

Le ganglion sentinelle dans le cancer du sein. Expérience de l'institut Salah-Azaïz de Tunis

Sentinel node in breast cancer. Experience of the Salah-Azaïz Institute of Tunis

J. Ben Hassouna, T. Bouzid, A. Chkir, N. Kadri, A. Goucha, I. Slim, H. Boussen, A. Gamoudi, M. Hechiche, T. Ben Dhiab, K. Rahal

Service de chirurgie carcinologique, institut Salah-Azaïz, boulevard du 9-Avril-1938, Bab-Saadoun 1006, Tunis, Tunisie ; Arome (Association de radiothérapie et d'oncologie de la Méditerranée), www.aromecancer.org"

<tbzd@free.fr>

Tirés à part : T. Bouzid

Résumé. Introduction. Le dépistage du cancer du sein a permis la découverte de plus en plus fréquente de cancers de petite taille. Ces tumeurs ont un potentiel métastatique ganglionnaire faible d'où l'introduction de la technique du ganglion sentinelle (GS) pour connaître l'atteinte ganglionnaire axillaire. **Objectifs.** Rapporter les résultats préliminaires de la technique du GS dans le cancer du sein à l'institut Salah-Azaïz. **Matériels et méthodes.** Il s'agit d'une étude prospective entre janvier 2004 et décembre 2005 au cours de laquelle 115 patientes ont été incluses, porteuses d'un cancer du sein de moins de 3cm justiciable d'un traitement conservateur sans antécédents de chirurgie mammaire. Toutes ces femmes ont eu une recherche de GS par une méthode colorimétrique, et 30 % ont eu une méthode combinée. **Résultats.** Le taux de détection était de 97,3 % ($n = 112$). Un examen extemporané a été réalisé chez 91 patientes. Le taux de faux-négatifs (FN) de l'examen extemporané était de 4,3 % et la sensibilité de 95,7 %. Aucun faux-positif n'a été trouvé à l'examen extemporané. Le GGS était le seul ganglion envahi du creux axillaire chez 15 patientes (44 %). Chez trois patientes, le GGS était sain alors que le reste du curage comportait des ganglions atteints, soit un taux de FN de 2,6 %. **Conclusion.** La technique du GS est une technique fiable et faisable. Elle nécessite cependant un apprentissage du chirurgien, de l'anatomopathologiste et du médecin nucléaire. Elle permet de réduire la morbidité du traitement du cancer du sein en évitant des curages « inutiles » chez des patientes sans envahissement ganglionnaire. L'augmentation du nombre des petits cancers découverts au cours du dépistage permet d'augmenter le nombre de patientes qui peuvent bénéficier de cette technique. ▲

Abstract. Introduction. Breast cancer screening increased the ratio of small tumours. These tumours have a low lymph node metastatic potential. Sentinel node detection allows detecting axillary lymph node invasion without the morbidity of complete axillary lymph node dissection. **Objectives.** In this study we report the results of the learning curve of sentinel node detection in the Institut Salah-Azaïz of Tunis. **Materials and methods.** It is a prospective study between January 2004 and December 2005 in which 115 patients were included with breast cancer less than 3 cm without antecedents of breast surgery. All these women had sentinel node dissection by a colorimetric method and 30% had a combined method (colorimetric and isotopic). **Results.** The rate of detection was 97.3% ($n = 112$). An extemporaneous examination was performed in 91 patients. The rate of negative forgery of the extemporaneous examination was 4.3% and the sensitivity of 95.7%. There are no false positive with the extemporaneous exam. The sentinel lymph node was the only node invaded in 15 patients (44%). In 3 patients, the sentinel node was healthy whereas the axillary dissection was positive, so the false negative rate is about 2.6%. **Conclusion.** Sentinel node dissection is a reliable and feasible technique. It however requires a training of the surgeon, the pathologist and the nuclear doctor. It allows to reduce the morbidity of the treatment of the breast cancer by avoiding "useless" axillary dissection out in patients without node invasion. The increase in the number of the small cancers discovered during screening makes it possible to increase the number of patients who can profit from this technique. ▲

Mots clés : cancer du sein, atteinte ganglionnaire, ganglion sentinelle, curage axillaire

Key words: breast cancer, sentinel node, node metastases, axillary node dissection

Introduction

L'objectif primaire d'un programme de dépistage du cancer du sein est d'en diminuer la mortalité par la découverte à des stades plus précoces et également la morbidité par un allègement des traitements chirurgicaux et médicaux [1]. L'étude de Paziault *et al.* a montré que le dépistage systématique permettait le diagnostic de cancer du sein sans atteinte ganglionnaire de façon plus fréquente qu'en cas de diagnostic hors dépistage (72,4 versus 56,6%, $p < 0,001$) [2]. Le recrutement privilégié de ces lésions dépistées précocement, palpables ou le plus souvent infracliniques, a entraîné l'accroissement du nombre de prélèvements de ganglions sentinelles (GS) envisageables [2]. Cette innovation permet de connaître le statut ganglionnaire et également de diminuer considérablement la morbidité du curage axillaire (CA) classique plus extensif [3-5].

