

Le ganglion sentinelle dans les cancers du col utérin et de l'endomètre

E. BARRANGER¹, A. CORTEZ², S. FAY¹, D. GRAHEK³,
P. CALLARD², S. UZAN¹, E. DARAI¹
(Paris)

INTRODUCTION

En cancérologie gynécologique, le statut ganglionnaire constitue un facteur pronostique important ainsi qu'un critère décisionnel majeur de traitement adjuvant. Des méthodes non chirurgicales telles que le scanner, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire et plus récemment la scintigraphie au 18-FDG ont été proposées pour évaluer le statut ganglionnaire dans les cancers utérins avec des résultats peu satisfaisants (19, 41, 44, 45). La lymphadénectomie reste la seule technique permettant de connaître le statut ganglionnaire. Cependant, depuis quelques années, cette exploration chirurgicale ganglionnaire, bien qu'indispensable, est de en plus controversée en cancérologie depuis l'avènement d'une chirurgie moins invasive qu'est la procédure du ganglion sentinelle (GS). En effet, la lymphadénectomie systématique n'est pas dénuée de complications avec un impact parfois négatif sur la qualité de vie.

La technique du GS est apparue comme une alternative à la lymphadénectomie systématique, dans le but de réduire la morbidité du

Hôpital Tenon – 4 rue de la Chine – 75020 PARIS, France.

1. Service de Gynécologie-Obstétrique,
2. Service d'Anatomo-Pathologie,
3. Service de Médecine Nucléaire.

traitement chirurgical sans compromettre la survie et d'améliorer la stadification des patientes grâce aux techniques histologiques d'analyse immunohistochimique et de coupes sériées sur ces quelques ganglions prélevés. Le terme de ganglion sentinelle (GS), qui est le premier relais ganglionnaire d'une tumeur située sur le territoire de drainage de celle-ci, a été introduit par Gould et al. en 1960 dans le cancer de la parotide (15). Le concept de GS a ensuite été établi par Cabanas en 1977 lorsqu'il identifiait le premier relais lymphatique dans le cancer de la verge (6). Cet auteur supposait dès lors que, si ce ganglion était indemne de métastases, les autres ganglions seraient dépourvus de tout envahissement métastatique. Morton et al. ont appliqué la procédure du GS dans le mélanome en 1992 en utilisant un colorant bleuté (36). Une avancée majeure dans le domaine du GS a été réalisée par l'équipe de Giuliano aux États-Unis au milieu des années 1990, en transposant la technique dans le cancer du sein (14). Leurs excellents résultats en termes de détection du GS ont initié une révolution dans la prise en charge chirurgicale du cancer du sein. Cette technique peu invasive permet de prédire le statut ganglionnaire du creux axillaire sur la base d'un prélèvement ganglionnaire sélectif avec une morbidité moindre que le curage axillaire. Après avoir été validée pour le mélanome et récemment pour le cancer du sein, la technique du GS est en cours de validation dans les cancers de la vulve (26). Dans les cancers du col de l'utérus et de l'endomètre, cette procédure est en cours d'évaluation.

DRAINAGE LYMPHATIQUE DE L'UTÉRUS

La connaissance du drainage lymphatique des organes génitaux de la femme est indispensable pour la prise en charge des cancers génitaux.

Les vaisseaux lymphatiques des organes génitaux internes se drainent dans les lymphocentres pelvien et lombaire qui sont situés dans le tissu conjonctif de l'espace extrapéritonéal, autour des vaisseaux iliaques, de l'aorte et de la veine cave inférieure.

On reconnaît deux territoires principaux : la chaîne iliaque externe et la chaîne iliaque interne.

La chaîne iliaque externe

Au nombre de 8 à 10, ils sont regroupés le long des vaisseaux iliaques externes. Ils présentent une disposition généralement constante.

Ils comprennent trois groupes que l'on désigne en fonction de leur position par rapport aux vaisseaux : groupe externe, groupe intermédiaire et groupe interne.

Le groupe externe est constitué par une série de ganglions supra-artériels, situés entre le bord interne du muscle psoas et l'artère iliaque externe. Ces ganglions sont peu nombreux, entre 1 et 4, petits et éloignés les uns des autres. Le ganglion le plus constant est le *ganglion rétrocrural externe*, encore appelé le *ganglion lacunaire latéral*. Il s'agit du ganglion le plus bas situé, localisé immédiatement en arrière de l'arcade crurale. Il repose sur le segment terminal de l'artère iliaque externe et recouvre l'origine de l'artère circonflexe iliaque profonde et de l'artère épigastrique. C'est au-dessous de lui que le génito-crural se divise en ses deux branches terminales. C'est le seul ganglion constant de cette chaîne iliaque externe latérale. Il est souvent de gros volume, unique ou parfois remplacé par deux petits ganglions dont le plus petit constitue alors l'origine de la chaîne moyenne. Les autres ganglions sus-jacents sont inconstants, situés entre le muscle psoas et l'artère iliaque externe. La chaîne externe reçoit les efférents des ganglions inguinaux superficiels et profonds, des lymphatiques provenant du gland ou du clitoris et arrivant par le canal inguinal, certains lymphatiques profonds de la paroi abdominale satellites de l'artère épigastrique et de l'artère circonflexe iliaque. Tous les lymphatiques se terminent dans le ganglion rétrocrural externe, en faisant un relais éventuel au niveau des ganglions sus-jacents de la chaîne. Les lymphatiques à point de départ pelvien n'aboutissent pas à la chaîne externe, mais s'arrêtent au niveau des chaînes interne et moyenne du groupe iliaque externe.

Les ganglions du groupe intermédiaire reposent sur la veine iliaque externe ou s'intercalent entre l'artère et la veine iliaque externe.

