

# LYMPHOSCINTIGRAPHIE ET DETECTION PER-OPERATOIRE RADIOGUIDEE DU GANGLION SENTINELLE DES MELANOMES MALINS

C.SOLER<sup>1</sup>, J.L. PERROT<sup>2</sup>, O. THIFFET<sup>3</sup>, J.M. DUMOLLARD<sup>4</sup>, J. CUILLERET<sup>3</sup>,  
P. CAMBAZARD<sup>2</sup>, P. SEGUIN<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Service central de Médecine Nucléaire, CHU Saint-Etienne, Hôpital Bellevue.

<sup>2</sup> Service de Dermatologie, CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord

<sup>3</sup> Service de Chirurgie Générale, CHU Saint-Etienne, Hôpital Nord

<sup>4</sup> Service d'Anatomopathologie, CHU Saint-Etienne, Hôpital Bellevue

<sup>5</sup> Service de Chirurgie Maxillo-faciale, CHU Saint-Etienne, Hôpital Bellevue

## Introduction

Durant les 10 dernières années, l'incidence du mélanome malin a augmenté de façon dramatique [1], ceci doit continuer ce qui fera du mélanome malin un véritable problème de santé publique.

Dans la majorité des cas, lors du diagnostic du mélanome malin, les patients ne présentent pas de ganglion palpable au niveau de l'aire de drainage de leur mélanome malin [2,3].

Le curage ganglionnaire systématique est controversé, avec dans 90% des cas une absence d'envahissement ganglionnaire, alors que la morbidité de ce geste est grande aussi bien à court qu'à long terme, avec de plus aucun effet sur la survie [3-6]. L'attitude la plus fréquemment adoptée est donc une surveillance clinique des aires ganglionnaires [7-9].

C'est en 1992 que Morton [2] a élaboré et vérifié la théorie du ganglion sentinelle. La technique consistait alors en l'injection de bleu de méthylène dans le derme entourant le mélanome malin et d'observer ensuite le drainage lymphatique du mélanome pendant l'intervention chirurgicale.

Dans le cas où le premier ganglion se colorant en bleu ne présente pas de métastase ou de micrométastase à l'examen anatomopathologique, le risque qu'il y ait des métastases au niveau des autres ganglions de l'aire de drainage est nul [2,10]. Le premier ganglion drainant le site tumoral cutané est dénommé ganglion sentinelle.

En 1993 Alex [11] a comparé la méthode de détection du ganglion sentinelle au bleu de méthylène avec une méthode utilisant une sonde de détection per-opératoire après injection intra-dermique de sulfure colloïdale de Rhénium marqué au Technétium - 99m autour du mélanome malin. Cet auteur montre plusieurs avantages de la détection isotopique du ganglion sentinelle :

- la localisation du ganglion peut être notée par un tatouage sur la peau au cours de la lymphoscintigraphie
- le prélèvement du ganglion par le chirurgien ne nécessite qu'une incision cutanée limitée
- l'utilisation d'une sonde de détection per-opératoire permet de vérifier que le ganglion ôté est bien le ganglion sentinelle (absence de radioactivité résiduelle au niveau du foyer opératoire).

D'autres études [12 - 20] ont confirmé la validité de la détection du ganglion sentinelle à l'aide d'une lymphoscintigraphie pré-opératoire associée à un radioguidage per-opératoire.

Néanmoins si les échecs sont moins nombreux avec cette technique par rapport à la méthode au bleu de méthylène (20% des ganglions non repérés) [21], ils peuvent exister car le ganglion sentinelle est défini dans ces études [12-20], comme étant, soit celui qui fixe le traceur radioactif de la façon la plus intense, soit celui qui est le plus proche de la tumeur, il a été montré que ces deux faits ne sont pas toujours vérifiés [22].

Des études récentes ont montré l'intérêt que peut avoir une lymphoscintigraphie dynamique pour le repérage du ganglion sentinelle [21,23,24]. Cette technique permettant de visualiser le premier ganglion concentrant le traceur radioactif [21,23,24]. Nous avons voulu dans notre étude évaluer la possibilité de détecter le ganglion sentinelle à l'aide d'une lymphoscinti-graphie dynamique et d'un geste opératoire radioguidé, en réalisant de plus l'examen pré-opératoire et la détection per-opératoire avec une seule injection de radiopharmaceutique.

## Matériel et méthode

Trente patients (13 hommes, 17 femmes : âgés de 29 ans à 84 ans) porteurs d'un mélanome malin prouvé histologiquement, de stade I (pas de ganglion cliniquement palpable) ont participé à l'étude après avoir obtenu leur consentement éclairé. Le protocole d'étude a été soumis et accepté par le CCPPRB de la Région Rhône Alpes au mois de janvier 1998.

