

## GANGLION SENTINELLE : PHYSIOPATHOLOGIE ET METHODOLOGIE

A.P. PECKING, F. GOUGEON-BERTRAND et V. LE DOUSSAL  
Service de médecine nucléaire et service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques  
C.L.C.C. René Huguenin, Saint-Cloud

Dans le cancer du sein, la présence d'une métastase ganglionnaire axillaire est un facteur pronostic majeur pour la décision thérapeutique. En l'absence de méthodes d'imagerie efficaces, le statut des ganglions n'est obtenu que par l'analyse cytologique d'un ganglion cliniquement palpable ou histologique du curage ganglionnaire axillaire réalisé lors de l'intervention. Le curage ganglionnaire est et reste actuellement un acte indispensable au staging initial mais ne semble avoir aucune incidence comme acte thérapeutique sur la survie (1). L'analyse des résultats histologiques de 918 curages axillaires semble indiquer que celui-ci devrait être réservé aux tumeurs de plus de 1 cm (2). Dans le cancer du sein des essais d'imagerie ont été réalisés au moyen de substances radioactives colloïdales non spécifiques (3,4,5) ou d'anticorps spécifiques (6,7) afin d'éviter un curage ganglionnaire étendu aussi bien qu'inutile. Ces méthodes, avec une sensibilité et une spécificité toujours inférieure à 90%, ne peuvent être proposées pour le staging initial sans faire courir un risque carcinologique important aux patientes. Le repérage pré et per-opératoire du ganglion sentinelle semble une alternative séduisante. Il s'agit non pas d'une idée nouvelle, mais de l'application des différentes explorations indirectes réalisées depuis plus d'un siècle pour l'étude de l'anatomie descriptive et fonctionnelle du système lymphatique avec des colorants toxiques, puis des colorants vitaux et enfin des substances inertes radioactives.

### **Les vecteurs de la visualisation indirecte du système lymphatique**

#### *Les colorants toxiques non vitaux*

Des colorants non vitaux comme les injections mercurielles réplétives (8) ou la masse de Gérota (9) ont été utilisés chez le cadavre pour des études anatomiques dès 1839. Une injection massive sous forte pression permet la pénétration du colorant dans le système lymphatique superficiel du cadavre. Gérota d'abord, puis Stiles (10) pour le sein et Rouvière (11) précisent que la substance doit être poisseuse et compacte pour obtenir une bonne visualisation des vaisseaux lymphatiques. Stiles va décrire les voies de drainages de la glandes mammaires et insister sur deux voies particulières en plus de la voie principale mammaire externe, la voie transpectorale et la voie mammaire interne. Gerota confirmera ces constatations suggérant que les récidives intrapectorales soient en rapport avec ces voies particulières.

#### *Les colorants vitaux*

L'étude du fonctionnement du système lymphatique chez l'homme vivant est abordée avec des colorants vitaux, d'abord injectés en pré-mortem comme le bleu crésyl (12), le carmin indigo (13), puis durant une intervention chirurgicale dans le but de repérer et décrire le système lymphatique. Successivement seront utilisés le bleu patenté violet en solution isotonique à 11% (14), le bleu ciel pontamine (15), le bleu Evans (16,17). La survenue de réactions secondaires avec ces colorants vitaux, en raison du volume utilisé, oriente vers l'utilisation de substances inertes fluorescentes (18,19), de l'encre de chine (20) ou du charbon actif (21).

#### *Les substances colloïdales radioactives*

Après un essai thérapeutique de colloïde d'or radioactif (Au 198), Seaman constate une imprégnation ganglionnaire régionale et étudie la distribution du colloïde radioactif dans les ganglions (22). Il constate que le colloïde se situe dans le tissu lymphoïde normal et que les ganglions totalement envahis par la tumeur ne sont pas imprégnés. Ces constatations sont confirmées par plusieurs équipes qui utilisent l'or colloïdal radioactif comme traitement des métastases ganglionnaires des cancers. Une mention particulière doit être apportée au travail de Hultborn (23) qui étudie la distribution de l'or colloïdal radioactif dans le cancer du sein, ceci dans le but d'éviter des interventions chirurgicales mutilantes (24). Il constate que le transport du colloïde s'effectue par la chaîne mammaire externe (85%), puis par la voie transpectorale (10%) et enfin par la voie mammaire interne (5%). Malgré la faible participation quantitative de la chaîne mammaire interne à la résorption du colloïde d'or 198, celle-ci est constamment détectée. Ces colloïdes d'or radioactif avec une calibration parfaite constituent le système colloïdal de référence. L'irradiation trop importante au site d'injection va les faire remplacer par des substances colloïdales marquées par du technétium 99m (25).