Ils sont au nombre de 2 ou 3 : un ganglion inférieur inconstant, un moyen et supérieur constants. Lorsqu'il n'y a que deux ganglions, le plus inférieur est situé à égale distance de l'arcade crurale et de la bifurcation de l'artère iliaque primitive. Le ganglion supérieur est placé dans l'écartement de l'artère iliaque primitive, immédiatement en avant de l'origine de l'artère hypogastrique. On l'appelle le *ganglion de la bifurcation iliaque*. Lorsque la chaîne n'est constituée que deux

ganglions, elle reçoit deux réseaux, l'un provenant des ganglions rétrocruraux internes et l'autre des ganglions rétrocruraux externes, ainsi que les lymphatiques de la vessie, de la prostate, du col utérin et de la partie supérieure du vagin.

Le groupe interne de la chaîne ganglionnaire iliaque externe constitue les ganglions infra-veineux qui sont les plus développés. Ils sont constants, volumineux et appliqués contre la paroi pelvienne, au-dessous de la veine iliaque externe et immédiatement au-dessus du nerf obturateur. Cette chaîne est appelée par certains *chaîne obturatrice* ou *chaîne sous-veineuse*. Elle est constituée de deux ou trois ganglions, qui peuvent être réduits à un seul par fusion de ces ganglions. Le *ganglion rétrocrural interne* ou *ganglion lacunaire médial* constitue le premier nœud de ce groupe, c'est le plus inférieur. Il s'agit d'un volumineux ganglion ou bien d'un groupe important de petits ganglions. Il est situé en arrière de la partie interne de l'anneau crural et repose sur la partie terminale de la ligne innominée. Il fait suite au ganglion de Cloquet ou, lorsque celui-ci fait défaut, aux ganglions inguinaux profonds. Le ganglion sus-jacent constitue le ganglion moyen. Il est constant et généralement de gros volume, ce qui fait qu'il est situé dans un plan inférieur au précédent. Il est immédiatement au-dessus du nerf obturateur. Le troisième ganglion constitue le ganglion supérieur. Il est plus petit, situé en arrière du précédent et en avant du tronc de l'artère iliaque interne. On peut rajouter à cette chaîne un quatrième ganglion qui est petit et inconstant, au niveau de l'orifice interne du canal obturateur. Il s'agit du *ganglion obturateur*. Il est placé au-dessus du nerf obturateur et accroché au bord inférieur du ganglion moyen de la chaîne interne. Du point de vue chirurgical, la chaîne interne des ganglions iliaques externes n'est pas en position interne par rapport aux vaisseaux, mais plutôt inférieure. En effet, les ganglions sont accolés à la paroi osseuse recouverte par le muscle obturateur interne. Ils sont surplombés par les vaisseaux et non en dedans d'eux. La chaîne interne reçoit une partie des efférents des ganglions inguinaux, certains lymphatiques profonds du gland et du clitoris arrivant dans le pelvis par le canal crural, quelques collecteurs profonds de la portion sous-ombilicale de la paroi abdominale, des lymphatiques satellites des vaisseaux obturateurs, des lymphatiques venant de l'utérus, du vagin, du col vésical, de la prostate et de la portion membraneuse de l'urètre et quelques efférents des ganglions hypogastriques. Les canaux lymphatiques efférents passent sous l'artère iliaque interne, puis sous la veine iliaque primitive et viennent se terminer dans la chaîne moyenne des ganglions iliaques primitifs.

La chaîne iliaque interne (ou hypogastrique)

Les ganglions sont disposés dans l'interstice des branches de l'artère iliaque interne. Ce sont les plus difficiles à systématiser car ils sont très disséminés. Ils sont petits, plus nombreux (une douzaine au maximum). Ils ne sont jamais injectés par les lymphographies pédieuses. Ils reçoivent des afférents de tous les viscères pelviens. Ils drainent les voies accessoires de la circulation lymphatique du col utérin, du vagin, de la vessie et de l'ampoule rectale. Les collecteurs qui en émanent se drainent ensuite dans les ganglions de la chaîne iliaque externe, puis directement ou indirectement dans le groupe moyen des ganglions iliaques primitifs.

Les ganglions iliaques primitifs ou iliaques communs

Ils sont situés contre les vaisseaux iliaques communs. Ils recueillent les collecteurs lymphatiques provenant des ganglions iliaques externes et directement ou indirectement des ganglions iliaques internes. Ils envoient leurs vaisseaux efférents dans les ganglions inférieurs des chaînes latéro-aortiques du côté correspondant. Leurs vaisseaux efférents rejoignent les nœuds lombaires gauches et accessoirement les nœuds lombaires intermédiaires et droits.

La connaissance du drainage lymphatique de l'utérus permet de mieux comprendre la systématisation de la dissémination lymphatiques des cancers utérins.

Le corps utérin semble se drainer autant vers des relais situés en dedans et surtout sous la veine iliaque externe, que vers les vaisseaux para-aortiques. Il existe donc un double drainage simultané.

Pour le col, les premiers relais ganglionnaires sont situés sous la veine iliaque externe et principalement à la naissance de l'artère iliaque externe. Le flux lymphatique se poursuit alors vers les chaînes ganglionnaires iliaques communes puis lombo-aortiques. Ce drainage explique qu'il est exceptionnel d'observer des métastases ganglionnaires lombo-aortiques isolées sans atteinte iliaque.

