



HAL
open science

Ganglion sentinelle et cancer bronchique non à petites cellules : évaluation de la faisabilité et de la sûreté de la technique par fluorescence infrarouge et implications cliniques

Florent Stasiak

► **To cite this version:**

Florent Stasiak. Ganglion sentinelle et cancer bronchique non à petites cellules : évaluation de la faisabilité et de la sûreté de la technique par fluorescence infrarouge et implications cliniques. Médecine humaine et pathologie. 2022. hal-04042823

HAL Id: hal-04042823

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042823>

Submitted on 23 Mar 2023

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

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



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2022

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine de Spécialité

Par

Florent STASIAK

Le 08 avril 2022

Ganglion sentinelle et cancer bronchique non à petites cellules : évaluation de la faisabilité et de la sûreté de la technique par fluorescence infrarouge et implications cliniques.

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

Président du Jury

Monsieur le Professeur Stéphane RENAUD

Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL

Juge

Madame le Docteur Agathe SEGUIN-GIVELET

Juge

Madame le Docteur Joëlle SIAT

Juge

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2022

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine de Spécialité

Par

Florent STASIAK

Le 08 avril 2022

Ganglion sentinelle et cancer bronchique non à petites cellules : évaluation de la faisabilité et de la sûreté de la technique par fluorescence infrarouge et implications cliniques.

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

Président du Jury

Monsieur le Professeur Stéphane RENAUD

Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL

Juge

Madame le Docteur Agathe SEGUIN-GIVELET

Juge

Madame le Docteur Joëlle SIAT

Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Louise TYVAERT

Asseseurs :

- *Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER, Dr Thomas SCHWITZER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Interface avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Dr Jacques JONAS
- *ECOS* : Drs Eva FEIGERLOVA et Patrice GALLET
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Pr Pablo MAUREIRA, Drs Nicla SETTEMBRE et Fabienne LIGIER
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargés de mission

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PASS : Pr Mathias POUSSEL

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY –
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -
Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Jean-
François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE -
Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH -
Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ -
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET –
Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES -
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno
LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre
MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER –
Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL –
Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT –
Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ –
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET –

Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE -
Jean-Pierre KAHN - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER -
Jean-Pierre NICOLAS - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : Histologie, embryologie et cytogénétique

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : Anatomie et cytologie pathologiques

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : Biophysique et médecine nucléaire

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : Radiologie et imagerie médicale

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ -
Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM
TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER -
Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : Physiologie

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section : Biologie cellulaire

Professeure Véronique DECOT-MAILLET

4^e sous-section : Nutrition

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : Parasitologie et Mycologie

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : Maladies infectieuses ; maladies tropicales

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : Hématologie ; transfusion

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE

2^e sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : Immunologie

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : Génétique

Professeur Philippe JONVEAUX

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : Médecine intensive-réanimation

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : Médecine d'urgence

Professeur Tahar CHOUIHED

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : Neurologie

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : Neurochirurgie

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : Pédopsychiatrie ; addictologie

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : Médecine physique et de réadaptation

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : Rhumatologie

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : Dermato-vénéréologie

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : Cardiologie

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : Médecine générale

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : Pédiatrie

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : Chirurgie infantile

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-rhino-laryngologie

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2^e sous-section : Ophtalmologie

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3^e sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : Médecine générale

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Docteur Bruno GRIGNON

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –
Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2^e sous-section : Physiologie

Docteure Iulia-Cristina IOAN (stagiaire) - Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : Parasitologie et mycologie

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU (stagiaire)

2^e sous-section Médecine et Santé au Travail

Docteure Isabelle THAON

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : Hématologie ; transfusion

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

2^e sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : Immunologie

Docteure Alice AARNINK

4^e sous-section : Génétique

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Docteur Philippe GUERCI

3^e sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2^e sous-section : Neurochirurgie

Docteur Fabien RECH

3^e sous-section : Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Docteur Thomas SCHWITZER

4^e sous-section : Pédiopsychiatrie ; addictologie

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4^e sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Docteur Fabrice VANHUYSSE

4^e sous-section : Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire

Docteure Nicla SETTEMBRE

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Docteur Anthony LOPEZ

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^e sous-section : Pédiatrie

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU (stagiaire)

3^e sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Docteur Charline BERTHOLD (stagiaire)

4^e sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale

Docteure Eva FEIGERLOVA

5^e sous-section : Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-Rhino-Laryngologie

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN (stagiaire) - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –

Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE (stagiaire)

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (Médecine générale)

Docteur Cédric BERBE – Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Juan-Pablo MAUREIRA,

Professeur des universités et Praticien hospitalier de Chirurgie thoracique et cardiovasculaire, Chef de service de Chirurgie cardio-vasculaire et transplantation.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse et de juger ce travail.

C'est pour moi une grande fierté d'avoir pu travailler et apprendre à vos côtés durant une année. De par vos connaissances, votre technique chirurgicale et votre calme au bloc opératoire, vous resterez pour moi un modèle à suivre.

À notre Maître et Directeur de Thèse,

Monsieur le Professeur Stéphane RENAUD,

Professeur des universités et Praticien hospitalier de Chirurgie thoracique et cardiovasculaire.

Je vous remercie de m'avoir confié ce sujet et de m'avoir accompagné tout au long de l'élaboration de ce travail.

Vous m'avez fait découvrir la chirurgie thoracique et transmis votre passion pour cette belle spécialité. Votre rencontre a été l'une des plus déterminantes dans mon parcours professionnel.

C'est pour moi un honneur de vous avoir comme professeur et de pouvoir apprendre de vous tant sur le plan professionnel que personnel.

C'est avec sérénité que j'aborde la suite de ma carrière à vos côtés.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Frédéric MARCHAL,

Professeur des universités et Praticien hospitalier de Chirurgie oncologique.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et en apportant votre expertise dans le domaine de l'oncologie.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de mon profond respect.

À notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Agathe SEGUIN-GIVELET

Maitre de Conférence Hospitalo-Universitaire et Praticien hospitalier de Chirurgie thoracique et cardiovasculaire.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver dans cette thèse mon profond respect et l'expression de mon admiration pour votre parcours professionnel.

À notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Joëlle SIAT,

Praticien Hospitalier, chef de service de Chirurgie thoracique.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

L'humanité sans limite, l'altruisme et la dévotion pour les patients qui vous caractérisent tant font de vous un exemple à suivre pour tout le monde. Merci de me transmettre au quotidien vos connaissances et votre grande expérience chirurgicale.

Je vous suis reconnaissant pour toute la confiance que vous m'avez accordé tout au long de mon apprentissage.

À ma famille,

À mes parents, Viviane et Francis, merci de m'accompagner en ce jour si particulier, d'avoir toujours été présents et à mon écoute pendant toutes ces années. Merci de m'avoir soutenu pendant les périodes difficiles et d'avoir toujours cru en moi. Si j'en suis là aujourd'hui c'est grâce à vous. J'espère vous avoir rendu fiers. Je vous aime fort.

À ma grande sœur, Mylène, pour m'avoir supporté pendant toute notre enfance tu mérites d'énormes remerciements. Mes souvenirs avec toi resteront à jamais gravés dans ma mémoire. Merci d'avoir été et d'être encore ma confidente.

À ma grand-mère paternelle, Marie, tes histoires de jeunesse ne me laisseront jamais, et ta force de combat contre ton cancer et pour moi un exemple de courage.

À mon grand-père paternel, François, tu m'as toujours impressionné par ton ingéniosité et ta dextérité malgré tes 2 doigts manquants, perdus accidentellement au fond de la mine.

À ma grand-mère maternelle, Marie-Thérèse, merci de t'être toujours bien occupée de moi quand j'étais enfant, la construction de nos tours infernales en Lego était le rendez-vous immanquable des après-midis après l'école.

À mon grand-père maternel, Gilbert, merci pour ta disponibilité et toutes tes chansons en voiture qui rendaient les trajets plus agréables, j'espère t'avoir rendu la pareille.

À ma « 3^e grand-mère », Irène, merci pour tes rires et la bonne ambiance que tu mettais à chaque Noël.

À mon beau-frère, Arnauld, et père de **mes neveux Robin et Ethan.** Merci pour ta bonne humeur permanente et merci de combler ma sœur et vos enfants de bonheur. J'ai hâte de repartir en vacances avec vous.

À ma marraine, Anne-Laure, et mon petit cousin, Jules, malgré la distance, vos appels et sms me font toujours chaud au cœur.

À ma cousine, Audrey, à ma tante, Astride, à mon oncle Christian (alias tonton marteau), merci pour tous ces moments passés en famille, à quand un nouveau voyage en Martinique ?

À Nicolas, merci de rendre ma cousine heureuse, et merci de m'avoir accompagné sur le premier bloc de mon externat, m'avoir fait tenir un cœur battant dans la paume de ma main a certainement consolidé ma vocation pour la chirurgie cardiaque et thoracique.

À ma tante, Marianne, mon oncle, Gérard, mon parrain, Cédric, mon cousin, Manu (alias le cuistot), à très bientôt dans le restaurant familial au Cocon pour partager de délicieux plats.

À mes amis,

Fred (alias La Brouillasse), mon meilleur ami, mon double. Beaucoup trop de bons souvenirs avec toi durant toutes nos études de médecine, la liste est trop longue pour apparaître ici. Ta rencontre en 2^e année a été une des plus importantes de ma vie. Merci pour ta présence, ton écoute et tes précieux conseils. J'espère sincèrement que nos routes ne se sépareront jamais.

Pauline (alias Pops), ma meilleure amie, sache que je te considère comme une petite maman, tu auras toujours une place privilégiée dans mon cœur, et je serai toujours là pour toi. Ton premier degré me fera toujours autant rire.

Antoine (alias la Kratzouille), merci pour les soirées bien arrosées dans la « Bat-cave ».

Marina, Anaïs (alias Ananas) et **Erwan** (alias Petiot), bien plus que des collègues, vous faites partie de mes amis les plus chers. Merci pour toutes ces soirées au bar autour d'un piccolo.

Camille (alias Camcam), merci à tes 2 personnalités d'avoir rendu mon semestre en réa plus agréable.

Allan (alias le désinvolte), merci pour ces parties de Uno endiablées. Tes chemises à fleurs ont mis des couleurs dans ma vie.

Hélène, mon amie d'enfance de toujours, merci pour tous ces souvenirs qu'on a construit depuis la maternelle, tu pourras toujours compter sur moi.

Maxime (alias Balthazar), merci de partager ta passion pour le sport avec moi. Nos séances de tennis interminables et nos sorties VTT restent mémorables. Je t'envoie plein de Wizz.

Jérémy (alias The Turtle), merci d'avoir été mon binôme pendant le lycée et pour nos séances de guitare plus qu'improvisées.

Au service de chirurgie thoracique,

Au Dr Mathilde PRIETO, merci de m'avoir guidé pendant mes premiers pas d'interne, de m'avoir accueilli au sein de ta famille pendant mon premier Noël d'astreinte et de m'avoir fait découvrir la tradition des 13 desserts (mon estomac s'en souvient encore).

À Arthur, mon grand frère de la chirurgie thoracique, merci de m'avoir épaulé à mes débuts, et merci pour tous ces fous rires au cours de ces semestres.

Au Dr Joseph SEITLINGER, merci pour ton enseignement quotidien, ton humour, et merci de défendre avec moi les couleurs de notre Moselle.

À Christophe, n'ayant jamais pu être co-interne, c'est un immense plaisir de t'avoir comme chef au cours de ce semestre. J'apprends énormément à tes côtés et ta rigueur est un exemple pour moi. Merci pour tes conseils lors de la rédaction de ce travail.

À l'équipe infirmières, aides-soignantes, agents des services hospitaliers, cadres et secrétaires, Anne-Sophie, Anaïs, Justine, Marina, Claire, Roselyne, Gwenaëlle, Sandrine, Virginie, Stéphanie, Elise, Audrey, Steph, Isabelle, Sylvie, Amandine, Sandrine, les Séverine, et toutes celles que j'ai peut-être oublié de citer. Vous m'avez donné confiance tout au long de mon internat, vous m'avez fait grandir. Merci pour votre professionnalisme, votre humanité, votre bonne humeur et vos sourires. C'est toujours un immense plaisir de travailler avec vous. Je vous considère comme ma 2^e famille.

Aux IBODE de chirurgie thoracique, Carène, Gaëlle, Alain alias la pépète et Yvan, merci pour tous ces moments passés au bloc opératoire, vous êtes une équipe en or.

Aux services de chirurgie cardiaque, chirurgie vasculaire, réanimation chirurgicale,

Aux Dr ELFARRA, VANHUYSE, GRANDMOUGIN, LAURIA, merci pour vos enseignements sur la chirurgie cardiaque et sa rigueur.

Aux Pr MALIKOV et Dr SETTEMBRE, merci pour ce semestre en chirurgie vasculaire au cours duquel j'ai beaucoup appris à vos côtés.

Aux Pr LOSSER, Dr GUERCI, NOVY, LALOT, LONGERE, BIRCKENER, PERTEK, PERRIER, merci d'avoir accueilli volontiers un chirurgien au sein du service de réanimation pour un semestre et de m'avoir très rapidement intégré à l'équipe.

À l'ensemble du personnel médical et paramédical de ces services, je suis fier d'avoir pu travailler avec des personnes si impliquées dans leur travail et pour les autres.

À mes co-internes et chefs de toutes spécialités,

À Nicola, Yassine, Pan, Douglas, Elodie, Raphael, Juliette, Ouriel, Gabriele, Charles, Pierre, Hossam, Camille, Justine, Guillaume, Thomas, Allan, Dr LIU, Dr SBAFFI, Dr BELKORISSAT, Dr SALOMON, Dr SABA, merci d'avoir partagé une partie du chemin avec moi, d'avoir vécu ensemble de bons moments même dans les situations les plus dures.

À Maxime (alias Maxime Ober) et Alexandru (alias Lady Di), merci de m'avoir donné entière confiance, de m'avoir formé chirurgicalement autant que vous avez pu, et de m'avoir longtemps fait hésiter entre nos 2 spécialités. On se revoit vite pour les ragots et les cafés. Plus que des collègues, vous êtes des amis.

SERMENT

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

TABLE DES MATIERES

LISTE DES PROFESSEURS	1
REMERCIEMENTS	7
SERMENT D'HIPPOCRATE	19
LISTE DES ABREVIATIONS	21
I. PREAMBULE	22
A. LE CANCER BRONCHOPULMONAIRE	22
a. EPIDEMIOLOGIE	22
b. FACTEURS DE RISQUE	23
c. ANATOMOPATHOLOGIE	25
d. DIAGNOSTIC	26
e. STRATEGIE THERAPEUTIQUE	30
f. CHIRURGIE DU CANCER BRONCHOPULMONAIRE	32
1. BILAN D'OPERABILITE	32
2. REHABILITATION AMELIOREE APRES CHIRURGIE	35
3. PRINCIPES DE L'EXERERE CHIRURGICALE	36
B. LE DRAINAGE LYMPHATIQUE PULMONAIRE	37
C. LE CURAGE GANGLIONNAIRE	39
D. LE GANGLION SENTINELLE	42
a. PRINCIPE	42
b. CANCER DU SEIN ET MELANOME.....	43
c. CANCER PULMONAIRE	45
d. FLUORESCENCE INFRA-ROUGE	47
E. NAVIGATION ENDOBRONCHIQUE ELECTROMAGNETIQUE	48
II. RATIONNEL DE L'ETUDE	52
III. ARTICLE	54
ABSTRACT	56
INTRODUCTION	58
MATERIALS AND METHODS	60
RESULTS	63
DISCUSSION	65
CONCLUSION	69
REFERENCES	72
TABLES AND FIGURES	76
IV. CONCLUSION	83
V. BIBLIOGRAPHIE	85
RESUME DE LA THESE	97

LISTE DES ABREVIATIONS

CBNPC : Carcinome Bronchique Non à Petites Cellules
CBPC : Carcinome Bronchique à Petites Cellules
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par Emission de Positons
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
TTF1 : Thyroid Transcription Factor-1
NSE : Neuron Specific Enolase
IHC : Immuno-Histo-Chimie
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires
VEMS : Volume Expiré Maximal par Seconde
DLCO : Diffusing capacity of the Lung for Carbon Monoxide
VO2max : Volume d'Oxygène Maximum
ERS : European Respiratory Society
ESTS : European Society of Thoracic Surgeons
ThRCRI : Thoracic Revised Cardiac Risk Index
ACCP : American College of Chest Physicians
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AIT : Accident Ischémique Transitoire
mg/dL : milligrammes par décilitres
RAC : Réhabilitation Améliorée après Chirurgie
ERAS : Enhanced Recovery After Surgery (Society)
ASCO : American Society of Clinical Oncology
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
cm : centimètre
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
HES : Hématoxyline-Eosine-Safran

I. Préambule

A. Le cancer broncho-pulmonaire

a. Épidémiologie

Le cancer broncho-pulmonaire représente un problème majeur de santé publique en France et dans le monde (1). Il est, en terme de fréquence, le 2^e cancer chez l'homme après le cancer de la prostate et le 3^e cancer chez la femme après le cancer du sein et le cancer colo-rectal, avec plus de 46000 nouveaux cas par an en France. Loin devant les autres cancers, il reste la première cause de mortalité par cancer tous sexes confondus avec, selon les données de l'Institut National du Cancer, 33117 décès en 2018. L'incidence tend à rester stable au fil des années chez les hommes, en revanche elle augmente fortement chez les femmes du fait d'une augmentation du tabagisme dans ce groupe.