### **Conditions du transport lymphatique d'une substance particulière inerte**

Les colloïdes radioactifs ont permis de mieux connaître les conditions du transport lymphatique d'une substance injectée dans le tissu conjonctif (26,27,28,29). Il est fonction :

- de la forme physico-chimique de la substance (particulaire ou colloïdale),
- de la taille des particules qui doit être comprise entre 20 et 80 nm. De nombreuses préparations colloïdales ou particulières radioactives ont été utilisées en cancérologie diagnostique avec des résultats très médiocres liés à la grande diversité des composés (tableau 1).

- de l'activité colloïdopexique des macrophages tissulaires régionaux. Une bonne captation ganglionnaire nécessite un transport par les macrophages régionaux depuis le site d'injection vers le tissu lymphoïde normal. La tumeur primitive peut entraîner l'inhibition partielle ou totale de l'activité macrophagique, il n'y a alors aucun transport possible (30).
- de la persistance de tissu lymphoïde ganglionnaire normal. Les ganglions totalement envahis ne captent pas ces substances.
- du volume injecté. Un volume inférieur à 0.5 ml injecté lentement respecte les conditions physiologiques. L'injection d'un volume supérieur entraîne une hyperpression locale qui provoque l'ouverture artificielle des unités lymphatiques locales. Un passage passif direct non physiologique en résulte avec un risque d'opacification d'un territoire non concerné.

Malgré tout, la méthode a été développée dans l'indication de l'exploration des désordres lymphatiques, primitifs ou secondaires à un traitement destructeur (31,32).

### **Etude pharmacocinétique**

Elle a été réalisée par Bergqvist (28) chez le lapin après injection sous cutanée au niveau de la xiphoidé avec un modèle à 5 compartiments. Le résultat de la fixation ganglionnaire en fonction du temps est le plus intéressant pour la visualisation du ganglion sentinelle (tableau 2).

Si l'on se réfère au colloïde d'or 198, seuls les colloïdes de rhénium et d'antimoine apparaissent garantir une fixation ganglionnaire satisfaisante. Les nanocolloïdes d'albumine permettent de visualiser un groupe ganglionnaire mais ils sont plus rapidement dégradés au point d'injection avec un passage sanguin plus important.

Ces différentes constatations sur le comportement de colloïdes marqués injectés dans le tissu interstitiel permettent d'envisager leur application à l'étude du drainage lymphatique spontané depuis une lésion maligne. Parmi les composés étudiés seuls les sulfo-colloïdes ou les nanocolloïdes d'albumine sont encore disponibles. Dans tous les cas, l'activité volumique devra être suffisante pour autoriser une injection de moins de 0.5 ml, garantie un drainage lymphatique tumoral physiologique. Il reste deux problèmes non résolus : le nombre de points d'injection et son moment par rapport à l'intervention :

Le nombre de points d'injection varie selon les équipes : deux de part et d'autre de la tumeur, quatre en 4 points cardinaux autour de la tumeur, un seul point d'injection intra-tumoral. Une grande majorité des équipes injecte en deux points.

Le moment de l'injection est discuté : deux heures avant l'intervention avec repérage scintigraphique du trajet lymphatique préférentiel et du premier ganglion (33) ou la veille avec repérage scintigraphique à la peau du ganglion sentinelle (34). Dans tous les cas une détection per-opératoire est réalisée, associée au repérage visuel du trajet lymphatique par du bleu injecté (35) au début de l'induction anesthésique.

### **Conclusions**

La détection per-opératoire de l'association colloïde radioactif et colorant inerte permet d'espérer réaliser une chirurgie sélective du creux axillaire en ne prélevant que le groupe ganglionnaire sentinelle. Elle reste toutefois en évaluation et ne doit être réalisée qu'après un apprentissage rigoureux dans des centres possédant une équipe multidisciplinaire entraînée. Le repérage du ganglion sentinelle doit respecter un protocole strict. Il ne faut pas perdre de vue que le colloïde utilisé n'est pas spécifique de la cellule maligne et que des erreurs autant par défaut que par excès peuvent survenir. Il faut aussi se rappeler que le drainage lymphatique de la glande mammaire n'est pas assuré exclusivement par la chaîne mammaire externe mais aussi par deux autres chaînes qui sont fréquemment concernées par les tumeurs des grands supérieurs ou internes. Une détection négative dans l'aisselle doit faire rechercher un drainage transpectoral ou mammaire interne. Enfin, cette approche doit tenir compte des micrométastases et de leur signification pour ne pas se risquer de se trouver dans une situation qui serait jugée carcinologiquement non satisfaisante.