LA PROCÉDURE DU GANGLION SENTINELLE DANS LE CANCER DU COL

Le cancer du col constitue le principal cancer gynécologique dans le monde avec 471 000 nouveaux cas et 233 000 décès par an (16). Le traitement des stades précoces est chirurgical, consistant en une col-pohystérectomie élargie aux paramètres, associée à une lymphadénectomie pelvienne et parfois lombo-aortique. Bien que l'envahissement ganglionnaire pelvien constitue un facteur pronostique majeur dans le cancer du col, des métastases ganglionnaires ne sont détectées que dans 0 à 17 % des cancers du col de stade I (10, 29, 35, 43). Cela signifie que plus de 80 % de ces patientes ne tirent aucun bénéfice de cette lymphadénectomie. Les conséquences apparaissent alors excessives chez ces patientes n'ayant pas de métastase pelvienne. Bien que les complications de cette exploration ganglionnaire soit moins fréquentes que pour le cancer du sein, cette chirurgie peut parfois être associée à des complications, essentiellement peropératoires, liées à de possibles lésions vasculaires, nerveuses ou urétérales (25). Des œdèmes des membres inférieurs ainsi que des lymphocèles peuvent également survenir après une lymphadénectomie, surtout lorsqu'une radiothérapie est associée (22).

Le traitement chirurgical du cancer précoce du col (stades IA2 et IB1) est devenu moins « agressif » au cours des dernières années, visant à préserver la qualité de vie de ces patientes sans compromettre leur survie. Ainsi, au début des années 1990, la chirurgie radicale par voie laparoscopique ainsi que la trachélectomie élargie ont été développées dans le traitement du cancer du col, dans le but de réduire la morbidité de cette chirurgie et de préserver la fertilité de femmes jeunes ayant un cancer du col de petite taille (38, 40). Cette tendance à la chirurgie « mini-invasive » a pris un nouvel essor avec la procédure du GS appliquée au cancer du col (12). Cette technique offre de multiples intérêts dans ce type de pathologie. Tout d'abord, elle permettrait en théorie d'éviter les complications potentielles d'une lymphadénectomie pelvienne bilatérale systématique chez 70 à 80 % des patientes ayant un cancer du col de stade IA2 et IB. Cet intérêt reste cependant très théorique dans le sens où une reprise chirurgicale pour complément de curage pelvien en cas GS métastatique à l'examen histologique définitif rend probablement le geste de reprise chirurgicale plus morbide qu'une lymphadénectomie pelvienne effectuée en dehors de toute dissection antérieure. Le second avantage de la technique du GS semble par contre plus intéressant. En effet, la diffusion

métastatique par voie lymphatique du cancer du col utérin, qui est une structure médiane, peut se faire indifféremment vers des sites ganglionnaires de la paroi latérale (droite ou gauche) ou parfois postérieure du pelvis. Comme l'envahissement ganglionnaire ne peut être déterminé en se basant sur la localisation de la tumeur, la procédure du GS permettrait d'identifier le territoire de drainage principal et les territoires accessoires. De plus, l'analyse peropératoire histologique de ces GS pelviens par cytologie d'apposition ou par examen extemporané rend la décision de curage lombo-aortique, en cas de GS positif, plus fiable et plus pertinente que par l'analyse, en fonction de leur aspect macroscopique de quelques ganglions issus du curage pelvien. Enfin, l'analyse histologique plus approfondie (immunohistochimie et coupes sériées) de ces quelques ganglions prélevés de manière sélective permettrait une meilleure stadification des patientes grâce à l'identification de micrométastases qui pourraient, peut-être, constituer des informations pronostiques complémentaires et expliquer certaines récurrences chez des patientes sans métastase ganglionnaire à l'analyse histologique standard. Enfin, cette procédure permettrait, dans le cadre du bilan pré-thérapeutique d'une tumeur de petite taille, de sélectionner les patientes N- pouvant bénéficier d'une chirurgie coelioscopique exclusive ou d'une trachélectomie élargie.

L'évaluation de la technique du GS, quel que soit l'organe testé, est basée sur les taux d'identification et de faux négatifs (FN). Ceci implique que toutes les patientes bénéficiant de la procédure du GS dans le cancer du col ont bénéficié, après la recherche du GS, d'une lymphadénectomie pelvienne bilatérale systématique et parfois lombo-aortique. Cette procédure du GS associée à une lymphadénectomie systématique permet à elle seule d'évaluer le taux de FN qui constitue le principal inconvénient de cette technique. Celui-ci correspond au nombre de patientes ayant un GS dépourvu de métastases alors qu'un ou plusieurs ganglions non sentinelles, c'est-à-dire prélevés dans le reste du curage ganglionnaire pelvien ou lombo-aortique, sont le siège d'une ou de plusieurs métastases. Cela signifie que si cette procédure était adoptée en routine, c'est-à-dire sans lymphadénectomie pelvienne bilatérale systématique en cas de GS non métastatique, elle pourrait exposer les patientes à une récurrence ganglionnaire et conduire au sous-traitement des patientes par une sous-évaluation du statut ganglionnaire. Par conséquent, ce taux de FN doit être le plus faible possible pour espérer proposer cette technique en routine.

Les études publiées sur la technique du GS dans le cancer du col ont été réalisées à l'aide d'un traceur lymphophile radioactif et/ou d'un colorant bleu injecté en intra-cervical, péri-tumoral ou en péri-cervical.

La première étude évaluant la technique du GS dans le cancer du col a été publiée en 1999 par Echt et al. (12). Treize patientes ayant un cancer du col de stade IB ont bénéficié de 4 injections intra-cervicales de 2 ml de bleu isosulfan (méthode colorimétrique) au moment de l'intervention. Trois GS bleutés étaient identifiés par laparotomie chez seulement 3 patientes (15 %). La durée entre l'injection et la recherche des GS n'était pas rapportée dans cette série. Ce faible taux d'identification était attribué, selon les auteurs, à la faible quantité de bleu injectée. À l'exception de cette série, les taux d'identification du GS dans le cancer du col varient de 60 % à 100 % quelle que soit la technique d'injection et la méthode de détection (Tableau I).

