

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Procédure du ganglion sentinelle : quel site d'injection ?

C. COUTANT ^{1, 2}, E. GUILLO ^{1, 2}, R. ROUZIER ^{1, 2},
D. WEITBRUCH ³, J.-F. RODIER ³
(Paris, Strasbourg)

INTRODUCTION

Le concept du prélèvement du ganglion sentinelle (GS) a été introduit par Cabanas en 1977 lorsqu'il identifiait le premier relais lymphatique dans le cancer de la verge [1]. D'après ce concept, s'il y a dissémination métastatique, le ou les GS seront les premiers atteints, d'où l'idée d'adénectomie sélective du GS après repérage de celui-ci par une technique colorimétrique (bleu vital) et/ou par une technique isotopique avec détection per-opératoire, suivie d'un examen anatomopathologique extemporané puis postopératoire définitif de ces ganglions. Cette technique a été transposée dans le cancer du sein par Giuliano et al. au début des années 1990 [2]. Leurs excellents résultats en termes de détection du GS ont initié une nouvelle évolution conservatrice dans la prise en charge chirurgicale du cancer du sein. Le prélèvement du GS

1 - Service de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction - Hôpital Tenon -
4 rue de la Chine - 75020 Paris

2 - Université Pierre et Marie Curie-Paris 6 - 9 quai Saint Bernard - 75005 Paris

3 - Département de Chirurgie Oncologique - Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss -
3 rue de la Porte de l'Hôpital - 67065 Strasbourg cedex

a été très rapidement adopté en routine à travers le monde comme alternative au curage axillaire (CA) malgré l'absence de résultats à long terme sur le risque de récurrence axillaire (RA). Il permet en effet de diminuer la morbidité liée au CA mais également de permettre une ultra-stadification avec la réalisation de coupes sériées et d'analyse immunohistochimique (IHC) qui augmente la sensibilité de détection des métastases ganglionnaires. Des métastases de faible taille sont ainsi mises en évidence (micrométastases, cellules tumorales isolées) dont la valeur diagnostique et pronostique est toujours sujette à controverses.

Cependant, afin d'assurer sa fiabilité (taux d'identification et taux de faux négatifs), il est indispensable de réaliser cette procédure dans le cadre d'un protocole rigoureux de « filière sentinelle » incluant une standardisation de la technique (méthode combinée par détection isotopique et colorimétrique, site d'injection), une sélection rigoureuse des patientes, une formation des opérateurs (chirurgiens, médecins nucléaires et anatomo-pathologistes), et un suivi spécifique des patientes. Les nombreuses études publiées ces dernières années ont permis de préciser les modalités d'injection. Cet article a pour but de faire une mise au point des données actuelles concernant la procédure du GS. Les questions qui font l'objet de réponses consensuelles ou bien établies sont abordées dans cet article : les indications de la procédure du GS, les techniques d'identification (méthodes et site d'injection).

RECOMMANDATIONS ACTUELLES

Les recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence proposent le prélèvement du GS en alternative au CA en cas :

- de tumeur infiltrante cliniquement unifocale inférieure à 2 cm (évaluation préopératoire radioclinique) (grade A). Lorsque, après analyse histologique, la taille de la tumeur est légèrement supérieure, l'indication n'est pas modifiée (grade B) ;
- d'absence d'adénopathie palpable (grade A) ;
- d'absence de traitement préopératoire (chimiothérapie, hormonothérapie ou radiothérapie) (grade B) ;
- d'absence de chirurgie préalable au niveau du sein (grade B) ;

et sous réserve de la validation de la courbe d'apprentissage par le chirurgien et son équipe (grade A).

TECHNIQUE D'IDENTIFICATION (MÉTHODES, SITES ET PROFONDEUR D'INJECTION)

La première technique d'identification dans le cancer du sein a été décrite en 1993 par Krag et al. [3], par injection de technetium-99m, avec un taux d'identification (ID) de 82 % et un taux de faux négatifs (FN) de 10 %. Parallèlement, Giuliano et al. [1] rapportaient un taux d'ID de 66 % et un taux de FN de 11 % en utilisant une méthode colorimétrique (Bleu Isosulfan). Les techniques d'identification isotopique nécessitent une injection d'isotope la veille ou le jour même de l'intervention, une sonde de détection en per-opératoire, et il est recommandé de réaliser une lymphoscintigraphie. Cette dernière a l'avantage de mettre en évidence la présence de GS et précise leur nombre et leur localisation. La sonde de détection per-opératoire facilite le geste chirurgical et permet surtout de vérifier l'absence de radioactivité du creux axillaire en fin de procédure.

