONVENTION).

Conformément à l'article L.1121-10 du chapitre Ier du titre II du livre Ier de la première partie du CSP, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête et celle de ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Le promoteur, CHU de Nantes (ou CRG, le cas échéant), déclare avoir souscrit une police d'assurance garantissant, selon les clauses prévues au contrat et dans la limite des sommes fixées, les conséquences pécuniaires de sa responsabilité civile telle qu'elle résulte de l'application de l'article L. 1121-10 du code de la Santé Publique. La souscription d'une telle police par le promoteur n'a pas d'effet de le priver de ses droits de recours contre les personnes précitées en cas de fautes de celles-ci.

16. RÈGLES RELATIVES À LA PUBLICATION.

Le rapport final sera déposé auprès des autorités de tutelles.

Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, promoteur de l'étude qui sera nécessairement cité. En dehors des investigateurs coordonnateurs, les auteurs seront déterminés au prorata du nombre de patients inclus.

17. LISTE DES ANNEXES, LE CAS ÉCHÉANT.

! Les annexes doivent être paginées individuellement !

- Résumé de l'étude
- Notice d'information patient
- Formulaire de recueil de consentement des patients.

- Listing investigateurs (identité, fonction, spécialité, lieu d'exercice = établissement & service, n° ADELI des investigateurs, coordonnées complètes)
- Cahier d'observation / bordereau de recueil de données / questionnaire

Annexe 2 : Préparation – Contrôle du Nanocis® - ^{99m}Tc

	MODE OPERATOIRE PREPARATION – CONTROLE DU NANOCIS®	MO-MGDM-013 Version : 1 Page : 1/3
---	---	--

1- **OBJECTIF :**

Ce mode opératoire a pour objet de décrire les opérations nécessaires à la préparation, au contrôle et à la préparation d'une seringue de NANOCIS® (sulfure de rhénium(Re_2S_7)) en se référant aux « Bonnes Pratiques de Préparation à l'Hôpital ».

2- **PRESENTATION DU KIT :**

Désignation : NANOCIS®

Fournisseur : SCHERING-CIS Bio International

Conditions de stockage : entre 2 et 8°C, à l'abri de la lumière

Composition : 5 flacons A et 5 flacons B multidoses de 15 ml en verre, sous atmosphère d'azote et contenant chacun un mélange stérile et apyrogène de :

FLACON A :

Sulfure de rhénium (Re_2S_7) (0.15mg de rhénium élément)	0.24 mg
Gélatine	9.6 mg
Acide ascorbique	7 mg
Eau PPI	qsp 1 ml
Acide chlorhydrique concentré	37.4 μ l
Azote	q.s.p. pour 1 flacon

FLACON B :

Pyrophosphate de sodium décahydraté	3 mg
Chlorure d'étain dihydraté	0.5 mg
Azote	qsp 1 flacon

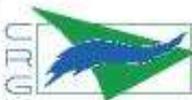
3- **PREPARATION D'UN FLACON MULTIDOSE DE NANOCIS®:**

- Sortir du réfrigérateur un flacon A et un flacon B
- Introduire 2 ml d'eau PPI dans le flacon B et agiter jusqu'à dissolution du lyophilisat. Ne pas utiliser d'aiguille de mise à l'air.
- Reprendre 0.5 ml de la solution du flacon B et les introduire dans le flacon A en ayant purgé la seringue auparavant.
- Agiter par retournement.
- Placer le flacon A dans une protection plombée.

REDIGE PAR	M. BAUMGARTNER	Radiopharmacien
VERIFIE PAR	Mme MALVAUX	Responsable qualité
VALIDE PAR	Mme BOYMOND	Cadre de santé de médecine nucléaire
	Dr ROUSSEAU	Responsable du service de médecine nucléaire
	Mme ROCHARD	Pharmacien gérant

20/01/2005

Avant d'utiliser ce document, assurez-vous qu'il correspond bien à la dernière version disponible.