En 2000, O'Boyle et al. ont rapporté une série de 20 patientes ayant un cancer du col stades IB et IIA (37). Ces patientes avaient reçu 4 à 6 injections intra-cervicales de 4 ml de bleu isosulfan. Dix minutes après l'injection du produit bleuté, une laparotomie était effectuée permettant l'exploration des aires ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques basses à la recherche de GS bleutés. Un ou plusieurs GS (1,9 en moyenne par patiente) étaient identifiés dans 60 % des cas. Dans 3 cas, le GS était le siège de métastase. Aucun FN n'était rapporté. Les auteurs ont par ailleurs suggéré que le taux d'identification était lié à la taille tumorale. En effet, un ou plusieurs GS étaient identifiés chez 11 sur 15 patientes (73 %) ayant une tumeur de moins de 4 cm, contre seulement 1 patiente sur 5 (20 %) ayant une tumeur supérieure à 4 cm. De plus, un antécédent de conisation n'influence pas le taux d'identification. Ces auteurs ont rapporté enfin une désaturation en oxygène pour 3 des 20 patientes après l'injection de bleu.

Dargent et al. ont publié en 2000 la première série de prélèvements du GS en utilisant du bleu patenté par voie laparoscopique exclusive (9). Cette étude portant sur 35 patientes (stades IA2 et IB) présentait un biais dans la technique d'injection du bleu qui était hétérogène. En effet, les 8 premières patientes ont bénéficié de 2 injections péri-cervicales de bleu patenté, alors que les 27 autres ont eu 4 injections péri-cervicales. Les doses variaient de 2 à 4 ml. Cependant, les auteurs rapportaient des taux d'identification et de FN de 100 % et 0 %, respectivement. Ils ont conclu que le site d'injection et la quantité de produit injectée influaient sur le taux d'identification. De même, un délai supérieur à 20 minutes entre l'injection et la recherche du GS était associé à un taux d'échecs de détection plus élevé. Enfin, la taille de la tumeur et l'antécédent de conisation n'influaient pas le taux de détection du GS. Onze patientes avaient des métastases dans les GS.

Kamprath et al. ont été les premiers à publier leur expérience de la technique du GS chez 18 patientes ayant un cancer du col stades I et II

LE GANGLION SENTINELLE DANS LES CANCERS UTÉRINS

Tableau I Résultats des principales études sur le prélèvement du ganglion sentinelle dans le cancer du col

Auteurs	Nbre de patientes	Stade FIGO	Méthode de détection	Procédure du GS	Identification du GS (%)	Nbre moyen de GS	Nbre de patientes av. GS métastatique	Faux négatifs (%)
Echt (12)	13	Ib	B	Laparotomie	15	1,5	2	0
Medl (34)	3	NIP	B	Laparotomie	100	NIP	3	0
O'Boyle (37)	20	Ib, IIa	B	Laparotomie	60	1,9	3	0
Dargent (9)	35	Ia2, Ib	B	Coelioscopie	100	1,8	11	0
Kamprath (18)	18	I, II	R§	Coelioscopie	89	NIP	1	0
Lantzsch (23)	14	IbI	R	Laparotomie	93	2	1 *	0
Verheijen (46)	10	Ib	B et R	Laparotomie	80	2,3	1 *	0
Levenback (27)	39	Ia, Ib, IIa	B et R	Laparotomie	100	4,7	8 *	11
Rhim (42)	26	St. précoc	B et R	Laparotomie	100	1,9	4	20
Malur (30)	50	I, II, IV	B et/ou R	Laparotomie/ Coelioscopie	78	2	5	17
Lambaudie (20)	12	Ia2, IbI	B et R	Coelioscopie	91,5	2,9	2 *	0
Barranger (3)	13	Ib-IIa	B et R	Coelioscopie	92,5	1,7	2	0

GS : ganglion sentinelle; B : détection colorimétrique; R : détection radio-isotopique; NIP : non précisé.
 Le taux de faux négatifs correspond au pourcentage de patientes ayant un ganglion sentinelle dépourvu de métastases alors que le reste de la lymphadénectomie contient un ou plusieurs ganglions métastatiques.
 * Analyse immunohistochimique du ganglion sentinelle.
 § La recherche des ganglions sentinelles était effectuée extra corporellement après la lymphadénectomie

en utilisant une méthode de détection radioactive par voie laparoscopique (18). Ces patientes bénéficiaient la veille de 4 injections intra-cervicales de technétium 99m (50 MBq). Une à 2 heures après l'injection, une lymphoscintigraphie était effectuée permettant de déterminer le nombre de GS « chauds » (ou fixants) ainsi que leur localisation (pelvienne et/ou lombo-aortique). Toutes les patientes ont eu une laparoscopie pour trachélectomie élargie ou colpohystérectomie associée à un curage pelvien bilatéral et para-aortique. Malheureusement dans cette étude, les GS étaient examinés en extracorporel à l'aide d'une sonde de détection à rayonnement gamma. Le taux d'identification était de 89 % (16 sur 18 patientes). Les deux patientes ayant un échec de détection du GS avaient reçu une dose de produit radioactif plus faible (12,5 et 25 MBq). Les GS prédisaient correctement le statut ganglionnaire dans tous les cas, puisqu'aucun FN n'était rapporté. Une seule patiente avait un GS métastatique associé à 3 autres ganglions non sentinelles pelviens métastatiques. Les auteurs ont conclu que la procédure du GS dans le cancer du col en utilisant une méthode isotopique est faisable.