Depuis les premières publications de Krag *et al.* en 1993 [4] et Giuliano *et al.* en 1994 [5], près de 2 000 publications sont référencées. Malgré cette bibliographie foisonnante, la technique ne fait toujours pas l'unanimité et de multiples points demeurent mal élucidés (modalités techniques de repérage du GS, l'étude histopathologique, l'incertitude quant au taux d'identification et surtout le risque de faux-négatifs [FN]).

Nous rapportons les résultats préliminaires de la courbe d'apprentissage du GS à l'institut Salah-Azaïz de Tunis.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective menée entre janvier 2004 et décembre 2005. L'objectif de cette étude était d'évaluer la faisabilité de la technique du GS à l'institut Salah-Azaïz avec la collaboration de plusieurs intervenants : chirurgien, médecin nucléaire et anatomopathologiste.

Puisqu'il s'agit d'une courbe d'apprentissage, ont été inclus même les tumeurs de taille allant jusqu'à 3 cm et les tumeurs classées N1.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- patientes porteuses d'un carcinome infiltrant unifocal, justiciable d'un traitement conservateur ;
- patientes porteuses d'un carcinome intracanalair (CIC), de haut grade, traitée par un traitement conservateur ou mammectomie simple ;
- absence de chirurgie mammaire ou axillaire antérieure ;
- aucun traitement néoadjuvant n'a été réalisé ;
- classification N0.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- les tumeurs évoluées du sein ;
- les tumeurs multifocales ;
- antécédents de chirurgie mammaire ou axillaire ;
- atteinte axillaire classée N2 ;
- tumeurs soumises à un traitement néoadjuvant.

Ainsi, 115 patientes ont été incluses dans cette étude. La taille tumorale moyenne était de 21 mm (0-30 mm). La plupart des patientes (70 %) étaient classées N0, les autres (30 %) étaient classées N1. Toutes les patientes ont eu un examen extemporané du ou des ganglions prélevés. Un CA a été réalisé de façon systématique, quel que soit le résultat de l'examen extemporané.

La technique colorimétrique a été utilisée chez toutes les patientes. La technique isotopique n'a pu être faite que chez 35 patientes.

Procédure radio-isotopique

- Injection péri-tumorale de 1 mCi de nanocolloïde marqué au Tc99 ;
- acquisitions dynamiques pour visualiser les voies de drainage lymphatique ;
- acquisition statique de 5' en incidence antérieure oblique et de profil pour repérer le(s) GS ;
- repères cutanés sur deux plans, frontal et latéral.

Procédure chirurgicale

- Injection périaréolaire de 2 ml de bleu patent (BP) ;
- incision axillaire (après 5 à 10 minutes) ;
- dissection du creux à la recherche de la voie de drainage lymphatique colorée en bleu puis du ou des GS ;
- vérification de l'activité par la sonde radiodétection ;
- le(s) GS : radioactif(s) et/ou bleu(x) ;
- exérèse du(es) GS + comptage *ex vivo* de l'activité du(es) GS ;
- vérification de l'absence de marquage résiduel du creux axillaire ;
- examen extemporané du ou des ganglions prélevés ;
- CA classique réalisé systématiquement en cas de carcinome infiltrant et complément de prélèvement axillaire pour les carcinomes *in situ* de haut grade.

Procédure de l'examen histologique extemporané

- Tous les GGS sont examinés en extemporané ;
- cet examen étudie :
 - le nombre ;
 - la taille ;
 - l'aspect ;
 - la couleur ;
- deux techniques d'examen extemporané ont été utilisées :
 - l'examen après coupe congelée ;
 - la cytologie d'empreinte.

Procédure de l'étude histologique définitive

- Tous les GGS prélevés sont étudiés en coupes sériées de 2 mm ;
- coloration standard à hématoxyline et éosine (HE) ;
- les GGS négatifs après HE sont étudiés en immunohistochimie.