	MODE OPERATOIRE PREPARATION – CONTROLE DU NANOCIS®	MO-MGDM-013 Version : 1 Page : 3/3
---	---	--

LA PRC DOIT ETRE SUPERIEURE A 90%

- Si la PRC est inférieure à 90%, refaire le contrôle.
- Si le deuxième contrôle est toujours inférieur à 90%, refaire la préparation si possible et avertir le médecin et le radiopharmacien.

5-2 Contrôles organoleptiques :

La solution du NANOCIS® doit être **limpide et marron** après reconstitution.

5-3 Contrôle du pH

Le **pH** de la solution doit être compris entre **5 et 7**.

6- PREPARATION DE LA SERINGUE :

Avant toute préparation d'une seringue, s'assurer que l'injection pourra se faire rapidement.

L'activité nécessaire à l'examen du patient est directement prélevée du flacon de NANOCIS® dans une seringue de 1 ml. Agiter le flacon avant de prélever la dose afin d'homogénéiser la suspension.

Pour les ganglions sentinelles, préparer 0.1 ml avec une bulle d'air au dessus, afin que le médecin puisse injecter la totalité de la solution.

Il doit y avoir entre 33 et 40 MBq d'activité par seringue pour un patient opéré le lendemain et entre 16 à 20 MBq par seringue pour un patient opéré le jour même.

Pour une lymphographie, prévoir entre 110 à 130 MBq par seringue dans un volume compris entre 0.2 à 0.3 ml.

L'ajustement de la dose, après calcul volumique de l'activité nécessaire, se fait en reprenant ou en remettant de la solution de NANOCIS® à partir du flacon mère.

Identifier la seringue ainsi préparée et la mettre dans une pochette à usage unique.

Noter l'activité mesurée avant l'injection sur le registre de traçabilité à côté de l'étiquette d'identification du patient.

Annexe 3 : Caractéristiques de la sonde Gammasup®

S
O
N
D
E

G
A
M
M
A

P
E
R
O
P
E
R
A
T
O
I
R
E



CLERAD

CLERMONT RAYONNEMENT DETECTION

Une entreprise française au service de la détection peropératoire des rayonnements



- *Utilisation simplifiée*
- *La plus haute sensibilité du marché*
- *Collimateur intégré*
- *sondes adaptables sur demande*

Gamma-Sup: une sonde efficace en particulier pour l'application Ganglion Sentinelle

Sondes peropératoires pour la détection du Ganglion Sentinelle

➤ Nos produits :

- **Sonde 12 mm : un outil au service de la sénologie.**
Elle détecte le 99mTc, utilisé pour le repérage du Ganglion Sentinelle dans le cancer du sein.
- **Sonde 10 mm : utilisée en coelioscopie** pour le repérage du Ganglion Sentinelle dans les cancers du col de l'utérus et de l'endomètre. Son faible diamètre lui permet d'être utilisée avec des trocarts de 12 mm.

autres applications

- **Sonde 14 mm : (haute énergie et haute sensibilité)** sonde polyvalente qui permet la détection des isotopes suivants : 99mTc, 111In, 131I (thyroïde) + le 18FDG (métastases) avec son collimateur additionnel de diamètre 21 mm.

➤ Nos services :

- Prêt de matériel afin de tester l'efficacité de nos produits
- Centre de formation pour les chirurgiens
- Possibilité de location, de leasing et de crédit bail
- Contrat de maintenance préventif et correctif et contrôle qualité interne
- Services après vente et logistique directement intégrés à la structure
- Bureau d'étude concepteur scientifique : adaptations d'appareillages sur demande

➤ Nos référents :

En France plus de 150 sites utilisent nos sondes (Amiens, Aix en provence, Auxerre, Besançon, Blois, Bordeaux, Bayonne, Caen, Carcassonne, Clermont-Ferrand, Hazebrouck, Lille, Lyon, Montpellier, Montivilliers, Nancy, Nantes, Nice, Paris, Pau, Poitiers, Reims, Rennes, Rodez, Rouen, St Etienne, Toulouse, Toulon, Tours, Valence ...).