Les mélanomes étaient répartis de la façon suivante : thorax (1), tête et cou (9), membre inférieur (11), abdomen (3), dos (3), bras (3). L'index de Breslow variait de 0,9 mm à 25 mm. Le tableau I résume l'ensemble des données cliniques.

Pour 26 patients une exérèse du mélanome malin avait été réalisée dans la semaine précédant la lymphoscintigraphie et la détection per-opératoire du ganglion sentinelle.

L'examen lymphoscintigraphique réalisé avant l'intervention chirurgicale afin de repérer le ganglion sentinelle est effectué au moins 4 heures avant que le patient ne soit opéré. En effet c'est à partir de la 4<sup>ème</sup> heure et jusqu'à la 24<sup>ème</sup> heure après l'injection intradermique de sulfure de rhénium colloïdal que le rapport signal/bruit au niveau des ganglions est optimal [15]. Cette procédure permet de plus, de réaliser avec la même injection intradermique l'examen lymphoscintigraphique et la détection per-opératoire ce qui est un confort pour le patient et permet une diminution des coûts.

La lymphoscintigraphie de repérage est réalisée à partir de l'injection en intradermique stricte (élimination du bruit de fond vasculaire liée à une injection sous cutanée) d'une préparation industrielle de Sulfure de Rhénium sous forme colloïdale (Nanocis, CIS Bio international, FRANCE). Entre 500 et 700  $\mu$ Ci (18,5 MBq à 25,9MBq) de sulfure de Rhénium sous forme colloïdale marqué au <sup>99m</sup>Tc dans un volume de 0.1 ml sont injectés aux 4 points cardinaux de la tumeur si celle-ci est en place ou au 4 points cardinaux de la cicatrice si le mélanome a été ôté. Les images scintigraphiques sont obtenues avec une gamma caméra double tête grand champs rectangulaire, équipée de collimateur parallèle basse énergie haute résolution (Hélix<sup>®</sup>, Elscint, Haifa). Suivant la localisation du mélanome, le champ de détection inclus ou n'inclus pas le site tumoral et l'aire de drainage ganglionnaire de celui-ci. Dans le premier cas l'utilisation de protège seringue plombé pour ne pas parasiter l'acquisition au niveau de l'aire ganglionnaire explorée est conseillée. L'acquisition des images dynamique débute dès l'injection intradermique sous la forme de une image de 60 secondes pendant 30 minutes, 95% des ganglions sentinelles apparaissant dans les 20 premières minutes [21].

Pour les cas où le ganglion n'est pas visualisé durant ces 30 premières minutes, des images planaires en prétemps de 5 minutes sont réalisées à 45 minutes, à 60 minutes, et à 75 minutes après injection.

Le premier foyer hyperfixant persistant est supposé être le ganglion sentinelle (en accord avec les données de la littérature) [13-20].

Des clichés de profils planaires complémentaires sont nécessaires pour connaître la profondeur du ou des ganglions. Un repérage cutané à l'encre indélébile est réalisé après repérage du foyer hyperfixant grâce à un crayon au cobalt 57. Une vérification de la localisation du ganglion sentinelle avec la sonde de détection portable (Eurorad, CNRS strasbourg, France) en per-cutané est réalisée.

Lorsque le repérage du ganglion par l'imagerie lymphoscintigraphique est terminé, le patient rejoint le service de chirurgie où il est préparé pour l'intervention qui débutera au moins 4 heures après l'injection intradermique.

L'intervention chirurgicale consistera alors en une incision minimale centrée sur le point de repérage dessiné en Médecine Nucléaire au cours de la lymphoscintigraphie. Pendant l'intervention le geste du chirurgien est guidé par la sonde de détection per-opératoire qui permet de repérer le site radioactif correspondant au ganglion à prélever. Une fois ce prélèvement effectué, le ganglion est adressé dans le service d'anatomopathologie où il est inclus en totalité et examiné en coloration classique (Hématoxyline, Eosine, Safran), en immuno-histochimie, HMB 45, protéine S 100, spécifique du mélanome, et CD 68 (élimine les faux positifs liés aux mélanophages qui peuvent fixer le HMB 45). Si une micrométastase ou des métastases sont diagnostiquées un curage ganglionnaire classique est réalisé dans un deuxième temps associé à un traitement chimiothérapique et immuno-thérapique (Interféron) complémentaire.