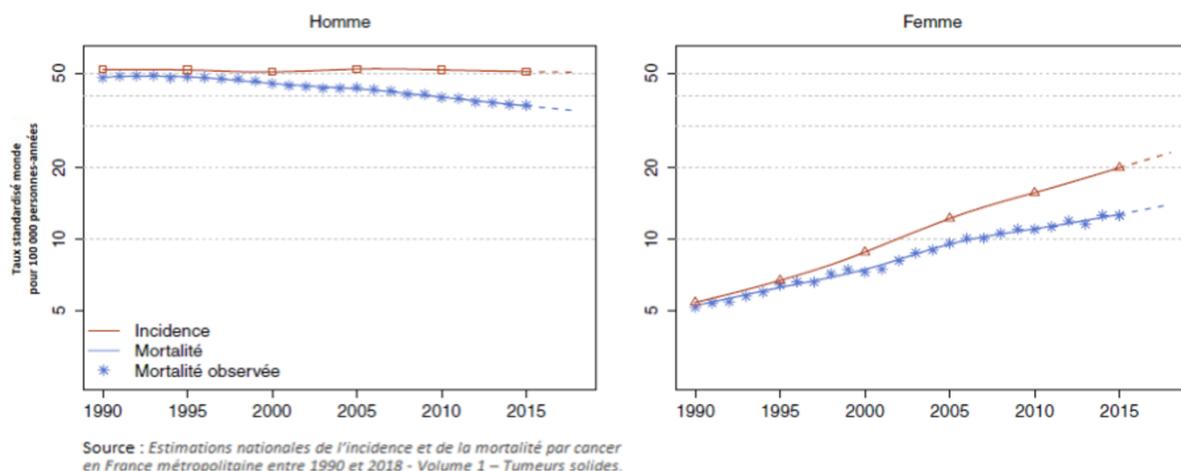


Figure 1. Incidence et mortalité du cancer du poumon en France.

Le pronostic est sombre puisque la survie à 5 ans tous stades confondus est de 17%.

Ceci est dû à l'évolution longtemps infra-clinique du cancer pulmonaire, résultant souvent en un diagnostic tardif, en stade avancé métastatique, essentiellement du fait du caractère très peu spécifique des symptômes. En effet, 40% des cancers pulmonaires sont diagnostiqués au stade métastatique, 35% avec une extension locorégionale, et 25% au stade localisé (2).

Il n'y a actuellement pas de recommandations pour le dépistage organisé du cancer broncho-pulmonaire en France malgré plusieurs essais randomisés contrôlés démontrant son efficacité dans une population à risque (3,4). En effet, l'équipe de de Koning a mis en évidence dans un essai randomisé une incidence du cancer du poumon plus élevée dans le groupe dépistage en comparaison au groupe contrôle, ainsi qu'une mortalité à 10 ans inférieure dans le groupe dépistage (2,50 décès pour 1000 patients-années versus 3,30 décès pour 1000 personnes-années respectivement).

b. Facteurs de risque

Le tabac est le premier facteur de risque de cancer pulmonaire puisqu'il est responsable de 85% d'entre eux (5).

Le nombre de paquets-années est un moyen d'évaluer cette consommation tabagique. Il se calcule en multipliant le nombre de paquets de cigarettes fumés par jour par le nombre d'années. Cependant, les facteurs de risque les plus importants en termes de carcinogénèse sont l'âge de début du tabagisme et la durée d'exposition. Après l'arrêt du tabac, le risque de développer un cancer pulmonaire diminue mais ne revient jamais au niveau de celui du non-fumeur (6).

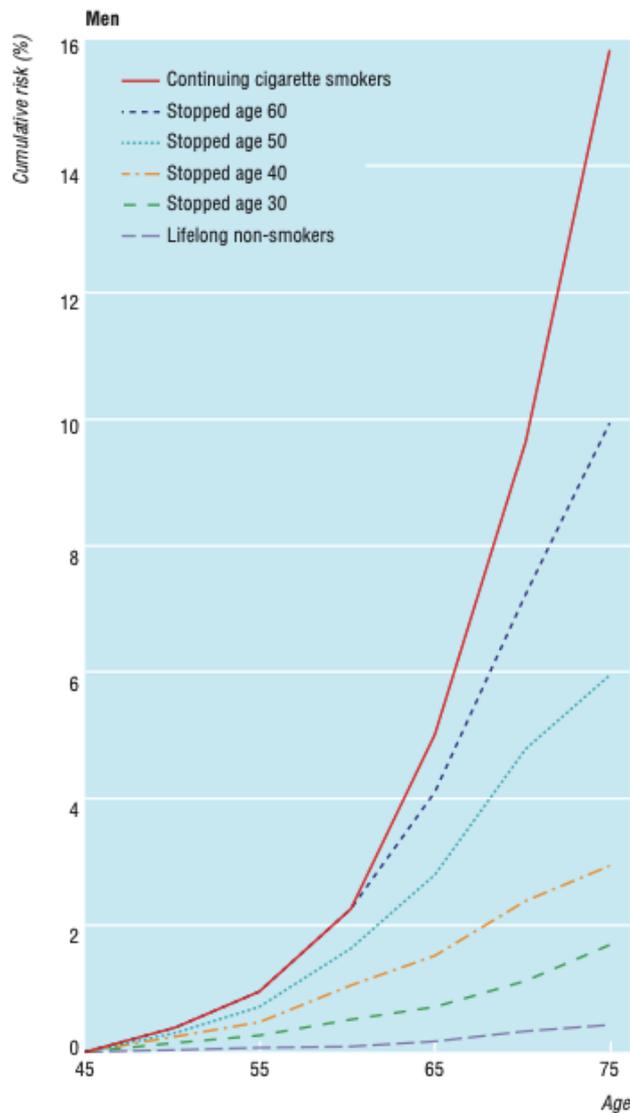


Figure 2. Effets de l'arrêt du tabagisme à différents âges sur le risque cumulatif de décès par cancer du poumon au Royaume-Uni en 1990. Peto et al., BMJ 2000.

Le tabagisme passif augmente le risque de cancer du poumon. L'exposition passive au tabac est responsable de plus de 25% des cancers broncho-pulmonaires chez les non-fumeurs (7).

Le courant de fumée qui s'échappe de la cigarette d'un fumeur vers une autre personne est appelé courant secondaire. Ce courant secondaire est constitué de particules plus fines qui pénètrent plus profondément dans le poumon.

D'autres facteurs environnementaux ou professionnels sont reconnus comme cancérigènes pour les poumons, avec notamment l'amiante, les gaz d'échappement des moteurs diesel, le

radon, les hydrocarbures polycycliques aromatiques, certains rayonnements ionisants, la silice et le cadmium.

Enfin, il existe des causes génétiques susceptibles de favoriser certains types de cancer du poumon, en particulier chez les femmes d'origine asiatique, avec une grande prédominance d'adénocarcinome dans ce type de population (8).

c. Anatomopathologie

La classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé reconnaît actuellement 2 grands types histologiques de carcinomes broncho-pulmonaires : les carcinomes bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC).

Les CBNPC représentent 80% des cancers broncho-pulmonaires avec 3 principaux sous types histologiques :

- les adénocarcinomes (45%) : tissu à type d'épithélium glandulaire se développant le plus souvent en périphérie du poumon aux dépens des cellules alvéolaires. Il existe plusieurs sous types avec notamment les adénocarcinomes acinaires, papillaires, lépidiques (mucineux, non mucineux, mixtes et indéterminés) et solides. Ils sont le plus souvent positifs au Thyroid Transcription Factor-1 (TTF1) en immunohistochimie.
- les carcinomes épidermoïdes (30 à 35%) : tissu à type d'épithélium malpighien se développant dans les grosses bronches dans la partie centrale du poumon. Le plus souvent positifs au p40 en immunohistochimie.

- les carcinomes indifférenciés à grandes cellules (5-10%) : sans différenciation malpighienne ou glandulaire nette.

Les CBPC représentent environ 15% à 20% de l'ensemble des cancers bronchiques. Il s'agit de tumeurs qui se développent à partir de cellules neuroendocrines, et sont souvent retrouvées au niveau hilair et médiastinal. Ils sont le plus souvent positifs au Neuron Specific Enolase (NSE) en immunohistochimie (IHC).

Il existe d'autres types de tumeurs malignes, plus rares comme les sarcomes, les tumeurs carcinoïdes et lymphomes par exemple.

d. Diagnostic

Environ ¾ des cancers pulmonaires sont diagnostiqués au stade métastatique ou localement avancé en raison du caractère peu spécifique des symptômes et de l'absence d'innervation nociceptive des bronches et du poumon.

Les signes cliniques peuvent être respiratoires (dyspnée, toux, hémoptysies, douleur thoracique, ...), en rapport avec l'extension locorégionale ou à distance (troubles neurologiques, douleurs osseuses, ...), généraux (perte de poids, altération de l'état général, ...), ou liés aux syndromes paranéoplasiques (ostéoarthropathie hypertrophante pneumique de Pierre-Marie, syndrome de Schwartz-Bartter, pseudomyasthénie de Lambert-Eaton, ...).

Les 2 principaux examens d'imagerie à réaliser en cas de suspicion de cancer pulmonaire sont la radiographie pulmonaire et la TDM thoracique qui permet de caractériser la lésion, de préparer son abord diagnostique et participe également au bilan d'extension.

Le diagnostic de certitude est anatomopathologique avec des prélèvements pouvant être obtenus à partir de la lésion primitive ou d'une lésion secondaire, par fibroscopie bronchique, écho-endoscopie, ponction transpariétale ou exérèse chirurgicale.

Une fois le diagnostic histologique obtenu, le choix de la stratégie thérapeutique reposera sur le bilan d'extension de la maladie qui comprend entre autre :

- Fibroscopie bronchique : mise en évidence d'anomalie endobronchique, biopsies ganglionnaires par ponction à l'aiguille sous guidage d'une sonde d'échographie située à l'extrémité de l'endoscope (écho-endoscopie bronchique).
- TDM thoracique avec coupes abdominales hautes : donne des précisions sur la lésion primitive, sa topographie, sa localisation hilare centrale ou périphérique, son caractère systématisé, rétractile ou non rétractile, ses rapports avec les structures avoisinantes de la paroi thoracique, de la plèvre et du médiastin. Donne également des précisions sur l'extension ganglionnaire et à distance, en particulier une atteinte hépatique et surrénalienne.
- Tomographie par émission de positons au ^{18}F fluoro-désoxy-glucose (^{18}F FDG-TEP) : permet de caractériser un nodule dont la nature est incertaine, de réaliser le staging médiastinal et le bilan d'extension à distance.
- Imagerie cérébrale : l'IRM cérébrale étant l'examen le plus performant par rapport à la TDM cérébrale dans ce cas.

Au terme de ce bilan, on peut établir la stadification TNM de la tumeur :

- le T (tumeur) représente l'extension loco-régionale de la tumeur,
- le N (node = ganglion) représente l'extension ganglionnaire de la tumeur,
- le M (métastase) représente l'extension à distance de la tumeur.

En pratique il existe trois grands stades pour le CBNPC basés sur les données T, N et M : le stade localisé (stade I et II), le stade localement avancé (stade III) et le stade disséminé (stade IV). (9)

T - Tumeur	Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans les sécrétions broncho-pulmonaires mais non visible aux examens radiologiques et endoscopiques.
	T0	Absence de tumeur identifiable.
	Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
	T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions, entourée par du poumon ou de la plèvre viscérale, sans évidence d'invasion plus proximale que les bronches lobaires à la bronchoscopie (c'est-à-dire pas dans les bronches souches).
	T1a(mi)	Adénocarcinome minimalement-invasif
	T1a	≤ 1cm
	T1b	> 1 cm et ≤ 2 cm
	T1c	> 2 cm et ≤ 3 cm
	T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de moins de 5 cm OU avec un quelconque des éléments suivants -envahissement d'une bronche souche quelle que soit sa distance par rapport à la carène mais sans envahissement de la carène, -envahissement de la plèvre viscérale, -existence d'une atélectasie ou pneumonie obstructive
	T2a	> 3 cm mais ≤ 4 cm
T2b	> 4 cm mais ≤ 5 cm	
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de moins de 7 cm , OU associée à un(des) nodule(s) tumoral(aux) distinct(s) dans le même lobe, OU envahissant directement : -la paroi thoracique (incluant les tumeurs du sommet), -le nerf phrénique, -la plèvre pariétale ou le péricarde pariétal.	
T4	Tumeur de plus de 7 cm OU associée à des nodules tumoraux séparés dans deux lobes différents du même poumon, OU envahissant directement : -le médiastin, -le cœur ou les gros vaisseaux, -la trachée, ou la carène -le diaphragme, -le nerf récurrent, -l'œsophage, -un(des) corps vertébral(aux).	
N - Adénopathies	Nx	Envahissement locorégional inconnu.
	N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
	N1	Métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales incluant une extension directe.
	N2	Métastases dans les ganglions médiastinaux homolatéraux ou dans les ganglions sous-carénaux
	N3	Métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales.
Métastases	M0	Pas de métastase à distance.
	M1	Existence de métastases :
	M1a	Nodule(s) tumoral(aux) séparés dans un lobe controlatéral, ou nodules pleuraux ou pleurésie maligne ou péricardite maligne
	M1b	Une seule métastase extra-thoracique dans un seul organe
	M1c	Plusieurs métastases extrathoraciques dans un seul ou plusieurs organes

Figure 3. 8^{ème} classification TNM du cancer du poumon.

	N0	N1	N2	N3	M1a-b Tout N	M1c Tout N
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

Figure 4. Classification par stade du cancer du poumon.

e. Stratégie thérapeutique

La prise en charge des CBPC est le plus souvent médicale avec l'association d'une chimiothérapie systémique et d'une radiothérapie thoracique, ainsi qu'une radiothérapie cérébrale prophylactique pour les patients de moins de 75 ans en réponse complète au traitement. Ils ne font qu'exceptionnellement l'objet d'une prise en charge chirurgicale pour les formes très localisées, sans extension médiastinale prouvée à la médiastinoscopie ou autre technique, après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (10).

Concernant le CBNPC, il existe différentes modalités de traitement : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements médicamenteux (chimiothérapie conventionnelle, thérapies ciblées, immunothérapies spécifiques).

Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres, et leur choix dépend entre autre du type histologique du cancer, de son stade, c'est-à-dire de son extension locale, régionale et à distance, et de l'état général du patient. C'est au cours d'une

RCP qu'une stratégie de prise en charge est élaborée, en tenant compte de l'ensemble des données du dossier du patient.

Pour les CBNPC, la résection chirurgicale constitue le traitement de référence des stades localisés (I et II) pour les patients dits opérables (11), c'est-à-dire dans un état général suffisamment bon pour supporter l'opération. Après la chirurgie, une chimiothérapie conventionnelle dite adjuvante est recommandée généralement pour les stades II (atteinte ganglionnaire ou taille de la tumeur > 4cm), permettant une réduction de la mortalité de 5,4% à 5 ans (12). Pour les patients non opérables, une radiothérapie à visée curative est recommandée (13). Il est également possible d'avoir recours à la thermoablation par radiofréquence percutanée ou à la cryothérapie (14).

Les stades localement avancés (III) représentent un groupe hétérogène de patients et le recours à la chirurgie dépend de la possibilité ou non de réséquer complètement la tumeur. Les stades IIIB et IIIC sont jugés inopérables, la chirurgie ne s'appliquant qu'à quelques cas particuliers après validation RCP. Pour les stades IIIA, les limites de résécabilité dépendent de l'envahissement ganglionnaire homolatéral N2, et leur prise en charge reste non consensuelle et largement débattue. Le traitement est multimodal et il serait admis qu'une prise en charge chirurgicale est envisageable pour les stades IIIA N2 uni-site, non « bulky » (plus grand axe < 3cm) et non recommandée dans le cas contraire en raison d'un taux de survie bien plus péjoratif (15). Pour les tumeurs résécables, deux attitudes peuvent être discutées : soit la chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie plus ou moins radiothérapie adjuvante ; soit la chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante plus ou moins radiothérapie adjuvante (16). Si la résection n'a pas été complète ou en cas d'atteinte

pariétale avec doute sur le caractère complet de la résection, la chirurgie peut être suivie d'une radiothérapie après validation en RCP (17).

