

LA DÉTECTION DU GANGLION SENTINELLE DANS LES CANCERS DU SEIN

Expérience de l'Institut Gustave-Roussy

J.P. TRAVAGLI, F. ROCHARD, J. LUMBROSO, M. SPIELMANN,
M. RICARD, A. LAPLANCHE, J.M. GUINEBRETIERE
Institut Gustave-Roussy, Villejuif

Le rôle du curage dans le traitement local des cancers chirurgicaux demeure controversé, et le débat porte essentiellement sur :

- la valeur thérapeutique ou pronostique de ce curage,
- son étendue qui est en rapport avec les connaissances que nous avons pour chaque tumeur de son mode d'extension ganglionnaire. Cette étendue étant par ailleurs génératrice de morbidité potentielle, ce qui explique la tendance actuelle à réduire l'étendue des curages,
- enfin, le moment de ce curage : doit-il être réalisé d'emblée (rôle pronostique, thérapeutique), ou lors de l'apparition de ganglions pathologiques (rôle essentiellement thérapeutique).

Ce débat est sous-tendu par le fait que seul le prélèvement chirurgical des ganglions et leur analyse histologique (technique standard, immuno-histochimie) permet d'avoir une certitude sur leur état. La clinique (notamment pour les cancers du sein) et les autres moyens d'imagerie traditionnelle (échographie, TDM, IRM) ne permettent pas de diagnostic fiable, de nouvelles techniques semblant plus prometteuses sont en cours d'évaluation (PET SCAN notamment).

Tous ces arguments ont conduit dès 1967 CABANAS à étudier grâce à la lymphographie (injection péniénne) les modalités d'envahissement ganglionnaire dans le cancer de la verge. Il a ainsi pu démontrer (1) qu'un ganglion (qu'il appelait ganglion sentinelle) dont la situation anatomique était bien définie, était le premier susceptible d'être envahi (parfois le seul) et que l'état histologique de celui-ci permettait de sélectionner les patients devant bénéficier d'un curage.

Le concept fut repris par MORTON dans le cadre du traitement des mélanomes stade I d'épaisseur intermédiaire (entre 0,75 mm et 4 mm) pour lesquels se pose la question du bénéfice thérapeutique d'un curage, en balance avec la morbidité potentielle de celui-ci. La technique de repérage utilisait un colorant vital (bleu) et les résultats publiés rapportaient un taux de faux négatifs inférieurs à 1 % sur 500 cas (2). L'application de ces techniques au cancer du sein fut ensuite très rapide et peu de temps après, ALEX et KRAG (3), GIULIANO (4) rapportèrent des résultats encourageants en localisant le ganglion repéré par l'injection d'un colloïde marqué grâce à une sonde de détection per-opératoire.

Pour ces cancers, dont l'incidence est extrêmement élevée, la place du curage est un des pivots du traitement car :

- l'état ganglionnaire est le facteur pronostique essentiel, sa connaissance un élément important dans la décision de traitements complémentaires,
- l'examen clinique, l'imagerie sont très peu contributives en dehors d'envahissements évidents,

seul le prélèvement ganglionnaire chirurgical apporte des renseignements précis concernant l'état ganglionnaire. Mais cette chirurgie bien que limitée (premier et deuxième étage du creux axillaire) est génératrice de morbidité post-opératoire immédiate (lymphocèles) et tardive (douleurs, lymphoedème), et surtout semble inutile chez 75 % des patientes porteuses de T1, pour lesquelles la probabilité d'envahissement ganglionnaire est très faible (25 %) (5).

Il est remarquable de noter que dès 1963, G. VOGT-HOERNER et G. CONTESSO publiaient un travail très intéressant sur la localisation anatomique du premier ganglion axillaire métastatique dans les cancers du sein. Cette métastase unique concernait 73 des 850 patientes étudiées (8,5 %). Pour 45 patientes, ce ganglion était situé au niveau du premier étage, dans 28 cas une détermination précise du siège n'était pas possible. Ces tumeurs siégeaient pour 34 cas au niveau des quadrants externes (46,5 %), 27 cas au niveau des quadrants internes (36,9 %) dans 12 cas elles étaient centrales (16,4 %). Cinquante deux tumeurs mesuraient moins de 3 cm (71,2 %).