L'identification colorimétrique se fait par injection per-opératoire de bleu Patenté (équipes européennes) ou de bleu Isosulfan (équipes nord-américaines). Ces deux produits sont totalement équivalents. L'avantage majeur de cette technique est sa simplicité, son faible coût et la possibilité de suivre les canaux lymphatiques bleutés facilitant la dissection du creux axillaire. Son principal risque est représenté par les réactions allergiques estimées entre 1 et 3 % (sans différence entre les 2 produits utilisés) allant de la simple réaction cutanée au choc anaphylactique [4-7].

Plusieurs équipes ont proposé comme alternative l'utilisation du bleu de Methylène, non allergisant [8, 9]. Simmons et al. [8] rapportaient un taux ID de 92,8 % et une concordance de 95 % avec la lymphoscintigraphie. Eldrageerly et al. ont comparé l'injection d'Isosulfan (83 patients) *versus* bleu de Methylène (81 patients) et n'ont pas rapporté de différence significative (taux ID de 97,5 %). Plus récemment, Varghese et al. [9], sur une série de 329 patientes, rapportaient un taux d'ID de 97,6 % avec un taux de FN de 3,9 % confirmant que son utilisation était une alternative séduisante et pouvait être proposée chez les patientes ayant un antécédent allergique sévère.

La plupart des grands essais randomisés concluent à une amélioration du taux d'ID en associant les deux techniques. L'essai Almanac [10] a montré que le taux d'échec d'ID augmentait d'un facteur 3,6 (14,4 % *versus* 4 %) en cas de détection par une seule méthode. Le taux de FN augmentait de 2,5 % en cas de bleu seul et de 4,3 %

en cas d'isotope seul. La supériorité de la double détection est donc actuellement admise.

Le deuxième paramètre important concernant les techniques d'identification est le site et la profondeur d'injection de l'isotope ou du bleu. L'injection peut se faire soit en péri-tumorale (PT), soit en péri-aréolaire (PA), et la profondeur d'injection peut être intra-parenchymateuse, sous-dermique ou intra-dermique pour la voie PT et sous-dermique ou intra-dermique pour la voie PA. L'injection profonde permet la détection des GS dans leur topographie tant axillaire qu'extra-axillaire, à la différence de l'injection superficielle où les sites ganglionnaires extra-axillaires sont exceptionnellement visualisés. Deux études prospectives randomisées [11, 12] récentes ont cherché à préciser le site d'injection optimal des traceurs. Une étude nord-américaine [11] a comparé l'injection intradermique, péri-tumorale et sous-aréolaire d'un colloïde marqué avec injection de colorant invariablement en péri-tumoral. Ce travail objective un bénéfice en termes de taux et de temps de localisation du GS à la lymphoscintigraphie, ainsi que de taux et de temps d'identification per-opératoire du GS en faveur de l'injection intradermique. L'essai prospectif multicentrique français Fransenode [12] portant sur 449 patientes a comparé l'injection profonde péri-tumorale (PT) à l'injection superficielle péri-aréolaire (PA) des deux traceurs (Bleu Patenté V et colloïde marqué). Le taux de détection des GS axillaires par lymphoscintigraphie a été significativement plus élevé ($p = 0,03$) dans le groupe PA (85,2 %) que dans le groupe PT (73,2 %). Les taux de détection de colorant bleu et/ou par sonde gamma étaient similaires (99,11 %) dans les deux groupes. Le taux de détection de GS était un peu plus élevé dans le groupe PA que dans le groupe PT : 95,6 % contre 93,8 % avec colorant bleu ($p = 0,24$) et 98,2 % contre 96,0 % par sonde ($p = 0,16$), respectivement. Le nombre de GS détectés par lymphoscintigraphie et par sonde était significativement plus élevé dans le groupe PA que dans le groupe PT, 1,5 contre 1,2 ($p = 0,001$) et de 1,9 contre 1,7 ($p = 0,02$). Les concordances bleu/chaud étaient de 95,6 % dans le groupe PA et de 91,5 % dans le groupe PT ($p = 0,08$). Le nombre moyen de GS chauds ex vivo était significativement plus élevé dans le groupe PA que dans le PT ($p < 0,0001$). Cette étude prospective valide donc indiscutablement le site d'injection PA étant donné le taux de détection élevé (99,1 %) de GS, le niveau élevé de concordance (95,6 %) entre le colorant bleu et le traceur radioactif, ainsi que le nombre plus important de ganglions détectés à la fois ex et in vivo ; tous ces éléments conduisant à l'amélioration de la détection des GS.