TOUTE LA GAMME DE PRODUIT GAMMA-SUP EST CERTIFIEE ISO 13485

CLERAD - 4 rue Louis Rosier / la Pardieu 63 000 CLERMONT-FERRAND
☎ 04 73 74 62 40 - 📠 04 73 74 62 44 - Site : www.clerad.fr E-mail : clerad@clerad.fr

Gamma-SUP





CLERAD

CLERMONT RAYONNEMENT DETECTION



Intervention Prostate,
Clinique d'urologie Nat

La sonde coelioscopique Gamma SUP a été spécialement conçue pour toute intervention chirurgicale sous coelioscopie. Son faible diamètre (10mm) lui permet d'être utilisée avec des trocarts de 12 mm



Sa haute efficacité de détection en fait un atout dans le prélèvement du ganglion sentinelle Elle possède les performances suivantes :

Distance source-détecteur	Résolution (80-180 keV)	Sensibilité (80-180 keV)
1 cm	1.4 cm	7.99cps/kBq
3 cm	3.4 cm	1.25cps/kBq
5 cm	6.8 cm	0.47cps/kBq

Cette sonde Coelioscopique a été utilisée avec succès pour des opérations chirurgicales pour la localisation Du Ganglion Sentinelle dans les cancers du col, de l'endomètre et de la prostate. Cette sonde a pleinement satisfait les utilisateurs. Voici quelques sites référents équipés de nos appareils :

- **CHRU de Tours** : Pr Henri MARRET, Dr ACKER (col de l'utérus et endomètre)
- **Centre René Gauducheau (St Herblain)** : Dr Rousseau (Médecine nucléaire) Dr Rousseau (Urologue à la clinique d'urologie de Nantes) (prostate)
- **CHU de Toulouse** : Dr Leguevaque (gynéco) (col de l'utérus et endomètre)
- **Institut Claudius Régaud (Toulouse)** : Dr Courbon (Médecine Nucléaire), Dr Querleu (gynéco) (col utérin)
- **CHU de Nîmes** : Dr Ferrer (gynéco) (hystérectomie)
- **Clinique de la Sagesse (Rennes)** : Dr Vialard (gynéco)
- **CH d'Aix en provence** Dr OPINEL (gynéco)

NOM : PALLARDY

PRENOM : Amandine

Titre de Thèse : INTERET ET FAISABILITE DE LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE : EXPERIENCE LOCALE EN CŒLIOSCOPIE SUR 20 PREMIERS PATIENTS.

RESUME

Objectif : Evaluer la faisabilité de la technique isotopique du ganglion sentinelle dans le cancer de la prostate par cœlioscopie.

Matériels et méthodes : Les patients présentaient un cancer localisé sur le bilan d'extension conventionnel, à risque intermédiaire ou élevé de métastases ganglionnaires et candidats à un traitement local. 20 patients ont été inclus et ont reçu 2 injections intra-prostatiques de particules nanocolloïdales marquées au Technetium-99m. Le repérage des ganglions sentinelles a été réalisé en pré-opératoire par tomoscintigraphie couplée à un scanner, puis en per-opératoire par une radio-détection grâce à une sonde gamma, complétés par une lymphadénectomie pelvienne étendue.

Résultats : Le taux de détection tomoscintigraphique a été de 90% (18/20), celui de la détection per-opératoire de 95% (19/20). Le taux de faux négatifs a été rapporté à 14,3% (1/7). Plus de 61 % des ganglions sentinelles prélevés étaient situés en dehors de la fosse obturatrice. Un curage limité à la fosse obturatrice aurait ignoré plus de 70 % des métastases ganglionnaires. Aucune complication en lien avec la technique n'a été rapportée. L'irradiation liée à la procédure reçue par le personnel de médecine nucléaire et du bloc opératoire est apparue comme minime.

Conclusion : Cette série initiale est en faveur de la faisabilité de la technique du ganglion sentinelle isotopique dans le cancer de la prostate par voie cœlioscopique. Pour les patients à risque intermédiaire ou élevé de métastases ganglionnaires, les résultats obtenus confirment la nécessité d'une détection ganglionnaire au delà de la fosse obturatrice pour une meilleure stadification clinique.

MOTS-CLES

- Cancer de la prostate
- Ganglion sentinelle
- Lymphadénectomie pelvienne étendue
- Cœlioscopie
- Sonde gamma.