

LA BIOPSIE DU GANGLION SENTINELLE DANS LES CANCERS DU SEIN N0

J. Y. BOBIN, S. TARDIF, C. ZINZINDOHOUE, O. PERRIN FAYOLLE
Chirurgie Oncologique, Centre Hospitalier Lyon-Sud, PIERRE BENITE

L'évidemment ganglionnaire axillaire est actuellement le traitement standard recommandé par les conférence de cursus pour les cancers du sein N° (1,2). En effet, le curage axillaire (CA) est la seule technique qui permet d'établir avec précisions la stadification du cancer. Le nombre de ganglions envahis et le type histologique d'envahissement restent les facteurs pronostiques les plus puissants. Ces éléments restent essentiels pour définir une stratégie thérapeutique adjuvante et en recherche clinique (3). Le CA permet un excellent contrôle loco-régional de la maladie (moins de 2% de rechute parès curage, > 20% si absence de curage) (4,5). A côté des points positifs du CA, il y a trois effets négatifs par les cas N0.

Le CA est associé à une morbidité non négligeable (6,7). Toutefois, grâce à une amélioration des techniques chirurgicales et l'abandon de la radiothérapie axillaire, celle-ci a beaucoup régressé depuis une quinzaine d'années. Le taux de lymphoedème invalidant du membre supérieur est rare < 4% (6). D'autres séquelles considérées à tort comme minimales sont gênantes à long terme et peuvent être la cause de troubles psychologiques (8). Il s'agit de l'anesthésie ou de l'hypoesthésie axillaire et de la face interne du bras (syndrome du nerf inter-costo-brachial), des arthropathies de l'épaule, de la baisse de la force musculaire du bras. Cette morbidité est inacceptable pour les malades n'ayant pas de ganglions axillaires envahis (pN0). Si actuellement environ 45% de patientes opérées sont pN1 grâce aux campagnes de dépistage, le diamètre des tumeurs diminue et le risque d'invasion ganglionnaire, qui est en relation étroite avec le volume tumoral, régresse (9) (T1a : risque pN1 < 5% ; T1b risque Pn1 10 à 20% ; T1c : 20 à 30%) (10,11).

Enfin, les controverses sur la nécessité du CA sont particulièrement faciles pour les opposants puisqu'il est difficile de prouver une amélioration de la survie grâce au CA même dans les pN1 (12,13).

A la suite des résultats du NSABP (14) et de la conférence de consensus de St-Gall (1998) (15), il apparaît que le CA n'est plus nécessaire pour établir un traitement adjuvant pour les cancers N0 > 1 cm de diamètre. L'indication d'hormonothérapie et/ou de chimiothérapie est décidée sur des critères anatomo-pathologiques et biologiques de la tumeur (16, 17, 18)

Toutefois, il faut rappeler qu'à la veille de l'an 2000, le CA des niveaux I et II et l'étude anatomopathologique de l'ensemble des ganglions prélevés reste logique car l'étude clinique (40 % de faux négatifs) (19), l'échographie (sensibilité 73%) (20), la tomodensitométrie (sensibilité < 80%) (21), la RMN (sensibilité < 90%) (22) n'ont pas l'excellente sensibilité du CA (98 à 100%). La tomographie par émission de positons donne des résultats intéressants mais encore discordants pour détecter les pN1 axillaires. Il s'agit encore d'une technique de recherche très coûteuse (23). La technique de la recherche du ganglion sentinelle axillaire (GS-AX) et en mammaire interne (GS-CMI) est particulièrement prometteuse (27). Il est donc important de réévaluer le rôle du CA dans le traitement des cancers du sein N0 (24, 25, 26).

Le concept du ganglion sentinelle (GS)

Ce concept a comme hypothèse que la tumeur (ou le segment mammaire contenant la tumeur) se draine de façon préférentielle vers un premier ganglion qui est le premier à risque d'invasion métastatique. Si ce ganglion, appelé GS, n'est pas envahi, l'ensemble des ganglions axillaires sont négatifs. Ainsi le but de la biopsie du GS est triple :

- éviter un CA et/ou CMI inutile si le GS-AX ou GS-CMI est négatif,
- faire bénéficier du CA et/ou CMI uniquement les cas GS-pN1,
- avoir une analyse histopathologique plus fine du status ganglionnaire en poussant les études sur ce GS (30) (immuno-histochimie à la recherche des micro-métastases pN0 par les méthodes anatomopathologiques classiques).