### **Références**

1. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, et al: Findings from NSABP Protocol No. B04: Comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medialcentral breast cancers. *Cancer* 1981 48:1863-1872.
2. Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997 79:1918-1922.
3. Gabelle PH, Comet M, Bodin JP, et al: La lymphoscintigraphie mammaire par injection intra-tumorale dans le bilan du cancer du sein. *Nouv. Presse Med.* 1981 10:3067-3070.
4. Ege GN. Internal mammary lymphoscintigraphy. *Radiology* 1976 118:101-107.
5. Mac Lean RG, Ege GN. Prognostic value of axillary lymphoscintigraphy in breast carcinoma patients. *J. Nucl. Med.* 27:1116-1124.
6. DeLand FH, Kim EE, Corgan RL, et al: Axillary lymphoscintigraphy by radioimmunodetection of carcinoembryonic antigen in breast cancer. *J Nucl Med* 1979 20:1243-1250.

7. Pecking AP, Gougeon-Bertrand FJ, Lokiec FM, Murray JH, Subramanian R, Boudinet A, Floiras JL, et al. Radioimmunolymphoscintigraphy in the preoperative staging of primary breast cancer : a pilot study using a human monoclonal antibody (LiLo-16.88). *Int. J. Oncol* 1996 9: 659-667.
8. Bourguery JM. *Traité complet de l'anatomie de l'homme comprenant la médecine opératoire*. paris C. Delaunay 1839 (planches de NH Jacobs)
9. Gerota D. Zur technik der lymphgefässinjektion eine neue injektionmasse der lymphgefässe. *Polychrome injektion. Anal. Anz.* 1896 12:216-221.
10. Stiles HJ. Contributions to the surgical anatomy of the breast and axillary lymphatic glands. *Edinburgh Med. J.* 1892 38:26-33.
11. Rouvière R. *Anatomie du système lymphatique*
12. VonWiller P. Observation sur le système lymphatique. *CR de Ass des Abat* 1923 p515
13. Braithwaite LR : Flow of lymph from ileocecal angle. *Br J. Surg.* 1923 7:11-13
14. McMaster PD, Parsons RJ. Physiological conditions existing in connective tissue : methods of interstitial spread of vital dyes. *J. Exp. Med.* 1939 69:247-256
15. Weinberg JA, Greaney EM. identification of regional node by means of vital staining durinh surgery of gastric cancer. *Surg. Gyn. Obst.* 1950 90:561-565
16. Sauer I, Bacon H. A new approach excision of carcinoma of the lower rectum and anal canal. *Surg. Gyn. Obst.* 1952 95:229
17. Gallico E, Giacomelli V, Pricolo V La colorazione vitale dei limfatici nella chirurgia dei tumori. *Chirurgia* 1954 9:303-306
18. Schlegel JU. Demonstration of blood vessels and lymphatics with a fluorescent dye in ultraviolet light. *Anat. recod.* 1949 97:105-109
19. Monti MR, Borreani B, Ghezzi P. La fluorescenza idott de ematoporfirina in oncologia. basi teoriche e generalita. *Arch. Zilliken* 1964 9:3-27
20. Isozaki H Clinical studies on perigastric lymphatic flow and lymph node metastasis of gastric cancer. *J Osaka Med. Coll* 1985 44:103-126
21. Seiki K, Takahashi T, Sawai K, Hagiwara A, Taniguchi H, Shioaki Y, Yoneyama C. Anew treatment for metastatic lymph nodes of cancer using carbon particles (CH40) adsorbing ethanol. *progress in lymphology XII, ICS 887* 1990 607-608
22. Seaman W.B., Powers W.E. Studies on the distribution of radioactive colloidal gold in regional lymph nodes containing cancer. *Cancer* 1955 (8), 1044-1046.
23. Hultborn KA, Larsson LG, Ragnhurt I. The lymph drainage from the breast to the axillary and parasternal lymph nodes studied with the aid of Au 198. *Acta radiol.* 1955 43:52-64.
24. Berg HF, Christophensen WM, Isaacs AM, Bryant JR. Localization of radioactivity in regional lymph nodes. *Arch. Surg.* 1953 67:228-243.
25. Anghileri L.J. Lymph node distribution of several radiocolloides migration ability through the tissues. *J. Biol. Nucl. Med.* 1967 11, 180-184.
26. Prasasvinichai S., Honda T., Nedwich A., Lam S., Brady L.W. Observation on the transport mechanism of colloidal gold *Radiol. Clin. Biol.* 1973 42:460-467
27. Levy M.H., Wheelock E.F. The role of macrophages in defense against neoplastic disease *Ad. Cancer Res.* 1974 20:131-134.
28. Bergqvist L., Strand S.V., Person B.R. Particle sizing and biokinetics of interstitial lymphoscintigraphic agents. *Semin. Nucl. Med.* 1983 XIII :9-19
29. Pecking AP, Ledoussal V, Cluzan R, Desprez-Curely JP, Lasry S, Leclerc du Sablons M, Guerin P. Comportement d'un colloïde radioactif injecté dans le tissu interstitiel de l'homme. in *Circulation d'échange et de retour*, Boots ed. 1984 133-149
30. Thomas C.G. Lymphatic dissemination of radiogold in the presence of lymph node metastases. *Surg. Gyn. Obst.* 1956 113, 51-56.
31. Zum Winkel K., Sheer K.E. Scintigraphic and dynamic studies of the lymphatic system with radiocolloids. *Minnerva Nucl.* 1965; 9: 390-398
32. Pecking A, Firmin F, Rain JD, Desprez-Curely JP, Cluzan R, Jacquillat C et al. Lymphoedème postchirurgical et radiotherapique des membres supérieurs: exploration par la lymphographie isotopique indirecte *Nouv. Press. Med.* 1980 9:3349-3351.
33. 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 2:335-340.
34. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997 349:1864-1867.
35. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.* 1994 220:391-401.