## **Résultats**

### ***Imagerie lymphoscintigraphique***

Aucun échec n'a été constaté dans le sens où une accumulation de traceur radioactif a toujours été retrouvé au niveau d'un ganglion de l'aire de drainage du mélanome.

Le ganglion sentinelle est apparu dans les 20 premières minutes de l'examen pour 28/30 patients. Pour les patients chez qui aucun ganglion ne s'était allumé dans les 20 premières minutes, le ganglion hyperfixant apparaissant sur les clichés tardifs a été considéré comme étant le ganglion sentinelle en accord avec la littérature [3-5].

Pour trois patients, 2 foyers hyperfixants sont apparus simultanément au cours de l'acquisition dynamique dans ces 3 cas les 2 ganglions ont été repérés et prélevés, en considérant qu'il y avait deux ganglions sentinelles, ce qui est un cas de figure déjà répertorié [4,5,14].

Dans un cas il a été constaté un saut de relais ganglionnaire avec un premier ganglion apparaissant au niveau du groupe ganglionnaire latéro-vésicale gauche alors qu'il n'y avait pas de foyer hyperfixant au niveau des aires inguinales ou iliaques. Six fois sur 30 le ganglion sentinelle se situait dans un territoire paradoxal, sans avoir un réel saut de relais ganglionnaire comme dans le cas précédent.

### ***Prélèvement chirurgical radioguidé***

Tous les ganglions sentinelles repérés par l'examen scintigraphique pré-opératoire ont été retrouvés lors de l'intervention chirurgicale grâce à la sonde de détection per-opératoire. L'injection intradermique du radiotraceur permettant d'obtenir un rapport signal sur bruit d'excellente qualité la détection per-opératoire n'a jamais été gênée par le bruit de fond. De

plus il a été montré que c'est à partir de la 4<sup>ème</sup> heure après l'injection et jusqu'à la 24<sup>ème</sup> heure après injection que le rapport signal sur bruit est le plus favorable à la détection radioguidée [15].

La voie d'abord chirurgicale était réalisée de part et d'autre du point de repère réalisé à l'aide d'encre indélébile lors de la lymphoscintigraphie pré-opératoire.

La sonde de détection a permis d'aider le geste chirurgical en guidant efficacement le chirurgien vers le ganglion à enlever. La durée de l'intervention chirurgicale a été réduite et s'est échelonnée de 10 minutes à 45 minutes. Certains patients ont même pu être opérés sous anesthésie locale (10 % des cas).

### **Histologie**

Trente-trois ganglions (3 fois il y a eu 2 ganglions sentinelles) ont été histologiquement examinés : 4 fois des métastases de mélanomes malins ont été détectées, 2 fois sous la forme de micrométastases, 2 fois sous la forme de métastases ganglionnaires de taille plus importante. Dans 1 cas, le curage ganglionnaire complémentaire inguinal a permis de retrouver deux autres ganglions envahis sur 8 prélevés et examinés. Dans 1 cas, l'intervention complémentaire a consisté en une parotidectomie et un curage ganglionnaire qui a permis de montrer des métastases au niveau de la graisse et de la parotide. Dans 1 cas, le ganglion était un ganglion du groupe nuquale postérieur, il était largement envahi (mais non palpable), le curage complémentaire n'a pas retrouvé d'autre ganglion envahi. Pour le dernier cas, il s'agissait aussi d'un envahissement métastatique ne concernant que le ganglion sentinelle (curage complémentaire ne révélant pas d'autre ganglion métastatique).

### **Discussion**

Le curage ganglionnaire en cas de métastase ganglionnaire de mélanome malin est un geste indispensable dans le cadre du traitement du mélanome malin [1-3]. Ce curage ganglionnaire a en effet fait la preuve de son efficacité en terme de survie des patients dans ces cas là [8-9]. Toutefois une minorité des patients opérés pour un mélanome malin de stade I présentent une ou plusieurs métastases ganglionnaires (15 à 20 %).

Il apparaît donc primordial de sélectionner les patients qui tireront un bénéfice du curage ganglionnaire ( la morbidité du geste étant acceptable du fait du bénéfice en terme de survie qui est obtenu) et donc de ne pas avoir à réaliser un curage ganglionnaire systématique (inutile pour 80 à 85 % des patients).

La théorie du ganglion sentinelle ayant été validée pour les mélanomes, nous avons voulu évaluer la contribution que pourrait avoir la lymphoscintigraphie et la détection radioguidée pour la localisation du ganglion sentinelle.