Evidemment, le test diagnostic du GS ne sera acceptable que si la sensibilité est voisine de 100% avec un taux de faux négatifs (FN) < 2% (taux de FN = Nombre de cas pN1b avec GS pN0/Nombre total de cas pN1). Le taux de FN est le point critique de ce test diagnostic car si celui-ci est élevé, il faut conduire à des options thérapeutiques inadaptées et diminuer les chances de survie des patients (28, 29).

Cette technique a été développée en 1977 par CABANAS (31) par lymphographie pour les cancers de la verge. Elle a été ensuite proposée pour la recherche du GS dans le mélanome malin des membres stade I (N0) par MARTIN et coll. (1992) (32) grâce à une méthode colorimétrique (injection intradermique de 0,5 à 1 ml de bleu Isosulfan) puis en associant la méthode colorimétrique à l'injection de colloïdes marqués au technetium 99m (Tc 99m) et à une lymphoscintigraphie (taux de FN < 1%).

Techniques actuelles pour la détection du GS dans les cancers du sein N0

La technique colorimétrique utilisée par Giuliano et coll dès 1994 (33, 34) (injection de Bleu isosulfan) donne des résultats très intéressants (174 cas, 114 (66%) de GS AX identifiés, prédiction du status ganglionnaire axillaire 96% FN 1/42 pN1 : 12%). Dans leur dernière publication, grâce à un apprentissage de la technique, le taux de détection du GS est de 98% avec 0% de FN (30, 34).

D'autres colorants ont été testés (bleu de méthylène, bleu Evans,...). Ils sont peu performants. Le second colorant qui a démontré une capacité de localisation équivalente au bleu isofulfan est le bleu patenté V.

Ainsi avec la technique colorimétrique, selon le colorant utilisé et surtout le bon apprentissage de la méthode, les taux de détection du GS-AX varient de 40 à 98% et le taux de FN de 0 à 17% (34, 35, 36, 37, 38).

La technique utilisant des colloïdes marqués au Tc 99 m. Elle a été mise au point pour améliorer le taux de détection du GS en diminuant le facteur chirurgical dépendant (diminution de la courbe d'apprentissage). On assiste donc à un retour du rôle de la lymphoscintigraphie dans l'étude des ganglions selon une technique dynamique et statique pré-opératoire. Cette lymphoscintigraphie est couplée à l'utilisation d'une sonde à détection gamma qui localise le GS à travers la peau axillaire et précise sa situation en per-opératoire. Veronesi et coll (1997) (39) ont publié la plus importante série actuelle après injection sous-dermique en regard de la tumeur d'albumine humaine marquée au Tc 99m (5-10 MBq). Dans 163 cas, le GS-AX a été détecté dans 98% des cas avec un taux FN de 5%. Le taux de FN pour les tumeurs < 1,5 cm est de 0%.

D'autres auteurs avec une technique voisine ont publié leurs résultats avec un taux de détection du GS-AX de 69 à 98% et des FN de 0 à 4% (40, 41, 42). Cette technique a été simplifiée en ne faisant plus la lymphoscintigraphie mais seulement la détection per-opératoire du GS avec la sonde gamma (taux de détection du GS-AX de 82 à 98%, FN : 0% (43, 44).

Enfin, les chirurgiens ont utilisé des combinaisons variées des techniques décrites. La combinaison de la technique colorimétrique avec la méthode lymphoscintigraphique donne un taux de détection du GS-AX de 92%, FN : 0% (45), et les techniques combinant la lymphoscintigraphie avec la détection per-opératoire par la sonde à détection et la méthode colorimétrique un taux de détection du GS de 83 à 100%, FN : 0 à 15% (46, 47, 48). Enfin, la combinaison de la technique colorimétrique avec la technique de détection per-opératoire par la sonde à détection donne 94% de détection du GS et un taux de FN voisin de 0%.

Analyse des techniques utilisées au Centre Hospitalier Lyon-Sud dans 194 cas

Technique colorimétrique

Avec le Bleu Evans (injection de 5 cc autour de la tumeur), dans 100 cas, le taux de détection du GS-AX est de 83% avec un taux de FN de 5,1%, une sensibilité de 94,9% et un taux de prédictibilité du status axillaire de 97,6%.