Des essais de phase II ont également pu montrer l'intérêt de l'immunothérapie en traitement néoadjuvant, seule ou en association avec la chimiothérapie, permettant une amélioration de la survie (18).

Enfin, les stades métastatiques (IV) ne relèvent pas de la chirurgie, sauf cas très spécifiques, et leur traitement est systémique exclusif par chimiothérapie et/ou thérapies ciblées-immunothérapie en fonction du statut moléculaire et immuno-histo-chimique (14). La chirurgie garde cependant un rôle chez les malades dits oligométastatiques, c'est-à-dire aux patients présentant un maximum de 5 métastases et 3 organes atteints, tous accessibles à un traitement local (19).

La chirurgie trouve donc sa place à tous les stades de la maladie et reste au centre de l'arsenal thérapeutique contre le cancer du poumon même si elle reste le traitement de première intention préférentiellement dans les stades précoces et les stades localement avancés.

f. Chirurgie du cancer bronchopulmonaire

1. Bilan d'opérabilité

Après avoir fait le diagnostic et réalisé le bilan d'extension, il est nécessaire de réaliser le bilan d'opérabilité du patient lorsqu'un traitement chirurgical est envisagé. Celui-ci reposera notamment sur l'évaluation de la fonction respiratoire et des facteurs de risque cardiovasculaire.

Le bilan respiratoire est indispensable avant chirurgie pulmonaire. Il repose en premier lieu sur les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR). Les 2 paramètres essentiels sont le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) qui permet de caractériser la sévérité de certaines maladies respiratoires associées à une obstruction des bronches, et la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) qui mesure de la capacité de transfert des gaz des alvéoles jusqu'aux globules rouges des capillaires pulmonaires à travers l'épithélium alvéolaire et l'endothélium des vaisseaux. Selon les recommandations de l'ERS et de l'ESTS, si ces 2 paramètres sont supérieurs à 80% de la valeur théorique du patient, la résection pulmonaire quel qu'elle soit peut être envisagée sans examen respiratoire complémentaire. Dans le cas contraire, une épreuve d'effort avec mesure de la consommation d'oxygène maximale du patient (VO_2max) doit être réalisée. Elle simule l'augmentation de la consommation d'oxygène en période post-opératoire qui peut être assimilée à une épreuve d'effort permanente sur plusieurs jours. Si la VO_2max est supérieure à 75% de la valeur théorique du patient, une résection pulmonaire jusqu'à la pneumonectomie est réalisable. Inférieure à 35%, la lobectomie est contre-indiquée. Dans les situations intermédiaires, il est recommandé de calculer les valeurs du VEMS et de la DLCO post opératoire prédites qui seront fonction de l'étendue de la résection chirurgicale envisagée. Une résection chirurgicale est envisageable en cas de VEMS et DLCO post opératoire prédits supérieurs à 30% de la valeur théorique pour l'âge (20).

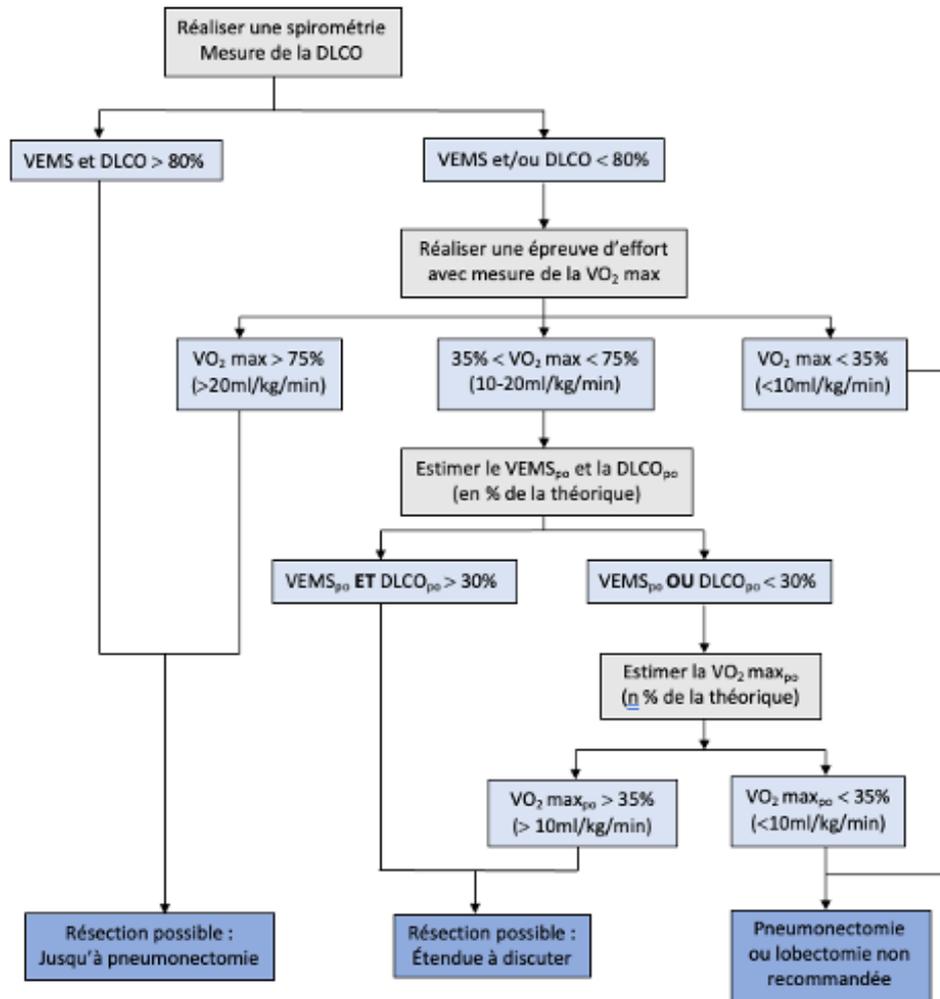


Figure 5. Recommandations européennes ERS / ESTS

Enfin, d'autres tests tels que le test de marche de 6min, le test de la navette ou le test de montée des escaliers peuvent être utiles pour évaluer le risque de survenue de complications post-opératoires.

Le risque cardiovasculaire pourra être évalué grâce au calcul du score Thoracic Revised Cardiac Risk Index (ThRCRI), validé par l'American College of Chest Physicians (ACCP). Celui-ci prend en compte 4 paramètres avec un certain nombre de points attribué à chaque paramètre : antécédents de pathologie coronarienne ou d'ischémie cardiaque (1,5 points), antécédents de pathologie vasculaire cérébrale comprenant AVC et AIT (1,5 points), une créatininémie > 2mg/dL (1 point), et pneumonectomie envisagée (1,5 points). Le score

obtenu permet de classer les patients en 4 groupes de risque : classe A (ThRCRI = 0), risque de complication cardiovasculaire de 1,5% ; classe B (ThRCRI = 1-1,5), risque de complication cardiovasculaire de 5,8% ; classe C (ThRCRI = 2-2,5), risque de complication cardiovasculaire de 19% ; classe D (ThRCRI > 2,5), risque de complication cardiovasculaire de 23% (21). Il est recommandé de réaliser une consultation cardiologique spécialisée et des examens supplémentaires pour les classes C et D mais également en cas d'incapacité à monter deux étages, d'événement cardiaque récent ou en cas de traitement médicamenteux à visée cardiaque (22).

2. Réhabilitation améliorée après chirurgie (RAC)

Les résections pulmonaires anatomiques représentent une chirurgie majeure avec un risque de survenue de nombreuses complications post-opératoires dont certaines potentiellement graves avec une morbidité qui oscille entre 10 et 45% selon les séries (23). Les 3 complications les plus fréquentes sont les troubles du rythme cardiaque à type de fibrillation atriale, la pneumopathie et les fuites d'air prolongées (24).

Ce risque pourrait être réduit en intervenant sur les facteurs de risque modifiables en pré-opératoire, tel que le sevrage tabagique, la préhabilitation respiratoire ou encore la prise en charge d'une dénutrition.

En effet, il est recommandé d'encourager systématiquement l'arrêt préopératoire du tabac, indépendamment de la date de la lobectomie, pour diminuer l'incidence des complications postopératoires notamment respiratoires (25) et infectieuses (26). Une prise en charge comportementale et la prescription d'une substitution nicotinique sont alors souvent nécessaires.

Il est recommandé de proposer un programme de réhabilitation préopératoire aux patients les plus à risque pour diminuer l'incidence de complications postopératoires et la durée d'hospitalisation (27,28). L'Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society et l'European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) recommandent de se focaliser sur les patients BPCO les plus sévères (BPCO GOLD ≥ 3) ou les plus âgés (>75 ans).

La dénutrition chez les patients atteints d'un CBNPC n'est pas rare puisqu'elle concerne environ 45% d'entre eux (29,30). Elle favorise la survenue de complications post-opératoires, allonge la durée d'hospitalisation et diminue la survie à 12 mois (31,32). Une étude a cherché à évaluer l'intérêt d'un régime pré-opératoire enrichi en arginine, oméga-3 et nucléotides (correspondant à de l'immunonutrition) et a mis en évidence une diminution de 25% des complications post-opératoires (33). Ainsi, les experts suggèrent de corriger une dénutrition dépistée en préopératoire par une stratégie nutritionnelle personnalisée pour optimiser la réhabilitation postopératoire.

3. Principes de l'exérèse chirurgicale

L'objectif principal de la chirurgie dans le cancer du poumon est d'obtenir une exérèse complète de la lésion et de réaliser une résection dite anatomique, à savoir une segmentectomie, une lobectomie, bilobectomie ou pneumonectomie. L'étendue de la résection va dépendre des caractéristiques morphologiques et topographiques de la tumeur. C'est avec la lobectomie que l'on obtient les meilleurs résultats en termes de survie globale et survie sans récurrence, c'est pourquoi elle est le gold standard historique (34).

Cependant, la segmentectomie, indiquée pour les tumeurs périphériques de moins de 2cm et sans atteinte ganglionnaire au bilan d'extension ou en cas de fonction respiratoire limite pour la réalisation d'une lobectomie, semble obtenir de meilleurs résultats en termes de

survie globale malgré une survie sans récurrence inférieure à celle de la lobectomie (35) avec toutefois l'avantage de permettre une épargne parenchymateuse et donc une plus faible réduction de la fonction respiratoire (36).

L'exérèse parenchymateuse est associée systématiquement à un curage ganglionnaire, qui consiste à retirer les ganglions lymphatiques qui drainent la zone pathologique.

B. Le drainage lymphatique pulmonaire

Le cancer du poumon est un cancer lymphophile. Sa dissémination métastatique se fait majoritairement par le drainage lymphatique des cellules tumorales vers la circulation sanguine. Les cellules tumorales empruntent les vaisseaux lymphatiques péribronchiques intrapulmonaires qui se poursuivent le long de la trachée dans le médiastin et s'abouchent dans les confluents veineux cervicaux de Pirogoff. Durant ce cheminement, les vaisseaux lymphatiques traversent des ganglions ou nœuds lymphatiques. La colonisation de ces formations lymphoïdes constitue les premières métastases dans l'évolution de la maladie.

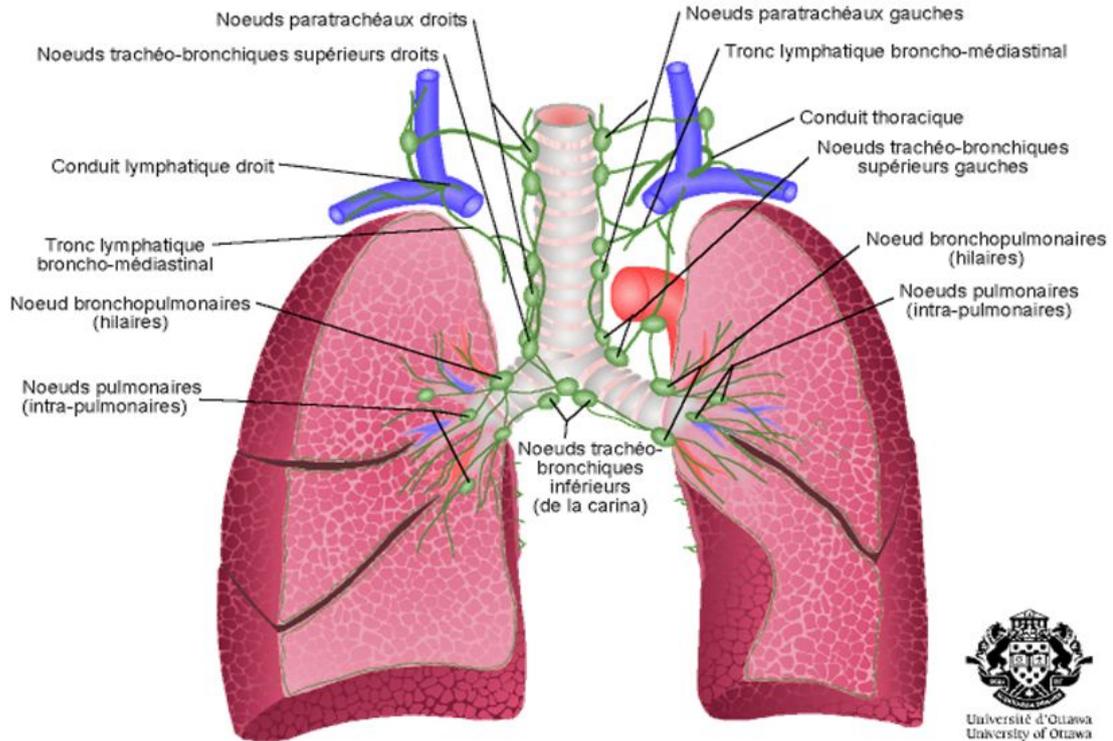


Figure 6. Drainage lymphatique du thorax – Université d’Ottawa

Les chaînes ganglionnaires ainsi décrites ont pu être regroupées en stations (37).

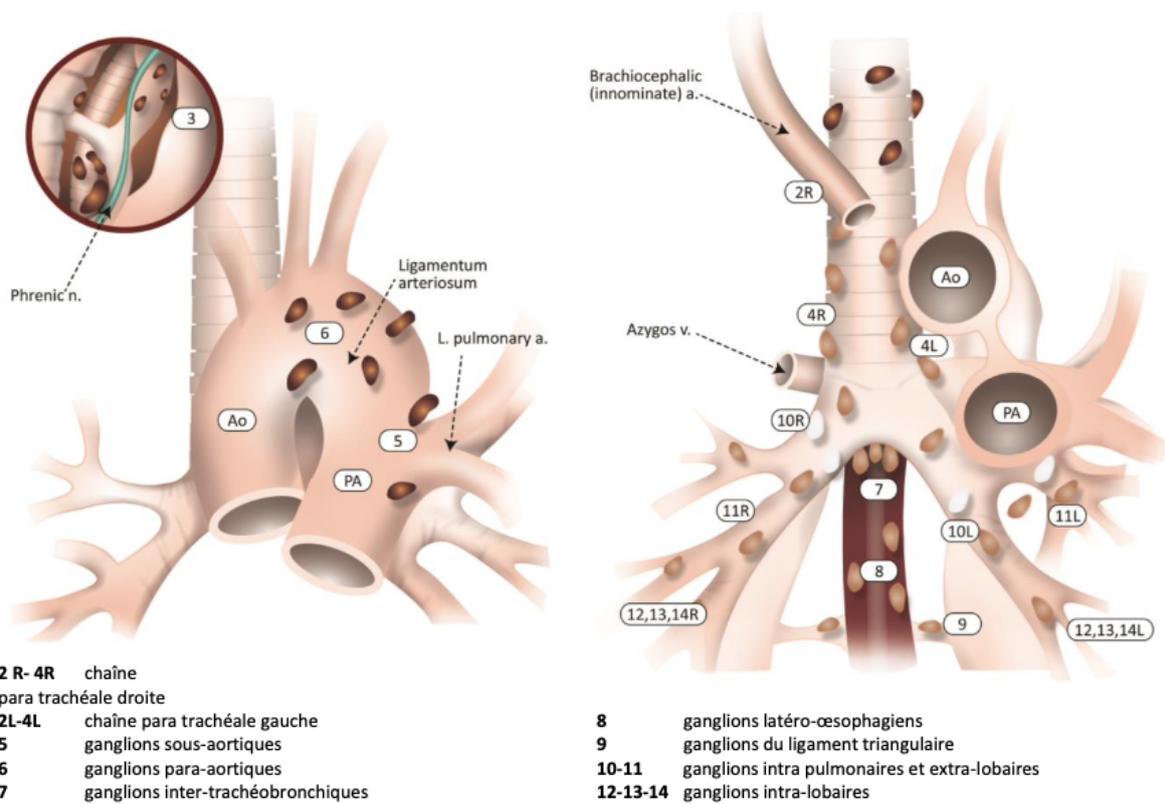


Figure 7. Anatomie descriptive des ganglions lymphatiques médiastinaux. Eberhardt et al - J Thorac Oncol 2015

Les différentes études anatomiques du drainage lymphatique pulmonaire ont permis de mettre en évidence que (38) :

- le drainage dans le médiastin suit en général une chaîne ganglionnaire et par son intermédiaire rejoint la circulation veineuse au niveau des confluent veineux cervicaux ;
- le drainage peut rejoindre le canal thoracique dans le médiastin et la circulation veineuse par l'intermédiaire de ce dernier ;
- un vaisseau lymphatique peut s'anastomoser avec une autre chaîne ganglionnaire par des vaisseaux pérित्रachéobronchiques ;
- des vaisseaux lymphatiques peuvent ne traverser aucuns nœuds lymphatiques, expliquant certaines métastases systémiques chez des patients pN0, ou ne pas rencontrer de ganglions intrapulmonaires avant ceux du médiastin, expliquant les « skip-N2 » métastases.