Verheijen et al. ont rapporté la première série de prélèvement du GS après double détection (46). Onze patientes ont été initialement incluses dans cette série, mais 10 ont été évaluées car une patiente (qui avait déjà un terrain allergique connu) a fait un choc anaphylactique immédiatement après l'injection de bleu. Quarante MBq de technétium 99m étaient injectés aux 4 quadrants autour de la tumeur la veille de l'intervention, suivie d'une lymphoscintigraphie. En début d'intervention, 1 ml de bleu patenté était injecté autour de la tumeur au niveau des mêmes quadrants. Dans 80 % des cas, un ou plusieurs GS (2,3 en moyenne par patiente) étaient identifiés lors de la laparotomie. Dix-huit GS étaient prélevés grâce à la sonde de détection. La sonde a également permis de retrouver des GS fixants non détectés par la lymphoscintigraphie préopératoire. Un ou plusieurs GS bleutés étaient identifiés chez seulement 4 des 10 patientes. Ces GS étaient tous fixants. Ils ont conclu que la méthode radio-isotopique était la mieux adaptée dans la recherche de GS. L'identification du GS par méthode colorimétrique, où la visualisation d'un GS bleuté est difficile, nécessite une dissection importante de la région lymphatique pelvienne. Une patiente avait un GS obturateur métastatique et un second ganglion non sentinelle obturateur métastatique du côté opposé. Aucun FN n'était rapporté.

Lantzsch et al. ont publié une série de 14 patientes ayant un cancer du col stade IB1 (23). Ces patientes ont bénéficié d'une procédure du GS après 4 injections intra-cervicales de technétium 99m (doses variant de 60 à 111 MBq). Vingt-six GS (2 GS en moyenne par

patiente) étaient prélevés chez 13 patientes au cours de la laparotomie. Deux GS étaient envahis chez une patiente.

En 2001 également, Malur et al. ont publié la plus importante série (50 patientes ayant un cancer du col stades I, II et IV) de procédure du GS en comparant les techniques de détection (30). Vingt et une patientes ont reçu une injection de produit isotopique la veille de l'intervention à une dose de 50 MBq, 9 ont bénéficié d'une injection de bleu seul et les 20 autres ont eu une double détection (bleu et isotope). Quarante-cinq patientes ont eu une procédure du GS par laparoscopie, sans préciser parmi ces patientes le nombre ayant bénéficié d'une double détection. Ces auteurs ont montré que la technique combinée permettait d'obtenir les meilleurs taux d'identification. Ainsi, le taux de détection était de 55,5 % avec le bleu seul, de 76 % avec le produit isotopique seul et de 90 % avec la technique combinée. Dans cette série, le taux d'identification global était de 78 % et le taux de FN de 16,6 % (une patiente sur 6). En effet, cette patiente avait deux GS identifiés par le bleu seul indemnes de métastase, alors qu'un ganglion du curage pelvien contenait des métastases. De la même manière, une étude récente rapportée par Levenback et al., portant sur 39 patientes ayant un cancer du col stades IA, IB et IIA et ayant bénéficié d'une recherche du GS par laparotomie après double détection, confirme que la technique combinée permettait d'obtenir des taux d'identification supérieurs à la technique colorimétrique seule ou radio-isotopique seule (27). Leur taux d'identification était de 100 %. Huit patientes avaient un ou plusieurs GS envahis. Une patiente avait un ganglion non sentinelle paramétrial métastatique prélevé dans la pièce de colpohystérectomie, alors que les GS étaient indemnes de métastases (taux de FN de 11 %).

Récemment, la procédure du GS après double détection a profité du développement de la voie laparoscopique, rendant la chirurgie à visée curative du cancer du col moins « radicale ». Ainsi, nous avons rapporté notre expérience chez 13 patientes ayant un cancer du col stades IA, IB et IIA (3). Ces patientes ont bénéficié d'une colpohystérectomie élargie laparoscopique exclusive ou d'un Schauta-Amreich avec curage pelvien bilatéral laparoscopique immédiatement après le prélèvement du GS. Quatre injections péri-cervicales de 0,2 ml (20 MBq chacune) de technétium 99m étaient réalisées la veille de l'intervention, suivies d'une lymphoscintigraphie préopératoire. Dix minutes avant la laparoscopie, 4 injections péri-cervicales de bleu patenté étaient effectuées dans les mêmes quadrants. Lors de la cœlioscopie, les régions pelviennes et lombo-aortiques basses étaient inspectées à la recherche de canaux lymphatiques bleutés. Une sonde endoscopique

de détection de rayonnement gamma (Eurorad, Strasbourg, France) était introduite dans un trocart sus-pubien de 12 mm permettant de localiser des régions radioactives pelviennes et lombo-aortiques. Le péritoine était ensuite ouvert à l'aplomb des vaisseaux iliaques externes. Chaque GS bleu et/ou fixant était identifié et extrait dans un sac protégé après dissection sélective et minutieuse. Après le prélèvement du ou des GS, un curage pelvien coelioscopique sous-veineux bilatéral était effectué ainsi qu'une colpohystérectomie élargie percoelioscopique ou une intervention de Schauta-Amreich. Notre taux d'identification était de 92 %. Le nombre moyen de GS prélevé était de 1,7. Deux patientes avaient chacune deux GS métastatiques après analyse histologique en immunohistochimie uniquement. Aucun FN n'était rapporté. Nos résultats étaient identiques à ceux publiés par Lambaudie et al. sur une série de 12 patientes (cancer du col stades IA2 et IB1) ayant bénéficié de la procédure du GS par voie laparoscopique après double détection (20).