Résultats

Le taux de détection était de 97,3 % ($n = 112$). On a constaté trois échecs, chez des patientes ayant eu une technique colorimétrique seulement. Le nombre moyen de ganglions prélevés était de deux (allant d'un à quatre). Parmi les 35 patientes ayant eu une technique combinée, trois avaient des ganglions radioactifs mais non colorés. Dans deux cas, il s'agissait de ganglions massivement envahis, et dans un cas, le

ganglion radioactif était tuberculeux, et le reste du curage était négatif.

Un examen extemporané a été réalisé chez 91 patientes. En extemporané, un quart des patientes ($n = 23$) avaient des ganglions envahis. Alors qu'après examen définitif, 27 patientes avaient des ganglions atteints, soit une valeur prédictive négative de l'examen extemporané de 85 % et une valeur prédictive positive de 100 %.

Le nombre moyen de ganglions prélevés dans le CA était de 14 (allant de 11 à 32). À l'histologie, 34 patientes (30 %) avaient une atteinte ganglionnaire axillaire. Le GGS était le seul ganglion envahi du creux axillaire chez 15 patientes (44 %), 16 patientes (47 %) avaient une atteinte, et du GGS, et du reste du curage. Chez trois patientes, le GGS était sain, alors que le reste du curage comportait des ganglions atteints, soit un taux de FN de détection du GS de 2,6 %.

Discussion

La technique du GS est une technique faisable, fiable avec un taux de FN qui est semblable à celui du CA. Cette technique nécessite au moins un apprentissage des différents intervenants : chirurgien, anatomopathologiste et médecin nucléaire. Elle permet de diminuer la morbidité de la chirurgie mammaire en évitant une chirurgie inutile pour des patientes sélectionnées sans envahissements ganglionnaires axillaires.

En 1977, Cabanas a démontré, grâce à une étude lymphangiographique et chirurgicale, l'existence du GS du cancer de la verge et également que la survie était meilleure en cas de GS négatif. Ce n'est qu'en 1993 que l'utilisation d'un marqueur radioactif (technetium 99 marqué) a été validée dans le même contexte de mélanome [6]. C'est seulement à cette période que l'application du concept de GS aux carcinomes primitifs du sein a débuté.

La méthode isotopique offre l'avantage de détecter tous les ganglions marqués, même ceux non visibles, alors que la technique colorimétrique offre une facilité de dissection et de repérage *de visu*, notamment lorsque le GS et la tumeur primitive sont assez proches (l'émission radioactive du GS peut être confondue avec celle de la tumeur) [7].

L'association des deux méthodes de détection est recommandée [8], elle permet d'améliorer le taux de détection et de réduire le taux de FN (FN = 11,8 % en utilisant un seul traceur contre 5,8 % avec les deux

traceurs) [9, 10]. Elle est d'autant plus intéressante que la tumeur est de siège interne, afin de confirmer la présence d'un drainage vers la chaîne mammaire interne [7]. Cependant, l'intérêt du prélèvement de ces ganglions reste controversé.

Le site et la profondeur d'injection ne sont actuellement pas consensuels, différents sites ont été utilisés (isolés ou en association) : intratumoral, péri-tumoral, dermique et périaréolaire [11-13]. L'injection superficielle du traceur radioactif (périaréolaire, sous-cutané, ou sous-dermique) ne permet d'identifier que les GS axillaires [14], alors que les injections péri-tumorales intraparenchymateuses profondes permettent de mettre en évidence des GS extra-axillaires (chaîne mammaire interne) [15].

L'horaire de la chirurgie est intimement lié à la taille et au site d'injection du radiocolloïde utilisé. La lymphoscintigraphie est réalisée 15 à 18 heures avant la chirurgie en cas d'emploi de radiocolloïde de grande taille et seulement de quatre à six heures en cas d'utilisation de traceur de petite taille.

Selon une étude multicentrique de McMasters [16], le taux d'identification est équivalent pour les injections péri-tumorales et intradermiques. Les injections péri-aréolaires ont d'excellents résultats en termes d'identification, mais sont mal documentées en termes de FN [11-13].

Le prélèvement du GS peut se faire sous anesthésie générale ou sous anesthésie locale avec une sédation profonde [7].