C. Le curage ganglionnaire

La lymphadénectomie est le complément habituel de l'exérèse tumorale. Ses modalités, son étendue et par voie de conséquence ses intérêts diagnostique et thérapeutique sont matière à débats (39). En effet, pour certains la lymphadénectomie est indispensable à la réalisation d'une exérèse macro- et microscopiquement complète de la maladie, condition elle-même nécessaire au contrôle de la maladie. Pour d'autres, elle permettrait principalement une évaluation la plus précise possible du statut ganglionnaire, information primordiale guidant les traitements adjuvants.

Une multitude de termes et techniques sont utilisés en pratique et dans la littérature (40).

On distingue ainsi :

- L'échantillonnage aléatoire (« picking ») : prélèvement au hasard de ganglions dans le médiastin.
- L'échantillonnage systématique (« sampling ») : extraction des ganglions du médiastin en libérant leur capsule de la graisse médiastinale avoisinante. Les ganglions qui paraissent anormaux sont prélevés (41).
- Les curages sélectifs probabilistes (« lobe-spécifiques ») : curage limité aux sites et chaînes ganglionnaires du médiastin habituellement concernés par le drainage de la tumeur selon sa topographie (42,43).
- Les curages sélectifs orientés : ils reposent sur la technique dite du ganglion sentinelle (cf ci-dessous)
- Les curages systématiques : exérèse en mono-bloc des chaînes ganglionnaires et de la graisse médiastinale environnante (44).

Selon les recommandations de l'ESTS de 2006, le curage ganglionnaire médiastinal systématique reste le gold standard avec prélèvement d'au moins 3 stations hilaires et interlobaires et 3 stations médiastinales différentes incluant systématiquement la station 7 (45). Il permet une évaluation plus précise du statut ganglionnaire que ne peut le faire l'échantillonnage systématique, améliore la survie globale et diminue le risque de récurrence.

La classification TNM du CBNPC distingue l'absence de métastases ganglionnaires (N0) de l'existence de métastases ganglionnaires péri-bronchiques homolatérales et/ou hilaires homolatérales (N1), dans les ganglions médiastinaux homolatéraux dont les ganglions sous-carénaux (N2), métastases ganglionnaires médiastinales controlatérales ou hilaires controlatérales ou scaléniques, sus-claviculaires homo- ou controlatérales (N3). Le pronostic

est d'autant plus sombre que les métastases atteignent une localisation plus avancée de ces ganglions.

La morbidité du curage est faible mais existe : saignement, paralysie récurrentielle, plaie de l'œsophage, chylothorax, aggravation de l'encombrement en accentuant la dénervation pulmonaire, fistule bronchique par dévascularisation (46,47).

Cependant, après une exérèse parenchymateuse emportant la tumeur, malgré le curage ganglionnaire systématique, un certain nombre de micro-métastases occultes ne sont pas détectées avec les techniques histologiques standards avec, selon les études, un taux pouvant atteindre 30% sur les analyses anatomopathologiques définitives du curage (48–51). Ces micro-métastases pourraient expliquer un certain nombre de récives précoces chez des patients pN0 et expliquer leur moins bon pronostic (52).

Cet envahissement ganglionnaire médiastinal peut exister même si les ganglions hilaires sont sains, cette dernière situation étant dénommée « métastases Skip N2 ». Les vaisseaux lymphatiques issus des lobes pulmonaires passent habituellement au travers de ganglions intra- et extralobaires situés sur le courant lymphatique auquel ils appartiennent, mais certains peuvent aussi les court-circuiter.

En effet, anatomiquement, un quart des trajets lymphatiques venant du poumon rejoignent directement un ganglion médiastinal sans relais par un ganglion intrapulmonaire. Le pronostic des « Skip N2 » est par ailleurs meilleur que celui des N2 associés à des métastases ganglionnaires hilaires (53).

D. Le ganglion sentinelle

a. Principe

Le repérage du ganglion sentinelle a été décrit pour la première fois en 1992 dans la prise en charge des mélanomes cutanés. L'idée du ganglion sentinelle est de penser que les ganglions travaillent en relais, c'est à dire que les cellules atteignent le premier ganglion qui couvre une zone anatomique, puis le deuxième, puis le troisième, etc.

Le ganglion sentinelle représente donc le premier relai ganglionnaire du drainage lymphatique péri-tumoral et reflète l'envahissement tumoral des ganglions. Si des cellules tumorales deviennent circulantes et risquent de s'étendre à d'autres localisations, notamment ganglionnaires, le ganglion sentinelle sera le premier atteint.

Si le ganglion sentinelle est envahi, le traitement proposé comprend, dans la plupart des cas, un curage ganglionnaire associé à un traitement adjuvant (traitement médicamenteux ou radiothérapie).

L'atteinte du ou des ganglion(s) analysé(s) donne également une indication pronostic. Le risque de récurrence du mélanome est en effet plus important pour les patients dont le/les ganglion(s) sentinelle(s) est/sont atteint(s) que chez ceux dont le ganglion sentinelle est indemne.

Bien que la biopsie du ganglion sentinelle soit la norme pour les patients atteints d'un cancer du sein et d'un mélanome, son succès n'a pas été démontré dans le CBNPC. La biopsie des ganglions lymphatiques sentinelles pourrait aider à identifier les ganglions lymphatiques les plus à risque de métastases et permettre une analyse anatomopathologique plus détaillée pour sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement adjuvant.

En effet, avec les techniques d'analyses anatomopathologiques actuelles sur les ganglions thoraciques, 25 à 30% d'atteinte micrométastatique ne serait pas détectée (50,54). Contrairement à l'analyse ganglionnaire habituelle, le ganglion sentinelle est analysé dans son ensemble avec des coupes plus fines et avec, en plus des coupes hématoxyline-éosine, des techniques immuno-histo-chimiques qui lui sont réservées et qui augmentent la détection des micrométastases occultes (55,56) qui, non traitées, multiplient le risque de récurrence par 3 (57).

En découle ainsi l'idée, devant l'impossibilité de réaliser des analyses immuno-histo-chimiques sur tous les ganglions, de localiser le premier relai ganglionnaire.

b. Cancer du sein et mélanome

Le repérage et l'analyse anatomopathologique du ganglion sentinelle est une technique largement utilisée en routine dans la prise en charge du cancer du sein ou du mélanome cutané (58,59).

Dans le cancer du sein, l'utilisation de cette technique a permis de largement diminuer la morbidité du curage axillaire (lymphœdème, infections, troubles de la sensibilité du membre supérieur etc) qui était systématiquement associé au geste chirurgical (60).

Ce ganglion peut être repéré par 2 principales méthodes :

- la méthode isotopique, c'est à dire grâce à l'injection au niveau du sein d'un produit appelé « traceur » radio-actif, qui va se fixer sur le ou les ganglions sentinelles. Le chirurgien dispose d'une sonde de détection au bloc opératoire pour repérer le ou les ganglion(s) sentinelle(s).

- la méthode colorimétrique, grâce à l'injection au niveau du sein, d'un colorant bleu qui suivra le même chemin, rendant ainsi plus facile son identification.

L'intérêt du ganglion sentinelle est surtout de pouvoir le faire analyser pendant l'intervention, c'est-à-dire en extemporané.

Si le ganglion paraît négatif, c'est à dire sain et sans cellule cancéreuse, les autres ganglions ne seront pas prélevés, et le ganglion sentinelle sera analysé plus en détail par la suite. S'il revient effectivement négatif à l'analyse définitive, aucun curage complémentaire ne sera réalisé puisqu'il n'existe pas de différence de survie globale ou de survie sans récurrence en comparant ganglion sentinelle négatif seul versus ganglion sentinelle négatif suivi d'un curage axillaire systématique (61).

Si le ganglion est positif à l'examen extemporané ou s'il revient finalement positif à l'analyse définitive après examen extemporané négatif, le curage ganglionnaire axillaire était indiscutable jusqu'au début des années 2010. Cependant, de récentes études ont mis en évidence que la différence de survie sans récurrence à 5 ans entre les femmes ayant bénéficié d'un curage axillaire ou non à la suite d'un ganglion sentinelle positif était seulement de 1%, et remet en cause l'intérêt du curage systématique en cas de ganglion sentinelle positif (62–64).

Ainsi, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ne recommandent plus la réalisation d'un curage axillaire complémentaire en cas d'envahissement macro ou micrométastatique des ganglions sentinelles si l'ensemble des critères d'inclusion de l'essai ACOSOG Z0011 sont présents (65). Dans ce contexte, on observe un abandon progressif de l'examen extemporané du ganglion sentinelle dans la chirurgie du cancer du sein (66).

La même tendance s'observe dans le mélanome cutané où la survie globale à 3 ans semble similaire avec ou sans curage ganglionnaire après ganglion sentinelle positif, avec de plus un taux de lymphœdème significativement inférieur dans le groupe sans curage (67).

c. Cancer pulmonaire

La survie sans récurrence à 5 ans de 60 à 80% après chirurgie d'exérèse pulmonaire pour CBNPC de stade localisé (68) suggère que ces patients présenteraient des micro-métastases occultes au moment de la chirurgie et seraient ainsi sous-stagés et donc insuffisamment traités. L'atteinte ganglionnaire apparaît comme être un des principaux facteurs pronostics, puisqu'en effet, la survie chute à 30% à 5 ans en cas d'atteinte lymphatique (69). Malgré les recommandations, l'attitude concernant le curage ganglionnaire thoracique reste très variable entre différentes équipes voire au sein d'une même équipe (70).

La cartographie du système lymphatique pulmonaire et le ciblage du ganglion sentinelle pourrait devenir un standard de qualité et pourrait améliorer le staging du CBNPC mais représente un challenge technique en raison de la variabilité de l'anatomie du système lymphatique thoracique, de l'altération du flux lymphatique dans le poumon non ventilé en per-opératoire, et des difficultés techniques liées à la cavité thoracique.

Du fait de cette variabilité anatomique, il est difficile de prédire quel bassin de drainage lymphatique doit être prélevé. On estime que 20 à 30% des ganglions sentinelles ont contourné le bassin nodal voisin (N1) et sont passés aux stations médiastinales (N2) (« métastases skip N2 »).

Les premières tentatives d'identification du ganglion sentinelle en chirurgie thoracique en 1999 par l'équipe de Little avec le bleu de Méthylène n'ont montré que des résultats modestes, avec un taux de succès de détection n'excédant pas 50% (71,72).

Différentes techniques ont par la suite été étudiées dans l'espoir d'augmenter le sensibilité et spécificité de l'identification du ganglion sentinelle dans le cancer du poumon notamment avec l'utilisation de radiotraceurs tel que le Technecium-99m, mais les résultats étaient peu concluants également. En effet, Liptay et al. qui furent les premiers à utiliser le Technetium-99m dans les années 2000, n'ont obtenus que 51% d'identification du ganglion sentinelle. Ce faible rendement était attribué aux difficultés logistiques d'organisation entre médecine nucléaire et bloc opératoire, la technique d'injection et au ratio signal/bruit du site d'injection péri-tumoral responsable de faux positifs (73).

Dans l'idée que le flux lymphatique est perturbé durant l'intervention chirurgicale, l'équipe japonaise de Noromi a réalisé une étude en 2007 où l'injection du radiotraceur avait lieu 18 heures avant la chirurgie par ponction transpariétale scanno-guidée. Le taux d'identification du ganglion était de 81% mais les complications (saignement, pneumothorax, potentielle dissémination tumorale le long du trajet de ponction) liées à la technique d'injection n'étaient pas rares (74).

Deux équipes différentes ont alors essayé une technique combinée associant colorant et radiotraceur. Schmidt et al. et Tiffet et al. ont réalisé une injection per-opératoire de bleu de Méthylène et de Technecium-99m, avec un taux d'identification du ganglion sentinelle qui était respectivement de 81% et 54% (75,76).

Ces précédentes approches ont démontré les difficultés techniques de visualisation du ganglion sentinelle dans le cancer du poumon. De plus, l'utilisation de traceur radioactif pose

le problème du risque biologique pour le patient, le chirurgien et le personnel du bloc opératoire.

d. Fluorescence infra-rouge

Récemment, une nouvelle technique d'identification du ganglion sentinelle avec l'utilisation de la fluorescence infra-rouge semble prometteuse et a relancé l'intérêt du ganglion sentinelle en chirurgie thoracique.

Le principe de la fluorescence est basé sur l'utilisation du vert d'indocyanine qui, couplé à de l'albumine, migre de façon fiable et rapide dans les vaisseaux lymphatiques et permet un repérage rapide et précis du premier relai ganglionnaire pendant le temps opératoire.

La détection du vert d'indocyanine nécessite un optique captant la lumière infra-rouge, ce qui présente l'avantage de ne pas altérer le site opératoire avec un colorant, et ne présente aucun risque radioactif.

De plus, le vert d'indocyanine émet une lumière infra-rouge qui est peu absorbée par l'eau et l'hémoglobine et a une faible diffusion tissulaire, ce qui permet de visualiser des cibles jusqu'à 3 cm de profondeur et permet donc de suivre les vaisseaux lymphatiques parfois profonds (77).

Plusieurs études ont montré la faisabilité et la sûreté de cette technique avec un taux d'identification du ganglion dans plus de 90% des cas (54).

Cette technique peut être utilisée aussi bien en vidéothoroscopie qu'en chirurgie robot-assistée ou ouverte, avec les caméras adaptées à chaque voie d'abord.

Le vert d'indocyanine est couplé à de l'albumine humaine dans un but qui est triple : le rendre plus lymphophile, augmenter sa densité moléculaire pour limiter la diffusion passive

dans les tissus et intensifier la fluorescence. Il pourrait également être couplé au plasma frais congelé mais l'albumine est préférée en raison des risques inhérent à la transfusion de produits dérivés du sang.

L'injection peut être réalisée directement en per-opératoire au niveau du site tumoral, à une profondeur d'au moins 1cm dans le parenchyme afin de limiter la diffusion du vert d'indocyanine au niveau pleural, ou via une approche fibroscopique avec la navigation endobronchique électromagnétique.

Enfin, afin d'améliorer la circulation du produit dans le système lymphatique, une ventilation du poumon de 3 à 5 minutes est nécessaire après injection (78).



Figure 8. A gauche : vue thoracoscopique en fluorescence du site d'injection péri-tumoral et du trajet lymphatique. A droite : ganglion sentinelle captant le vert d'indocyanine au-dessus d'un autre ganglion ne la captant pas – CHRU Nancy

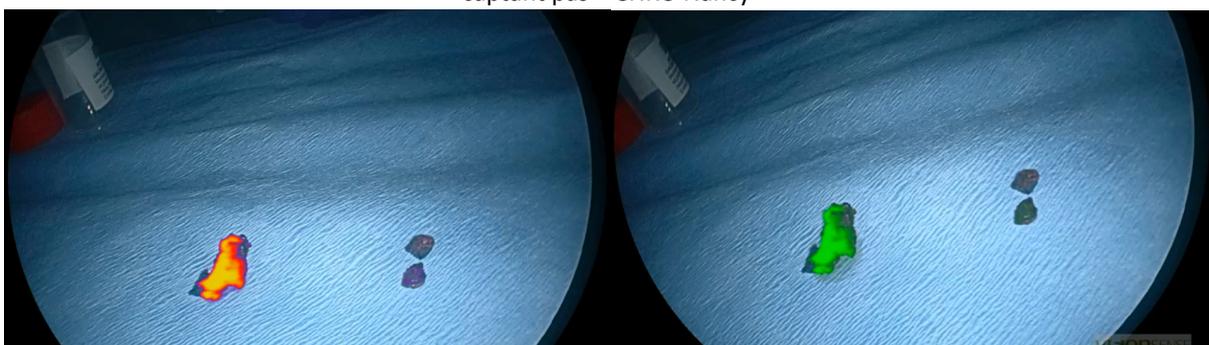


Figure 9. Sur les 2 images, à gauche, ganglion sentinelle fluorescent de la figure 8, à droite un autre ganglion ne captant pas le vert d'indocyanine – CHRU Nancy

E. Navigation endobronchique électromagnétique

Pour atteindre des tumeurs de taille et localisation variables, de multiples approches ont été développées pour l'injection péri-tumorale du vert d'indocyanine, incluant l'injection

transthoracique pour les tumeurs palpables et la navigation endobronchique électromagnétique ou l'injection scanno-guidée pour les tumeurs de petite taille ou non palpables.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur l'utilisation préférentielle d'une technique d'injection (50,79).