La sonde de détection s'est révélée très utile au cours des interventions chirurgicales en permettant de guider le chirurgien dans le foyer opératoire contenant le ganglion à prélever, en permettant de réaliser une incision cutanée minimale, une intervention chirurgicale moins agressive et en réduisant de façon significative la morbidité du geste chirurgical.

Il est possible de vérifier que le ganglion prélevé est bien radioactif en vérifiant la radioactivité au niveau de ce ganglion en dehors du champ opératoire. De plus il est possible de vérifier au niveau du champ opératoire que le ganglion a bien été enlevé en réalisant une mesure à ce niveau et en ne détectant plus de radioactivité.

L'utilisation de la sonde est aussi primordiale lors des drainages dans les territoires ganglionnaires qui ne sont pas ceux auxquels on pouvait s'attendre en fonction de la localisation de la tumeur primitive, ceci est arrivé comme nous l'avons déjà mentionné 6 fois sur 30 dans notre étude. Dans ce cas là, la lymphoscintigraphie pré-opératoire permet de connaître le drainage "paradoxal", la détection per-opératoire guide le geste chirurgical, l'aide est d'autant plus grande que le site anatomique inhabituel peut surprendre le chirurgien qui se trouve devant une localisation où il n'intervient pas classiquement. Le geste chirurgical est aussi aidé lorsque le ganglion est de petite taille et noyé dans la graisse puisqu'il est alors impalpable et invisible pour le chirurgien au cours de l'intervention, la sonde de détection permet d' "entendre" le ganglion et de vérifier que le prélèvement a bien été effectué, dans notre étude le plus petit ganglion prélevé mesurait 5 mm ( histologiquement positif ).

D'un point de vue pratique, la réalisation dans la même journée de la lymphoscintigraphie dynamique et de la détection per-opératoire ne pose pas un problème. La lymphoscintigraphie est réalisée en début de matinée et l'intervention chirurgicale en début d'après midi. La lymphoscintigraphie peut aussi être réalisée le soir et l'intervention chirurgicale dans la matinée suivante. Cette procédure a plusieurs avantages, le patient ne subit l'injection de Sulfure de Rhénium qu'une seule fois, il ne se déplace qu'une seule fois, elle permet aussi de limiter les coûts en terme de transport et de produit radiopharmaceutique.

### **Conclusion**

Nous concluons à l'efficacité de la technique radioisotopique pour l'identification des ganglions sentinelles des mélanomes malins avec un taux de détection de 100 %. De plus notre étude montre la faisabilité d'un protocole de détection radio-guidée des ganglions sentinelles de mélanome malin avec une seule injection de traceur pour l'imagerie et le repérage per-opératoire.