L'analyse cette revue de la littérature confirme les travaux des anatomistes du début du XX^e siècle sur le drainage lymphatique de l'utérus (8, 28, 31). Ces auteurs ont clairement montré que le col de l'utérus se drainait principalement vers les ganglions iliaques externes. La diffusion se faisait ensuite de proche en proche en remontant le long des vaisseaux iliaques externes puis iliaques primitifs. L'inconvénient était que ces études n'étaient pas réalisées sur des sujets anatomiques adultes mais généralement sur des cadavres de nouveau-nés, plus faciles à étudier. De plus, les produits utilisés pour les injections étaient le plus souvent des produits à dérivés mercuriels plus difficiles à manier. Les injections de produits isotopiques et/ou de colorants bleutés, qui constituent de véritables études *in vivo* du drainage lymphatique du col de l'utérus, confirment ces données anatomiques. En effet, 62 % à 95 % des GS étaient localisés dans la région iliaque externe (3, 9, 23, 27, 37, 46). Les GS étaient rarement localisés dans la région iliaque primitive (0 % à 17 %). Une voie de drainage directe para-aortique est rare. En effet, seulement deux auteurs ont identifié un ou plusieurs GS dans cette région (20, 27). Ces GS extra-pelviens représentaient seulement 8 % et 9 % de l'ensemble des GS prélevés. Malheureusement, dans ces études il n'était pas précisé si ces GS localisés dans la région para-aortiques étaient isolés ou associés à des GS pelviens. Enfin, aucune métastase n'était retrouvée dans ces GS para-aortiques.

En conclusion, la procédure du GS dans le cancer du col est une technique faisable. La méthode combinée semble donner les meilleurs résultats. Des études prospectives multicentriques sont nécessaires

avant de proposer cette procédure en routine à la place de la lymphadénectomie pelvienne systématique. Le prélèvement du GS après double détection par voie laparoscopique constitue une nouvelle avancée dans la réduction du caractère radical de la chirurgie curative du cancer du col. Elle permettra également de s'intégrer dans le cadre d'une évaluation pré-thérapeutique des cancers du col à un stade précoce. Cependant, ses indications ne sont pas encore bien définies et les méthodes d'injections non standardisées.

LA PROCÉDURE DU GANGLION SENTINELLE DANS LE CANCER DE L'ENDOMÈTRE

Le cancer de l'endomètre est le premier cancer gynécologique dans les pays industrialisés. En 2000, 36 000 nouveaux cas étaient rapportés aux États-Unis avec 6 400 décès (16). En Europe, 4 600 nouveaux cas étaient diagnostiqués en 1995. En France, le cancer de l'endomètre était responsable de 1 200 décès en 1995, représentant la 3^e cause de mortalité par cancer après les cancers du sein et colo-rectaux.

Le traitement du cancer de l'endomètre, qui est le plus souvent diagnostiqué à un stade précoce, est essentiellement chirurgical, consistant à pratiquer une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et lymphadénectomie pelvienne (2). L'envahissement ganglionnaire, qui est un facteur pronostique majeur, est corrélé au type histologique (papillaire séreux), au grade histologique, au degré d'envahissement myométrial et à la présence d'embolies vasculaires (21, 32). À ce titre, l'exploration ganglionnaire est indispensable dans la prise en charge du cancer de l'endomètre. D'autant plus que depuis 1988 le statut ganglionnaire fait partie intégrante de la classification FIGO (1). Cependant, le risque d'envahissement des ganglions pelviens est faible dans les stades I (4,7 % à 13 %) et relativement plus élevé dans les stades II (18,8 % à 44,8 %) (4, 7, 11, 13, 33, 47). Comme pour le cancer du col, la majorité de ces patientes indemnes de métastases ne tire donc aucun bénéfice de cette exploration chirurgicale. Dans le cancer de l'endomètre, la morbidité de la lymphadénectomie est encore plus à considérer que pour le cancer du col. En effet, ce n'est pas tant le risque de lymphœdèmes estimé entre 1 % et 5 %, mais plutôt les risques de surmorbidity peropératoires et postopératoires

chez ces patientes à haut risque chirurgical (obèses, hypertendues ou diabétiques) qui font que la décision de lymphadénectomie doit être discutée au cas par cas. Enfin, le type d'exploration chirurgicale ganglionnaire constitue également un sujet de controverse. Doit-on réaliser un curage pelvien seul ou un curage lombo-aortique systématique associé à la lymphadénectomie pelvienne comme le recommande le *Gynecology Oncology Group* (GOG) ? Ceci sans preuve suffisante sur l'amélioration de la survie de ces patientes ayant bénéficié de ce type d'exploration ganglionnaire extensive. Il a été démontré que sa rentabilité est négligeable en l'absence d'envahissement ganglionnaire pelvien, dans la mesure où l'envahissement ganglionnaire para-aortique isolé est retrouvé dans moins de 2 % des cas (7). C'est pourquoi, la FIGO recommande uniquement la lymphadénectomie pelvienne pour évaluer l'envahissement ganglionnaire dans le cancer de l'endomètre (1).

La technique du GS pourrait contribuer à cibler les patientes pouvant bénéficier d'un curage lombo-aortique en sélectionnant les patientes N+ pelviens, et améliorer la stadification de la maladie par une analyse histologique plus approfondie (par immunohistochimie et coupes sériées) de ces GS à la recherche de micrométastases dont la présence semble influencer sur la survie et le risque de récurrence (48). Nous pourrions alors définir un groupe de patientes « vrais N- », c'est-à-dire indemnes d'envahissement ganglionnaire après analyse immunohistochimique des GS. Ce groupe de patientes serait probablement à faible risque de récurrence.

Actuellement, seulement 4 études sur le prélèvement du GS ont été publiées dans le cancer de l'endomètre (Tableau II). La première étude, qui a été publiée en 1996 sur la faisabilité du prélèvement du GS dans le cancer de l'endomètre, portait sur 15 patientes (5). Les auteurs ont effectué 3 injections myométriales superficielles (fond utérin, antérieur et postérieur) de 1 ml de bleu au début de l'intervention. Un ou plusieurs GS étaient identifiés par laparotomie dans seulement 67 % des cas. Quatre patientes (27 %) avaient des métastases ganglionnaires pelviennes et/ou aortiques. Les deux premières avaient des métastases situées uniquement dans les GS marqués par le bleu. La troisième avait un GS para-aortique indemne de métastase avec un ganglion non sentinelle (non marqué par le bleu) obturateur siège de métastases, constituant un cas de FN de la technique. La dernière patiente avait de multiples ganglions pelviens métastatiques sans GS détecté. Avec un taux de FN de 25 %, les auteurs ont conclu que les injections de bleu dans le myomètre n'étaient pas adaptées pour évaluer le prélèvement du GS dans le cancer de l'endomètre.