La navigation endobronchique électromagnétique est une technologie récente mini-invasive permettant le guidage endobronchique d'outils jusqu'aux lésions pulmonaires même très périphériques et habituellement inaccessibles aux techniques endoscopiques habituelles.

Au CHRU de Nancy nous utilisons le système Illumisite de Medtronic qui va coupler les images du TDM thoracique non injecté et les images endoscopiques afin de reconstruire l'arbre bronchique du patient en 3D et de créer un chemin bronchique tel un GPS jusqu'à la lésion ciblée.

La navigation se fait en présence d'un champ magnétique permettant le repérage de la sonde dans les voies aériennes.

Cette approche peut être utilisée afin de réaliser des biopsies, pose de fiduciaires, marquage de lésion etc.

Elle présente de nombreux avantages : le marquage par exemple se fait sous anesthésie générale et dans le même temps opératoire que la résection pulmonaire, possibilité de marquer plusieurs cibles, d'atteindre des cibles difficilement accessibles par voie percutanée (apex pulmonaire, régions scissurales, diaphragmatiques et médiastinales), le tout avec un très faible taux de complications (80).

Sa faisabilité et son rendement ont largement été démontrés par l'étude NAVIGATE, premier essai prospectif multicentrique sur cette technique (81). En effet, avant cette étude les

performances de la navigation endobronchique électromagnétique était peu connues. Avec un suivi de 12 mois, pour la réalisation de biopsies, les auteurs ont pu mettre en évidence un rendement diagnostique de 73% avec un taux de complications liées à la procédure relativement faible (2,9% de pneumothorax nécessitant un drainage thoracique, 1,5% de saignements broncho-pulmonaires et 0,7% de détresses respiratoires aiguës). Par comparaison, le taux de diagnostic par ponction transpariétale à l'aiguille varie de 75% à 97% dans la littérature. Cependant, à la différence de l'étude NAVIGATE, la plupart des études portant sur la ponction transpariétale n'ont pas inclus les sujets à haut risque de complications (BPCO essentiellement) ou les lésions non accessibles de façon percutanée. Le taux de complications est également bien plus important avec par exemple 19 à 25% de pneumothorax (82,83).



Figure 10. Planification du chemin bronchique (violet et trait bleu) jusqu'à la lésion lobaire inférieure droite (point vert) – CHRU Nancy

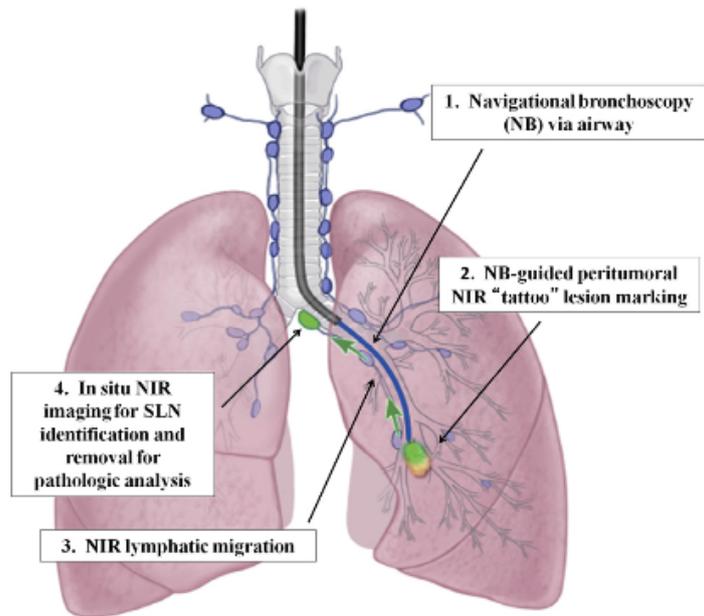


Figure 11. Localisation d'une lésion pulmonaire par navigation électromagnétique endobronchique, migration lymphatique du vert d'indocyanine et identification du ganglion sentinelle par fluorescence pour analyse anatomopathologique (77).

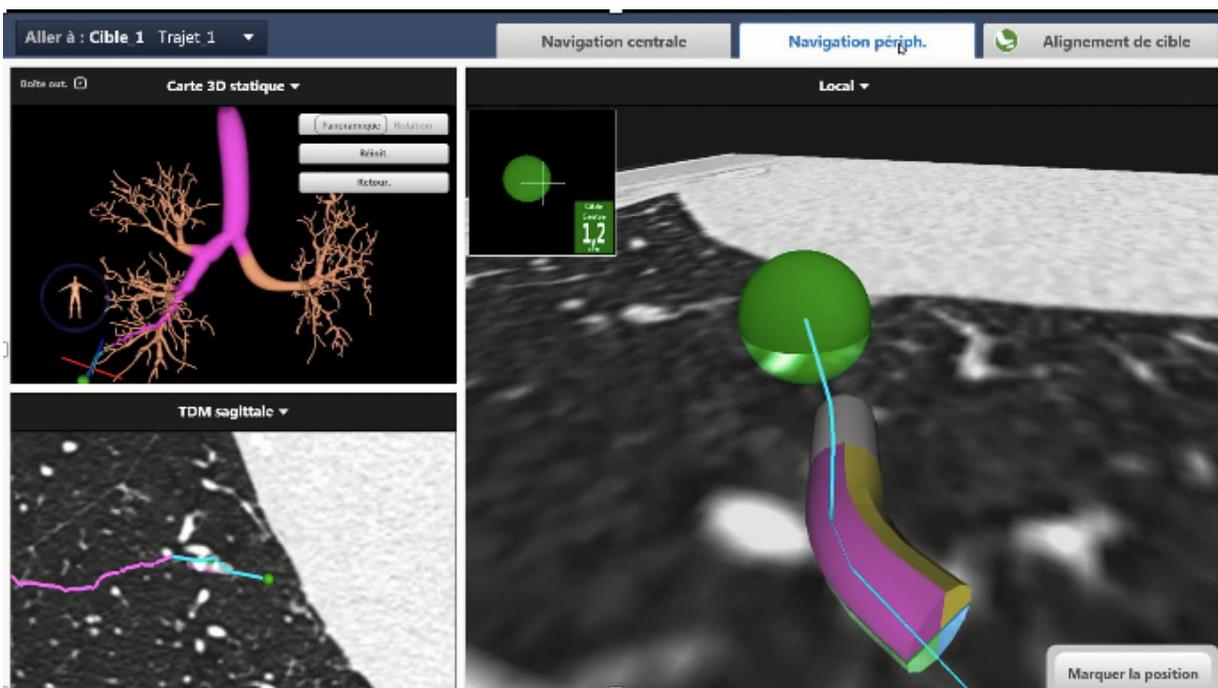


Figure 12. Phase de navigation périphérique – CHRU Nancy

II. Rationnel de l'étude

Malgré la réalisation d'un curage ganglionnaire systématiquement associé au geste d'exérèse parenchymateuse qui reste la recommandation des principales sociétés savantes, les micro-métastases ganglionnaires occultes non détectées par les techniques anatomopathologiques classiques à l'HES entraînent une situation de sous-staging (48–51). C'est-à-dire qu'un certain nombre de patients pN0 sont en réalité pN+ et ne bénéficieront pas du traitement adjuvant optimal.

A l'instar du cancer du sein ou du mélanome cutané, on s'est posé la question de l'intérêt d'un curage ganglionnaire systématique pour les patients chez qui le ganglion sentinelle serait négatif. En effet on n'observe pas de différence de survie sans récurrence entre exérèse du ganglion sentinelle sans curage et exérèse du ganglion sentinelle suivie d'un curage lorsque le ganglion sentinelle est négatif dans le cancer du sein ou le mélanome (61). De plus, on observe une nette diminution de l'incidence des complications liées au curage ganglionnaire dans ces 2 types de cancer (67).

Les performances croissantes des examens d'imagerie et la question de la mise en place d'un dépistage du cancer du poumon (3) font que les lésions pulmonaires sont détectées de plus en plus précocement à un stade moins avancé. S'est alors développée la segmentectomie pulmonaire qui présente les avantages par rapport à la lobectomie de permettre une épargne parenchymateuse et donc de la fonction respiratoire tout en assurant une prise en charge oncologique curative similaire en termes de survie globale (35). Cependant, une des conditions à la réalisation d'une segmentectomie est l'absence de métastase ganglionnaire (84). Dans ce contexte, et afin d'adapter le geste chirurgical, nous pouvons pendant l'intervention envoyer un ganglion supposé être un des premiers relais ganglionnaires en analyse extemporanée afin de s'assurer de l'absence de malignité et réaliser la

segmentectomie. Mais en raison de la grande variabilité anatomique du système lymphatique pulmonaire (38) expliquant le taux non négligeable de métastases skip-N2 (53), on peut se demander si l'on prélève le bon ganglion, le plus à risque d'être envahi par la maladie.

C'est l'ensemble de ces interrogations qui ont relancé un regain d'intérêt pour le ganglion sentinelle en chirurgie thoracique. Nous avons alors mis en place au sein du service de chirurgie thoracique du CHRU de Nancy une étude visant à évaluer la faisabilité du repérage du ganglion sentinelle par fluorescence et l'intérêt de son analyse anatomopathologique en IHC.

Après avoir fait un rappel général sur l'oncologie thoracique, le curage ganglionnaire et la technique du ganglion sentinelle, nous allons présenter notre étude rédigée sous la forme d'un article.

III. Article

Sentinel lymph node in non-small cell lung cancer : assessment of its feasibility and safety by near-infrared fluorescence imaging, and clinical consequences.

Florent Stasiak¹, Joseph Seitlinger¹, MD, MSc, Arthur Streit¹, MD, Christophe Wollbrett¹, MD, Joelle Siat¹, MD, Guillaume Gauchotte^{2,3}, MD, PhD, Stéphane Renaud^{1,3}, MD, PhD

1. Department of thoracic Surgery. Nancy Regional University Hospital. Nancy. France
2. Department of pathology and molecular biology. Nancy Regional University Hospital. Nancy. France
3. Research Unit INSERM U1256. NGERE Unit. Lorraine University. Nancy. France

Corresponding author :

Professor Stephane Renaud

Thoracic surgery department

CHRU de Nancy

Hôpitaux de Brabois

Bâtiment Louis Mathieu

Rue du Morvan

54511 Vandœuvre-Lès-Nancy

France

Tel: +33 3 83 15 30 27

S.RENAUD@chru-nancy.fr

Running head : SLN and NIR fluorescence imaging

Fundings: None

Synopsis : SLN mapping by NIR fluorescence imaging is a safe and feasible technique, leading to a high rate of SLN identification in early stages lung tumor. This technique may help to improve pathological staging by aiming the SLN for immunohistochemistry.

Abstract

Background and objective: Occult micro-metastases can be missed by routine pathological analysis. Mapping of the pulmonary lymphatic system by near-infrared (NIR) fluorescence imaging can identify the first lymph node relay. This sentinel lymph node (SLN) can be analyzed by immuno-histo-chemistry (IHC) which may increase micro-metastases detection and improve staging. This study aimed to analyze the feasibility and safety of identifying the SLN in thoracic surgery by NIR fluorescence imaging in non-small cell lung cancer (NSCLC).

Methods: This is a prospective, observational, single center study. Sixty-nine adult patients with suspected localized stage NSCLC (IA1 to IIA) were included between December 2020 and December 2021. All patients received an intra-operative injection of indocyanine green (ICG) directly in the peritumoral area or by electromagnetic navigational bronchoscopy (ENB). The SLN was then assessed by using an infrared fluorescence camera.

Results: SLN was identified in 53 patients (76.8%). Among them, 30 SLN associated with a primary lung tumor were analyzed by IHC. Two out of them were invaded by micro-metastases (6.7%). In case of pN0 SLN, the rest of lymphadenectomy was cancer free.

Conclusion: identification of the SLN in thoracic surgery by NIR fluorescence imaging seems to be a feasible technique, improving pathological staging.

Key words

Non-small cell lung cancer, sentinel lymph node, occult micro-metastases, near-infrared fluorescence, indocyanine green, electromagnetic navigation bronchoscopy.

Introduction

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is one of the most frequent cancer and remains the leading cause of cancer-related deaths in France (1,2). Its prognosis is linked to its stage and therefore to the extension of tumor cells to the pulmonary lymphatic system (3,4). Surgery has a central place in the management of lung cancer since it represents the cornerstone for localized stages and is part of the therapeutic arsenal for locally advanced ones (5,6). Lymph node dissection systematically associated with parenchymal resection is one of the recommendations of the main scientific societies (7). However, lymph node dissection can be related to post-operative morbidity (8,9). Furthermore, the routine pathological analysis techniques using Hematoxylin-Eosin-Saffron (HES) staining, can lead to the omission of up to 20 to 30% of micro-metastases (10–13). The lack of detection of these occult micro-metastases can be responsible for an under-staging of the disease, worsening patients prognosis (14).

On the other hand, the introduction of sentinel lymph node biopsy revolutionized the surgical treatment of cutaneous melanoma and breast cancer, becoming a key component in the management of such patients (15,16). It led to a significant reduction of extensive lymphadenectomy-related morbidity (17,18). The underlying principle is that as the first site of cancer spread, evaluation of the sentinel lymph node (SLN) will be most predictive for wider nodal involvement. SLN can be analyzed more accurately, particularly by immuno-histo-chemistry (IHC), in order to increase the detection rate of micro-metastases (19,20). Hence, the SLN technique might increase the accuracy of surgical lymph-node staging. But the transposition of this technique in lung cancer is not easy due to the important anatomical variations of the pulmonary lymphatic vessels and the physiological and physical

characteristics of the thorax (21). For over 20 years, thoracic surgeons have worked to apply this technique to lung cancer, but so far with no clinical implication (22–27).

However, in the era of development of new adjuvant treatments and pulmonary segmentectomy, which one of the conditions to be performed is the absence of lymph node metastases (28), the SLN technique would find its place in lung cancer surgery.

More recently, the use of indocyanine green (ICG) and near-infrared (NIR) fluorescence imaging for SLN identification in thoracic surgery appears promising (29) and has renewed interest in SLN in lung cancer. The performances and the interest of this approach in the surgical management of localized stage NSCLC are not widely known. Based on these considerations, we hypothesize that SLN detection by NIR fluorescence imaging in thoracic surgery might be a feasible and reliable technique. The main objective of this prospective study was therefore to assess the feasibility of SLN mapping by fluorescence imaging with ICG in lung cancer surgery.

Materials and Methods

Ethical Statement

This study was approved by our Institutional Review Board. Written consent to participate to the study was obtained for every included patient.

Statistical analysis

Independent binary proportions or categorized variables were compared via chi-squared testing using Stata software.

Study design and outcomes

This is a prospective, observational, single-center trial, performed in the thoracic surgery department of the Regional University Hospital of Nancy (France).

The primary endpoint of this study was the identification rate of one or more sentinel lymph node(s) by NIR fluorescence imaging after transpleural or transbronchial injection of ICG.

The secondary endpoints were the upstaging rate and the pathological status of the rest of the lymphadenectomy in case of negative SLN. Nodal upstaging was defined as one or more lymph node(s) showing signs of malignancy on anatomopathological examination while they were clinically unscathed on the preoperative assessment.

In addition, adverse effects related to ICG or injection techniques have been collected.

An early analysis of recurrence and survival rates has also been performed. Disease free survival (DFS) was defined as the time elapsed between surgery and radiological and/or pathological proof of local and/or distant recurrence, or last follow-up imaging.

Study population

Adult patients (≥ 18 years old), with proven or suspected surgically resectable cT1a-cT2b, cN0 (clinical stage I to IIA) NSCLC, with no positive lymph node on preoperative 18F-Fluorodesoxy-D-glucose positron emission tomography (18F-FDG PET), and having given their written consent, were included in this study between December 2020 and December 2021. Each patient's preoperative thoracic Computed Tomography (CT) and 18F-FDG PET were reviewed by a radiologist and nuclear radiologist specialized in field of thoracic oncology. Pathologic stage was determined according to eighth edition of the TNM Staging system of Lung Cancer (30).

An operability assessment was systematically carried out, as well as a staging, as recommended by the ERS/ESTS in order to confirm the resectability of the tumor (31).

The technical aspects of the intervention, including the surgical approach (open thoracotomy, Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) and Robot-Assisted Thoracoscopic Surgery (RATS)) and the ICG injection method were assessed.