Le taux de détection du GS est tributaire de l'expérience du chirurgien. En effet, un « apprentissage », aussi bien du chirurgien, de l'anatomopathologiste que du médecin nucléaire, est nécessaire pour augmenter le taux de détection et diminuer le taux de FN. Elle est tributaire de la rapidité avec laquelle ces trois spécialistes apprendront à travailler en équipe.

De façon unanime, le chirurgien et par conséquent les autres intervenants de cette technique doivent réaliser une phase d'apprentissage durant laquelle la biopsie du GS est systématiquement suivie d'un CA.

Chaque chirurgien peut ainsi évaluer ses résultats concernant le taux de détection et de FN et vérifier s'il se situe dans les normes recommandées, à savoir un taux de détection supérieur ou égal à 90 % et un taux de FN inférieur ou égal à 5 %, et ce, avant de pratiquer la biopsie du GS en routine.

Selon Mariani *et al.* [17], deux paramètres doivent être analysés afin de conclure une phase d'apprentissage :

- le taux d'identification ($\geq 97\%$) ;
- la fraction de patientes de GS N+ en extemporané (20-30 % en cas de T1 a-b et 35 % en cas de T1 a-c).

Afin d'améliorer la phase d'apprentissage, il est recommandé de recourir à l'utilisation d'une méthode combinant détection colorimétrique et isotopique et à l'assistance d'un chirurgien ayant validé sa « courbe » d'apprentissage.

Giuliano *et al.* [5] ont montré que le taux de détection du GS augmentait avec le nombre de procédures réalisées. Selon Cox *et al.* [18], ce taux est fonction du nombre de procédures effectuées par mois (parmi 16 chirurgiens ayant pratiqué 2 255 biopsies de GS, le taux de détection était de 86 % pour ceux ayant réalisé entre trois et six procédures par mois contre 97 % pour ceux qui en réalisaient plus de six par mois).

Peu d'études ont corrélé le taux de FN à l'expérience de l'opérateur [19-21]. Le nombre de procédures à pratiquer dans le cadre de la phase d'apprentissage n'est pas clairement établi avec des nombres variant de 10 à 150. Tanis [22] a calculé qu'il fallait au moins 150 procédures, dont 60 avec envahissement du GS, pour évaluer correctement le taux de FN, ce qui rend la diffusion de la technique très difficile. Mariani *et al.* [19] estiment que 40 à 60 procédures (méthode isotopique) sont indispensables pour achever la phase d'apprentissage.

L'apprentissage par « tutorat » (intervention pratiquée en binôme avec un chirurgien expérimenté) est une méthode actuellement en cours d'évaluation [22]. En l'absence de consensus, il est recommandé d'effectuer 50 procédures avec CA systématique pour valider la technique (taux de FN $< 5\%$, taux de détection $> 90\%$) [22].

Pendant cette période d'apprentissage, il est également recommandé d'effectuer une double détection (colorimétrique et isotopique) et d'inclure des tumeurs mammaires de toute taille (afin d'accroître le taux de N+ et la fiabilité du calcul du taux de FN) [22].

Le ou les ganglion(s) prélevé(s) doit ou doivent être étudié(s) en examen extemporané soit par cytologie d'apposition, soit par examen histologique en congélation. Les empreintes cytologiques semblent retenir le plus grand consensus [23, 24], puisqu'elles évitent le sacrifice de tissu dans le cryostat avec un risque de FN de 9 à 52 % contre un risque allant jusqu'à 70 % pour la méthode en congélation [25]. Aucune de ces deux

techniques n'est performante dans la mise en évidence des micrométastases et des cellules métastatiques isolées (sensibilité : 17 à 45 %) [26-29].

Aucun standard n'est encore établi pour la technique d'analyse en paraffine du GS, et l'abondante littérature [8, 14, 17, 23-25] à ce sujet amène à deux constats :

– l'augmentation du nombre de coupes (jusqu'à 60 coupes à des intervalles de 50 à 200 µm) et de niveaux (en commençant par le hile) réalisés augmente le nombre de métastases diagnostiquées : 77% des métastases sont détectées à la première coupe, 84 % sur les trois premières coupes et 93 % sur les cinq premières.

Quant aux micrométastases, elles ont une distribution plus éparse, en effet, seulement 53 % d'entre elles sont détectées sur les cinq premières coupes et près de 91 % sur les dix premières coupes ;

– la détection après analyse en IHC augmente le taux de découverte de micrométastases et de cellules tumorales isolées.