**Tableau 1** : taille particulaire moyenne mesurée par ultrafiltration sur filtres polycarbonates et en microscopie électronique [d'après Bergqvist et al (28)] (\* composés satisfaisants).

COLLOÏDE	Taille des particules	Indication
Au 198 *	5 nm	Foie, ganglions
Colloïdes d'Indium 111	1000 nm	Foie, ganglions
<sup>99m</sup> Tc <sub>2</sub> -S <sub>7</sub> sulfo-colloïdes	600 nm	Foie
<sup>99m</sup> Tc-SAH macroagrégats d'albumine	800 nm	Poumons
<sup>99m</sup> Tc-SAH microagrégats d'albumine	500 nm	Poumons
<sup>99m</sup> Tc(Sn)S colloïdes d'étain *	90 nm	Foie, ganglions
<sup>99m</sup> Tc-SAH microsphères d'albumine *	70 nm	Foie, ganglions
<sup>99m</sup> TcSb <sub>2</sub> S <sub>3</sub> colloïdes d'antimoine *	40 nm	Foie, ganglions
<sup>99m</sup> Tc-S <sub>7</sub> (KReO <sub>4</sub> ) colloïdes de rhénium *	45 nm	Foie, ganglions
<sup>99m</sup> Tc-IgG <sub>2A</sub> anticorps murin	10 nm	Cible antigénique
<sup>99m</sup> Tc-phytates	< 5 nm	Foie, ganglions

**Tableau 2** : Fixation ganglionnaire au premier relais pour les différents colloïdes utilisés [d'après Bergqvist et al (28)]. (\* composés satisfaisants pour la lymphoscintigraphie).

COLLOÏDE	Activité du premier ganglion en % de la quantité injectée				
	Temps après l'injection (heures)	0.5	1	2	4
<sup>198</sup> Au *		4.65	6.75	8.25	9.00
<sup>99m</sup> Tc <sub>2</sub> -S <sub>7</sub> sulfo-colloïdes		0.25	0.37	0.42	0.50
<sup>99m</sup> Tc-SAH macroagrégats d'albumine		0.25	0.25	0.40	0.55
<sup>99m</sup> Tc-SAH microagrégats d'albumine		0.35	0.45	0.55	0.65
<sup>99m</sup> Tc(Sn)S colloïdes d'étain		0.50	0.65	0.90	1.05
<sup>99m</sup> Tc-SAH microsphères d'albumine		1.20	1.40	1.55	1.40
<sup>99m</sup> TcSb <sub>2</sub> S <sub>3</sub> colloïdes d'antimoine *		3.50	4.65	5.25	5.40
<sup>99m</sup> Tc-S <sub>7</sub> (KReO <sub>4</sub> ) colloïdes de rhénium *		3.65	4.65	5.20	5.40
<sup>99m</sup> Tc-IgG <sub>2A</sub> anticorps murin		0.15	0.30	0.35	0.20
<sup>99m</sup> Tc-phytates		0.35	0.45	0.55	0.65