Intraoperative technique

ICG injection was performed as previously described (29). In summary, a peri-tumoral injection of 1mL of ICG diluted in 20% human albumin, to obtain a concentration of 2.5mg/ml, was realized by transpleural or transbronchial method.

Transpleural injection

In cases of direct transpleural approach, ICG was injected through the incision by a 19G fine needle (Arcpoint[®], Medtronic) into the peri-tumoral area, at a depth of at least 1cm in the parenchyma to limit diffusion of ICG in the chest cavity.

Transbronchial injection

Navigation in the airways was performed by ENB, using the Illumisite[®] platform from Medtronic (Minneapolis, Minnesota) as previously described (32).

Once near the lesion, a 19G needle (Arcpoint[®], Medtronic) was inserted through the catheter and injection of ICG performed.

The assessment of the SLN by a NIR camera (Visionsens©, Medtronic) was initiated after at least 5 minutes of bi-pulmonary ventilation. A lymphatic mapping by NIR fluorescence imaging was then performed. If a SLN was fluorescent, it was resected and a systematic lymph node dissection was performed in all cases as recommended (31). Once resected, the SLN was observed ex-vivo with the infrared camera in order to confirm its avidity with ICG, then sent to the department of pathology apart from the other lymph nodes in order to perform specific IHC analysis with the anti-cytokeratin antibody AE1/AE3.

Results

According to our selection criteria, 69 patients were included. The characteristics of the population are disclosed in Table 1.

Primary outcome

A SLN was identified in 53 of the 69 patients (76.8%). Of the 16 SLN identification failures, an anatomical cause was found in 11 cases (anthracosis, pachypleuritis, major emphysema), a technical defect in 5 cases (intrapleural injection, fluorescence column malfunction).

A minimally invasive approach (VATS and RATS) was mainly performed (63/69, 91.3%). The injection was performed transpleurally in 22 cases (32%) and by ENB in 47 cases (68%). Although not statistically significant, there was a better identification rate of the SLN with transbronchial injection compared to transpleural injection (38/47 (80.8%) vs 15/22 (68.2%)), ($p=0.25$). Surgical technical aspects are summarized in Table 2.

Secondary outcomes

The pathological analyzes finally revealed 48 NSCLC (36 adenocarcinomas, 12 squamous cell carcinomas), 3 carcinoid tumors, 4 metastatic lesions and 14 benign lesions.

We hence focused on patients in whom a SLN was identified and analyzed and for whom the pathological analysis concluded to a primary lung malignancy. Thirty patients were thus included (21 adenocarcinomas, 6 squamous cell carcinomas, 3 carcinoid tumors). Twelve patients with a benign lesion, 3 with metastasis of another cancer and 8 in whom the SLN was not analyzed (5 were intraparenchymal and 3 not analyzed by IHC) were excluded.

There were 2 cases of invasion of the SLN by micro-metastases detected in IHC, corresponding of 6.7% lymph node upstaging.

In addition, 100% of patients with a negative SLN were pN0 on the final pathological analysis of lymph node dissection. The main results are shown in Figure 1.

In 49 of the 53 cases, the SLN was single (92.4%) and in 2 separated stations in 4 cases (7.6%). Among single SLN, 5 were intra-parenchymal (10.2%), 29 were located in N1 hilar and fissure stations (59.2%) and 15 in N2 mediastinal stations (30.6%). The exact locations of the SLN are detailed in Table 3 and Table 4.

Finally, we found no adverse event related to the injection of ICG regardless of the injection technique.

Recurrence and survival

The median follow-up time was 7 months (IQR = 6). Only patients with pN0 primary lung malignancy on definitive anatomopathological analysis and with a CT re-evaluation were included in the survival analysis (n=39).

In case of pN0 SLN, Disease-Free Survival (DFS) was better (100% (n=22/22) at 5 and 10 months) compared to when no SLN was identified or not analyzed, (88,2% (n=15/17) at 5 and 10 months), although not reaching significance (P=0.38). Recurrence occurred in patients with stage IA3 adenocarcinomas. Sites of recurrence were bone and brain in 1 case, liver, bone, suprarenal and brain in the other case. More details are available in Figure 2.

Discussion

Meanwhile the SLN technique remains part of the surgical management of various cancers such as breast cancer or melanoma, its transposition to lung cancer has not met a comparable success. Indeed, there have already been in last decades many attempts to adapt the SLN technique in thoracic surgery, using different lymphatic tracers. Little et al. conducted the first trial for thoracic lymphatic mapping in 1999. Using methylene blue as a tracer, they obtained a 47% SLN identification rate (n=17/36). However, the blue dye had several limits, including its wild diffusion to the surface of the lung, its rapid diffusion into the lymphatic network, and difficulties for visualization of the sentinel node among the anthracotic nodes commonly found in the chest (23). Liptay et al. subsequently used Technecium-99m as a tracer. With an identification rate of 61.5% of the SLN (n=24/39), they faced different difficulties such as radiation exposure and poor signal-to-noise ratio at the injection site disturbing the detection of the lymph nodes (24). Schmidt et al. and Tiffet et al. tested the combination of an intraoperative injection of methylene blue and Technecium-99m, with a disparity of the sentinel lymph node identification rate of 81% and 54%, respectively (26,27). However, with the advent of new technologies such as ENB and new plotter such as ICG, there is a renewed interest in this emerging technique in thoracic surgery. Hence, Phillips et al. carried out a trial between 2009 and 2019 aimed at evaluating lymphatic mapping by NIR fluorescence using ICG as a tracer. Compared to methylene blue, the infrared radiation of ICG has the advantages of being invisible to the human eye and of not altering the surgical site. It diffuses less rapidly in the lymphatic capillaries thanks to the dilution with albumin and allows the identification of SLN even if it is anthracotic. This study identified critical factors important in the success of detection of the SLN: injection of at

least 1mg of ICG, combination with albumin, pulmonary ventilation after injection. In patients who provided the optimal combination for injection, the SLN was detected in 67.5% of cases (n=27/40) and in 77.4% in the case of a solid nodule (n=24/31) (33). The results of our study are in line with an 76.8% identification rate of the SLN. A meta-analysis reported better results than ours with an identification rate between 80 and 84% using fluorescence, but most of the studies analyzed had a low number of patients included (12 to 61) or assessed the SLN ex-vivo on a back table after lymphadenectomy (34).

The disparity between the 2 injection techniques is explained on one hand by the habits of the surgeons and on the other hand by the technical difficulties encountered for transpleural injection with minimally invasive approaches. Indeed, small diameter trocars were used, and tumors of small size and/or deep in the parenchyma were difficult to locate without palpation. Hence, ENB seemed to offer a more physiological diffusion of ICG in lymphatic vessels. We also observed more diffusion of ICG on the lung surface and in the chest cavity with direct injections, probably related to visceral pleural effraction by the needle. These may explain the preferential use of ENB and the better identification rate of the lymph node with this approach in our findings. Nevertheless, number of patients in these 2 groups are too small to reach firm conclusions.

The distribution of the SLN location in our study confirms the variable lymphatic drainage of the lung. We also highlighted the presence of SLN in lymph node areas that are rarely the subject of dissection in daily practice, such as 3A station. By identifying the most relevant lymph node, the SLN technique could thus improve lymph node staging. The presence of multiple SLN in our study is not surprising. The existence of SLN in 2 different sites was already described in the literature (35). It can be explained by the interconnections between lymphatic vessels of different lymph nodes as described by Riquet et al (21).

In the era of segmentectomy for which a pN0 status is an essential condition for its realization, the identification of the real first lymph node relay seems mandatory. Indeed, due to the great anatomical variability of the pulmonary lymphatic system, the number of skip-N2 metastases in particular is not uncommon and can reach 25% to 28,5% in published data (36,37), which is consistent to the 30.6% rate in our study.

With the routine pathological analyses by HES, Rusch et al. have highlighted that up to 20 to 30% of micro-metastases can be missed (13). Although particularly high, these results were obtained in a very heterogeneous population including stage IA to IIIB NSCLC. In stages IA, Ono et al. found a much lower rate of upstaging of 3,9% with the SLN technique (38). With a comparable population, our study found a consistent up-staging rate of 6.7% with IHC analyses. Nevertheless, these results confirm the idea that HES staining can underestimate the staging of the disease. However, performing IHC on all lymph nodes retrieved may increase pathological response delay and costs. Interestingly, all the patients with a negative pN0 SLN were cancer free on the complementary lymph node dissection, as previously published (33)(39). This supports the idea that pN0 SLNs may be a predictor for absence of metastatic nodal disease after lymphadenectomy. Hence SLN could be the only target for IHC if standard HES is negative.

Several animal studies have shown that the primary site of generation of tumor-specific T cells is the lymph node draining the tumor (40–42). A study carried out on murine models with resectable but micrometastatic NSCLC aimed to determine the impact of the resection of lymph nodes draining the tumor (spotted by infrared fluorescence) on the development of pulmonary metastases (43). It has been shown that the median survival after surgery was statistically better in the group without lymph node resection compared to the group with resection of lymph nodes draining the tumor. Thus, lymph node dissection during surgery

can potentially affect subsequent disease and response to immunotherapy. These preliminary data question the need for lymph node dissection in case of pN0 SLN, to minimize the risk of immune alteration.

Our study has some limitations that must be taken in account: the small number of patients, the single institution experience, the short follow-up for DFS. However, meanwhile previous studies have studied heterogeneous populations with both localized and advanced stages (33,44), we focused mostly on early stages with small tumors (97,1% stage I), which may reflect more the value of SLN in real life practice.

Conclusion

We have shown that SLN mapping by NIR fluorescence imaging is a safe and feasible technique, leading to a high rate of SLN identification in early stage lung tumor. This technique may help to improve pathological staging by aiming the SLN for IHC analysis. In the future, coupled with rapid on-site examination, it may help to decide whether a segmentectomy can be performed or not, by analyzing the real first lymph node relay. It seems that ENB provides a more physiological diffusion of ICG in the lymphatic drainage area of the tumor, compared to the direct injection technique. However, its generalization could be limited by the related costs (i.e: ENB and fluorescence imaging column). Nevertheless, further large prospective studies are needed to confirm these preliminary results, in particular the place of lymphadenectomy in case of pN0 SLN.

Acknowledgments: None

Conflicts of interests: Prof. Stéphane RENAUD is consultant for Medtronic

Figure Legends

Figure 1. Flowchart of included patients

SLN, Sentinel Lymph Node ; IHC, Immuno-Histo-Chimical

Figure 2. Disease-Free Survival at 5 and 10 months according to SLN pathological status

SLN, Sentinel Lymph Node ; DFS, Disease-Free Survival

Glossary of abbreviations

SLN : sentinel lymph node

NIR : Near-Infrared

NSCLC : Non Small Cell Lung Cancer

HES : Hematoxylin-Eosin-Saffron

ICG : Indocyanine Green

IHC : Immuno-Histo-Chimical

ERS : European Respiratory Society

ESTS : European Society of Thoracic Surgeons

ENB : electromagnetic navigational bronchoscopy

VATS : Video-Assisted Thoracoscopic Surgery

RATS : Robot-Assisted Thoracoscopic Surgery

CT : Computed Tomography

GPS : Global Positioning System

¹⁸F-FDG : ¹⁸F-Fluoro-desoxy-D-glucose

PET : Positron Emission Tomography

DFS : Disease-Free Survival

References

1. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 2019 Jan 22;85(1):8.
2. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer Amst Neth*. 2015 Feb;87(2):193–200.
3. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Jun;117(6):1102–11.
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7–33.
5. Vachani A, Sequist LV, Spira A. AJRCCM: 100-Year Anniversary. The Shifting Landscape for Lung Cancer: Past, Present, and Future. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May 1;195(9):1150–60.
6. Brascia D, De Iaco G, Schiavone M, et al. Resectable IIIA-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): In Search for the Proper Treatment. *Cancers*. 2020 Jul 25;12(8):2050.
7. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2006 Nov;30(5):787–92.
8. Shen-Tu Y, Mao F, Pan Y, et al. Lymph node dissection and survival in patients with early stage nonsmall cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Oct 27;96(43):e8356.
9. David EA, Cooke DT, Chen Y, et al. Does Lymph Node Count Influence Survival in Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer? *Ann Thorac Surg*. 2017 Jan;103(1):226–35.
10. Chiappetta M, Leuzzi G, Sperduti I, et al. Mediastinal Up-Staging During Surgery in Non-Small-Cell Lung Cancer: Which Mediastinal Lymph Node Metastasis Patterns Better Predict The Outcome? A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2020 Sep;21(5):464-471.e1.
11. Ismail M, Nachira D, Swierzy M, et al. Lymph node upstaging for non-small cell lung cancer after uniportal video-assisted thoracoscopy. *J Thorac Dis*. 2018 Nov;10(Suppl 31):S3648–54.
12. Caso R, Jones GD, Jones DR. Sentinel lymph node mapping in lung cancer: a step forward? *J Thorac Dis*. 2018 Sep;10(Suppl 26):S3254–6.
13. Rusch VW, Hawes D, Decker PA, et al. Occult Metastases in Lymph Nodes Predict

Survival in Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer: Report of the ACOSOG Z0040 Trial. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4313–9.

14. He Z, Xia Y, Tang S, et al. Detection of occult tumor cells in regional lymph nodes is associated with poor survival in pN0 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2016 Mar;8(3):375–85.
15. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, et al. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 4;1:CD004561.
16. Costaz H, Rouffiac M, Boulle D, et al. [Strategies in case of metastatic sentinel lymph node in breast cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. 2020 Jun;107(6):672–85.
17. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer*. 1998 Oct 1;83(7):1362–8.
18. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2211–22.
19. Imai K, Nanjo H, Takashima S, et al. Intraoperative diagnosis of lymph node metastasis during segmentectomy for non-small cell lung cancer by rapid immunohistochemistry using noncontact alternating current electric field mixing. *Thorac Cancer*. 2020 Dec;11(12):3547–54.
20. Melfi FMA, Lucchi M, Davini F, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in stage I non-small cell lung cancer: detection of micrometastases by polymerase chain reaction. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2008 Jul;34(1):181–6.
21. Riquet M, Rivera C, Gibault L, et al. [Lymphatic spread of lung cancer: anatomical lymph node chains unchained in zones]. *Rev Pneumol Clin*. 2014 Apr;70(1–2):16–25.
22. Shersher DD, Liptay MJ. Status of sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer. *Cancer J Sudbury Mass*. 2015 Feb;21(1):17–20.
23. Little AG, DeHoyos A, Kirgan DM, et al. Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Feb;117(2):220–4.
24. Liptay MJ, D’amico TA, Nwogu C, et al. Intraoperative sentinel node mapping with technitium-99 in lung cancer: results of CALGB 140203 multicenter phase II trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2009 Feb;4(2):198–202.
25. Nomori H. Sentinel node mapping in lung cancer: the Japanese experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;21(4):316–22.
26. Schmidt FE, Woltering EA, Webb WR, et al. Sentinel nodal assessment in patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. 2002 Sep;74(3):870–4; discussion 874–875.

27. Tiffet O, Nicholson AG, Khaddage A, et al. Feasibility of the detection of the sentinel lymph node in peripheral non-small cell lung cancer with radio isotopic and blue dye techniques. *Chest*. 2005 Feb;127(2):443–8.
28. Narsule CK, Ebright MI, Fernando HC. Sublobar versus lobar resection: current status. *Cancer J Sudbury Mass*. 2011 Feb;17(1):23–7.
29. Gilmore DM, Khullar OV, Colson YL. Developing intrathoracic sentinel lymph node mapping with near-infrared fluorescent imaging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Sep;144(3):S80-84.
30. Carter BW, Lichtenberger JP, Benveniste MK, et al. Revisions to the TNM Staging of Lung Cancer: Rationale, Significance, and Clinical Application. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2018 Apr;38(2):374–91.
31. De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2014 May;45(5):787–98.
32. Folch EE, Pritchett MA, Nead MA, et al. Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions: One-Year Results of the Prospective, Multicenter NAVIGATE Study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2019 Mar;14(3):445–58.
33. Phillips WW, Weiss KD, Digesu CS, et al. Finding the ‘True’ N0 Cohort: Technical Aspects of Near-infrared Sentinel Lymph Node Mapping in Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Surg*. 2020 Oct;272(4):583–8.
34. Gregor A, Ujiie H, Yasufuku K. Sentinel lymph node biopsy for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Oct;68(10):1061–78.
35. Lardinois D, Brack T, Gaspert A, et al. Bronchoscopic radioisotope injection for sentinel lymph-node mapping in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2003 May;23(5):824–7.
36. Li H, Hu H, Wang R, et al. Lung adenocarcinoma: Are skip N2 metastases different from non-skip? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Oct;150(4):790–5.
37. Riquet M, Assouad J, Bagan P, et al. Skip mediastinal lymph node metastasis and lung cancer: a particular N2 subgroup with a better prognosis. *Ann Thorac Surg*. 2005 Jan;79(1):225–33.
38. Ono T, Minamiya Y, Ito M, et al. Sentinel node mapping and micrometastasis in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Oct;9(4):659–61.
39. Digesu CS, Hachey KJ, Gilmore DM, et al. Long-term outcomes after near-infrared sentinel lymph node mapping in non–small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Mar;155(3):1280–91.