Avec le Bleu patent (2 cc injectés en sous dermique), dans 69 cas, le taux de détection est de 98,5%, le taux de FN de 14,3%, la sensibilité de 86% et la valeur prédictive de l'aisselle de 94,8%. Ainsi, de façon globale la méthode colorimétrique dans 169 cas donne 89,3% de détection du GS avec un taux de FN de 8,3%, une sensibilité de 91,7%, une prédiction du status ganglionnaire axillaire de 96,7%. Pour les tumeurs internes, le taux de détection du GS-CMI et axillaire combiné est de 94,7% avec un taux de FN de 7,8%, une sensibilité 92,2% et une stadification correcte du status N de 96,9%.

Technique isotopique. Nous avons utilisé un colloïde marqué au Tc 99m et injecté en sous-dermique 1 mCi 15 minutes avant l'injection du Bleu patent. La détection du GS AX et/ou CMI en per-opératoire a été réalisée par la sonde Navigator Autosuture. Avec cette méthode combinée, dans 25 cas, le taux de détection du GS est de 100% avec un taux de FN de 0% et une prédiction du status N de l'aisselle de 100%.

Discussion

Si le concept de la biopsie du GS a été validé par le mélanome malin des membres stade I (32), pour le cancer du sein celle-ci n'est pas encore obtenue car de nombreux points restent à définir (28).

Pour que ce test diagnostique soit acceptable, il faut que le taux de FN soit < 3%. Toutefois, il est difficile de définir un taux acceptable (28). En effet cela peut dépendre non seulement de la taille de la tumeur mais aussi de l'âge de la malade. A partir de quel taux de FN considère-t-on que ce taux est inacceptable par rapport au risque de morbidité dû au CA ? Comme tous les diagnostics, le GS voit sa précision influencée par le risque d'invasion ganglionnaire axillaire selon la taille tumorale : plus la taille tumorale augmente, plus le risque de pN1 augmente et plus le taux de FN risque d'augmenter (29, 39, 41).

Actuellement, il n'y a aucun consensus sur les techniques à utiliser. Pour les techniques colorimétriques, on doit utiliser soit l'isofulfan Bleu soit le Bleu patent mais il n'y a pas de consensus sur la quantité à injecter et la localisation de l'injection par rapport à la tumeur et le nombre de sites péri-tumoraux à injecter.

Pour les techniques lymphoscintigraphiques, la biocinétique dépend de la taille des particules. Or, actuellement, des particules de taille variables sont injectées (colloïde sulfuré marqué au Tc 99m : taille moyenne des particules 200 nm ; antimoine sulfuré marqué au Tc 99 m : taille moyenne 3-12 nm ; albumine humaine marquée au Tc 99 m : taille moyenne > 80 nm ; Dextran marqué au Tc 99 m). Le temps optimal et l'imagerie dynamique est variable ainsi que les techniques d'injection et la dose injectée pour les techniques utilisant la sonde à détection gamma, il y a différents appareillages utilisés avec des collimateurs et des sensibilités variables. La quantité de radio-activité injectée varie de 0,4 à 1 mCi.

Enfin, il est nécessaire qu'une analyse du coût/résultat des différentes techniques, associées ou non, soit réalisée par rapport à la technique la moins coûteuse qui est la méthode colorimétrique. En effet, seulement cette dernière est réalisable à une grande échelle pour une maladie comme le cancer du sein qui est un problème de santé publique. Plus de 80% des patients sont traités dans un établissement sans service de Médecine Nucléaire.

Un point essentiel dans la validation du GS est l'unification des méthodes de traitement anatomo-pathologique de ce ganglion (nombre de coupes en paraffine, recherche des micro-métastases).

Enfin, pour les tumeurs des quadrants internes et centraux la recherche du GS doit porter non seulement sur l'aisselle mais aussi sur la CMI.

En conclusion

La technique de biopsie du GS AX et/ou CMI est une technique intéressante, en évaluation, qui devrait permettre d'éviter des curages inutiles pour les cancers N0. Cette technique reste du domaine de la recherche clinique. Le curage axillaire des niveaux I et II doit rester partie intégrante du traitement loco-régional des cancers du sein N0.