Le succès de la technique du GS est communément assimilé à la détection du GS. Cette définition n'implique pas automatiquement que le GS détecté est le « vrai » ou le seul GS. Il est important d'insister sur le fait qu'un pourcentage important de patientes présente plus d'un GS (en moyenne 1,5 à 1,8 par patiente). Par ailleurs, les GS de la chaîne mammaire interne ne sont pas facilement détectés, et leur détection est tributaire de la méthode employée (radioisotopique, colorimétrique, plus ou moins associées).

Le taux d'identification est compris, selon les séries, entre 66 et 100 % [30]. Les taux de détection les plus élevés sont obtenus par technique combinée (radioisotopique et colorimétrique) : ils sont alors supérieurs à 90 %.

Malgré le fait que la technique du GS soit largement acceptée et soit devenue une alternative de routine au CA, le taux de FN varie de 0 à 19 % [30, 31].

Ce paramètre constitue le principal écueil à la diffusion théorique de la procédure du GS. Le taux de récurrence axillaire en cas de GS négatif est faible, variant de 0 à 1,6 % avec un recul allant de 16 à 48 mois. Ce résultat est bien inférieur au risque de FN après CA, lui-même dont la série historique, publiée par Rosen *et al.* en 1983 [32], a observé un risque de FN d'environ 2 %.

Selon une étude prospective randomisée, menée à l'université de Louisville [33], l'expérience du chirurgien, la taille de la tumeur (les petites tumeurs < 2,5 cm,

sont à l'origine d'un taux de FN plus élevé) et le siège de la tumeur (les tumeurs des quadrants supéroexternes sont près de deux fois plus pourvoyeuses de FN par rapport aux autres localisations) sont les principaux facteurs pouvant influencer le taux de FN. Le nombre de ganglions prélevés est un facteur qui peut permettre la réduction du taux de FN (Le taux de FN est diminué de moitié si plus d'un GS sont réséqués : FN = 13 % pour un GS, 7,2 % pour deux GS et 4,2 % pour plus de deux GS). L'utilisation de coupes multiples et de techniques d'immunohistochimie permet également de réduire ce taux. En revanche, l'âge, la taille clinique, le type histologique, la méthode de détection et le type de chirurgie tumorale ne semblent pas être des facteurs prédictifs du taux de FN.

Actuellement, on devrait considérer 3 % de FN comme un taux acceptable. Cela correspond au taux de rechutes axillaires pour les malades ayant un CA des niveaux I et II de Berg, prélevant plus de dix ganglions [34].

En cas de CIC, le risque d'envahissement ganglionnaire est inférieur à 1 %. Il est d'environ 5 % en cas de micro-invasion associée [22].

En cas de CIC étendu indiquant une mastectomie, le risque de découvrir un foyer infiltrant ou micro-infiltrant se situe entre 1 et 20 % [22].

Devant ces constatations, certains auteurs [22] ont proposé la réalisation d'une biopsie du GS en présence d'un CIC extensif ou d'un carcinome micro-invasif.

L'Anaes [22] considère que la biopsie du GS est une alternative au CA systématique et l'absence d'exploration chirurgicale du creux axillaire. Le site d'injection le plus approprié semble être la voie périaréolaire ou en sous-cutané, en regard de la lésion.

Cserni *et al.*, suite à une étude multicentrique [35], recommandent de respecter le creux axillaire en cas de CIC et de réaliser une biopsie du GS en cas de carcinome micro-invasif.

Actuellement, la biopsie du GS n'est toujours pas recommandée pour les cancers du sein au-delà de 3 cm. En effet, dans ces cas bien particuliers, la biopsie du GS a été peu évaluée avec un nombre de patientes relativement faible. Cependant, après double détection, celle-ci semble fiable avec un taux d'identification variant entre 97 et 99 % et un taux de FN inférieur à 5 %. En France, l'étude de Goyal *et al.* [36] a montré la faisabilité de cette procédure dans les cancers invasifs supérieurs à 3 cm après double détection, où les taux d'identification étaient de 97 % et de FN de seulement 4 % dans cette

série incluant plus de 150 patientes. Dans cette étude, la taille tumorale moyenne était de 42 mm (30–200 mm), et le taux d’envahissement des GS était de 67 % (99/148). Gentilini *et al.* [37] ont cependant émis une réserve pour cette indication en démontrant que 20 seulement de leurs 70 patientes ont pu éviter un CA. Dans cette étude, 57 % des patientes avaient une tumeur T2 (87/103) et 17 % une tumeur T3 (17/103), et le taux d’envahissement des GS était de 56 % (58/103). En effet, le risque de GS étant relativement élevé, les patientes ne relevant donc pas d’un CA sont faibles, ce qui limite la diffusion de la procédure dans ce groupe de patientes. En conclusion, il semble que la procédure du GS soit peu intéressante pour les patientes ayant un cancer du sein supérieur à 3 cm, mais pourrait être plus largement diffusée chez les patientes ayant un cancer du sein entre 2 et 3 cm. Cela est en accord avec les recommandations internationales de consensus sur le GS de l’*American Society of Clinical Oncology* de 2005 [38].