40. Marzo AL, Kinnear BF, Lake RA, et al. Tumor-specific CD4+ T cells have a major 'post-licensing' role in CTL mediated anti-tumor immunity. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2000 Dec 1;165(11):6047–55.
41. Steer HJ, Lake RA, Nowak AK, Robinson BWS. Harnessing the immune response to treat cancer. *Oncogene*. 2010 Dec 2;29(48):6301–13.
42. McDonnell AM, Currie AJ, Brown M, et al. Tumor cells, rather than dendritic cells, deliver antigen to the lymph node for cross-presentation. *Oncoimmunology*. 2012 Sep 1;1(6):840–6.
43. Fear VS, Forbes CA, Neeve SA, et al. Tumour draining lymph node-generated CD8 T cells play a role in controlling lung metastases after a primary tumour is removed but not when adjuvant immunotherapy is used. *Cancer Immunol Immunother CII*. 2021 Nov;70(11):3249–58.
44. Yamashita S, Tokuishi K, Miyawaki M, et al. Sentinel node navigation surgery by thoracoscopic fluorescence imaging system and molecular examination in non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012 Mar;19(3):728–33.

Table 1 Patients' characteristics

Variable	Study population (n=69)
Age (year), median	69 (IQR=11)
Sex, male/female, no. (%)	40/29 (58%/42%)
BMI (kg/m ²), median	27,56 (IQR=7,51)
Charlson score, median	5 (IQR=2)
WHO score, median	1 (IQR=0)
FEV1 (% of theoretical), median	86 (IQR=32)
DLCO (% of theoretical), median	74 (IQR=19,5)
Smoking status, no. (%)	
- Never	16 (23%)
- Former	35 (50%)
- Current	19 (27%)
Tobacco consumption in current or former smokers (pack-years), median	30 (IQR=15)
Cancer clinical stage, no. (%)	
- IA1 (cT1aN0)	16 (23,1%)
- IA2 (cT1bN0)	30 (43,5%)
- IA3 (cT1cN0)	10 (14,5%)
- IB (cT2aN0)	11 (15,9%)
- IIA (cT2bN0)	2 (2,9%)
Comorbidities	
- Coronaropathy, no. (%)	13 (18,8%)
- COPD, no. (%)	22 (31,8%)
- Diabetes, no. (%)	10 (14,5%)
- History of operated lung cancer, no. (%)	8 (11,6%)

IQR, Interquartile Range ; BMI, Body Mass Index ; WHO, World Health Organization ; FEV1, Forced Expiratory Volume in one second ; DLCO, Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide ; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Table 2 Technical aspects

Surgical approach (n=69)

- Thoracotomy, no. (%)	6 (8,7%)
- VATS, no (%)	51 (73,9%)
- RATS, no (%)	12 (17,4%)

Surgical resection (n=69)

- Lobectomy, no (%)	36 (52,2%)
- Segmentectomy, no (%)	33 (47,8%)

ICG injection (n=69)

- Transpleural	22 (32%)
- Transbronchial	47 (68%)

Injection time by ENB* (min), median 10 (IQR=5)

Identification time of SLN** (min), median 5 (IQR=4)

VATS, Video-Assisted Thoracoscopic Surgery ; RATS, Robot-Assisted Thoracoscopic Surgery ; ICG, Indocyanine Green ; min, minutes

* defined by the time between the entry and exit of the bronchoscope in the airway

** defined by the time between the entry of the camera in the chest cavity and the detection of a fluorescent lymph node

Table 3 Sentinel lymph node locations

		Single SLN (n=49)
<hr/>		
Mediastinal stations, no. (%)		
-	4	2 (4,1%)
-	5	6 (12,2%)
-	7	6 (12,2%)
-	9	1 (2%)
<hr/>		
Hilar stations, no. (%)		
-	10	11 (22,5%)
-	11	16 (32,7%)
-	12	2 (4,1%)
<hr/>		
Intra-parenchymal nodes, no. (%)		5 (10,2%)
SLN, Sentinel Lymph Node		

Table 4 Distribution of the different locations of the sentinel lymph node according to the location of the primary tumor

Location of the primary tumor (n=53)	Location of the SLN
RUL (n=17)	Station 4+7 : 1
	Station 4 : 1
	Station 7 : 4
	Station 10 : 2
	Station 11 : 4
	Station 12 : 1
	Intra-parenchymal : 4
ML (n=5)	Station 10 : 1
	Station 11 : 3
	Station 11+12 : 1
RLL (n=9)	Station 4 : 1
	Station 7 : 2
	Station 7+3A : 1
	Station 9 : 1
	Station 11 : 4
LUL (n=18)	Station 5 : 6
	Station 10 : 8
	Station 11 : 3
	Intra-parenchymal : 1
LLL (n=4)	Station 7+10 : 1
	Station 11 : 2
	Station 12 : 1

SLN, Sentinel Lymph Node ; RUL, Right Upper Lobe ; ML, Middle Lobe ; RLL, Right Lower Lobe ; LUL, Left Upper Lobe ; LLL, Left Lower Lobe

Figure 1 Flowchart of included patients

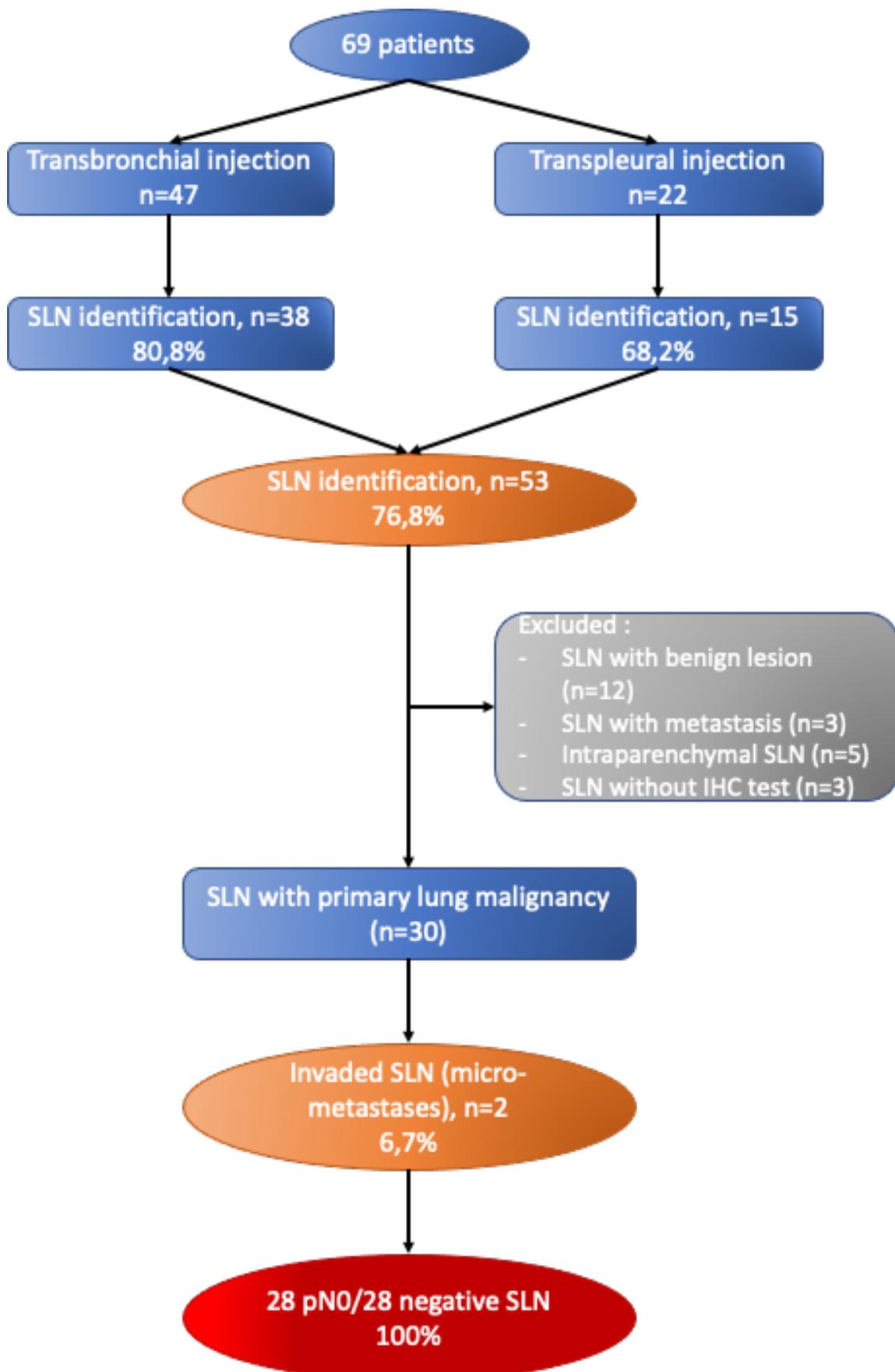
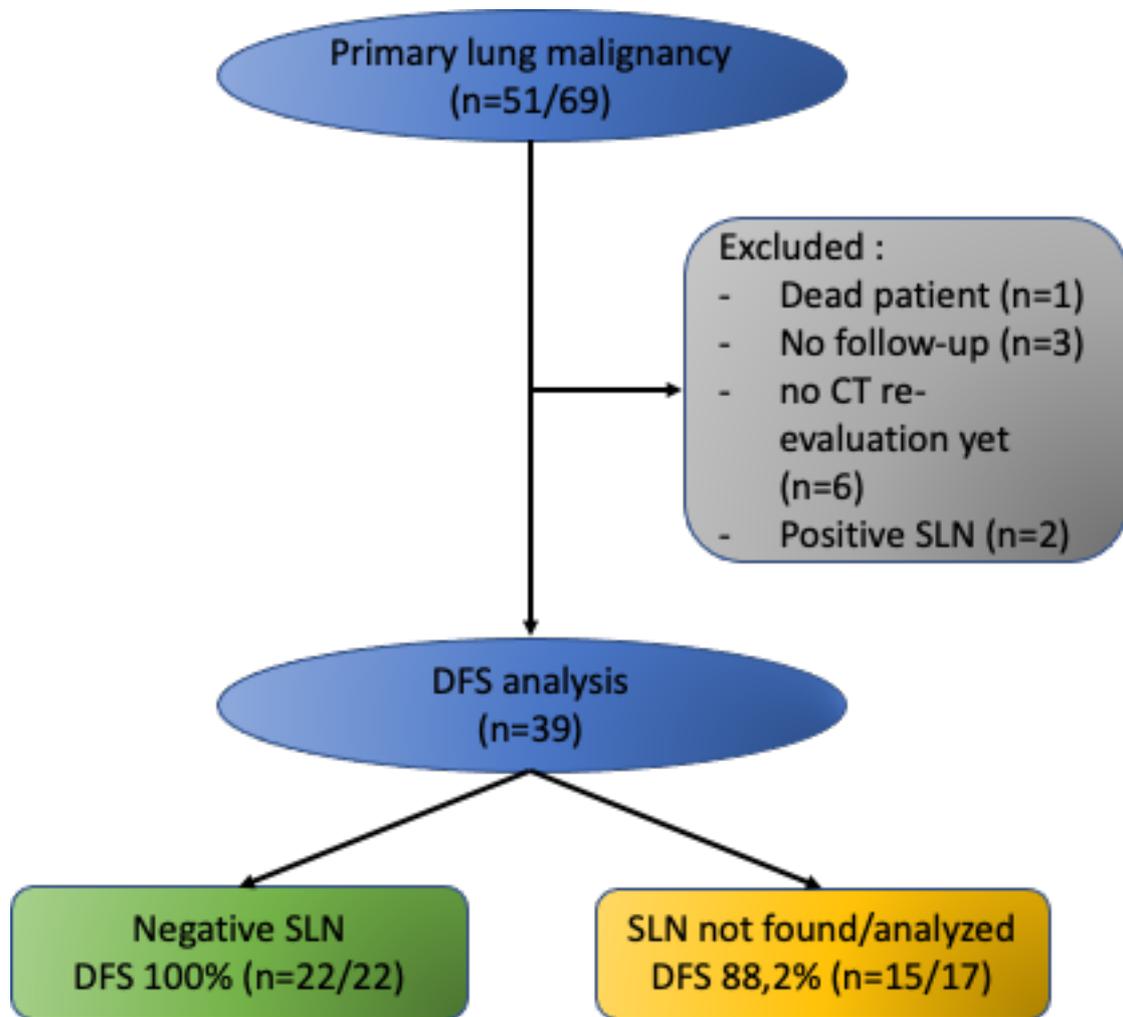


Figure 2 Disease-Free Survival at 5 and 10 months according to SLN pathological status



IV. Conclusion

Ce travail visait à étudier la faisabilité et la sûreté de la technique du ganglion sentinelle en chirurgie thoracique oncologique ainsi que ses implications cliniques. Son intérêt pour la détection des micro-métastases occultes et donc l'amélioration du staging a été évalué via une étude unicentrique de 69 patients présentant un CBNPC avéré ou suspecté de stade localisé. Nous avons ainsi obtenu 76,8% de détection du ganglion sentinelle après injection per-opératoire de vert d'indocyanine couplé à de l'albumine dans la zone péri-tumorale par voie directe ou transbronchique. Parmi les ganglions sentinelles analysés par immuno-histochimie et associés à une lésion pulmonaire primitive, 2/30 étaient envahis par des cellules tumorales, correspondant ainsi à un taux d'upstaging de 6,7%. Enfin, tous les patients avec ganglion sentinelle négatif étaient pN0 à l'analyse anatomopathologique définitive.

Cette étude est principalement limitée par son caractère unicentrique et par le faible nombre de patients inclus. La principale hypothèse quant au fait que notre taux de détection du ganglion sentinelle n'excède pas 80% serait liée à notre courbe d'apprentissage dans les techniques d'injection du vert d'indocyanine. L'injection était réalisée dans 68% des cas par voie transbronchique en navigation endobronchique électromagnétique. Sur l'ensemble des échecs dans l'identification du ganglion sentinelle, environ un tiers était imputable soit à une erreur technique lors de l'injection par navigation, soit à un problème de matériel telle qu'une panne de la colonne de fluorescence. Ainsi, si l'on ne considère pas les échecs évitables liés à la courbe d'apprentissage, le taux de détection du ganglion sentinelle serait de 82,8%.

De façon cohérente avec les données de la littérature, nous avons mis en évidence un taux de ganglion sentinelle « skip-N2 » de 30,6%. Ce résultat montre tout l'intérêt de

l'identification du premier relai ganglionnaire, notamment en cas de réalisation d'une segmentectomie. En effet, une des conditions à la réalisation d'une segmentectomie est le statut pN0, or 25 à 30% d'atteinte micro-métastatique ganglionnaire ne serait pas détectées par les méthodes d'analyses anatomopathologiques classiques à l'hématoxyline et éosine. Ainsi, le repérage du premier relai ganglionnaire qui est le plus à risque de dissémination de la maladie et la réalisation d'analyses spécifiques sur ce dernier par immuno-histo-chimie qui augmenteraient la détection des micro-métastases permettent d'adapter le geste chirurgical au statut histologique du ganglion sentinelle.

En tenant compte des réserves énoncées précédemment, nous pouvons finalement conclure que la technique du ganglion sentinelle en chirurgie thoracique oncologique par fluorescence infra-rouge est une technique faisable et sûre. Notre étude a permis d'obtenir des résultats encourageants concernant cette approche émergente en chirurgie thoracique. Cependant, des études plus larges et multicentriques sont nécessaires pour affiner ces résultats. Il serait également intéressant de poursuivre ce travail afin d'augmenter le nombre d'inclusion des patients, de s'affranchir de la courbe d'apprentissage et d'obtenir plus de données concernant la survie globale et survie sans récurrence.

V. Bibliographie

1. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 2019 Jan 22;85(1):8.
2. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer Amst Neth*. 2015 Feb;87(2):193–200.
3. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):503–13.
4. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):395–409.
5. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2019 Oct;28(10):1563–79.
6. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 2000 Aug 5;321(7257):323–9.
7. item_306_CANCER_2021.pdf [Internet]. [cited 2021 Dec 15]. Available from: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2020/10/item_306_CANCER_2021.pdf
8. Dubin S, Griffin D. Lung Cancer in Non-Smokers. *Mo Med*. 2020;117(4):375–9.