LE GANGLION SENTINELLE DANS LES CANCERS UTÉRINS

Tableau II Prélèvement du ganglion sentinelle dans le cancer de l'endomètre. Revue de la littérature

Auteurs	Nbre de patientes	Site d'injection	Technique	Procédure du GS	Identification du GS (%)	Nbre moyen de GS	Nbre de patientes avec GS métastatique	Faux négatifs (%)
Burke (5)	15	M	B	Laparotomie	67	3,1	2	25
Echt (12)	8	M	B	Laparotomie	0	-	-	-
Holub (17)	13 12	M M et PC	B	Coelioscopie	62 83	1,2 2,5	2	NP
Pelosi (39)	11	PC	B et R	Coelioscopie	100	1,5	NP	NP

GS : ganglion sentinelle ; M : injection myométriale ; PC : injection péri-cervicale ; B : détection colorimétrique ; R : détection radio-isotopique ; NP : non précisé.

En 1999, Echt et al. publiait une série de 8 patientes ayant eu un prélèvement du GS après injection de bleu dans le fond utérin (12). Aucun GS n'était détecté lors de la laparotomie.

Holub et al, utilisant également le bleu seul, ont démontré la faisabilité de la procédure par voie laparoscopique et suggéré l'intérêt de l'injection cervicale en comparant les deux sites (cervical et myométrial) (17). Chez 11 patientes, 4 injections de 2 ml de bleu patenté dilué étaient réalisées en intra-cervical avant la laparoscopie. Au début de la coelioscopie, 3 autres injections myométriales superficielles du même produit étaient réalisées dans le fond utérin, sur la ligne médiane des faces antérieure et postérieure de l'utérus. Le deuxième groupe, incluant 11 patientes, recevait uniquement les injections myométriales au cours de la laparoscopie. Les résultats du GS étaient comparés à ceux du curage pelvien. Le taux d'identification global était de 75 %. Dans le groupe ayant bénéficié d'injections cervicales et myométriales, le taux d'identification était de 83 % contre 61,5 % dans le groupe ayant eu les injections intra-utérines de bleu seul. Les auteurs ont conclu que l'association d'injections de bleu dans le myomètre utérin et en intra-cervical permet d'améliorer le taux d'identification. Parmi les 25 patientes, 2 patientes (8 %) avaient des métastases dans 3 ganglions situés dans la région obturatrice, dont 2 contenaient du bleu c'est-à-dire identifiés comme GS. Ces résultats suggèrent que l'injection cervicale est possible.

En 2002, Pelosi et al., ont réalisé des injections péri-cervicales de bleu et de produit radioactif chez 11 patientes ayant un cancer de l'endomètre (39). La recherche du GS se faisait par laparoscopique. Le taux de détection était de 100 %. Malheureusement, le taux de FN n'était pas rapporté ni le taux d'envahissement ganglionnaire.

Ces études posent le problème du site d'injection le plus approprié pour évaluer la technique du GS dans le cancer de l'endomètre. Les injections myométriales, et surtout fundiques, pratiquées dans la plupart des études, sollicitent essentiellement la voie lymphatique lombo-aortique qui constitue une voie de drainage secondaire du corps utérin (24), et ne reflètent pas le drainage de la tumeur de l'endomètre elle-même. Les injections cervicales reflètent essentiellement le drainage du col de l'utérus. Cependant, cette technique d'injection est reproductible et permet la pratique de la méthode radio-isotopique qui a démontré sa supériorité par rapport au bleu seul dans les cancers du col. De plus, l'injection cervicale permet de solliciter le drainage iliaque externe dont il a été démontré qu'elle constituait la voie de drainage principale du corps utérin (24). Enfin, étant donné que l'exploration ganglionnaire lombo-aortique ne constitue pas un standard en France ni en Europe,

pourquoi injecter dans le fond de l'utérus qui sollicite la voie lombo-aortique exclusive ? En théorie, le meilleur site d'injection serait péritumoral par voie hystéroscopique, ce qui semble difficilement réalisable en pratique.

En conclusion, la technique du GS dans le cancer de l'endomètre est en cours de faisabilité. Les premières études publiées semblent montrer de bons résultats en termes de taux de détection mais concernent trop peu de patientes. Cette technique ne pourra prendre un nouvel essor dans ce type de pathologie que lorsque le problème du site d'injection sera résolu. La recherche de micrométastases par l'analyse immunohistochimique des GS constitue une voie de recherche fondamentale.

Résumé

En cancérologie, le statut ganglionnaire constitue un facteur pronostique important ainsi qu'un critère décisionnel majeur de traitement adjuvant, rendant la lymphadénectomie indispensable. La détection du ganglion sentinelle, qui s'est développée dans le but de réduire la morbidité de cette chirurgie extensive, représente une avancée majeure dans la prise en charge chirurgicale des cancers. Cette technique a rapidement été adoptée dans le mélanome, le cancer de la vulve et récemment dans le cancer du sein. Dans les cancers du col et de l'endomètre, cette procédure est au stade d'évaluation. Cette procédure appliquée aux cancers utérins pourrait éviter des lymphadénectomies chez des patientes indemnes de métastases ganglionnaires. De plus, l'analyse histologique plus approfondie de ces ganglions sentinelles par une étude immunohistochimique permettrait, par la mise en évidence de micrométastases, d'améliorer la stadification du cancer de ces patientes.