Actuellement, le prélèvement du GS après tumorectomie n’est pas recommandé. Cependant, Heuts *et al.* n’ont observé aucun cas de FN du GS après avoir réalisé un GS suivi d’un CA chez 88 patientes ayant eu une tumorectomie préalablement pour un cancer invasif du sein. Le délai moyen entre la tumorectomie et le prélèvement du GS était de 19 jours (10–85 jours) [39]. De même, Coutant *et al.* [40] retrouvent un taux d’identification du GS de 83 % dans une série de 183 patientes ayant eu une procédure du GS une à huit semaines après une tumorectomie. Les auteurs ne mettaient pas en évidence de différence significative entre le délai séparant la tumorectomie de la procédure du GS (variant d’une à huit semaines) et le taux d’identification du GS. Le taux d’identification du GS était de 81 % et la valeur prédictive positive était de 98 %, avec des taux d’identification qui étaient respectivement de 81, 78, 91, et 82 % pour des délais entre la tumorectomie et la procédure du GS de zéro à deux semaines, deux à quatre semaines, quatre à huit semaines et supérieur à huit semaines.

Une analyse récente de la littérature incluant neuf études (708 patientes) montre que les taux d’identification et de FN varient respectivement de 72 à 100 % et de 0 à 11 % en cas de procédure du GS après chimiothérapie néoadjuvante [13].

À cause d’un taux de FN relativement élevé, le prélèvement du GS reste à ce jour non recommandé après

chimiothérapie néoadjuvante, et ce, d’autant que les patientes bénéficiant de ce traitement présentent *a priori* une tumeur de plus de 30 mm avec un risque élevé d’envahissement ganglionnaire.

Un cancer du sein multicentrique est par définition la présence d’au moins deux foyers invasifs situés dans au moins deux quadrants différents alors qu’un cancer du sein multifocal est défini par au moins deux foyers invasifs situés dans le même quadrant.

Une analyse de la littérature montre que le taux d’identification du GS en cas de tumeurs multifocales et/ou multicentriques varie de 86 à 100 %, avec un taux de FN qui varie de 7 à 21 % [6, 11–13]. Lors du 29th *San Antonio Breast Cancer Symposium*, une série portant sur 127 patientes ayant un cancer du sein multicentrique a été comparée à 751 patientes avec un cancer du sein unifocal. Cette étude a montré que la procédure du GS n’est pas associée à un risque plus élevé de FN (7,9 %) par rapport aux cancers du sein unifocaux (8,6 %) [13]. Cependant, la procédure a été réalisée après une simple détection isotopique. Les sites d’injection étaient variables selon les quatre études citées, soit péri-tumoral, soit péri-aréolaire. De plus, un taux de FN de 7,9 % n’est pas acceptable pour élargir l’indication de la biopsie du GS à ce type de cancer.

Si le GS est envahi à l’examen histologique (extemporané ou définitif), le standard est encore de faire un CA. Mais, plusieurs études ont remis en doute cette attitude [41, 42]. En effet, le GS s’avère être le seul ganglion métastatique dans 40 % des cas (chiffres variant de 25 à 77 %) [24, 41, 42].

Certains auteurs ont essayé de déterminer les facteurs prédictifs d’un envahissement du reste du curage en cas de GS envahi [22, 38]. Ainsi, plusieurs scores ont été développés pour essayer de prédire l’état du reste du curage en fonction de multiples facteurs. Barranger *et al.* ont proposé un score prédictif d’envahissement des ganglions non sentinelles (GNS) en cas de métastases du ou des GS chez les patientes présentant un cancer du sein [43]. Ce score (zéro à sept points) fait intervenir trois facteurs : l’existence de macrométastase dans le GS, la taille histologique de la fraction invasive de la tumeur et le ratio entre le nombre de GS métastatiques sur le nombre de GS prélevés. Ellis *et al.* ont développé un score qui va de zéro à cinq points incluant la taille tumorale, la présence d’une masse palpable, l’existence d’une invasion lymphovasculaire et l’existence d’une rupture capsulaire [12].