Patientes

De Juillet 96 à Octobre 98, 65 patientes opérées en première intention d'un cancer du sein à l'Institut Gustave-Roussy ont participé à une étude validant la recherche du ganglion sentinelle marqué par un colloïde de sulfure de rhénium. Cette série comportait 55 % de T1, 45 % de T2. Les tumeurs siégeaient dans 30 cas au niveau des quadrants externes du sein, dans 25 cas au niveau des quadrants internes, dans 10 cas elles étaient médianes. La taille tumorale moyenne était de 22 mm.

Le protocole utilisé comportait une injection sous-dermique en regard de la tumeur de 4 x 100 mCi, de sulfure de rhénium colloïdal marqué au ⁹⁹Tc, puis de 4 à 17 h après cette injection une scintigraphie. L'intervention chirurgicale suivait la réalisation de la scintigraphie, et le repérage du ganglion marqué était effectué à l'aide d'une sonde de détection per-opératoire.

La scintigraphie pré-opératoire a mis en évidence dans 66 % des cas un ganglion marqué siégeant au niveau axillaire. La détection per-opératoire a permis dans 66 % des cas le repérage des ganglions situés le plus souvent au niveau du premier étage (43 patientes).

Dans 17 cas le ganglion sentinelle était métastatique (moyenne 1,1). Parmi ces 17 patientes, chez 13 d'entre elles le ganglion sentinelle était le seul ganglion métastatique : l'analyse des ganglions du reste du curage était négative (13 ganglions en moyenne). Dans 4 cas il existait au niveau du curage des ganglions métastatiques (moyenne 1,6).

Dans 26 cas, le ganglion sentinelle était indemne de métastase : l'analyse du reste du curage retrouvait en moyenne 13,7 ganglions sans métastase. Aucun faux négatif n'a été constaté.

Les échecs de la technique (22 cas) nous paraissent être liés dans un certain nombre de cas à une injection insuffisante de la quantité de colloïde, à des problèmes techniques du matériel de repérage, à un délai trop long entre la réalisation de l'injection et l'intervention chirurgicale, à un envahissement ganglionnaire axillaire important non diagnostiqué cliniquement enfin, un certain nombre demeurent inexplicables.

Discussion

Notre étude, bien que comportant peu de patientes, confirme donc la validité de la technique et appelle quelques commentaires :

- L'état histologique du ganglion sentinelle est bien représentatif de l'état ganglionnaire axillaire : le taux de faux négatifs varie de 1 à 2 % (7). L'utilisation de techniques plus sophistiquées (immunohistochimie, biologie moléculaire) sur ce ganglion a permis de découvrir des micro-métastases qui auparavant n'auraient pas été diagnostiquées, et dont la signification est à étudier, peut être péjorative (8). Le problème d'éventuelles « skip métastases » ne semble pas devoir être préoccupant.
- La technique de repérage utilisant un colloïde marqué et une scintigraphie a permis dans plusieurs études de marquer des ganglions mammaires internes et pose le problème de leur prélèvement (9). Elle permet surtout un repérage précis du ganglion et une exérèse par une incision limitée adaptée à la topographie de la fixation (marquage au cours de la scintigraphie). Elle peut également permettre de repérer des ganglions de siège ectopique (ceci a été noté lors de l'étude sur les mélanomes quelquefois pour le sein).
- Le site d'injection optimal du traceur reste à déterminer : soit sous-cutané, soit péri-tumoral, voire sous aréolaire à distance de la tumeur comme le montre l'intéressant travail de l'équipe de Strasbourg (10, 11). L'injection intra-tumorale préconisée par certains auteurs semble difficilement réalisable et à éviter.
- le problème du volume injecté : nous injectons actuellement un volume de 0,2 ml x 4 mais certaines études (11) semblent montrer qu'un plus petit volume utilisant un produit suffisamment concentré associé à un massage léger de la zone d'injection par la patiente immédiatement après injection donne d'excellents résultats sur le plan de la migration du colloïde,
- La taille des particules du colloïde utilisé influence notablement leur migration et donc la visualisation des ganglions sentinelles. Une taille de particules de 100 à 500 nm (si trop petit : passage dans la circulation générale, passage trop rapide, ne se fixe pas ; si trop gros : ne migre pas) peut être recommandée. L'optimum semblant être une taille de 200 nm. A noter l'utilisation récente avec succès de Dextran marqué (12).
- Le délai optimal entre l'injection et la scintigraphie et/ou l'intervention est également un sujet de controverse, un délai entre 4 et 12 h semble être recommandé, 6 h semblant être le délai optimal.
- Lors du repérage, la gêne occasionnée par la radioactivité du site tumoral (surtout lorsque les tumeurs siègent au niveau des quadrants externes, voire dans le prolongement axillaire) peut compliquer le repérage et nécessite l'utilisation d'un matériel parfaitement collimaté. Des développements en cours (13) devraient permettre de proposer de nouvelles sondes moins sensibles à la présence des points d'injection.
- Enfin, quelles conséquences tirer pour l'avenir de tous ces travaux préliminaires :
 - la place de l'extemporanée du ganglion sentinelle dans la tactique opératoire : le taux de faux négatifs (7), les réticences des médecins histologiques, semblent dans l'état actuel des techniques devoir écarter cette stratégie,
 - la chirurgie axillaire en deux temps : prélèvement du ganglion sentinelle puis complément de curage selon leur histologie, dans le cadre d'un essai thérapeutique semble être la tactique actuellement à recommander pour mieux évaluer le devenir à long terme d'une stratégie thérapeutique se limitant à l'exérèse d'un ganglion sentinelle négatif,
 - la technicité de l'opérateur ne semble pas être un problème avec cette technique qui est d'apprentissage extrêmement facile. Le point particulier est surtout la nécessité d'une parfaite collaboration entre clinicien, physicien et médecin nucléaire.