Bibliographie

1. American Joint Committee on Cancer, in JB Lippincott Company (4th eds): Manual for staging of cancer. Philadelphia 1992, pp 155-157.
2. Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. Int J Gynecol Obstet 1989; 28: 189-90.
3. Barranger E, Grahek D, Cortez A, Talbot JN, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. Cancer 2003; 9: 3003-9.
4. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstet Gynecol 1984; 63: 825-32.
5. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gerhenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high risk endometrial cancer: results of a pilot study. Gynecol Oncol 1996; 62: 169-73.
6. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977; 39: 456-66.
7. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 1987; 60 (suppl 8): 2035-41.
8. Cunéo B, Marcille M. Topographie des ganglions iliopectiniens. Bull Med Soc Anat Paris 1901; 86: 653-63.
9. Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. Gynecol Oncol 2000; 79: 411-5.
10. Delgado G, Bundy BN, Fowler WC Jr, Stehman FB, Sevin B, Creasman WT, et al. A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol 1989; 35: 314-20.
11. Descamps P, Body G, Calais G, Moire C, Fignon A, Jourdain O, et al. Cancer de l'endométride stade I et II : faut-il encore effectuer des lymphadénectomies. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1995; 24: 794-801.
12. Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica JV. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. South Med J 1999; 92: 204-8.
13. Figge DC, Otto PM, Tamimi HK, Greer BE. Treatment variables in the management of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 495-500.
14. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994; 220: 391-401.
15. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a «sentinel node» in the parotid. Cancer 1960; 13: 77-8.
16. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001; 51: 15-36.
17. Holub Z, Jabor A, Kliment L. Comparison of two procedures for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer: a pilot study. Eur J Gynaecol Oncol 2002; 23: 53-7.
18. Kamprath S, Possover M, Schneider A. Laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1648.
19. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. Radiology 1999; 212: 711-8.
20. Lambaudie E, Collinet P, Narducci F, Sonoda Y, Papageorgiou T, Carpentier P, et al. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. Prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. Gynecol Oncol 2003; 89: 84-7.
21. Lampe B, Kurzl R, Hantschmann R. Pronostic factors that predict pelvic lymph node metastasis from endometrial carcinoma. Cancer 1994; 74: 2502-8.
22. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa

- F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535-40.
23. Lantsch T, Wolters M, Grimm J, Mende T, Buchmann J, Sliutz G, et al. Sentinel node procedure in Ib cervical cancer: a preliminary series. *Br J Cancer* 2001; 85: 791-4.
24. Lecuru F, Neji K, Robin F, Darles C, de Bievre P, Taurelle R. Drainage lymphatique de l'utérus: résultats préliminaires d'une étude expérimentale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26: 418-23.
25. Lecuru F, Taurelle R. Transperitoneal laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic malignancies (I). Technique and results. *Surg Endosc* 1998; 12: 1-6.
26. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Bevers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 276-81.
27. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 688-93.
28. Leveuf J, Godard H. Les lymphatiques de l'utérus. *Rev Chir* 1923; 61: 219-48.
29. Magrina JF, Goodrich MA, Lidner TK, Weaver AL, Cornella JL, Podratz KC. Modified radical hysterectomy in the treatment of early squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 183-6.
30. Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 254-7.
31. Marcille M. Lymphatiques et ganglions iliopectiniens. *Tribune Médicale* 1903, 165-70.
32. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and deaths. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 274-80.
33. Masubuchi S, Fujimoto I, Masubuchi K. Lymph node metastasis and prognosis of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1979; 7: 36-46.
34. Medl M, Peters-Engl C, Schutz P, Vesely M, Svelda P. First report of lymphatic mapping with isosulfan blue dye and sentinel node biopsy in cervical cancer. *Anticancer Res* 2000; 20(2B): 1133-4.
35. Michel G, Morice P, Castaigne D, Leblanc M, Rey A, Duvillard P. Lymphatic spread in stage Ib and II cervical carcinoma: anatomy and surgical implications. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 360-3.
36. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
37. O'Boyle JD, Coleman RL, Bernstein SG, Lifshitz S, Muller CY, Miller DS. Intraoperative lymphatic mapping in cervix cancer patients undergoing radical hysterectomy: A pilot study. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 238-43.
38. Pasley WW. Trachelectomy: a review of fifty-five cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 728-32.
39. Pelosi E, Arena V, Baudino B, Bello M, Gargiulo T, Giusti M, et al. Preliminary study of sentinel node identification with 99mTc colloid and blue dye in patients with endometrial cancer. *Tumori* 2002; 88: S9-10.
40. Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 579-81.
41. Reinhardt MJ, Ehrlich-Braun C, Vogelgesang D, Ihling C, Hogerle S, Mix M, et al. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. *Radiology* 2001; 218: 776-82.
42. Rhim CC, Park JS, Bae SN, Namkoong SE. Sentinel node biopsy as an indicator for pelvic nodes dissection in early stage cervical cancer. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 507-11.
43. Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with Stages IB, IIA, and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999; 85: 1547-54.
44. Scheidler J, Hricak H, Yu KK, Subak L, Segal MR. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1997; 278: 1096-101.
45. Sugawara Y, Eisbruch A, Kosuda S, Recker BE, Kison PV, Wahl RL. Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 1999; 40: 1125-31.
46. Verheijen RH, Pijpers R, van Diest PJ, Burger CW, Buist MR, Kenemans P. Sentinel

node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 135-8.

47. Wallin TE, Malkasian GDJ, Gaffey TA, O'Brien PC, Fountain KS. Stage II cancer of the endometrium: a pathologic and clinical study. *Gynecol Oncol* 1984; 18: 1-17.

Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, Sawaguchi K, Noguchi M, Nakanishi M, et al. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 139-44.