Cependant, dans cette étude [12], le taux de FN n'a pu être déterminé car il s'agissait de procédures GS exclusives. Le suivi ultérieur des patientes permettra de valider définitivement la voie PA si le taux de récurrences axillaires se révèle bas.

La supériorité de la voie PA a été rapportée par d'autres études [13-18].

Kavavallaris et al. [19] retrouvaient dans une étude comparant les voies PA et PT chez 214 patientes une supériorité de la voie PA non seulement au niveau du taux d'ID (91,7 % *vs* 80,7 %, $p = 0,017$), mais aussi du taux de FN (3,6 % *vs* 11,8 %, $p = 0,032$).

L'avantage de la voie PA est sa simplicité en cas de tumeur non palpable qui nécessiterait une injection échoguidée. De même, la voie périaréolaire rend la contre-indication classique de procédure du GS, en cas de multifocalité, caduque de facto.

CONCLUSION

Les données actuelles de la littérature permettent de préconiser d'une part la double détection, et d'autre part la voie d'injection périaréolaire (PA) des traceurs.

Résumé

Le prélèvement du ganglion sentinelle (GS) est devenu un standard dans la prise en charge des cancers invasifs du sein de petite taille tumorale comme alternative au curage axillaire (CA), malgré l'absence de résultats à long terme sur le risque de récurrence axillaire.

Il permet non seulement de diminuer la morbidité liée au CA, mais également de réaliser une ultrastadification avec la réalisation de coupes sériées et d'analyse immunohistochimique qui augmente la sensibilité de détection des métastases ganglionnaires. Des métastases de petite taille sont ainsi mises en évidence (micrométastases, cellules tumorales isolées). Cependant, leur valeur diagnostique et pronostique reste toujours un sujet de controverses.

La plupart des grands essais randomisés ont confirmé d'une part que la double détection (colorimétrique et isotopique) améliore le taux d'identification du GS et diminue le taux de faux négatifs par rapport à une détection reposant sur une seule méthode, et d'autre part que l'injection périaréolaire est aussi efficace, voire supérieure à la voie péri tumorale avec comme avantage majeur sa simplicité d'utilisation en cas de tumeur non palpable.

Mots clés : ganglion sentinelle, cancer du sein, injection périaréolaire, péri tumorale

Bibliographie

- [1] Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456-66.
- [2] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220(3):391-8;discussion 398-401.
- [3] 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(6):335-9;discussion 340.
- [4] Albo D, Wayne JD, Hunt KK et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182(4):393-8.
- [5] Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy--a common event. *Surgery* 2001;130(3):439-42.
- [6] Leong SP, Donegan E, Heffernon W, Dean S, Katz JA. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000;7(5):361-6.
- [7] Beenen E, de Roy van Zuidewijn DB. Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol* 2005;14(4):151-4.
- [8] Simmons R, Thevarajah S, Brennan MB, Christos P, Osborne M. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Ann Surg Oncol* 2003;10(3):242-7.
- [9] Varghese P, Abdel-Rahman AT, Akberali S, Mostafa A, Gattuso JM, Carpenter R. Methylene blue dye--a safe and effective alternative for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2008;14(1):61-7.
- [10] Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99(2):203-8.
- [11] Povoski SP, Olsen JO, Young DC et al. Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal and subareolar injection routes for sentinel node mapping and biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1412-21.
- [12] Rodier JF, Velten M, Wilt M et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(24):3664-9.
- [13] Bauer TW, Spitz FR, Callans LS et al. Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(2):169-76.
- [14] Beitsch PD, Clifford E, Whitworth P, Abarca A. Improved lymphatic mapping technique for breast cancer. *Breast J* 2001;7(4):219-23.
- [15] Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999;229(6):860-4; discussion 864-5.
- [16] Lin KM, Patel TH, Ray A et al. Intradermal radioisotope is superior to peritumoral blue dye or radioisotope in identifying breast cancer sentinel nodes. *J Am Coll Surg* 2004;199(4):561-6.
- [17] Linehan DC, Hill AD, Tran KN et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: unfiltered radioisotope is superior to filtered. *J Am Coll Surg* 1999;188(4):377-81.
- [18] Mudun A, Sanli Y, Ozmen V et al. Comparison of different injection sites of radionuclide for sentinel lymph node detection in breast cancer: single institution experience. *Clin Nucl Med* 2008;33(4):262-7.
- [19] Kavallaris A, Camara O, Runnebaum IB. Subareolar blue dye only injection sentinel lymph node biopsy could reduce the numbers of standard axillary lymph node dissection in environments without access to nuclear medicine. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134(6):667-72.