En conclusion

Il semble possible d'identifier le ganglion sentinelle pour la majorité des patientes opérées d'un cancer du sein T1 ou T2 N0.

De nombreuses questions se posent encore concernant la technique optimale et surtout les applications cliniques futures. Il semble nécessaire pour y répondre de démontrer par des essais randomisés que les patientes dont le ganglion sentinelle est histologiquement négatif ne requièrent aucun traitement complémentaire axillaire et que ceci n'affecte pas leur survie globale et sans récurrence locale.

Bibliographie

1. CABANAS RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977, 39, 456-66.
2. MORTON DL., WEN DR., WONG JH., ECONOMOU JS., CAGLE LA., STORM FK. et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992, 127, 392-9.
3. ALEX JC., KRAG DN. Gamma probe guided localisation of lymph nodes. *Surg Oncol* 1993, 2, 137-43.
4. GIULIANO AE., KIRGAN DM., GUENTHER JM., MORTON DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994, 220, 391-401.
5. FOSTER RS. The biologic and clinical significance of lymphatic metastases in breast cancer. *Surg Oncol Clin of North Am*, 1996, 5, 79-104.
6. VOGT-HOERNER G., CONTESSO G. Localisation anatomique du premier ganglion axillaire métastatique de cancer du sein. A propos de 73 observations n'ayant qu'un seul ganglion axillaire envahi. *J Chir* 1963, 86, n° 1-2, 37-42.
7. VERONESI U., PAGANELLI G., GALIMBERTI V., VIALE G., ZURRIDA S., BEDONI M. et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet* 1997, 349, 1864-7.
8. DOWLATSHAHI K., FAN M., SNIDER HC., HABIB FA. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997, 80, 1188-97.
9. UREN RF., HOWMAN-GILES RB., THOMPSON JF., MALOUF D., RAMSEY-STEWART G., NIESCHE FW. et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 1997, 36, 1775-80.
10. MERTZ L., MATHELIN C., CHALABREYSSE L., GAIARD B., BRUNOT B., BELLOCQ JP., BRETTE JP., CONSTANTINESCO A. Injection sous-aérolaire de sulfocolloïdes technétiés pour la détection des ganglions sentinelles dans le cancer du sein. *Médecine Nucléaire* 1998, 22, 297-303.
11. DE CICCIO C., CREMONESI M., LUINI A., BARTOLOMEI M., GRANA C., PRISCO G., GALIMBERTI V., CALZA P., VIALE G., VERONESI U., PAGANELLI G. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel axillary node in breast cancer. *J Nucl Med* 1998, 39, 2080-2084.
12. OFFODILE R., HOH C., BARSKY SH., NELSON SD., ELASHOFF R., EILBER FR. et al. Minimally invasive breast carcinoma staging using lymphatic mapping with radiolabeled dextran. *Cancer* 1998, 82, 1704-8.
13. DUSI W., BOLLINI D., MORONI C., RICARD M. A new γ -probe for radioassisted oncological surgery. In proceedings of IEEE 98 « Nuclear Science Symposium » November 8-14, Toronto, Canada 1998.