Van Zee *et al.* [44] ont développé un nomogramme afin de prédire pour chaque patiente le risque d'envahissement des GNS en cas de GS métastatiques.

Ce nomogramme a été testé par Smidt *et al.* [45] qui, sur une série de 222 patientes ayant au moins un GS métastatique, ont conclu que ce nomogramme avait une bonne sensibilité et une bonne valeur prédictive négative : pour une probabilité calculée inférieure ou égale à 0,1 la sensibilité variait de 0,93 à 0,94 et de 0,80 à 0,94 pour une probabilité calculée inférieure ou égale à 0,2.

Deux études randomisées sont actuellement en cours et devraient permettre de répondre à ces questions : la première qui randomise les patientes ayant un GS métastatique en CA *versus* expectative « ACOSOG-Z0011 » et la seconde qui randomise les patientes ayant un GS métastatique en CA *versus* radiothérapie axillaire « AMAROS ». En attendant le résultat de ces études randomisées et de l'évaluation des scores prédictifs, un CA complémentaire doit être la règle en cas de GS métastatiques.

Conclusion

La technique du GS (axillaire/mammaire interne) est particulièrement séduisante pour établir le statut ganglionnaire des cancers infiltrants du sein pN0. Elle semble actuellement en voie de généralisation [46].

Son handicap majeur, étant celui de sa reproductibilité et sa validation, devrait découler d'essais cliniques multicentriques et prospectifs.

La technique requiert la collaboration étroite entre médecin nucléaire, chirurgien et anatomopathologiste. Les techniques d'IHC ultrarapide permettraient d'améliorer les performances.

Plusieurs interrogations demeurent en suspens [47] et des études randomisées prospectives et multicentriques sont indispensables pour y apporter les réponses. ▼

Conflits d'intérêts : aucuns.

Références

1. Barth Jr RJ, Gibson GR, Carney PA, Mott LA, Becher RD, Poplack SP. Detection of breast cancer on screening mammography allows patients to be treated with less-toxic therapy. *AJR* 2005 ; 184 : 324-9.
2. Paziault M, Terrade FX, Fermeaux V, Pascal B, Darreye G, Dussartre C, *et al.* Caractéristiques anatomopathologiques des cancers du sein dépistés *versus* diagnostiqués hors dépistage. *Bull Cancer* 2006 ; 93 : 731-6.

3. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 ; 63 : 181-7.
4. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993 ; 2 : 335-40.
5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994 ; 220 : 391-401.
6. Tangoku A, Seike J, Nakano K, Nagao T, Honda J, Yoshida T, *et al.* Current status of sentinel lymph node navigation surgery in breast and gastrointestinal tract. *JMI* 2007 ; 54 : 1-18.
7. Hsueh EC, Giuliano AE. Sentinel lymph node technique for staging of breast cancer. *The Oncologist* 1998 ; 3 : 165-70.
8. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002 ; 94 : 2542-51.
9. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, *et al.* Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 2560-6.
10. Cody 3rd HS, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, *et al.* Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001 ; 8 : 13-9.
11. Chagpar A, Martin 3rd RC, Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Tuttle T, *et al.* Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch surg* 2004 ; 139 : 614-20.
12. Ellis RL, Seifert PJ, Neal CE, Pavolka KR, Mann JL, Malafa MP, *et al.* Periareolar injection for localization of sentinel nodes in breast cancer patients. *Breast J* 2004 ; 10 : 94-100.
13. Jastrzebski T, Kopacz A, Lass P. Comparison of peritumoral and subareolar injection of Tc99m sulphur colloid and blue-dye for detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2002 ; 5 : 159-61.
14. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Takamura Y, Noguchi S. Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Surgery* 2002 ; 131 : 277-86.
15. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Motomura K, Inaji H, Koyama H, *et al.* Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with sutumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Ann Surg* 2003 ; 237 : 390-8.
16. McMasters KM, Wong SL, Martin 2nd RC, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, *et al.* Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multi-institutional study. *Ann Surg* 2001 ; 233 : 676-87.
17. Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G, *et al.* Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nuc Med* 2001 ; 42 : 1198-215.
18. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD, *et al.* Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001 ; 193 : 593-600.
19. Tafra L. The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2001 ; 182 : 347-50.
20. Lucci Jr A, Kelemen PR, Miller 3rd C, Chardkoff L, Wilson L. National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2001 ; 192 : 453-8.
21. Simmons RM. Review of sentinel lymph node credentialing: how many cases are enough? *J Am Coll Surg* 2001 ; 193 : 206-9.
22. Saint-Paul de Vence. Recommandations pour la pratique clinique « Cancer du sein » : Le traitement de l'aisselle 2005 TLSTPAUL270705.doc : 10-26.