Bibliographie

- National Institutes of Health consensus. Treatment of early breast cancer. SAMA. 1991;965:391-395
- GUCK JH, GELDER RD, GOLDBIRSCHE A, SENN HJ Meeting highlights adjuvant therapy for primary breast cancer. Recent results in cancer research. Cancer Res. 1992;84:120-127.
- FISHER B, REDMOND C, FISHER GR, BAUER M, WOLMARK N, WICKEHAND et al. Ten years results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. N Engl J Med 1985;312:674-681.
- FISHER B, WOLMARK N, BAUER M, REDMOND C, GEBHARDT M. The accuracy of clinical nodal staging and of a limited axillary dissection as a determinant of histological nodal status in carcinoma of the breast. Surg Gynecol Obstet 1981;152:765-772.
- WARMUTTI MA, BOWEN G, PROSNITZ LR, CHU L et coll. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast. A report based on a patient survey. Cancer 1998;83:1362-1367.
- LILJEGREN G, HOLOMBERY L and the cypsa. Orebro Breast Study group the arm morbidity after sector resection and axillary dissection with or without radiotherapy in breast cancer. Stage I. Results from a randomized Trial. Eur J Cancer 1997;33:193-199.
- HLADUIK M, HADCROFT S, TEMPLH W, SCHNURR BE. Arm function after axillary dissection for breast cancer. A pilot study to provide parameter estimates. J Surg Oncol 1992;40:47-52.
- CARTER CL, ALLEN C, HENSON DE. Relation of tumor size lymph node status and Survival in 24 740 breast cancer cases. Cancer 1989;63:181-187.
- PANDELIDIS SS, PETERS KL, WALUMSIMBI MS, CASSADY Y et al. The role of axillary dissection in mammographically detected carcinoma. J Ann Coll Surg 1997;184:341-345.
- TABAR L, FAGRBERG G, DAY NE et al. Breast cancer. Treatment and natural history. New insights from results of screening. Lancet 1992;339:412-414.
- CADY B. Lymph node metastases. Indicator but not governors of survival. Arch Surg 1984;119:1067-1072.
- HARRIS JR, OSTEN RT. Patients with early breast cancer benefit from effective axillary treatment. Breast Cancer Res Treat 1985;5:17-21.
- FISCHER B. The worth of chemotherapy and Tamoxifene over TAM alone in node negative patients with oestrogen receptor positive invasive breast cancer. First results from NSABP B20. ASCO Proceedings 1997 Ia.
- PIERGA JY. Traitement adjuvant du cancer du sein. Conférence de consensus internationale (Saint Gall 1998) La lettre du Cancérologue 1998,VII:82-84.
- SANTIN AD, PARHAM GP. Routine lymph node dissection in the treatment of early cancer : are we doing the right thing ? Gynecol Oncol 1998,68:1-3.
- Early breast cancer Trialists'collaborative group polychemotherapy for early breast cancer : an overview of the randomised trials. Lancet 1998;352:930-940.
- Early breast cancer Trialists' collaborative group. Tamoxifen for early breast cancer : an overview of the randomised Trials. Lancet 1998,351:1451-1467.
- SACRE RA. Clinical evaluation of axillar lymph nodes compared to surgical and pathological findings. Eur J Surg Oncol 1986,12:169-173.
- BRUNETON JN, CAMELLA E, HERY M, AUBANEL O, MANZINO JJ, PICARD JL. Axillary lymph node metastases in breast cancer : preoperative detection with U.S. Radiology 1986,158:325-326.
- ISAAC RJ, FORD JM, ALLAN SG, FORGESSON GV, GALLAGHER S. Role of computed tomography in the staging of breast cancer. B J Surg 1996,80:1137.
- MUMTAZ H, HALL ERAGGS MA, DAVIDSON T, WALMSLEY K, THUREL W and al. Staging of symptomatic breast cancer with MR imaging. Am J Roentgenol;1997;169:417-424.
- SIMTH CC, OGSTON KN, WHITFORD P, SMITH FW and al. Staging of the axilla in breast cancer. Accurate in vivo assessment using positron emission tomography with 2 (Fluorine-18)-Fluro-2-deoxy-(D-glucose). Ann Surg 1998;228:220-227.
- HAFFY Y, WARD B, PATHARE P, SALEM R et al. Reappraisal of the role of axillary lymph node dissection in the conservative treatment of breast cancer. J Clin Oncol 1997;15:691-700.