### **Références**

1. Morton DL, Wen DR, Wong JH et al. Technical details of intra-operative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992 : 127 ; 392-399.
2. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT et al. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993 : 2 ; 303-308.
3. Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM et al. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med* 1993 : 34 ; 1435-1440.
4. Taylor, Jr, A, Murray D, Herda S et al. Dynamic lymphoscintigraphy to identify the sentinel and satellite nodes. *Clin Nucl Med* 1996: 21; 755-758.
5. Albertini JJ, Cruse W, Rapaport D et al. Intraoperative radiolymphoscintigraphy improves sentinel lymph node identification for patients with melanoma . *Ann Surg* 1996 : 223 ; 217-224.
6. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997 : 38 ; 366-368.
7. Perkins AC, Hardy JG. Intra-operative nuclear medicine in surgical practice. *Nucl Med Comm* 1996 : 17 ; 1006-1015.
8. Kapteijn BAE, Nieweg OE, Muller SH et al. Validation of gamma probe detection of the sentinel node in melanoma. *J Nucl Med* 1997 : 38 ; 362-366.
9. Essner R, Glass EC, Morton DL. Preoperative and intraoperative lymphatic mapping employing technetium-99m human serum albumin for early stage melanoma (abstract). *J Nucl Med* 1995 : 36 ; 223P.
10. Mudum A, Murray D, Herda S, et al. Reproducibility of lymphoscintigraphy and intraoperative surgical probe use to identify the sentinel node in patients with melanoma (abstract). *J Nucl Med* 1995 : 22 ; 263P.
11. Alazraki N. Lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma probe. *J Nucl Med* 1995 : 36 ; 1780-.
12. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993 : 2 ; 335.
13. Taylor A, Murray D, Herda S, et al. The importance of dynamic lymphoscintigraphy in detecting the sentinel node (abstract). *J Nucl Med* 1995 : 36 ; 223P.
14. Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, et al. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Med* 1995 : 22 ; 1238-1242.
15. Glass EC, Essner R, Giuliano A, et al. Comparative efficacy of three lymphoscintigraphic agents (abstract). *J Nucl Med* 1995 : 36 ; 199P.
16. Uren RF, Howman-Giles R, Thompson JF et al. Exclusive drainage from a melanoma on the back to intraabdominal lymph nodes. *Clin Nucl Med* 1998 : 2 ; 71-73.
17. Balch CM, Houghton A, Peters L. Cutaneous melanoma . In : De Vita VT jr, Hellmann S, Rostenberg SA, eds. *Cancer - principles and practice of oncology, 3<sup>rd</sup> edn* . Philadelphia : Lippincott : 1989 : 1499-1542.
18. Balch CM. Surgical management of regional lymph nodes in cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1980 ; 3 : 511-524.
19. Balch CM. The rôle of elective lymph node dissection in melanoma : rationale, results, and controversies. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 163-172.
20. Cady B. « prophylactic » lymph node dissection in melanoma : does it help ? [editorial]. *J Clin Oncol* 1988 ; 6 : 2-4.
21. Reintgen DS, Cox EB, McCarthy KS et al. Efficacy of lymph node dissection in patients with intermediate thickness primary melanoma. *Ann Surg* 1983 ; 198 : 379-384.
22. Milton GW, Shaw HM, McCarthy WH et al. Prophylactic lymph node dissection in stage I cutaneous malignant melanoma : results of surgical treatment in 1319 patients. *Br J Surg* 1982 : 69 ; 108-111.
23. Veronesi U, Adamus J, Bandiera DC et al. Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. *Cancer* 1982 : 49 ; 2420-2430.
24. Sugarbaker EV, McBride CM. Melanoma of the trunk : the results of surgical excision and anatomic guidelines for predicting nodal metastasis. *Surgery* 1976 : 80 ; 22-30.
25. Morton DL, Wen DR, Foshag LJ et al. Intraoperative lymphatic mapping and cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck. *J Clin Oncol* 1993 : 11 ; 1751-1756.
26. Veen H, Hoekstra OS, Paul MA et al. Gamma probe guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy. *Br J Surg* 1994 : 81 ; 1769-1770.
27. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF et al. Lymphoscintigraphy to identify sentinel lymph nodes in patients with melanoma. *Melanoma Res* 1994 : 4 ; 395-399.
28. Bostick P, Essner R, Sarantou T et al. Intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma of the head and neck. *Am J Surg* 1997 : 14 ; 536-539.
29. Blach CM. Surgical management of regional lymph nodes in cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1980 : 3 ; 511-524.
30. Alazraki N. Lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma probe. *J Nucl Med* 1995 : 36 ; 1780-1784.

**Tableau I** : récapitulation des localisations du mélanome et des ganglions, de l'index de Breslow et du résultat de l'examen anatomo-pathologique.

n	Localisation du Melanome	Index de Breslow (mm)	Localisation ganglionnaire	histologie
1	cuisse	1	contact saphène interne	-
2	dos	2.4	sous-scapulaire inférieur	-
3	pubis	2.8	inguinal supéro-externe	-
4	oreille	2.3	cervical	-
5	dos	1.8	spinal	-
6	cou	4.9	ganglion de Kuttner	-
7	jambe	1.2	inguinal supéro-interne	-
8	joue	15	cervical	-
9	dos	2.4	sous-scapulaire inf	-
10	cuisse	1.4	iliaque inféro- externe (1) iliaque supéro-externe (2)	- -
11	cuisse	0.9	iliaque supéro-externe	-
12	cuir chevelu	3.2	nuquale post	+
13	talon	2.5	iliaque supéro-externe	+
14	cuisse	1.1	iliaque	-
15	avant-bras	0.9	axillaire	-
16	cuisse	1.35	contact saphène interne	-
17	orteil	5	inguinal inféro-interne	-
18	cuisse	1.05	inguinal sup-ext	-
19	bras	1.7	scapulaire inférieur (1) mammaire externe (2)	- -
20	nez	3	cervical	-
21	nez	25	cervical	-
22	cuir chevelu	9	prétraggien	+
23	FIG	6.17	latéro-thoracique	-
24	cuisse	2	inguinal sup-int	+
25	oreille	1.4	cervicaux (2)	-
26	nez	1.6	jugale	-
27	talon	1.1	inguinal inféro-interne	-
28	pubis	1.4	obturateur	-
29	bras	1.2	axillaire	-
30	tronc	1.2	sous-omohyoïdien	-