23. Fitzgibbons PL, LiVolsi VA. Recommendations for handling radioactive specimens obtained by sentinel lymphadenectomy. Surgical Pathology Committee of the College of American Pathologists and the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 1549-51.
24. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol* 2004 ; 57 : 695-701.
25. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Bussolati G, et al. European Working Group for Breast Screening Pathology Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for formulation of guidelines. *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 1654-67.
26. Dabbs DJ, Fung M, Johnson R. The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination. *Breast J* 2004 ; 10 : 186-94.
27. Barranger E, Montravers F, Kerrou K, Marpeau O, Raileanu I, Antoine M, et al. Intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in breast cancer. *J Surg Oncol* 2004 ; 86 : 128-33.
28. Menes TS, Tartter PI, Mizrahi H, Smith SR, Estabrook A. Touch preparation or frozen section for intraoperative detection of sentinel lymph node metastases from breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003 ; 10 : 1166-70.
29. Llatjós M, Castellà E, Fraile M, Rull M, Julián FJ, Fusté F, et al. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma: accuracy of rapid imprint cytology compared with definitive histologic workup. *Cancer* 2002 ; 96 : 150-6.
30. Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2004 ; 188 : 49-61.
31. Quan ML, McCready D, Temple WJ, McKinnon JG. Biology of lymphatic metastases in breast cancer: lessons learned from sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002 ; 9 : 67-71.
32. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or "skip" Metastases in breast carcinoma. Analysis of 1,228 axillary dissections. *Ann Surg* 1983 ; 197 : 276-83.
33. Martin RC 2nd, Chagpar A, Scoggins CR, Edwards MJ, Hagendoorn L, Stromberg AJ, et al. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2005 ; 241 : 1005-15.
34. Bobin JY, Zinzindohoue C, Spirito C, Joulā A, Tardif S, Isaac S, et al. La biopsie du ganglion sentinelle axillaire et/ou mammaire interne dans les cancers du sein N0. CNGOF-Mises à jour en Gyn-Obst-XXIII-1999. http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/99_241.PDF
35. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, Arisio R, Bori R, Peterse JL, et al. Sentinel lymph node biopsy in staging small (up to 15 mm) breast carcinomas. Results from a European multi-institutional study. *Pathology Oncology Research* 2007 ; 13 : 5-14.
36. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, et al. ALMANAC Trialists Group Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004 ; 30 : 475-9.
37. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 1348-51.
38. Jin KH, Heerdt AS, Cody HS. Sentinel lymph node drainage in multicentric breast cancers. *Breast J* 2002 ; 8 : 356-61.
39. Nieweg OE, Jansen L, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Hoefnagel KA, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999 ; 26 (Suppl) : S11-6.
40. Coutant C, Delpech Y, Morel O, Uzan S, Barranger E. Prélèvement du ganglion sentinelle dans le cancer invasif du sein en 2007. *Gynécol Obstét Fertil* 2007 ; 35 : 731-42.
41. Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK. Non-sentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg* 2004 ; 70 : 101-5.
42. Travaglini JP, Atallah D, Mathieu MC, Rochard F, Camatte S, Lumbroso J, et al. Sentinel lymphadenectomy without systematic axillary dissection in breast cancer patients: predictors of non-sentinel lymph node metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2003 ; 29 : 403-6.
43. Barranger E, Coutant C, Flahaut A, Delpech Y, Darai E, Uzan E. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005 ; 91 : 113-9.
44. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003 ; 10 : 1140-51.
45. Smidt ML, Kuster DM, van der Wilt GJ, Thunnissen FB, Van Zee KJ, Strobbe LJ. Can the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram predict the likelihood of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients in the Netherlands? *Ann Surg Oncol* 2005 ; 12 : 1066-72.
46. Hindié E, Groheux D, Espie M, Bourstyn E, Toubert ME, Sarandi F, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Bull Cancer* 2009 ; 96 : 713-25.
47. Barranger E, Morel O. Indications of the sentinel node biopsy in breast cancer: controversies concerning the tumor size. *Bull Cancer* 2008 ; 95 : 653-4.