9. Carter BW, Lichtenberger JP, Benveniste MK, de Groot PM, Wu CC, Erasmus JJ, et al. Revisions to the TNM Staging of Lung Cancer: Rationale, Significance, and Clinical Application. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2018 Apr;38(2):374–91.
10. Falchero DL. *Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique.* 2021;19.
11. Vachani A, Sequist LV, Spira A. *AJRCCM: 100-Year Anniversary. The Shifting Landscape for Lung Cancer: Past, Present, and Future.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 May 1;195(9):1150–60.
12. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung.* 2020 Nov 11;1–11.
13. Brown S, Banfill K, Aznar MC, Whitehurst P, Faivre Finn C. The evolving role of radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Br J Radiol.* 2019 Dec;92(1104):20190524.
14. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019 Aug;94(8):1623–40.
15. Brascia D, De Iaco G, Schiavone M, Panza T, Signore F, Geronimo A, et al. Resectable IIIA-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): In Search for the Proper Treatment. *Cancers.* 2020 Jul 25;12(8):2050.
16. Zhao Y, Wang W, Liang H, Yang C-FJ, D’Amico T, Ng CSH, et al. The Optimal Treatment for Stage IIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2019 Jun;107(6):1866–75.

17. Couraud - 2021 - Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie tho.pdf [Internet]. [cited 2022 Jan 14]. Available from: http://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/1_CBNPC_2021_V2DEF.pdf
18. Lee JM, Tsuboi M, Brunelli A. Surgical Perspective on Neoadjuvant Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2021 Jul;S000349752101300X.
19. Dingemans A-MC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C, et al. Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer—A Consensus Report. *J Thorac Oncol.* 2019 Dec;14(12):2109–19.
20. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J.* 2009 Jul 1;34(1):17–41.
21. Brunelli A, Varela G, Salati M, Jimenez MF, Pompili C, Novoa N, et al. Recalibration of the Revised Cardiac Risk Index in Lung Resection Candidates. *Ann Thorac Surg.* 2010 Jul;90(1):199–203.
22. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. *Chest.* 2013 May;143(5):e166S-e190S.
23. Fiore JF, Bejjani J, Conrad K, Niculiseanu P, Landry T, Lee L, et al. Systematic review of the influence of enhanced recovery pathways in elective lung resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Mar;151(3):708-715.e6.

24. Roy E, Rheault J, Pigeon M-A, Ugalde PA, Racine C, Simard S, et al. Lung cancer resection and postoperative outcomes in COPD: A single-center experience. *Chron Respir Dis*. 2020 May 29;17:1479973120925430.
25. Lugg ST, Tikka T, Agostini PJ, Kerr A, Adams K, Kalkat MS, et al. Smoking and timing of cessation on postoperative pulmonary complications after curative-intent lung cancer surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2017 Jun 19;12:52.
26. Nolan MB, Martin DP, Thompson R, Schroeder DR, Hanson AC, Warner DO. Association Between Smoking Status, Preoperative Exhaled Carbon Monoxide Levels, and Postoperative Surgical Site Infection in Patients Undergoing Elective Surgery. *JAMA Surg*. 2017 May;152(5):476–83.
27. Benzo R, Wigle D, Novotny P, Wetzstein M, Nichols F, Shen RK, et al. Preoperative Pulmonary Rehabilitation before Lung Cancer Resection: Results from two Randomized Studies. *Lung Cancer Amst Neth*. 2011 Dec;74(3):441–5.
28. Lai Y, Huang J, Yang M, Su J, Liu J, Che G. Seven-day intensive preoperative rehabilitation for elderly patients with lung cancer: a randomized controlled trial. *J Surg Res*. 2017 Mar;209:30–6.
29. Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014 Feb;38(2):196–204.
30. Raynard B, Goldwasser F, Gyan E, Hébuterne X, Lacau Saint Guily J. O20: Regards croisés divergents des patients de plus de 70 ans et médecins sur la dénutrition en

cancérologie : Résultats de l'étude NUTRICANCER 2012. *Nutr Clin Métabolisme*. 2014 Dec 1;28:S39–40.

31. Fiorelli A, Vicidomini G, Mazzella A, Messina G, Milione R, Di Crescenzo VG, et al. The influence of body mass index and weight loss on outcome of elderly patients undergoing lung cancer resection. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Oct;62(7):578–87.
32. Ramos R, Nadal E, Peiró I, Masuet-Aumatell C, Macia I, Rivas F, et al. Preoperative nutritional status assessment predicts postoperative outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2018 Sep;44(9):1419–24.
33. Kaya SO, Akcam TI, Ceylan KC, Samancılar O, Ozturk O, Usluer O. Is preoperative protein-rich nutrition effective on postoperative outcome in non-small cell lung cancer surgery? A prospective randomized study. *J Cardiothorac Surg*. 2016 Jan 19;11:14.
34. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*. 1995 Sep;60(3):615–22; discussion 622-623.
35. Zhang L, Li M, Yin R, Zhang Q, Xu L. Comparison of the oncologic outcomes of anatomic segmentectomy and lobectomy for early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2015 Feb;99(2):728–37.
36. Keenan RJ, Landreneau RJ, Maley RH, Singh D, Macherey R, Bartley S, et al. Segmental resection spares pulmonary function in patients with stage I lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004 Jul;78(1):228–33; discussion 228-233.

37. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol*. 2015 Nov;10(11):1515–22.
38. Riquet M, Rivera C, Gibault L, Pricopi C, Mordant P, Badia A, et al. [Lymphatic spread of lung cancer: anatomical lymph node chains unchained in zones]. *Rev Pneumol Clin*. 2014 Apr;70(1–2):16–25.
39. Watanabe S. Lymph node dissection for lung cancer: past, present, and future. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Jul;62(7):407–14.
40. Darling GE. Lymph node assessment in early stage non-small cell lung cancer lymph node dissection or sampling? *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Jul;68(7):716–24.
41. Darling GE. Current status of mediastinal lymph node dissection versus sampling in non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin*. 2013 Aug;23(3):349–56.
42. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Jun;117(6):1102–11.
43. Okada M, Sakamoto T, Yuki T, Mimura T, Miyoshi K, Tsubota N. Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2006 Mar;81(3):1028–32.
44. Watanabe S, Asamura H. Lymph node dissection for lung cancer: significance, strategy, and technique. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2009 May;4(5):652–7.

45. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, Porta RR, Waller D, Passlick B, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2006 Nov;30(5):787–92.
46. Shen-Tu Y, Mao F, Pan Y, Wang W, Zhang L, Zhang H, et al. Lymph node dissection and survival in patients with early stage nonsmall cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Oct 27;96(43):e8356.
47. David EA, Cooke DT, Chen Y, Nijar K, Canter RJ, Cress RD. Does Lymph Node Count Influence Survival in Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer? *Ann Thorac Surg*. 2017 Jan;103(1):226–35.
48. Chiappetta M, Leuzzi G, Sperduti I, Bria E, Mucilli F, Lococo F, et al. Mediastinal Up-Staging During Surgery in Non-Small-Cell Lung Cancer: Which Mediastinal Lymph Node Metastasis Patterns Better Predict The Outcome? A Multicenter Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2020 Sep;21(5):464-471.e1.
49. Ismail M, Nachira D, Swierzy M, Ferretti GM, Englisch JP, Ossami Saidy RR, et al. Lymph node upstaging for non-small cell lung cancer after uniportal video-assisted thoracoscopy. *J Thorac Dis*. 2018 Nov;10(Suppl 31):S3648–54.
50. Caso R, Jones GD, Jones DR. Sentinel lymph node mapping in lung cancer: a step forward? *J Thorac Dis*. 2018 Sep;10(Suppl 26):S3254–6.
51. Rusch VW, Hawes D, Decker PA, Martin SE, Abati A, Landreneau RJ, et al. Occult Metastases in Lymph Nodes Predict Survival in Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer: Report of the ACOSOG Z0040 Trial. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 10;29(32):4313–9.

52. He Z, Xia Y, Tang S, Chen Y, Chen L. Detection of occult tumor cells in regional lymph nodes is associated with poor survival in pN0 non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2016 Mar;8(3):375–85.
53. Li H, Hu H, Wang R, Li Y, Shen L, Sun Y, et al. Lung adenocarcinoma: Are skip N2 metastases different from non-skip? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Oct;150(4):790–5.
54. Gilmore DM, Khullar OV, Colson YL. Developing intrathoracic sentinel lymph node mapping with near-infrared fluorescent imaging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Sep;144(3):S80-84.
55. Imai K, Nanjo H, Takashima S, Hiroshima Y, Atari M, Matsuo T, et al. Intraoperative diagnosis of lymph node metastasis during segmentectomy for non-small cell lung cancer by rapid immunohistochemistry using noncontact alternating current electric field mixing. *Thorac Cancer*. 2020 Dec;11(12):3547–54.
56. Melfi FMA, Lucchi M, Davini F, Viti A, Fontanini G, Boldrini L, et al. Intraoperative sentinel lymph node mapping in stage I non-small cell lung cancer: detection of micrometastases by polymerase chain reaction. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2008 Jul;34(1):181–6.
57. Pham HHN, Futakuchi M, Bychkov A, Furukawa T, Kuroda K, Fukuoka J. Detection of Lung Cancer Lymph Node Metastases from Whole-Slide Histopathologic Images Using a Two-Step Deep Learning Approach. *Am J Pathol*. 2019 Dec;189(12):2428–39.
58. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of

- Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Feb 10;35(5):561–4.
59. Niebling MG, Pleijhuis RG, Bastiaannet E, Brouwers AH, van Dam GM, Hoekstra HJ. A systematic review and meta-analyses of sentinel lymph node identification in breast cancer and melanoma, a plea for tracer mapping. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2016 Apr;42(4):466–73.
 60. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer*. 1998 Oct 1;83(7):1362–8.
 61. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 4;1:CD004561.
 62. Kubikova E, Badidova J, Klein M, Beder I, Benus R, Polak S, et al. Sentinel lymph node - historical background and current views on its significance in complex management of breast cancer patients. *Bratisl Lek Listy*. 2019;120(6):410–6.
 63. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011 Feb 9;305(6):569–75.
 64. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):1385–93.

65. Costaz H, Rouffiac M, Boulle D, Arnould L, Beltjens F, Desmoulins I, et al. [Strategies in case of metastatic sentinel lymph node in breast cancer]. *Bull Cancer (Paris)*. 2020 Jun;107(6):672–85.
66. Weber WP, Barry M, Stempel MM, Junqueira MJ, Eaton AA, Patil SM, et al. A 10-year trend analysis of sentinel lymph node frozen section and completion axillary dissection for breast cancer: are these procedures becoming obsolete? *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):225–32.
67. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2211–22.
68. Su S, Scott WJ, Allen MS, Darling GE, Decker PA, McKenna RJ, et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage NSCLC in ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Feb;147(2):747–53.
69. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):7–33.
70. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaisert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Feb;135(2):247–54.
71. Shersher DD, Liptay MJ. Status of sentinel lymph node mapping in non-small cell lung cancer. *Cancer J Sudbury Mass*. 2015 Feb;21(1):17–20.

72. Little AG, DeHoyos A, Kirgan DM, Arcomano TR, Murray KD. Intraoperative lymphatic mapping for non-small cell lung cancer: the sentinel node technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Feb;117(2):220–4.
73. Liptay MJ, D'amico TA, Nwogu C, Demmy TL, Wang XF, Gu L, et al. Intraoperative sentinel node mapping with technitium-99 in lung cancer: results of CALGB 140203 multicenter phase II trial. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2009 Feb;4(2):198–202.
74. Nomori H. Sentinel node mapping in lung cancer: the Japanese experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;21(4):316–22.
75. Schmidt FE, Woltering EA, Webb WR, Garcia OM, Cohen JE, Rozans MH. Sentinel nodal assessment in patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg.* 2002 Sep;74(3):870–4; discussion 874-875.
76. Tiffet O, Nicholson AG, Khaddage A, Prévot N, Ladas G, Dubois F, et al. Feasibility of the detection of the sentinel lymph node in peripheral non-small cell lung cancer with radio isotopic and blue dye techniques. *Chest.* 2005 Feb;127(2):443–8.
77. Hachey KJ, Digesu CS, Armstrong KW, Gilmore DM, Khullar OV, Whang B, et al. A Novel Technique for Tumor Localization and Targeted Lymphatic Mapping in Early Stage Lung Cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Sep;154(3):1110–8.
78. Phillips WW, Weiss KD, Digesu CS, Gill RR, Mazzola E, Tsukada H, et al. Finding the 'True' N0 Cohort: Technical Aspects of Near-infrared Sentinel Lymph Node Mapping in Non-small Cell Lung Cancer. *Ann Surg.* 2020 Oct;272(4):583–8.

79. Digesu CS, Weiss KD, Colson YL. Near-Infrared Sentinel Lymph Node Identification in Non–Small Cell Lung Cancer. *JAMA Surg*. 2018 May 1;153(5):487–8.
80. Yanagiya M, Kawahara T, Ueda K, Yoshida D, Yamaguchi H, Sato M. A meta-analysis of preoperative bronchoscopic marking for pulmonary nodules. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2020 Jul 1;58(1):40–50.
81. Folch EE, Pritchett MA, Nead MA, Bowling MR, Murgu SD, Krinsky WS, et al. Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions: One-Year Results of the Prospective, Multicenter NAVIGATE Study. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2019 Mar;14(3):445–58.
82. DiBardino DM, Yarmus LB, Semaan RW. Transthoracic needle biopsy of the lung. *J Thorac Dis*. 2015 Dec;7(Suppl 4):S304–16.
83. Heerink WJ, de Bock GH, de Jonge GJ, Groen HJM, Vliegenthart R, Oudkerk M. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017 Jan;27(1):138–48.
84. Narsule CK, Ebright MI, Fernando HC. Sublobar versus lobar resection: current status. *Cancer J Sudbury Mass*. 2011 Feb;17(1):23–7.

VU

NANCY, le **09 mars 2022**
Le Président de Thèse

NANCY, le **09 mars 2022**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **12397C**

NANCY, le **10 mars 2022**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RESUME DE LA THESE

Objectif : montrer la faisabilité et la sûreté de la technique du ganglion sentinelle en chirurgie thoracique par fluorescence infra-rouge, ainsi que ses implications cliniques.

Contexte : les micro-métastases occultes non détectées par les méthodes d'analyses anatomopathologiques de routine sont responsables d'un sous-staging de la maladie et d'une mauvaise adaptation thérapeutique post-opératoire. La cartographie du système lymphatique pulmonaire par fluorescence infrarouge permet d'identifier le premier relai ganglionnaire, le plus à risque d'envahissement tumoral en cas de dissémination du cancer. Ce ganglion, appelé ganglion sentinelle, peut être analysé par des techniques immuno-histo-chimiques qui augmentent le taux de détection des micro-métastases et permettrait d'améliorer le staging.

Méthodes : il s'agit d'une étude française prospective, observationnelle, uni-centrique. Soixante-neuf patients adultes (≥ 18 ans) présentant un cancer bronchique non à petites cellules suspecté ou avéré de stade localisé (IA1 à IIA) ont été inclus entre décembre 2020 et décembre 2021. Ils ont tous bénéficié d'une injection per-opératoire de vert d'indocyanine soit par voie directe dans la zone péri-tumorale soit par navigation endobronchique électromagnétique. Le ganglion sentinelle était recherché à l'aide d'une caméra à fluorescence infra-rouge. Le taux d'identification du ganglion sentinelle, leurs localisations et leurs statuts histologiques étaient relevés.

Résultats : un ganglion sentinelle a été identifié chez 53 patients (76,8%). Trente ganglions sentinelles analysés par immuno-histo-chimie étaient associés à une lésion pulmonaire primitive. Deux d'entre eux étaient envahis par des micro-métastases (6,7%). Le curage ganglionnaire complémentaire ne présentait pas de signes de malignité chez tous les patients avec ganglion sentinelle négatif. Un ganglion skip-N2 était retrouvé dans 15 cas (30,6%). Aucun événement indésirable lié à l'injection de vert d'indocyanine n'était notifié.

Conclusion : l'identification du ganglion sentinelle en chirurgie thoracique par fluorescence infra-rouge paraît réalisable et sûre. Cette technique permet de prélever le ganglion le plus à risque d'atteinte métastatique et augmenterait le taux de détection des micro-métastases occultes. Des études multicentriques de plus grandes envergures et incluant les données de survie sont nécessaires pour confirmer ces résultats et étudier l'intérêt de la technique du ganglion sentinelle dans le cancer du poumon.

TITRE EN ANGLAIS : Sentinel lymph node in non-small cell lung cancer : assessment of its feasibility and safety by near-infrared fluorescence imaging, and clinical consequences.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
ANNEE 2022

MOTS CLEFS : Cancer bronchique non à petites cellules, ganglion sentinelle, micro-métastases occultes, fluorescence infra-rouge, vert d'indocyanine, navigation endobronchique électromagnétique.

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54500 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex