



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THÈSE
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Marc PUYGRENIER

le 27 octobre 2006

LE GANGLION SENTINELLE DANS LE CANCER DU SEIN :
Expérience du Centre Alexis Vautrin.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur François GUILLEMIN, Président

M. le Professeur Pierre OLIVIER, Juge

M. le Professeur Bruno DEVAL, Juge

M. le Docteur Frédéric MARCHAL, Directeur de Thèse

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

A Monsieur le Professeur François GUILLEMIN, président du jury,

Je suis très honoré que vous ayez accepté de présider cette thèse.

Je vous remercie de m'avoir soutenu dans mes différentes démarches pour ma formation en cancérologie,

Pour votre enseignement rigoureux nécessaire à la pratique de cette discipline...

A Monsieur le Professeur Pierre OLIVIER,

Je suis très honoré de votre participation à ce jury.

J'ai été touché par votre gentillesse, votre disponibilité.

Je vous en remercie...

A Monsieur le Professeur Bruno DEVAL,

Je suis très honoré de votre présence comme membre du jury de ma thèse.

Votre analyse scientifique avec l'œil du gynécologue est importante dans cette étude.

Je vous remercie grandement...

A Monsieur le Docteur Frédéric MARCHAL, à mon Directeur de thèse,

Je te remercie de m'avoir dirigé dans mon travail,

Conserve ce goût de l'enseignement et ton écoute vis-à-vis des internes

Amicalement !

A Monsieur le Docteur Philippe RAUCH,

Un grand merci pour l'analyse statistique de cette thèse,

Pour ta technique chirurgicale,

Pour ton art de vivre...

A mon frère aîné, qui a subi les zones d'ombre de la médecine,

Pierrot, tu es libre maintenant !

A Grand-père qui ne s'est jamais plaint, à son dynamisme, à son exemple

A Mamy, récemment disparue et Papy pour m'avoir montré qu'on pouvait s'aimer pour la vie

A Monsieur Roussel, pour son éternelle jeunesse d'esprit

A ma mère, pour m'avoir fait participer à mon premier accouchement, à sa détermination

A mon père, mon premier supporter, à ses conseils.

A Julien, mon frère « jumeau » !

A Eric, à sa sagesse stoïcienne,

A ma grand-mère pour son soutien logistique, sa disponibilité...

A mes amis,

A ceux qui m'ont formé...

A ceux qui m'ont soutenu...

A Frédérique...

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des Matières

Liste des abréviations

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE –RAPPELS ET THEORIE

1.Définition

2.Historique du ganglion sentinelle

3.Rappel d'anatomie

3.1 Anatomie du creux axillaire

3.2 Anatomie du drainage lymphatique mammaire

3.2.1 le groupe mammaire interne

3.2.2 le groupe inférieur

3.2.3 le groupe externe

3.3 Eléments vasculo-nerveux du creux axillaire

3.4 Les nœuds ganglionnaires du creux axillaire

3.5 Classification anatomo-chirurgicale de Berg

4.Physiologie du drainage lymphatique

5.Structure du ganglion lymphatique

6. Morbidité du curage axillaire

7. Lymphoscintigraphie et gamma-caméra

7.1 Lymphoscintigraphie préopératoire

7.1.1 Diffusion des traceurs

7.1.2 Taille des radiotraceurs

7.1.3 Choix de la technique

- 7.2 Les gamma-caméras**
- 7.3 Sites d'injection**
- 7.4 Intérêt d'une radioprotection**
- 7.5 Organisation de la procédure du GS en médecine nucléaire**

8. Technique chirurgicale

- 8.1 Technique d'utilisation du colorant**
- 8.2 Déroulement de l'intervention**
 - 8.2.1 Modalité d'injection du bleu patenté**
 - 8.2.2 Délais entre l'injection et le début de la recherche du GS**
 - 8.2.3 Modalité de détection du GS en peropératoire**

9. Histopathologie du ganglion sentinelle

- 9.1 Les techniques d'analyse du ganglion**
 - 9.1.1 L'examen extemporané**
 - 9.1.2 Les techniques utilisées pour l'examen extemporané**
 - 9.1.2.1 Examen cytologique : l'empreinte**
 - 9.1.2.2 Coupe en congélation au cryostat**
 - 9.1.2.3 En conclusion**
 - 9.1.3 Examen définitif ou standard**
 - 9.1.3.1 La technique de prélèvement**
 - 9.1.3.2 Immunohistochimie**
 - 9.1.3.3 Biologie moléculaire**
- 9.2 Classification**
- 9.3 Conduite à tenir**

10. Evaluation statistique de la technique et courbe d'apprentissage

- 10.1 Taux d'identification et taux de faux négatif**
- 10.2 Taux de faux positif**
- 10.3 Courbe d'apprentissage**

11. Contre-indications à la réalisation d'un GS

11.1 Adénopathie palpable

11.2 Taille tumorale

11.3 Chimiothérapie néoadjuvante

11.4 Antécédents de chirurgie locale

11.4.1 Chirurgie mammaire ou axillaire

11.4.2 Tumorectomie récente

11.5 Tumeur multifocale

SECONDE PARTIE -ETUDE CLINIQUE-

1. But de l'étude

2. Matériel et méthodes

3. Résultats

3.1 Population

3.2 Caractéristiques des tumeurs

3.3 Morbidité de la technique

3.3.1 Réactions allergiques

3.3.2 Taux de lymphocèle

3.4 Taux d'identification

3.5 Taux de faux négatifs

3.6 Recherche d'un facteur prédictif de faux négatifs

3.7 Courbe d'apprentissage

4. Discussion

4.1 Identification du GS

4.1.1 Expérience du chirurgien

4.1.2 Age des patientes

4.1.3 Lymphoscintigraphie préopératoire

4.1.4 Grade

4.1.5 Présence de carcinomes intracanalaires (CIC)

4.1.6 Envahissement ganglionnaire

4.1.7 Facteurs non-significatifs dans notre étude

4.2 Taux de faux négatifs

4.2.1 Taille tumorale

4.2.2 Expérience de l'opérateur

4.2.3 Nombre de ganglions prélevés

4.3 Courbe d'apprentissage

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

Liste des Abréviations

- ACOSOG: American College of Surgeons Oncology Group
- ADN : Acide DésoxyriboNucléique
- ARN : Acide RiboNucléique
- AJCC: the American Joint Committee on Cancer
- ALMANAC : Axillary Lymphatic Mapping Against Node Axillary Clearance
- ANAES: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
- ASCO : American Society of Clinical Oncology
- C.A.V.: Centre Alexis Vautrin
- CIC : carcinome intra-canalair
- CLIS : carcinome lobulaire in situ
- EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
- F.N.C.L.C.C.: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
- FN: faux négatifs
- FP : faux positifs
- gg : ganglion
- GS : ganglion sentinelle
- HES: hématoxyline, éosine, safran
- IHC : immunohistochimie
- N : nombre de patientes
- NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
- PCR : Polymerase Chain reaction
- QIE : quadrant inféro-externe
- QII : quadrant inféro-interne
- QSE : quadrant supéro-externe
- QSI : quadrant supéro-interne
- TNM: Tumor Node Metastasis
- VN : vrai négatifs
- VP : vrai positifs
- ® : marque déposée

INTRODUCTION

Le cancer du sein est actuellement le premier cancer de la femme avec une incidence de 42 000 cas par an en France (1) et représente toujours, malgré l'évolution de la prise en charge pluridisciplinaire, un véritable problème de santé publique avec 12 000 décès par an, soit 20% des décès féminins par cancer.

Depuis les premières interventions du siècle dernier jusqu'à celles de ce jour, une désescalade des gestes chirurgicaux est constatée en cancérologie mammaire.

Jusqu'alors, le curage axillaire était le standard nécessaire pour définir le statut ganglionnaire des patientes atteintes de néoplasie mammaire invasive. Il est aussi considéré comme un acte thérapeutique.

Le statut ganglionnaire a une valeur pronostique importante (2), mais la morbidité du curage est non négligeable avec un risque de lymphoedème et de trouble fonctionnel du membre supérieur homolatéral (3).

Plus de 70% des tumeurs de taille inférieure à 2 cm n'ont pas d'envahissement ganglionnaire.

Les patientes ont alors un curage considéré comme « inutile » (4).

L'avènement du dépistage systématique du cancer du sein permet actuellement de diagnostiquer des tumeurs à un stade de plus en plus précoce (5) avec une diminution du risque d'avoir une atteinte ganglionnaire.

Une nouvelle technique s'est développée : celle du ganglion sentinelle (GS).

Cette technique consiste en un prélèvement d'un ou des premiers relais ganglionnaires considérés comme « représentatifs » évitant de prélever l'ensemble des ganglions.

Aucune standardisation formelle n'est encore établie, malgré la tendance actuelle et la pression médiatique.

Les résultats obtenus jusqu'alors sont issus de différentes équipes pluridisciplinaires qui se sont tenues à une démarche de soin rigoureuse : l'ensemble des différents protagonistes que sont le chirurgien, le pathologiste et le médecin nucléaire se sont astreints à une formation.

Les buts de ce travail étaient, à partir de la série rétrospective du centre anticancéreux de Nancy :

- d'évaluer la technique et les résultats des procédures de recherche du GS en chirurgie mammaire.
- de définir les facteurs responsables des échecs de la technique.
- d'avoir un regard critique sur la procédure et ses conséquences en termes de décision thérapeutique.

-PREMIERE PARTIE-
RAPPELS ET THEORIE

1. Définition

Selon la définition originale de Morton (6), le ganglion sentinelle est le premier relais ganglionnaire drainant les cellules tumorales d'un cancer du sein.

Cette définition est basée sur le concept d'une diffusion séquentielle en reprenant les différents étages de Berg.

En d'autres termes le GS est le ganglion qui draine directement la tumeur mammaire ; c'est donc le premier relais lymphatique potentiellement métastatique. En réalité, il s'agit le plus souvent des deux ou trois premiers ganglions.

2. Historique du ganglion sentinelle

Gould a été le premier à employer le terme de « ganglion sentinelle » en 1960 pour décrire le ganglion situé au confluent des veines faciales antérieure et postérieure. Ce ganglion prédisait le statut des ganglions du cou des patients atteints de cancer de la parotide (7).

La première utilisation pratique du ganglion sentinelle remonte à 1977 par Cabanas (8) dans le cancer de la verge. Il postula dès lors que si ce ganglion était indemne de métastases, les autres ganglions seraient dépourvus de tout envahissement métastatique.

Le principe a été ensuite étendu à d'autres pathologies cancéreuses dont la lymphophilie est connue comme dans le mélanome avec la première étude menée par Morton en 1992 (9).

Les publications de Krag en 1993 (10) et Giuliano en 1994 (11) suivaient pour le cancer du sein : ils initiaient ainsi les grandes études cliniques pour valider la technique sur un nombre important de patientes, et valider (en termes de contrôle de la maladie) cette approche diagnostique.

3. Rappels d'anatomie (12; 13)

Les différents composants du creux axillaire et le drainage lymphatique mammaire sont décrits dans cette partie.

3.1 Anatomie du creux axillaire

La région axillaire est le carrefour entre le cou, le thorax et le membre supérieur.

Le creux axillaire ou fosse axillaire selon les ouvrages forme une pyramide à base supérieure et à pointe inférieure.

Cette pyramide est constituée :

- 1) d'une paroi antérieure comprenant :
 - la peau pré pectorale,
 - le fascia pectoral,
 - le muscle grand pectoral (Pectoralis major) en dedans.
 - l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire en dehors.
- 2) d'une paroi postérieure constituée :
 - du muscle sous-scapulaire (Subscapularis)
 - du muscle grand dorsal (Latissimus dorsi)
 - du muscle grand rond (Teres major.
- 3) d'une paroi médiane formée par :
 - les digitations du muscle grand dentelé (Serratus anterior)
 - les cinq premières côtes.
- 4) d'une paroi latérale dont les éléments sont les suivants :
 - le muscle coracobrachial (Coracobrachialis)
 - le chef court du muscle biceps brachial (Biceps brachii)

La base est formée de la peau axillaire et du fascia superficialis du creux axillaire adhérent aux muscles grand dorsal et grand pectoral.

L'apex est délimité par le muscle sous-clavier (Subclavius) en avant, la première côte en dedans, le bord supérieur de la scapula en arrière et le processus coracoïde de la scapula en dehors.

Le creux axillaire reçoit les voies lymphatiques de l'épaule, du membre supérieur homolatéral, des téguments de la partie supra-ombilicale de l'abdomen et du sein.

3.2 Eléments vasculo-nerveux du creux axillaire

Ils sont représentés par la veine axillaire dont le bord inférieur est la limite supérieure du curage axillaire, la veine et l'artère mammaires externes, le pédicule vasculo-nerveux du muscle grand dorsal qu'il n'est pas utile de sacrifier dans un curage de principe et que l'on préserve au maximum dans un curage de nécessité (sa préservation a tout son intérêt dans l'optique d'une reconstruction mammaire ultérieure), le nerf du grand dentelé, élément le plus profond du curage axillaire et les nerfs perforants intercostaux qui assurent l'innervation sensitive de la face postéro interne du bras.

Ces éléments sont décrits car ils permettent d'expliquer la morbidité du curage axillaire que nous aborderons dans un chapitre ultérieur.

3.3 Anatomie du drainage lymphatique mammaire

Le drainage lymphatique du sein est assuré par le réseau lymphatique de la paroi antérolatérale du thorax.

Il se divise en trois groupes : mammaire interne, inférieur et externe.

3.3.1 Le groupe mammaire interne

Il draine les quadrants internes (supérieur et inférieur) et central du sein. Ce groupe lymphatique est situé en intra thoracique dans le médiastin antérieur au niveau de l'extrémité interne des espaces intercostaux (du premier au quatrième) de part et d'autre du manubrium sternal.

3.3.2 Le groupe inférieur

Il draine la partie profonde du sein. Ses lymphatiques traversent le muscle grand pectoral ou son aponévrose et se dirigent vers les canaux lymphatiques du creux axillaire. Le drainage se fait de manière centripète (14). Un drainage direct peut se faire vers les étages II et III de Berg. On retrouve également à ce niveau le ganglion interpectoral.

3.3.3 Le groupe externe

C'est le groupe le plus important. Il part du plexus lymphatique péri-aréolaire. Comme le groupe inférieur, il se dirige vers le creux axillaire.

Il est constitué de deux gros troncs collecteurs :

- le tronc externe qui reçoit le drainage de la partie supérieure du sein et se dirige transversalement vers l'aisselle.

- le tronc interne passe sous l'aréole en décrivant une courbe concave en haut et reçoit les affluents de la partie inférieure de la glande mammaire.

Ces deux collecteurs se dirigent en dehors vers le bord inférieur du grand pectoral.

Ils le contournent et rejoignent les ganglions mammaires externes qui bordent la veine thoracique externe.

3.4 Les nœuds ganglionnaires du creux axillaire

Ils correspondent aux voies de drainage des éléments lymphatiques précédemment décrits et se dirigent vers le creux axillaire.

Ils sont constitués de cinq groupes :

- le groupe mammaire externe qui longe la face latérale du thorax de la sixième côte jusqu'à la veine axillaire,
- le groupe sous-scapulaire,
- le groupe intermédiaire,
- le groupe sous-claviculaire à l'apex de l'aisselle qui correspond à la voie de passage final de tous les autres groupes.

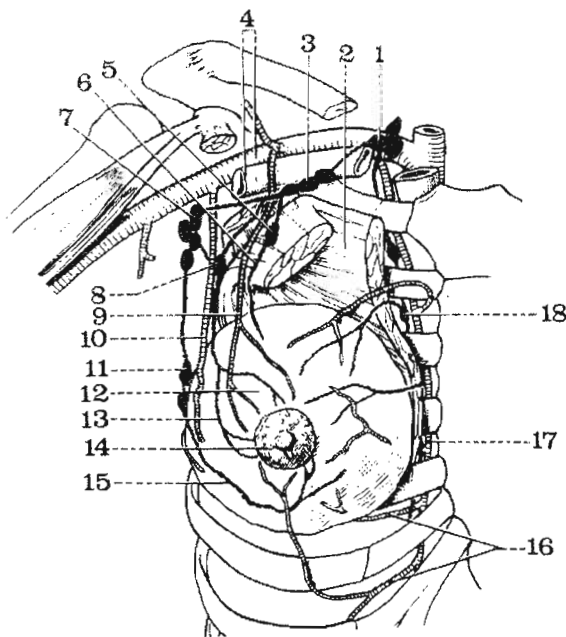


FIGURE 17

*La vascularisation du sein
(d'après Monod et Duhamel).*

1. Ganglions du groupe sus-claviculaire.
2. Muscle grand pectoral.
3. Ganglions du groupe sous-claviculaire.
4. Artère et veine axillaires.
5. Ganglion inter-pectoral.
6. Lymphatique de la loge inter-pectorale longeant la branche thoracique de l'acromio-thoracique.
7. Ganglions intermédiaires du creux axillaire.
8. Ganglions mammaires externes.
9. Branche thoracique de l'acromio-thoracique.
10. Artère mammaire externe.
11. Ganglions mammaires externes (groupe inférieur para-mammaire).
12. Glande mammaire.
13. Lymphatiques de la voie externe.
14. Mamelon.
15. Lymphatiques de la voie externe (tronc inférieur).
16. Artères intercostales et leurs branches perforantes.
17. Artère mammaire interne.
18. Ganglions mammaires internes.

Figure n°1 : Groupes ganglionnaires. D'après Monod et Duhamel.

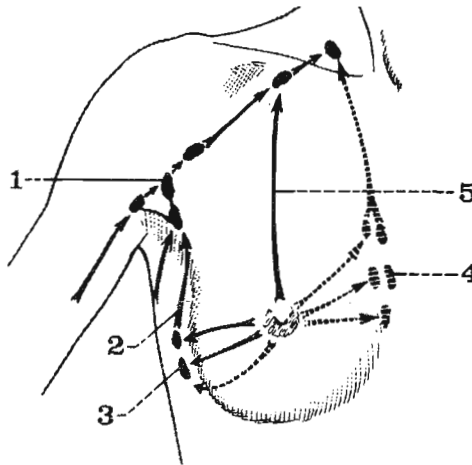


FIGURE 19

*Le drainage lymphatique
de la glande mammaire.*

1. Ganglions axillaires (groupe intermédiaire).
2. Lymphatiques allant du groupe mammaire externe au groupe intermédiaire.
3. Ganglions mammaires externes.
4. Ganglions mammaires internes.
5. Lymphatiques de la loge interpectoriale rejoignant les ganglions du groupe sous-claviculaire.

Figure n°2 : Voies de drainage lymphatique. D'après Bouchet et Cuilleret.

3.5 Classification anatomo-chirurgicale de Berg

Les étages de Berg définissent les différents lymphocentres constitués les lymphatiques axillaire.

L'étage I de Berg comporte les ganglions situés en dehors du bord du muscle petit pectoral.

L'étage II de Berg est formé des ganglions situés en arrière du petit pectoral ; il constitue les nœuds lymphatiques centraux.

L'étage III de Berg est représenté par les ganglions situés en dehors du bord interne du muscle petit pectoral.

En théorie, la diffusion des métastases se fait dans l'ordre de ces différents étages sans sauter de relais comme le montre l'étude de 1998 de Kapteijn et coll. (15).

Dans moins de 4% des cas, on peut avoir des « skip » métastases, le drainage se faisant directement au niveau de l'étage II ou III de Berg sans passer par l'étage I.

Cette classification perd de son intérêt dans le GS où il s'agit de mettre en évidence un élément par un mécanisme dynamique et fonctionnel alors que le curage axillaire est basé sur des repères anatomiques statiques par essence.

4. Physiologie du drainage lymphatique

L'absorption de la lymphe se fait depuis l'espace interstitiel jusque dans les capillaires lymphatiques. Ces canaux sont formés d'une couche unique de cellules endothéliales non jointives et mesurent entre 10 et 50 μm .

Les jonctions inter-endothéliales fonctionnent comme des valves de 10 à 25 nm d'épaisseur permettant le passage de petites molécules, rendant la circulation lymphatique discontinue.

La circulation de la lymphe au niveau des capillaires lymphatiques peut s'expliquer par un phénomène de gradient osmotique et par des variations de pression au sein de la lumière des capillaires.

Les contractions des fibres musculaires lisses (péristaltisme) des collecteurs principaux, la formation de la lymphe en elle-même et les pressions externes concourent au flux lymphatique.

Les capillaires se drainent dans des collecteurs qui se drainent à leur tours dans des ganglions (cf. anatomie).

5. Structure du ganglion lymphatique

Dans le ganglion, la lymphe se draine depuis les canaux afférents dans les sinus (Figure n°2) qui sont disposés de façon radiaire autour des centres germinaux où se trouvent un important contingent cellulaire composé de petits lymphocytes et de macrophages. Ces cellules ont une intense activité phagocytaire de matériel fragmenté (16).

Les ganglions se drainent ensuite dans les vaisseaux efférents.

Plusieurs afférences mènent à un même ganglion mais en théorie une efférence en sort.

En fait une afférence peut également contourner le ganglion et s'anastomoser directement dans le canal efférent ou passer en trans-ganglionnaire sans libérer alors son contenu.

Ce mécanisme peut expliquer les faux négatifs du ganglion sentinelle.

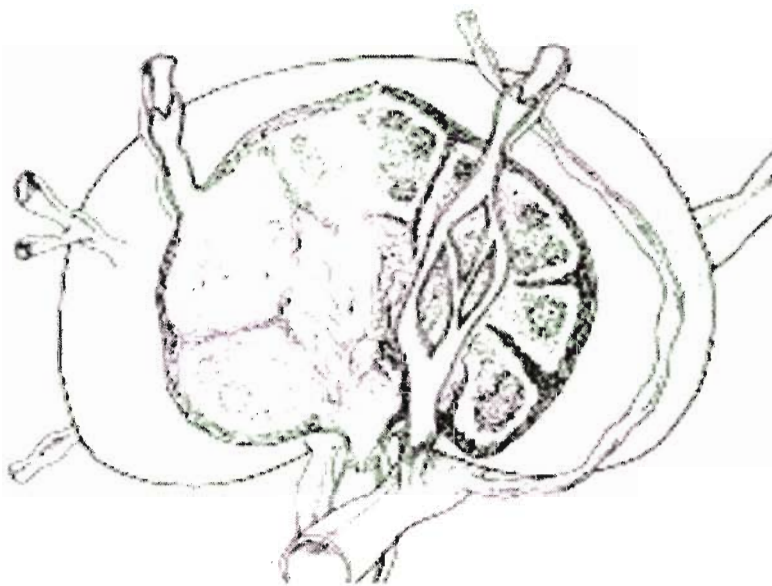


Figure n°3 : Les différentes voies au sein du ganglion normal.

Plusieurs afférences mènent souvent au même GS, mais seule efférence en sort. A droite, une efférence contourne le ganglion et s'anastomose directement dans l'efférence. Une autre afférence passe en transganglionnaire. D'après Ludwig (17).

LYMPHATIC SYSTEM

*Schematic section
of lymph node*

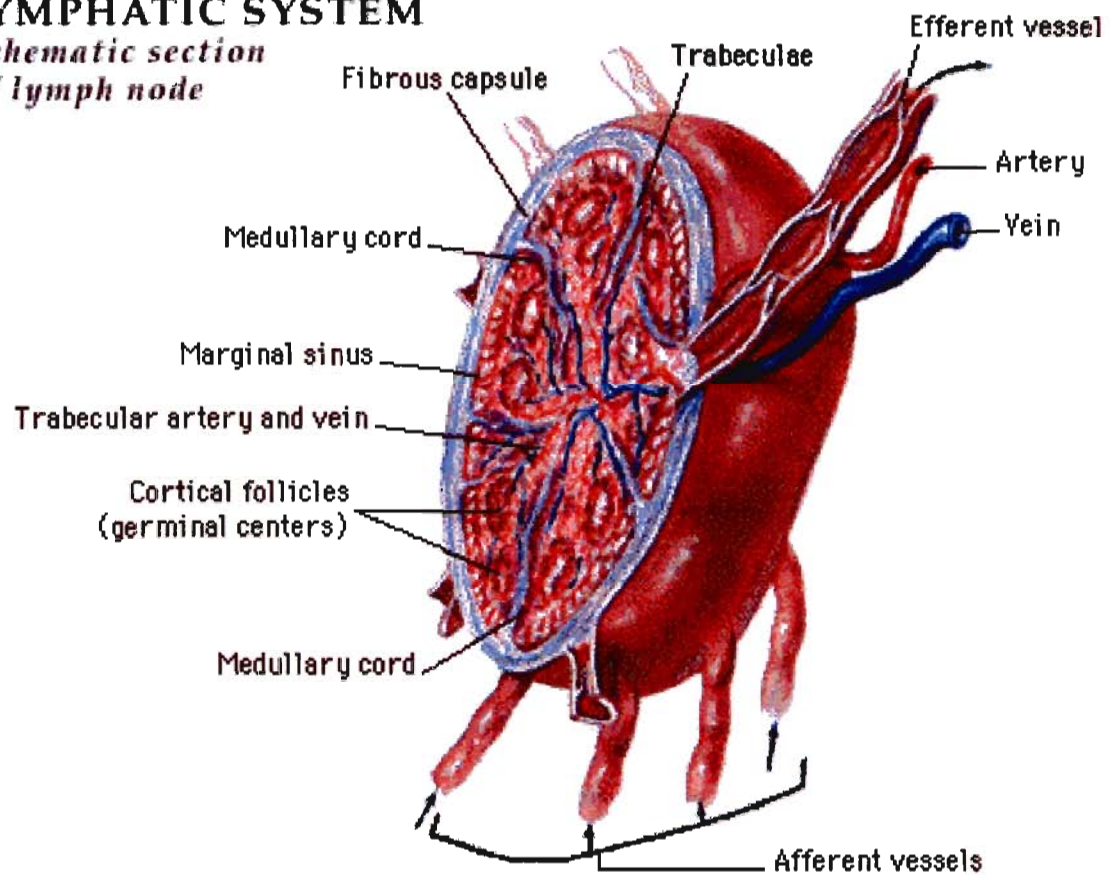


Figure n°4 : Structure d'un ganglion. D'après F. Netter (netteranatomy.com).

6. Morbidité du curage axillaire

Le statut ganglionnaire a la valeur pronostique la plus importante (2), le taux de survie étant corrélé au nombre de ganglions envahis (18).

Le curage axillaire était jusqu'à récemment le seul moyen obtenir une évaluation pronostique, un curage étant considéré comme significatif si au moins dix ganglions étaient prélevés.

Diverses complications du curage axillaire sont à court terme les douleurs, l'infection postopératoire et la lymphocèle.

Le lymphoedème, communément appelé « gros bras » dans le langage courant, correspond à l'augmentation chronique du volume du bras par stase lymphatique. Il reste la complication la plus redoutée car elle peut survenir de nombreuses années après le curage avec une incidence de 20 à 30% (19).

Sur le plan infectieux, des lymphangites ou des érysipèles sont parfois constatés (20).

Ils aggravent la stase lymphatique par fibrose post-infectieuse des canaux lymphatiques. Un lymphoedème définitif peut apparaître ou un lymphoedème déjà installé peut s'aggraver.

Le risque infectieux est plus élevé après un curage ganglionnaire d'où la justification d'une information et d'une éducation des patientes.

Les autres complications comprennent des paresthésies et des dysesthésies au niveau du creux axillaire et de la face interne des bras.

Un retentissement fonctionnel peut s'observer avec l'apparition d'une limitation des mouvements du membre, une diminution de la force musculaire du membre supérieur homolatéral, des troubles sensitifs, des douleurs résiduelles (allodynie, hyperpathie).

La technique du ganglion sentinelle a pour but de limiter la morbidité postopératoire des patientes opérées d'un cancer mammaire.

Suite aux constatations de cette morbidité et du faible taux d'envahissement ganglionnaire pour les stades précoces, la technique du GS dans le cancer du sein s'est développée.

Elle comporte un certain nombre d'étapes qui, si elles sont relativement similaires en fonction des équipes, ne sont pas encore standardisées actuellement.

Nous verrons successivement la procédure en commençant par la cartographie du GS en médecine nucléaire, puis son prélèvement par l'équipe chirurgicale et enfin son analyse par les pathologistes.

7. Lymphoscintigraphie et gamma-caméra

7.1 Lymphoscintigraphie préopératoire

Elle représente la première étape de la technique.

Elle est réalisée par l'équipe de médecine nucléaire, premier maillon de la pluridisciplinarité de la procédure (Annexe 2).

L'utilisation des radiomarqueurs dans la technique du ganglion sentinelle est plus récente que celle des colorants physiologiques qui fut décrite dans les premières séries et pour les cancers comme les mélanomes.

L'isotope utilisé est du sulfure de rhénium marqué au technétium 99N, non filtré.

7.1.1 Diffusion des traceurs

Le mécanisme de diffusion des radiotraceurs dépend de la taille des molécules mais également de la capacité de captation par les macrophages de ces particules.

7.1.2 Taille des radiotraceurs

La taille optimale des molécules utilisées serait comprise entre 10 et 100 nm (21).

Les colloïdes de petites tailles (3 à 12 nm) peuvent passer rapidement entre les jonctions inter-endothéliales des lymphatiques et permettent de visualiser directement le ou les GS ; l'inconvénient est que ces molécules ne peuvent être toutes retenues par les phagocytes et qu'elles migrent vers d'autres ganglions.

De plus grosses particules (50 à 1000 nm) auraient tendance à migrer lentement voir à rester dans le site d'injection mais elles ne diffusent pas à d'autres ganglions (21).

7.1.3 Choix de la technique

Comme nous le verrons dans le paragraphe concernant la technique chirurgicale, le GS peut être repéré soit par une méthode isotopique, soit par une injection de colorant physiologique soit par une méthode combinant les deux

La méthode combinée est la seule recommandation validée à ce jour (22).

Lorsque la technique isotopique est utilisée, il est conseillé d'effectuer une lymphoscintigraphie préopératoire qui permet de mettre en évidence un drainage lymphatique axillaire ou extra axillaire ainsi que le nombre de GS détectés.

Toutes les équipes ne sont pas en faveur de la réalisation d'une lymphoscintigraphie notamment les équipes nord-américaines qui considèrent qu'elle alourdit la procédure et qu'elle n'augmente pas le taux de détection (23).

Cet examen peut être réalisé soit la veille comme dans la plupart des centres européens soit le jour même comme cela est réalisé dans les pays nord-américains (24).

Cette imagerie permet également de guider le chirurgien dans sa procédure réalisant une cartographie préopératoire (25).

7.2 Les gamma-caméras

Plusieurs sondes sont commercialisées. Elles permettent la détection selon deux méthodes soit à l'aide d'un scintillateur utilisant le phénomène d'excitation soit à l'aide des semi-conducteurs exploitant le phénomène d'ionisation.

Elles doivent être équipées d'un collimateur. La collimation a pour but de maintenir le maximum de précision de détection dans l'axe de la cible en ne comptant que les radiations provenant de cette dernière. Elle augmente la résolution spatiale mais diminue la sensibilité (26).

Les caractéristiques des gamma-caméras sont :

- la résolution spatiale : la capacité de la sonde à distinguer la cible du bruit de fond.
- la linéarité du taux de comptage.
- la sensibilité : la capacité à détecter de faibles taux de radioactivité.

Ce dernier est le critère le plus important pour choisir une sonde de détection.

Le choix de la gamma caméra a toute son importance puisqu'elle est liée au taux de détection et donc à des répercussions sur le taux d'échec de la procédure. Classe et al. conseillent d'utiliser une gamma-caméras constituée d'un mécanisme avec scintillateurs (26).

En 1993, Krag suggère que l'utilisation d'une gamma-caméra pour le repérage du GS est un outil supplémentaire pour le chirurgien (10).

Le repérage se fait par une quantification du nombre de coups en fonction de la radioactivité émise par la source (GS). L'opérateur peut se guider grâce à un signal sonore proportionnel à l'intensité de l'émission. Il s'agit en fait de localiser le point d'émission de la radioactivité, là où le colloïde marqué est séquestré c'est-à-dire le ganglion.

Au centre Alexis Vautrin, nous avons utilisé la sonde Navigator® gamma-probe system puis la sonde Europrobe ®.

7.3 Site d'injection

Le site d'injection a fait l'objet de différentes études comparant l'injection intra et péri-tumorale, l'injection sous-cutanée, intradermique en regard de la tumeur, l'injection périaréolaire et l'injection sous aréolaire (27-29). Les résultats montrent qu'il n'existe pas vraiment de différence. L'objectif de ces études était de mettre en évidence la technique la plus reproductible pour des praticiens qui n'ont pas l'habitude de palper un sein (médecine nucléaire) et dans le cas des tumeurs infracliniques (qui imposeraient une injection sous contrôle d'imagerie).

En conclusion, la technique retenue comme étant la plus simple, standardisable et reproductible est l'injection sous-cutanée au niveau de l'aréole (dans le derme profond où se trouve le réseau lymphatique).

7.4 Intérêt d'une radioprotection du personnel

La plus grande partie de l'activité injectée reste au voisinage du point d'injection, alors que 5% des autres particules sont collectées par les ganglions lymphatiques les plus proches avec une forte probabilité de trouver la plus grande concentration radioactive dans le premier relais ganglionnaire.

La toxicité de l'isotope est faible car sa demi-vie est de courte durée et ne justifie pas de mesures spécifiques en matière de radioprotection (30).

Le risque d'irradiation des doigts de l'opérateur ou du pathologiste est faible.

En assimilant la zone active à une sphère de 3cm de diamètre et pour une activité administrée de 15 MBq, le chirurgien reçoit au niveau des doigts une dose absorbée d'environ 1mGy en supposant qu'il manipule la pièce pendant une heure.

On conseille de manipuler la pièce opératoire avec des pinces à disséquer qu'il convient de bien nettoyer après usage avec les produits désinfectants d'usage.

La dose au niveau de l'abdomen du chirurgien ou de l'anatomopathologiste est de 1,7 μ Sv et pour le personnel du bloc opératoire à un mètre de 0,16 μ Sv ce qui ne représente que 4% de la dose d'un examen tomodensitométrie abdominal.

Il faut réaliser plus de 500 procédures par an pour recevoir une irradiation équivalente à celle de la radioactivité naturelle (entre 0,1 et 2,3 μ Sv/h).

En conséquence, il n'y a pas de mesures spécifiques en dehors d'une manipulation précautionneuse indirecte de la pièce opératoire (31).

7.5 Organisation de la procédure du GS en médecine nucléaire

Les produits radiopharmaceutiques constitués de nanocolloïdes technétiés sont préparés dans le service de médecine nucléaire avec la réalisation d'un contrôle du rendement de marquage et respect des règles de radioprotection.

Les patientes reçoivent la veille de l'intervention une injection de radiotraceurs en général dans l'après-midi précédant l'intervention chirurgicale.

La lymphoscintigraphie est faite au maximum dans les 24 heures. Le plus souvent dans les deux à quatre heures qui suivent l'injection.

A partir de mars 2001 au centre Alexis Vautrin, toutes les patientes bénéficiant d'une lymphoscintigraphie dans le cadre d'une procédure du GS ont reçu l'injection en périaréolaire.

8. Technique chirurgicale

Après le repérage par la lymphoscintigraphie préopératoire, le repérage peropératoire associe l'utilisation d'une gamma-caméra et d'un colorant physiologique.

8.1 Technique d'utilisation du colorant

En France, seul le bleu patenté est utilisé. Le volume de bleu injecté varie de 1 à 2 mL jusqu'à 5 mL chez les femmes obèses (32). Il n'existe pas de consensus sur la quantité de bleu injectée comme le montre Tanis (21).

Les équipes américaines utilisent le bleu isosulfan dont la structure moléculaire est très proche et dont les effets physiologiques sont identiques (33).

La diffusion du colorant se fait par des phénomènes mécaniques de circulation lymphatique comme nous l'avons vu précédemment.

Cependant l'utilisation de ce colorant a des inconvénients.

Il gêne les pathologistes pour l'étude macroscopique directe de la pièce opératoire et pour la coloration des marges. Mais elle n'influence pas l'étude en immunohistochimie ni l'étude histologique définitive car le bleu disparaît lors de la fixation (34).

Les effets secondaires de l'injection de bleu sont de diverses natures :

- une coloration des urines en bleu et des selles en vert sont observées pendant 12 à 24 heures,
- un teint grisâtre,
- un tatouage cutané bleuté peut persister jusqu'à plusieurs mois (de 1 semaine à 25 mois). Dans 41 % des cas, le tatouage cutané perdure pendant douze mois lorsque l'injection est en intradermique (35).

La rémanence du bleu dépend du site d'injection et de la quantité injectée.

Un passage intra-capillaire de bleu peut parfois perturber la lecture colorimétrique de l'oxymètre de pouls avec dans l'étude de Momeni un taux de 33% de chute significative de l'oxymétrie (36). Lorsqu'un gaz du sang artériel est réalisé, il est normal. L'effet dure moins de six heures en règle générale.

Il existe un risque de réactions allergiques connu et variable selon les études de 0,6 à 2,5% (37).

L'urticaire et le choc anaphylactique peuvent survenir de façon indépendante (33).

Ce risque justifie la présence de l'anesthésiste en salle opératoire au moment de l'injection. Devant un terrain allergique important connu ou une personne atopique, il peut être préférable de ne pas réaliser l'injection de bleu et de n'utiliser que la technique isotopique.

Au centre Alexis Vautrin, nous avons opté pour ce principe de précaution mais certaines équipes conseillent d'utiliser, en remplacement le bleu de méthylène qui est moins allergisant (33).

8.2 Déroulement de l'intervention

8.2.1 Modalité d'injection du bleu patenté

En préopératoire immédiat, sous anesthésie générale, l'opérateur injecte 2 ml de bleu patenté en périaréolaire (même site d'injection que pour la lymphoscintigraphie) et réalise un massage doux de la glande au niveau du site d'injection pendant environ cinq minutes. Ce geste est réalisé par analogie au drainage lymphatique normal. Il est sensé favoriser la migration du bleu le long des lymphatiques vers le creux de l'aisselle (38).

8.2.2 Délais entre l'injection et le début de la recherche du GS

Il faut laisser le temps au bleu de migrer vers le creux axillaire mais il ne faut pas inciser trop tard car il peut migrer vers des ganglions de deuxième relais.

Pour la conférence de consensus de Philadelphie de 2002, chez des patientes minces avec une lésion située dans le quadrant supéro-externe, le délai minimum entre l'injection et l'incision axillaire est de 3 à 4 minutes alors que pour des patientes obèses avec des lésions centrales, le délai est plus long, de 7 à 8 minutes (39). Le temps de migration du bleu peut aller jusqu'à vingt minutes (2).

On peut débuter l'intervention par la recherche du GS avec la tumeur encore en place mais on peut tout aussi bien débuter la chirurgie par la mastectomie ou la tumorectomie.

8.2.3 Modalité de détection du GS en peropératoire

Dans la plupart des cas, il n'existe qu'un seul point chaud mesurable en transcutané (zone où la radioactivité est la plus importante).

L'incision se fait directement en regard de ce point jusqu'à l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire. On visualise facilement ce ganglion qui est aussi bleu la plupart du temps.

Après extraction de ce ganglion, on vérifie l'absence de point chaud dans l'aisselle. Tout point résiduel émettant plus de 10% de ce premier ganglion qui est le plus chaud est retiré. La lymphoscintigraphie guide l'opérateur dans cette étape puisqu'elle permet de connaître le nombre de ganglions marqués. On ne cherche pas d'autres ganglions qui pourraient être bleu et froid en dehors de la zone de détection initiale.

En fait, le compte de la radioactivité n'a qu'une valeur qualitative pour définir le seuil à partir duquel on s'interrompt dans la recherche du GS.

Si un lymphatique bleu conduit à un ganglion non radioactif non coloré, il faut le prélever le ganglion (40).

Sanidas en 2005 insiste sur la nécessité d'enlever tout ganglion suspect ou palpable (41).

Si la lymphoscintigraphie est négative, la technique du bleu est potentiellement également négative. Elle n'interdit pas de faire une recherche à l'aide de la sonde isotopique.

On peut soit rechercher un ganglion bleu soit réalisé d'emblé un curage réglé considérant que c'est un échec de la méthode.

En effet un ganglion massivement envahi ne capte ni colorants physiologiques ni les radiotraceurs (32).

Il faut informer la patiente du risque d'échec de la procédure et d'un possible curage axillaire.

9. Histopathologie du ganglion sentinelle

La technique anatomopathologique d'étude du GS est une étape du bon déroulement de la procédure.

9.1 Les techniques d'analyse du ganglion

9.1.1 L'examen extemporané

L'examen extemporané a pour but de permettre au chirurgien de réaliser le curage axillaire dans le même temps opératoire que le GS si l'analyse de ce dernier s'avère être positive.

Actuellement l'utilisation de cette technique dépend des équipes de pathologistes et du protocole établi avec le reste de l'équipe réalisant la technique du GS.

L'examen macroscopique du ganglion est peu fiable et ne permet de détecter que des métastases de taille importante. Ces métastases entraînent généralement une déformation et une induration du ganglion et sont alors palpables ce qui contre-indique la poursuite de la procédure et indique la nécessité de réaliser d'un curage axillaire.

La sensibilité de l'examen macroscopique est faible, de l'ordre de 22% (42)

L'examen microscopique qui suit peut être réalisé par analyse cytologique ou histologique par coupes sur cryostat (43).

9.1.2 Les techniques utilisées pour l'examen extemporané

9.1.2.1 Examen cytologique : l'empreinte

La technique la plus employée est l'empreinte ou apposition cytologique qui se fait en apposant sur une lame la tranche de ganglion sentinelle ; la lame est ensuite colorée par une méthode rapide. Les tranches de section du ganglion sont secondairement fixées puis incluses dans la paraffine pour l'examen histologique définitif.

La sensibilité de cette technique est variable allant de 77 à 99% (44) cependant elle peut être améliorée par l'entraînement de l'équipe de pathologistes et l'augmentation du nombre de tranches dans les ganglions examinés.

Cette technique a l'avantage d'être rapide, peu coûteuse et préserve le tissu lymphoïde.

En revanche, une cytologie négative n'exclut pas un résultat positif à l'examen définitif (45) et un résultat douteux sera considéré comme non informatif pour le diagnostic final. La chirurgie est interrompue au niveau axillaire dans l'attente des résultats histologiques ultérieurs.

9.1.2.2 Coupe en congélation au cryostat

Le ganglion est tranché en deux ; une moitié du ganglion est placée sur un support de cryostat où elle est immergée dans un gel facilitant la congélation et la réalisation des coupes fines au cryostat.

Les coupes obtenues sont déposées sur lame, fixées puis colorées rapidement au bleu de Toluidine ou à l'Hématoxyline-Eosine pour permettre l'analyse histologique extemporanée.

Le risque de cette technique est la destruction de tissu potentiellement informatif pour le diagnostic histologique (45) : son exploitation nécessite de dégrossir le prélèvement pouvant emporter du tissu lymphoïde potentiellement porteur de micrométastases.

La qualité de la préparation des tissus congelés est rarement aussi bien réalisée qu'avec un tissu directement fixé. Des sections incomplètes peuvent exclure les sinus sous-capsulaires où l'on trouve majoritairement les micrométastases.

Aussi la congélation peut compromettre la qualité de la section des tissus fixés dans la paraffine et on retrouve des artéfacts de congélation lors de ces coupes.

Cependant, la coupe en congélation de la moitié d'un ganglion ou d'une tranche de ganglion a une meilleure sensibilité que la cytologie seule pour la détection des métastases selon l'équipe de Van Diest avec des valeurs respectives de 91% et 63% (44; 46).

Cette sensibilité augmente avec le nombre de tranches examinées, le nombre de niveaux de coupe. Elle dépend également du type histologique : la sensibilité est de 18% pour les ganglions sentinelles prélevés dans les carcinomes lobulaires infiltrants (47) .

Mais cette technique est plus coûteuse et demande plus de temps pour sa réalisation (44).

Une étude immunohistochimique extemporanée est devenue possible récemment avec le développement de méthodes immunohistochimiques rapides applicables sur coupes congelées, à l'aide d'anticorps anti-cytokératines. Cette méthode de détection, sensible mais très coûteuse, allonge sensiblement le temps d'analyse extemporanée du GS . Elle est peu développée en pratique courante ; quelques équipes la réservent aux cas d'envahissement ganglionnaire douteux sur coupes congelées colorées en H.E. ou au bleu de Toluidine.

9.1.2.3 En conclusion :

Il persiste de multiples problèmes :

- quelle que soit la technique utilisée, la sensibilité de détection extemporanée pour les micrométastases est très faible par rapport aux métastases de taille supérieure à 2 mm (47; 48).

- l'examen cytologique (49) et les coupes au cryostat (50) ne sont pas sensibles pour la détection des micrométastases.

- c'est un examen qui reste difficile pour les petits ganglions et pour les ganglions graisseux surtout pour la technique de coupes au cryostat.

- l'empreinte permet d'examiner moins de cellules et nécessite un pathologiste expérimenté.

Les sensibilités sont assez proches entre les deux techniques allant de 79% à 98% pour l'analyse au cryostat et de 77% à 99% pour l'empreinte.

Les taux de faux négatifs sont également très variables avec des valeurs de 9% à 52% pour le cryostat et de 5 % à 70% pour la cytologie (44).

Les recommandations actuelles qu'elles soient européennes ou nord-américaines sont en faveur de l'utilisation de l'empreinte même si les européens proposent d'adapter la technique en fonction des équipes et de l'expérience des pathologistes.

Au Centre Alexis Vautrin, l'analyse extemporanée des ganglions sentinelles n'a pas été retenue en pratique standard : sa sensibilité est faible ; l'examen dépend de la taille des métastases. L'examen extemporané est de réalisation difficile pour les petits ganglions : , il la réalisation de coupes sur les ganglions graisseux est complexe. De plus, il existe un risque d'altération du matériel tissulaire préalablement à l'analyse définitive. Par ailleurs, la technique est coûteuse et chronophage. Il existe également un risque de faux négatifs entre deux niveaux de coupes.

En pratique, l'analyse extemporanée est généralement pratiquée pour les ganglions indurés ou suspect en peropératoire.

9.1.2 Examen définitif ou standard

9.1.2.1 La technique de prélèvement

Le ou les ganglions sont reçus par le pathologiste soit de façon isolée soit au sein du tissu graisseux de l'aisselle, où ils sont alors repérés à l'aide de fils mis en place par le chirurgien.. Les lobules graisseux sont disséqués. Les ganglions sont identifiés et comptabilisés. .

Les ganglions sont inspectés avec la recherche de la coloration bleue et sont mesurés.

Les ganglions doivent être sectionnés de façon longitudinale avec des tranches de section inférieure à 2 mm. Ils sont inclus de façon consensuelle dans leur totalité (51).

Le nombre de niveau de coupes est sujet à controverse cependant plus les coupes sont rapprochées et nombreuses, plus la sensibilité de détection des métastases est améliorée.

Les coupes sériées du bloc de paraffine permettent de retrouver des métastases non vues sur le premier niveau de coupe en HES (hématoxyne, éosine, safran).

9.1.2.2 Immunohistochimie (IHC)

Elle est couplée à la réalisation des coupes sériées et permet la détection de cellules métastatiques.

Elle utilise des anticorps anticytokératines qui permettent de distinguer des cellules tumorales qui n'étaient pas visibles en histologie standard. Au C.A.V, nous utilisons les anticorps anti-cytokératines CK7 mais leur spécificité n'est pas de 100% et actuellement nous réalisons nos analyses avec des anticorps anti-cytokératines AE1 et AE3.

L'utilisation de l'IHC est justifiée dans les carcinomes lobulaires infiltrants où les cellules tumorales peuvent être disséminées (structures proches des cellules du tissu lymphoïde)(52-55).

Mais l'utilisation en routine de l'IHC n'est pas recommandée par l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) et ne doit pas actuellement être considérée comme un standard dans l'attente du résultat (45).

Des essais sont en cours afin de déterminer la valeur pronostique des métastases ainsi détectées (45) devant le risque d'une éventuelle surévaluation du statut ganglionnaire secondaire à l'utilisation de cette technique.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'équipe d'experts de Saint Paul de Vence recommande la réalisation de l'IHC et de faire des coupes multiples (56). Cependant son utilisation fait appel à un certain nombre de règles comme celles des pathologistes de la F.N.C.L.C.C. En cas d'analyse standard négative réalisée, il faut réaliser trois paires de lames avec à chaque fois une analyse en HES et une analyse en IHC tous les 200 µm.

9.1.2.3 Techniques de biologie moléculaire

Cette technique (PCR) est théoriquement capable d'identifier une cellule unique, maligne, sur un million de cellules détectées et pourrait retrouver entre 8% et 13 % de métastases dans des ganglions sentinelles qui étaient négatifs histologiquement (59).

Cependant, la méthodologie d'analyse par biologie moléculaire nécessite de définir un seuil de sensibilité lié à la technique, pouvant parfois se traduire par une perte d'informativité : tout signal inférieur au seuil de sensibilité doit être négligé, bien qu'il puisse s'agir d'une vraie positivité liée à la détection d'une très faible quantité d'ADN ou d'ARN tumoral. La biologie moléculaire permettrait donc l'analyse rapide du tissu ganglionnaire dans sa globalité, de façon plus exhaustive que les coupes histologiques étagées ; mais son seuil de détection peut actuellement risquer de faire sous-estimer la présence de cellules tumorales isolées potentiellement détectables en IHC.

Les techniques de biologie moléculaire entraînent une destruction des tissus qui ne permet plus d'identifier les cellules pour lesquelles l'ARNm a été amplifié. Elle doit être toujours couplée à histologie (45).

Son utilisation n'est absolument pas recommandée et fait encore l'objet de recherche (60).

9.2 Classification

La technique du ganglion sentinelle a induit la mise en évidence d'éléments du staging ganglionnaire que l'étude conventionnelle d'un curage axillaire complet n'aurait pas permis, par l'analyse histologique approfondie des ganglions sentinelles sur coupes sériées couplée à des méthodes immunohistochimiques voire de biologie moléculaire

En 2003, Singletary (61; 62) après une initiative d'Hermanek en 1999 (63) présente une révision de la classification TNM portant essentiellement sur le statut ganglionnaire avec l'apport de l'IHC (Annexe 1).

La détection de cellules métastatiques isolées est classée dans une nouvelle catégorie pN0 (i+), définie comme des amas de cellules tumorales de moins de 0,2 mm de diamètre marquées en IHC (préfixe i utilisé à cet effet) mais non détectées en HES.

Ainsi, la classification pTNM actuelle ne reconnaît pas la possibilité de détection de cellules isolées ou micro-amas cellulaires tumoraux de moins de 0,2 mm en coloration standard, bien que cette circonstance soit régulièrement rencontrée en pratique courante. Par extension, pour standardiser la classification, toute métastase dont la taille est inférieure à 0,2 mm, détectée en IHC et/ou en HES, est actuellement classée dans la catégorie pN0(i+).

Les métastases découvertes en biologie moléculaire sont classées pN0(mol+) mais cette analyse relève encore de la recherche et n'a pas d'application en pratique clinique courante car le terme de biologie moléculaire couvre des techniques parfois différentes (44).

Les micrométastases sont définies comme des métastases de plus de 0,2 mm et inférieures ou égales à 2 mm. Elles sont classées pN1mi : N1 car elles sont considérées comme des métastases à part entière et le suffixe « mi » est utilisé pour le terme « micrométastase ».

pN0(i-) indique qu'il n'y a aucune cellule détectée quelle que soit la technique employée(58).

Une micrométastase qui n'aurait pas été détectée en HES mais qui le serait en IHC avec des dimensions entre 0,2 mm et 2mm serait alors noté pN1mi(i+).

9.3 Conduite à tenir

L'existence de ces nouvelles données a toute son importance dans la prise en charge chirurgicale. En effet, la présence de micrométastases dans le ou les ganglions sentinelles est prédictive de l'envahissement ganglionnaire. Elle nécessite un curage axillaire de complément pour la plupart des équipes.

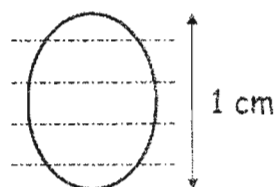
Actuellement il n'existe pas d'étude randomisée sur le risque de récurrence et sur la survie globale dans l'attente des résultats définitifs de l'étude NSABP B32 (64) et de l'étude de L'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z00010 (65) pour la valeur prédictive des micrométastases.

Selon Turner (53), lorsque les micrométastases sont inférieures ou égales à 2mm, l'envahissement ganglionnaire est de 26 %. Il est de 64 % si le foyer est supérieur à 2mm et pour les cellules isolées, ce taux chute à 10% (66).

Enfin en 2005, Kuijt dans une cohorte portant sur plus de dix mille patientes montre que la survie globale des patientes présentant des micrométastases est comprise entre celles sans envahissement ganglionnaire et celles présentant des métastases ganglionnaires (67).

La prise en charge des micrométastases est importante : l'étude récente d'Houvenaeghel portant sur 700 GS (68) le prouve. La détection des micrométastases, quelle qu'en soit la taille, implique la réalisation d'un curage axillaire au risque d'omettre des ganglions non-sentinelles métastatiques dans 14% des cas. Dans cette étude, le risque d'envahissement ganglionnaire en présence d'une micrométastase dans un GS est de 30% (45). Cependant, l'auteur admet que ce curage puisse ne pas être réalisé avec un minimum de risque pour des tumeurs invasives pT1a et pT1b, et pT1c s'il s'agit de tumeurs de type tubuleux, mucineux ou médullaire (68).

Examen standard



**Ganglion inclus en totalité en
coupes de 1,5 à 2 mm**

Figure n° 5 : Principe d'étude du GS en examen standard. Dr A. Leroux, journée Carolus, CAV 2006.

Examen standard

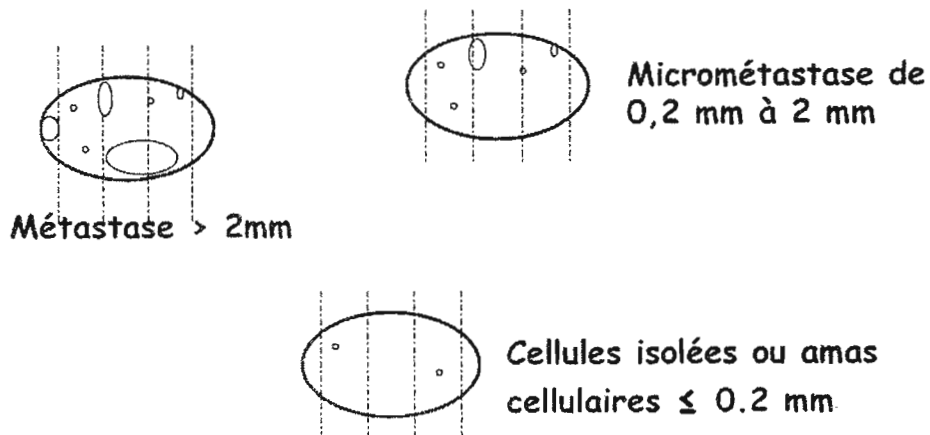


Figure n°6 : Principe de détection des différentes lésions, intérêt des niveaux de coupe. Idem

10. Eléments statistique et courbe d'apprentissage

10.1 taux d'identification et taux de faux négatif

Le taux de faux négatifs correspond au risque d'avoir un ganglion sentinelle négatif alors qu'il existe d'autres ganglions positifs dans le curage.

Taux de faux négatif = nombre de ganglions sentinelles négatifs alors que le curage était positif (FN) / nombre total des curages positifs.

Idéalement et selon un postulat de départ établi par les premières équipes, le taux d'identification doit être supérieur à 90% et le taux de faux négatifs inférieur à 5% (32; 65) pour une prise en charge optimale des patientes.

Avec ce seuil, une patiente sur cent sera sous-évaluée dans la population des femmes concernées par le GS. Ceci correspond au risque de skip métastases après un curage axillaire.

Le taux d'identification est très variable selon les séries de 66 à 100% (44; 66).

Une lymphoscintigraphie positive avec à un repérage transcutané à l'aide de la sonde isotopique positif combiné à l'injection de bleu devrait permettre d'avoir un taux de détection proche de 100%.

En revanche une lymphoscintigraphie négative expose fortement au risque d'échec de procédure même en essayant la technique de détection au bleu seul.

Les faux négatifs sont source de sous-évaluation de la maladie et d'un potentiel de sous traitement avec des conséquences éventuelles sur la survie ; elle expose au risque de récidives axillaires. L'ASCO s'appuie sur les recommandations de l'American Society of Breast Surgeons qui définit un taux de détection supérieur à 85% et un taux minimal de faux négatifs de 5% pour abandonner le curage axillaire. Cette société insiste sur la nécessité de réaliser un minimum de 20 GS suivis d'un curage axillaire (45).

En fait cette valeur a été arbitrairement choisie par les différentes équipes qui ont réalisé les séries sur le GS. En étudiant leurs courbes de faux négatifs, ils estiment que ce nombre d'actes permet d'obtenir un taux raisonnable de faux négatifs (41).

10.2 Taux de faux positifs

Le taux de faux positif évalue le risque pour un ganglion sentinelle d'être déclaré métastatique alors qu'il ne l'est pas.

Ce risque existe essentiellement lors de l'examen extemporané, où l'analyse des coupes congelées ou des appositions cytologiques peut conduire, dans de rares cas, à un diagnostic par excès de métastase ganglionnaire, rectifié secondairement en analyse histologique et immunohistochimique définitive.

Pour certains auteurs, il existerait un risque de faux positif lié à la migration intra-lymphatique de cellules tumorales par phénomène passif d'ordre traumatique, considérées à tort comme des cellules métastatiques dans les ganglions, comme après l'utilisation de microbiopsies pour le diagnostic préthérapeutique (67).

Cette hypothèse a été extrapolée de l'observation d'éléments bénins au sein des ganglions axillaires par phénomène de drainage résorptif de la glande mammaire : particules exogènes (silicone et polyuréthane chez des patientes porteuses de prothèse mammaire) et particules endogènes (calcifications, anthracose), qui ont pu être identifiés dans les ganglions sentinelles (68; 69).

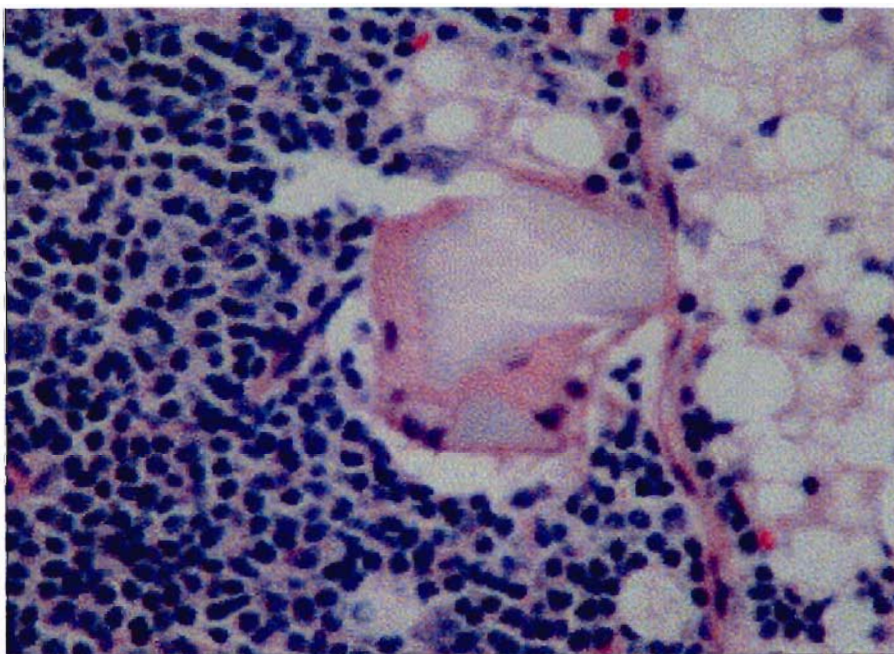


Figure n°3 : A titre d'exemple : particule de silicone au sein du GS. D'après Bleiweiss (68).

La migration de cellules tumorales dans les ganglions par phénomène passif.

Pour certains auteurs, le massage préopératoire du sein pour permettre la diffusion du bleu (67) ou lors de l'injection du bleu en préopératoire, surtout si elle se fait en site péritumoral pourrait faciliter la diffusion passive des cellules tumorales par voie lymphatique jusqu'au premier relais ganglionnaire (69).

Moore observe que le taux de cellules épithéliales malignes retrouvé dans les GS dépend du type de prélèvement avec à l'aiguille 1,2% de GS atteints, lors de microbiopsies 3% et lors d'une biopsie chirurgicale 4,6% de GS envahis (70) sans que ce soit significatif.

Dans une étude prospective portant sur 56 patientes, Diaz et col. retrouvent de façon significative dans 9,9 % des cas des cellules épithéliales jugées non métastatiques lorsqu'il y a eu un massage mammaire préopératoire contre 3,4 % dans le cas contraire (71). Des cellules épithéliales se localisent avec prédilection dans la région sous-scapulaire des sinus des ganglions.

La différence moléculaire entre les carcinomes in situ et invasifs n'existe pas à l'heure actuelle lorsqu'il s'agit de métastases ganglionnaires (69).

L'utilisation des techniques d'immunohistochimie et d'histologie classique de façon concomitante et la comparaison avec l'anatomopathologie de la tumeur primitive permettent en théorie de limiter le risque d'erreur d'interprétation (68; 69).

10.3 Courbe d'apprentissage

Toute nouvelle technique nécessite une phase d'apprentissage.

Le chirurgien doit s'astreindre selon un consensus international à réaliser une courbe d'apprentissage. Pour des tumeurs sans atteinte ganglionnaire clinique, elle consiste à réaliser une procédure de GS et de pratiquer un curage durant le même temps opératoire.

Initialement, pour valider une courbe d'apprentissage, la chirurgie devait comporter au moins 10 ganglions métastatiques (soit environ 30 patientes) avec 1 à 3 GS maximum par prélèvement et un total d'au moins 10 ganglions prélevés (GS et curage axillaire) par patiente (32; 65). Au décours de cette courbe, le chirurgien doit avoir un taux de faux négatif inférieur à 5% et un taux de détection de plus de 90%.

Seule la réalisation du curage après le GS permet par définition de calculer le taux de faux négatif.

Cette courbe d'apprentissage est sensée constituer l'assurance qualité de la technique. Elle concerne également les autres acteurs de la procédure (pathologistes et médecins nucléaires).

De nombreuses équipes insistent sur cette notion de courbe d'apprentissage en sachant que dans une étude américaine étudiant la formation des chirurgiens effectuant des GS, 28% des praticiens avaient réalisé moins dix procédures sentinelles suivies d'un curage axillaire avant de passer au GS seul (72).

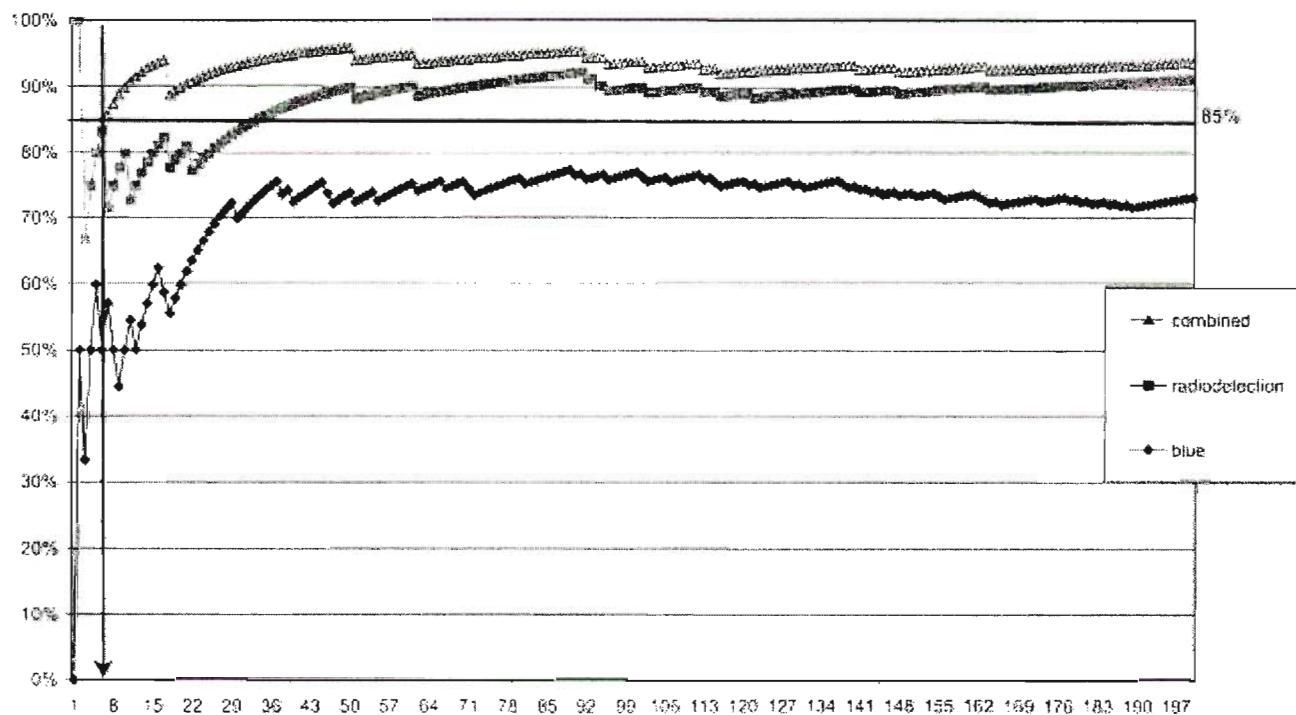
La courbe d'apprentissage est plus facile et rapide en utilisant la méthode isotopique (73), avec notamment l'injection intradermique de technétium 99 (74).

Selon les recommandations de l'équipe de Saint Paul de Vence, en l'absence de consensus, il faut effectuer 50 procédures suivies d'un curage pour valider la technique ce qui est bien supérieur en nombre aux recommandations de l'A.S.C.O. qui reste plus raisonnable.

Pendant cette période, le groupe recommande d'effectuer une double détection et d'inclure des tumeurs de toute taille, afin d'accroître le taux de ganglions positifs et la fiabilité du calcul du taux de faux négatifs.

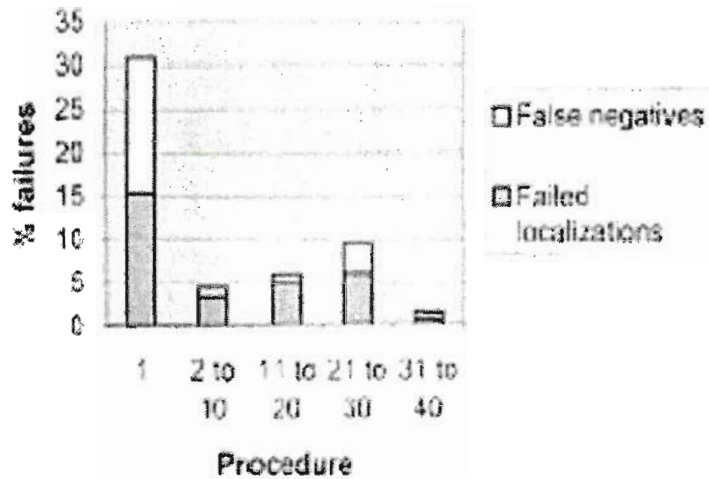
Tableau n°1 : Courbe d'apprentissage- D'après JM Classe (75).

Detection rate (%)



Un plateau est rapidement acquis avec la technique combinée.

Tableau n°2 : Résultats préliminaires de l'étude ALMANAC (76).



Taux d'échec du GS (taux de faux négatifs et échec d'identification) en fonction du nombre de cas réalisés dans la procédure de validation de la courbe d'apprentissage.

Pic de faux négatif entre 21 et 30 cas puis diminution.

11. Contre-indications à la technique du GS

11.1 Ganglion palpable

La découverte d'adénopathie axillaire palpable suspecte à l'examen clinique constitue une contre-indication à la technique du GS. Il existe en effet un fort taux de faux négatifs de façon paradoxal et ceci explique qu'il ne faut pas rechercher de GS chez les patientes N1 (77).

En pratique, face à un ganglion palpable, il faut faire une cytoponction pour analyse cytologique. Si le résultat est négatif, il faut soit faire une biopsie ganglionnaire avec examen extemporané soit faire un curage d'emblée.

L'atteinte ganglionnaire est corrélée à la taille tumorale. Cependant, si l'absence de ganglion palpable n'est pas une contre-indication, le risque d'atteinte ganglionnaire est plus élevé.

11.2 Taille tumorale

Au-delà d'une tumeur de 2 cm diamètre ou du stade T1, le GS est contre-indiqué selon les critères de Saint Paul de Vence. L'atteinte ganglionnaire est corrélée à la taille tumorale. Mais en pratique, certaines équipes vont jusqu'à des valeurs de 5 cm ce qui reste discutable au vu du risque d'envahissements ganglionnaires.

En effet, les faux négatifs peuvent être liés à l'envahissement métastatique des ganglions qui bloquent le flux de lymphes au sein du ganglion et qui amènent cette dernière à prendre une voie différente à distance du GS (78).

11.3 Chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante est actuellement encore une contre-indication.

Il existe une sous-évaluation du statut ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante (79). Les études regroupant un grand nombre de patientes sont encore en cours (protocole GANEA).

La question divise encore les différents experts, avec pour certains, un taux inacceptable de faux négatifs. Par exemple, dans l'étude de Fernandez portant sur 76 patientes (40 patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante et 36 patientes sans chimiothérapie), un taux de 22 % est observé (80).

Pour d'autres experts, la technique du GS a une fiabilité proche des taux obtenus après une chirurgie première (81-83).

D'autres études, notamment, préliminaires d'études en cours, tendant à prouver l'équivalence de la technique du GS avec le curage axillaire dans ce contexte néoadjuvant insistent sur la faisabilité de la technique (84).

Ces études portaient sur un faible collectif de patientes, cependant la méta-analyse de Xing portant sur 1273 patientes de 21 centres anticancéreux renforce la possibilité de réaliser une chimiothérapie préopératoire.

Pour le moment en l'absence d'étude randomisée, il est recommandé de ne pas faire de GS dans ce cas présent hors essais cliniques. Cette attitude concerne également la radiothérapie ou hormonothérapie antérieure.

Mais actuellement il n'y a pas de réponse à l'intérêt de faire un curage après chimiothérapie lorsque le GS était positif, les curages après chimiothérapie étant dans la plupart des cas négatifs.

11.4 Antécédents de chirurgie locale

11.4.1 Chirurgie mammaire ou axillaire

Toute chirurgie antérieure portant sur le sein et le creux axillaire est une contre-indication mais elle est relative. En effet, elle dépend du trajet de la cicatrice notamment si elle se situe entre le mamelon et le creux axillaire et de sa taille.

Les chirurgies reconstructrices du sein (plastie mammaire de réduction ou pose d'implant mammaire) ou du creux axillaire (antécédents de curage axillaire ou de biopsie ganglionnaire) sont concernées. Ces différentes interventions peuvent perturber le trajet lymphatique du tissu mammaire vers les aires de drainage axillaire.

Lyman, dans le rapport de l'A.S.C.O. (45) recommande de ne pas réaliser de procédure sentinelle en cas de chirurgie mammaire esthétique même si le réseau lymphatique de la partie latérale et supérieure du sein peuvent rester intact après un tel acte chirurgical surtout 6 à 12 mois après.

11.4.2 Tumorectomie récente

Dans le cas d'une tumorectomie récente par exemple, pour du C.I.C. et qu'il existe en fait un foyer de carcinome infiltrant associé nécessitant la détermination du statut ganglionnaire, le sujet est encore débattu quant à la possibilité d'éviter un curage en réalisant un GS. Il semble que le taux de détection soit diminué en cas de chirurgie préalable.

Le retentissement sur le taux de faux négatifs est encore mal connu. Une seule étude multicentrique randomisée américaine portant sur 2206 patientes compare la réalisation de biopsies chirurgicales à celles à l'aiguille et ne retrouve pas de différences significatives ni pour le taux d'identification ni pour le taux de faux négatifs (85).

D'autres études non randomisées vont dans ce sens (86; 87).

Si l'A.S.C.O. autorise la réalisation d'une chirurgie axillaire type GS après une tumorectomie ou une biopsie chirurgicale, nos instances françaises (Saint Paul de Vence) ne sont pas de leur avis.

Une étude française initiée par l'institut René Gauducheau est en cours et devrait répondre par une série nationale à déterminer l'attitude dans ce cas de figure (étude G.A.T.A. ; Evaluation de la technique du Ganglion Axillaire sentinelle après Tumorectomie Antérieure dans le cancer du sein).

11.5 Tumeurs multifocales

Pour les tumeurs multifocales (tumeurs localisées dans des quadrants différents ou séparés d'au moins 2 cm à 5 cm selon les équipes (45)), les consensus européens et nord-américains ne sont pas unanimes.

Dans les recommandations de l'ASCO (45), en s'appuyant sur le fait que le site d'injection actuel est préférentiellement sous-dermique, intradermique ou sous-aréolaire et non plus péri tumoral, le GS est représentatif de l'ensemble de la glande mammaire et non plus de la tumeur. Ainsi la technique peut alors être utilisée pour des tumeurs multifocales.

Dans une étude prospective récente de l'Institut Européen d'Oncologie, Gentilini recommande la technique mais dans les mains d'une équipe entraînée (88).

L'utilisation du GS dans ces tumeurs multifocales permettrait d'éviter 50% de curage inutile(88).

SECONDE PARTIE
-ETUDE CLINIQUE-

1. But de l'étude

Le but de notre étude est d'évaluer la technique et les résultats des procédures de recherche du GS en chirurgie mammaire effectuées au Centre Alexis Vautrin.

2. Matériels et méthodes

Toutes les patientes ayant eu une procédure de recherche du GS au cours de la prise en charge d'un carcinome mammaire sont incluses sur une période allant de mars 1999 à juillet 2006. Sont exclues les patientes présentant des critères de contre-indications à la procédure de GS.

L'étude inclut les patientes ayant une chirurgie mammaire quelle soit conservatrice ou non.

Il s'agit soit de tumeurs infiltrantes de petite taille pouvant faire l'objet de chirurgie conservatrice, soit de lésions étendues présumées non infiltrantes nécessitant un geste de mastectomie totale et un prélèvement ganglionnaire afin de ne pas méconnaître une atteinte axillaire en cas de découverte histologique de lésions microinvasives associées. En effet 20 % des patientes qui sont opérées pour des lésions intracanalaires ont une composante invasive associée (89). Dans le cas d'une mastectomie, la technique du GS n'est alors plus réalisable et la patiente subit alors un curage axillaire secondairement alors qu'elle aurait pu bénéficier d'une technique moins agressive.

En début d'expérience, le prélèvement du GS a été systématiquement associé à un curage axillaire réglé, pour faire place ensuite à une recherche du GS exclusive.

La procédure de GS fait appel à une technique isotopique et colorimétrique associée, sauf en cas d'antécédents allergiques où seul la technique isotopique était utilisée.

Les patientes dépassant de 20 % le poids théorique calculé par la formule de Lorentz sont classées comme étant en surcharge pondérale.

$$\text{Formule de Lorentz : poids théorique} = [(taille-100) - (taille-150)] / 4.$$

La taille tumorale est évaluée en faisant la somme des lésions décrites histologiquement.

3. Résultats

3.1 Population

Entre mars 1999 et juillet 2006, 907 procédures de recherche du ganglion sentinelle (ORL, vulve mélanome, sein) ont été réalisées au CAV. 637 l'ont été dans le cadre de la chirurgie mammaire.

Parmi elles, nous avons sélectionné une population de 479 patientes n'ayant pas eu de chimiothérapie néoadjuvante ou tout autre traitement avant la chirurgie (radiothérapie, hormonothérapie). Les caractéristiques principales de la population étudiée sont reportées dans le tableau n° 3.

Tableau n°3 : Caractéristiques générales de la population étudiée.

	Moyenne (S.D.)
Nombre de patientes	479
Age	60 (10) [32-82]
Poids (Kg)	67 (13.2) [41-116]
Surcharge pondérale	187 (38,6%)
Patientes ménopausées	371
Patientes non ménopausées	105

Tableau n° 4 : Interventions associées au prélèvement du GS

Geste associé	N N = 479	GS exclusif N = 179	GS + curage N = 300
Mastectomie partielle	385	124	261
Mastectomie totale initiale	28	21	7
Reprise partielle mastectomie	38	18	20
Mastectomie totale secondaire	16	11	5
Geste ganglionnaire isolé	12	5	7

Soixante six patientes ont eu un geste chirurgicale sur le sein avant le GS soit 13,7%.

Quatre-vingt deux patientes ont eu une seconde intervention mammaire pour des berges d'exérèse insuffisantes ou pour une multifocalité invasive. Si on y associe les 54 patientes qui ont été réopérées avec une procédure sentinelle soit 28%.

Les patientes ayant eu un GS positif sans curage concomitant (44/179 =24,6%) ont bénéficiées d'un curage ganglionnaire dans un deuxième temps (reprise chirurgicale précoce ou après réalisation du traitement chimiothérapique). Parmi le groupe GS et curage axillaire, 25 % des patientes avaient une atteinte ganglionnaire (75/ 300).

Au total, 60% des patientes (287 cas) ont eu une seule intervention chirurgicale mammaire et ganglionnaire. Par conséquent, 40% des patientes ont été opérées en plusieurs étapes.

3.2 Caractéristiques des tumeurs

Les caractéristiques des tumeurs prises en charge sont reportées dans le tableau n° 5 : la localisation, la taille tumorale et la procédure diagnostique.

Les tumeurs avaient toutes une taille de moins de 2 cm. Les tailles cliniques et histologiques étaient proches.

Les tumeurs étaient localisées dans la partie supérieure du sein dans 65% des cas.

29 patientes sur les 479 n'avaient pas de diagnostic histologique préopératoire. Les éléments radiologiques étaient en faveur d'un cancer sans pouvoir réaliser de geste radioguidé de microbiopsies. Les patientes ont alors bénéficié d'un examen extemporané qui retrouvaient dans tous les cas une composante invasive nécessitant la réalisation du GS dans le même temps opératoire.

Tableau n° 5 : Caractéristiques des tumeurs prises en charge

	Moyenne (S.D.)	%
Sein droit	224	46,6
Sein gauche	255	53,4
Taille tumorale clinique (mm)	16.3 (7.9)	-
Taille tumorale anatomopathologique	15 (12)	-
Tumeur infraclinique	184	38,4
Tumeur palpable	295	61,6
Mode de diagnostic		
Procédure réalisée sans ana.path.	29	6,0
Diagnostic Cytologique	224	46,8
Diagnostic µbiopsique	226	47,2
Quadrant		
Inconnu	3	0,62
Externe	39	8,14
Inférieur	16	3,34
Inféroexterne	46	9,60
Inférointerne	23	4,80
Interne	17	3,54
Central	14	2,92
Plurifocal	8	1,67
Supérieur	48	10,02
Supéroexterne	177	36,95
Supérointerne	88	18,37

Les résultats histologiques sont décrits dans le tableau n°6.

Tableau n°6 : Résultats anatomopathologiques

Histopathologie	N	%
Taille tumorale histologique moyenne	15 mm	-
Types histologiques :		
.Canalaire infiltrant	358	74,7
.Lobulaire infiltrant	48	10
.Canalaire et lobulaire	16	3,3
.Autre lésion infiltrante	30	6,3
.CIC	27	5,6
envahissement axillaire négatif	360	75.2
envahissement axillaire positif	119	24.8
Récepteurs aux estrogènes:		
.négatifs	93	19,8
.Positifs	376	80,2
Récepteurs à la progestérone :		
.négatifs	174	36,3
.positifs	292	62,7

CIC : carcinomes intracanaux.

Les patientes qui ont eu un curage axillaire d'emblée n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire dans 75% des cas.

3.3 Morbidité de la technique

3.3.1 Réactions allergiques

Trois réactions allergiques (0,6%) au bleu patenté ont été constatées pendant la durée de l'étude sous forme de rash cutané et d'urticaire géante.

3.3.2 Taux de lymphocèle

Nous avons comparé la quantité de lymphocèle ponctionné après un curage axillaire et après un GS. Cette étude a porté sur 188 patientes de notre série. On constate qu'il existe plus de lymphocèle après curage que lors de la réalisation d'une procédure sentinelle sans que ce soit significatif.

Tableau n°7 : Etude des lymphocèles en fonction du geste axillaire effectué.

Lymphocèle	N	%	Quantité de lymphocèle prélevée (cc)
Après curage	124	66	65
Après GS	64	44	20

N=nombre de patientes.

3.4 Taux d'identification

Quarante neuf patientes (10,2%) n'ont pas eu d'injection de bleu patenté per-opératoire en raison d'antécédents allergiques.

La réalisation de la scintigraphie a eu lieu dans 435 cas la veille de l'intervention (89,7% des patientes). Le reste se faisant le jour même.

Un ou plusieurs ganglions sentinelles ont été retrouvés chez 446 patientes, soit un taux d'identification peropératoire de 93,1 %. En cas de recherche positive, le nombre moyen de GS prélevés a été de 2,7 [1-4,4].

La série de tableaux n° 8 regroupe les principales informations caractérisant le groupe « succès d'identification » dénommé Recherche + et le groupe « échec d'identification » dénommé Recherche -.

Tableau n° 8.1: Fonction des caractéristiques de la population

Caractéristiques	N=479	Recherche -	Recherche +	p
Age		64.1 (8.7)	59.7 (10.1)	0.02
Non ménopausée		3	102	0.07
Ménopausée		29	342	
Poids		68.8 (13)	67 (13)	0.5
Tumeur palpable		21	274	0.8
Tumeur infraclinique		12	172	
Chirurgie de première intention	413	28	385	0.8
Chirurgie antérieure	66	5	61	

L'âge des patientes est un facteur significatif de détection (p=0,02).

La chirurgie antérieure n'influence pas la détection !

Tableau n° 8.2: Localisation de la tumeur

Quadrant	N=476	Recherche -	Recherche+	p
Interne		17	245	0.7
Non interne		16	198	

La localisation de la tumeur n'influence pas la détection dans notre étude.

Tableau n°8.3: Opérateurs

Opérateurs	N=476	Taux de réussite	Recherche -	Recherche +	p
1		10.7%	7	65	0.03
2		8.9%	7	78	
3		6%	8	133	
4		15.2%	9	59	
5		1.8%	2	111	
20 premiers cas		10.3%	14	135	0.1
Au-delà de 20 cas		6%	19	311	

L'opérateur influence significativement la détection du GS ($p=0.03$).

Dans notre série, le seuil de courbe d'apprentissage était fixé à 20 cas. Ce seuil ne semble pas être source d'échec de détection.

Le tableau suivant rapporte les facteurs histologiques pouvant influencer sur le taux de détection du GS.

Si le type histologique n'était pas un facteur déterminant, la présence de CIC au sein de tumeur d'un autre type histologique influençait significativement ($p=0.03$) la détection.

La présence de récepteurs hormonaux a été établie sur une population de 262 patientes pour les récepteurs aux oestrogènes et 259 patientes pour les récepteurs à la progestérone. Les récepteurs n'étaient pas des facteurs impliqués dans l'échec de la détection dans notre étude. Ceci était également vrai pour le grade.

Tableau n° 8.4: Histologie des tumeurs

	Total	Recherche -	Recherche +	p
Taille		16.7 (13.8)	15.6 (11.7)	0.6
Type histologique				
c. canalaire		28	330	0.3
c. lobulaire		4	44	
Mixte		0	16	
Autre		1	29	
C. intracanaire		0	27	
Grade				
1		7	102	0.1
2		10	198	
3		14	107	
Présence de CIC				
Oui		16	135	0.03
Non		17	311	
Présence de CLIS				
Oui		26	387	0.2
Non		7	59	
Récepteurs hormonaux				
Aux estrogènes	262			0.4
Négatifs		41	1	
positifs		208	12	
A la progestérone	259			0.6
négatifs		76	3	
positifs		170	10	

CIC : Carcinome intracanaire, CLIS : Carcinome Lobulaire in situ, gg :ganglions, c. : carcinome.

Trois cent patientes ont eu un curage simultané à la procédure de recherche du GS. Parmi elles, 268 procédures permettaient d'authentifier un ou plusieurs GS (89,3%).

Tableau n°8.5 : Caractéristiques des curages associés aux GS.

	N= 300	Recherche -	Recherche +	p
Curage négatif		19	171	0.6
Curage positif		13	97	
Nombre moyen de gg dans le curage		16.5 (7.2)	17.2 (6)	0.5
Nombre moyen de gg positifs dans le curage		2 (5.4)	0.5 (1.6)	0.5
Moins de 4 gg positifs dans le curage		29	261	0.03
Plus de 4 gg positifs		3	6	

gg. : ganglion

L'importance de l'envahissement ganglionnaire a influé négativement sur la détection du GS ($p=0.03$). Le seuil était significatif à partir de 4 ganglions envahis.

Tableau n°8.6 : Scintigraphie préopératoire.

	N= 435	Recherche -	Recherche +	p
Scintigraphie préopératoire				
Négatif		21	63	<i>0.0001</i>
Positif		7	344	

Une scintigraphie préopératoire positive était un facteur très significatif de détection.

3.5 Taux de faux négatifs

Il concerne les 268 patientes qui avaient bénéficié d'une procédure sentinelle suivie dans le même temps opératoire d'un curage axillaire.

Le nombre de faux négatifs rapporté à l'ensemble des curages positifs était de 13,4 % (13/97). (Tableau n° 9).

La valeur prédictive négative était de 93%.

La sensibilité de la technique dans notre série était de 86,6% et la spécificité de 100%.

Tableau n° 9 : Evaluation du taux de faux négatifs

	Curage positif	Curage négatif	
GS positif en anatomopathologie	84 (VP)	0 (FP)	84
GS négatif en anatomopathologie	13 (FN)	174 (VN)	184
	97	171	268

VN : Vrai négatif, FN: faux négatif, FP: faux positif, VP: Vrai positif

3.6 Recherche d'un facteur prédictif de faux négatifs

La série de tableaux n° 10 regroupe les principales informations caractérisant le groupe « faux négatifs » par rapport au reste de la population avec GS retrouvé (sont exclus les échecs d'identification).

Tableau n° 10.1: Fonction des caractéristiques de la population

Caractéristiques	Total N=268	Pas de FN N= 255	FN N=13	p
Age		59 (10)	61 (14)	0.7
Non ménopausée		50	4	0.3
Ménopausée		205	9	
Poids		67 (13)	70 (4)	0.9
Tumeur palpable		172	10	0.5
Tumeur infraclinique		83	3	
Chirurgie de première intention		230	11	0.5
Chirurgie antérieure		25	2	

Les données de ce tableau ne montraient pas de facteurs prédictifs pour le taux de faux négatifs notamment la réalisation d'une chirurgie antérieure (mais l'effectif est faible).

Tableau n° 10.2: Localisation de la tumeur

Quadrant	N=266	Pas de FN	FN	p
Interne		139	9	0.3
Non interne		114	4	

La localisation de la tumeur n'influaient pas sur le taux de faux négatifs dans notre étude.

Tableau n°10.3: Opérateurs

Opérateurs	N=268	Pas de FN	FN	p
1		29	0	0.04
2		49	7	
3		83	2	
4		33	2	
5		61	2	
20 premiers cas		104	5	0.9
Au-delà de 20 cas		151	8	

L'expérience des opérateurs était significativement prédictive du taux de faux négatifs (p=0.04).

Tableau n° 10.4: Histologie des tumeurs.

	Total	Pas de FN	FN	p
Taille clinique	182	16 (7.2)	15.9 (7.8)	0.9
Taille histologique		15.1 (10)	22.1 (10)	0.02
Type histologique	268			
c. canalaire		200	10	0.8
c. lobulaire		28	2	
Mixte		9	1	
Autre		16	0	
C. intracanaire		2	0	
Grade	261			
1		62	1	0.3
2		122	6	
3		64	6	
Présence de CIC	268			
Oui		99	4	0.6
Non		17	311	
Présence de CLIS	268			
Oui		255	12	0.6
Non		30	1	

CIC : Carcinome intracanaire, CLIS : Carcinome Lobulaire in situ, gg : ganglions

Le type histologique et le grade de la tumeur n'ont pas influé sur le taux de faux négatif

En revanche, la taille tumorale anatomopathologique a influencé significativement le taux de faux négatifs.

Tableau n°10.5 : Caractéristiques des GS et des curages associés aux GS.

	Pas de FN	FN	p
Nombre moyen de gg dans le curage	17.2 (6.1)	18.5 (5.8)	0.5
Nombre moyen de gg positifs dans le curage	0.8 (2)	1.5 (0.9)	0.2
Nombre de gg prélevés	2.5 (1.6)	2	<i>0.04</i>

gg : ganglions.

Le nombre de GS prélevés était significativement relié au taux de faux négatifs de façon positive ($p=0.04$).

Tableau n°10.6 : Scintigraphie préopératoire et injection de bleu

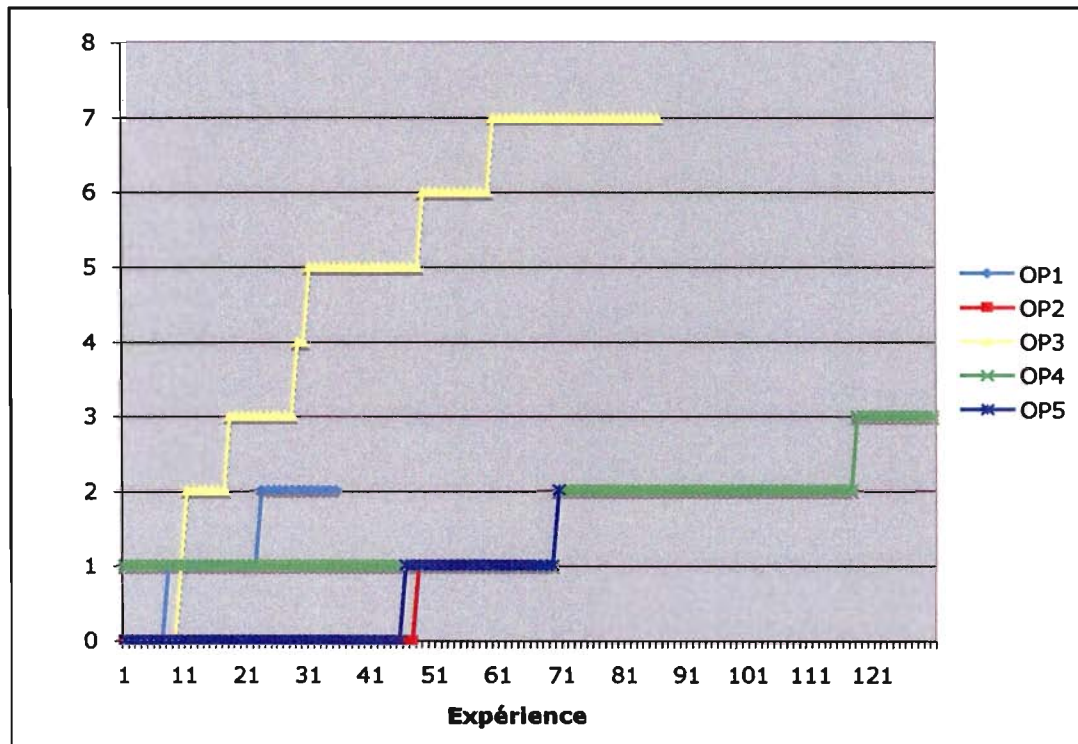
	total	Pas de FN	FN	p
Scintigraphie préopératoire	249			
Négatif		40	3	0.3
Positif		199	7	

La réalisation d'une scintigraphie préopératoire n'a pas influencé le taux de faux négatifs.

3.8 Courbe d'apprentissage

Le graphique suivant représente le taux de faux négatifs en fonction de l'opérateur rapporté au nombre d'actes réalisés dans le temps.

Graphique n°1 : Courbe d'apprentissage des différents opérateurs du centre Alexis Vautrin



En abscisse, nombre de procédures ; en ordonnée, nombre de faux négatifs.

On constate que les résultats sont disparates. Si pour certains, le taux augmente rapidement (OP1 et OP2) dès la réalisation de 10 cas, pour d'autres il faut attendre l'opération de plus de 40 cas avant de voir apparaître les premiers faux négatifs.

Ainsi les faux négatifs peuvent survenir à n'importe quel moment même dans les groupes des personnes aguerries.

4. Discussion

Une première série de résultats a été publiée récemment portant sur les 201 premières patientes (90).

Nous comparons tout au long de la discussion ses données avec celles de notre étude actuelle.

Dans cette série initiale, les données étaient :

- aux de détection : 89%
- aux de faux négatifs : 14%

4.1 Identification du GS

Le taux d'identification du GS dans notre centre anti-cancéreux est de 93,1%. Nous constatons une progression notable par rapport à notre première série, fruit de la collaboration multidisciplinaire entre la chirurgie et la médecine nucléaire.

Les résultats de notre étude sont proches des données actuelles de la littérature. Cette valeur est comparable aux résultats préliminaires de l'étude NSABP B32 portant sur un effectif important de 5094 patientes qui retrouve un taux d'identification de 97,1 % (60).

Nous avons mis en évidence un certain nombre de variables pouvant affecter l'identification du GS : l'expérience du chirurgien, l'âge des patientes supérieur à 60 ans, une lymphoscintigraphie préopératoire négative, l'absence de carcinomes intracanalaires et un nombre de ganglions dans le curage supérieur ou égale à 4.

4.1.1 Expérience du chirurgien

L'expérience du chirurgien est importante dans la recherche du GS. Elle est opératoire dépendant. En effet, comme le tableau 8.3 le montre, les chirurgiens les plus entraînés ont de meilleurs résultats de détection. A noter que nous avons également inclus dans notre étude les chirurgiens dont la courbe d'apprentissage était en cours. Ceci peut expliquer en partie les variations de taux par rapport à d'autres équipes. Selon Tafrà, il semble que ce taux augmente après la réalisation de plus de trente cas (gain de 3%) (91).

Notre base de données n'a pas pris en compte l'identité des chirurgiens. Toutefois on sait qu'il y a de jeunes chefs de clinique avec un turn-over régulier depuis le début de l'étude. Ces chirurgiens novices sont en début de courbe d'apprentissage alors que d'autres chirurgiens pratiquent la procédure depuis les débuts de la technique. Ils avaient aussi une grande expérience de la chirurgie de l'aisselle.

Cox rapporte pendant la période d'apprentissage un taux de détection de 86% pour les chirurgiens novices qui réalisaient moins de trois GS par mois contre 97% pour ceux qui en opéraient plus de six par mois (92).

Dans une autre étude, Classe et coll. confirment que la détection du GS est fonction de l'activité chirurgicale de l'opérateur avec un taux de détection de 81% avec un GS par mois contre 89% si le chirurgien réalise plus de trois procédures par mois (75).

Toutefois la phase de réalisation des cas nécessaires à l'apprentissage n'est pas un facteur significatif de diminution de taux de détection dans notre série.

Dans notre étude, la technique employée était la méthode combinée (injection de radiotraceurs et de bleu) et nos résultats sont supérieurs aux 90% recommandés de GS détectés (32). Rappelons que cette méthode reste la technique de référence et qu'elle permettrait d'acquérir plus facilement le plateau de la courbe d'apprentissage pour les opérateurs en cours de formation (45).

Bodin dans son étude lyonnaise retrouve un taux d'identification de 100 % en utilisant le bleu et le marquage isotopique sur 243 cas (93). Bergkvist confirme les données (94).

4.1.2 Age des patientes

L'âge supérieur à 60 ans est un facteur péjoratif d'identification du GS dans notre étude. Ceci est retrouvé dans l'étude de Leppanen (95) ainsi que celle de Valdès-Olmos (96).

Plusieurs facteurs sont avancés pour expliquer ce phénomène. Une moins bonne hydratation des tissus pourrait être responsable d'une sous-détection liée au vieillissement cellulaire et à une diminution d'hydratation des patientes âgées avec l'augmentation de l'âge.

Par ailleurs, le flux lymphatique serait moins efficace d'où une chute de la pression osmotique (21; 97).

Une meilleure hydratation des personnes âgées pourrait être envisagée avant la réalisation de la lymphoscintigraphie puis de la procédure du GS.

Dans son étude de 2002, Cox (98) constate que le taux de radioactivité chute avec l'âge et estime que toute augmentation d'un an d'âge correspond à une chute de détection de 5% ce qui amène, si on fait un rapide calcul à une détection quasi-impossible chez des patientes d'âge extrême !

Cody (99), à partir d'une série portant sur 966 patientes retrouve également une détection significativement meilleure chez les patientes âgées de moins de 60 ans, quelle que soit la technique utilisée (bleu seul, radio-isotope seul ou technique combinée).

Cette notion de détection supérieure chez les femmes jeunes est renforcée par les données dans la partie préliminaire de l'étude ALMANAC (25).

4.1.3 Lymphoscintigraphie préopératoire

Un des facteurs d'échec de la détection du GS est une lymphoscintigraphie préopératoire négative ce que l'on retrouve dans d'autres études (25; 99; 100).

Les causes d'échec de lymphoscintigraphie sont étudiées dans la série de Sener portant sur 1094 patientes (101). Deux facteurs retrouvés se dégagent. L'âge de la patiente, supérieure à 70 ans d'une part ; la chute de la densité mammaire après la ménopause peut être à l'origine de l'échec de la lymphoscintigraphie (101). D'autre part, le niveau d'envahissement ganglionnaire peut être responsable de 40,9 % d'échec s'il y a plus de 10 ganglions envahis contre 5,3% en l'absence de ganglions métastatiques comme le prouve la série de Brenot-Rossi et Houvenaeghel à Marseille (102).

L'équipe de Goyal affirme que les lymphoscintigraphies pourraient être réalisées seulement en phase d'apprentissage des chirurgiens pour accélérer la formation médicale ou chez des patientes présentant un risque d'échec de détection comme les patientes obèses ou les personnes âgées (25; 103).

Certaines équipes (23; 104) pensent que cet examen n'est pas bénéfique à la technique. Par exemple, McMasters(23) trouve un taux d'échec de lymphoscintigraphie de 41 % ce qui montre que la courbe d'apprentissage des médecins nucléaires n'était pas parfaitement acquise. On veut se poser la question de voir si, dans ces publications

américaines, la finalité économique n'entre pas en ligne de compte. Or ces conclusions sont contestées par les praticiens américains dans le droit de réponse de ces mêmes articles (23).

La politique de notre centre est la réalisation de la lymphoscintigraphie préopératoire pour toute procédure sentinelle, conformément aux consensus récents d'experts européens. Nos résultats nous confortent dans cette attitude, la lymphoscintigraphie préopératoire étant le facteur le plus significatif de détection ($p=0,0001$) de notre étude.

Dans une série portant sur 823 patientes (25), celles ayant une lymphoscintigraphie préopératoire positive avaient plus de ganglions retrouvés que dans le groupe dont l'imagerie était négative (2,3 versus 1,8). Cet examen peut être prédictif du nombre de ganglions retrouvés et donc d'avoir moins de faux négatifs.

Par ailleurs, on constate que dans un tiers des cas, la procédure a été réalisée avec succès par la technique du bleu seul ou d'une activité radioactive minime mais suffisante pour réaliser une procédure sentinelle malgré une lymphoscintigraphie négative (cinétique des traceurs).

En conséquence, il faut impérativement prévenir les patientes du risque d'échec de procédure en cas d'examen préopératoire négatif et donc du recours à un curage axillaire cependant dans l'intérêt de la patiente, il faut chirurgicalement réaliser le geste en sachant que la technique au bleu est moins sensible.

4.1.4 Grade

Dans notre première série de patientes, un seul facteur histologique défavorable était retrouvé : le grade de la tumeur. Il était corrélé à un envahissement métastatique ganglionnaire important. Plus le grade était élevé, moins fiable était la détection. Or nous ne l'avons pas constaté dans cette nouvelle série.

Le type histologique de néoplasie n'influence pas non plus la détection du GS qu'il s'agisse de carcinome infiltrant ou de carcinome in situ seul.

4.1.5 Présence de carcinomes intracanaux (CIC)

En revanche, la présence de carcinome intracanaux dans un foyer de tumeur infiltrante semble être un facteur favorisant la détection du ganglion. En effet, une

composante intracanalair e au sein de la tumeur est significativement reliée à un taux de détection positif dans notre étude. Cela ne semble pas être avoir retenu l'attention d'autres articles. Cela demande à être étayé dans une série ultérieure du Centre Alexis Vautrin ou dans une étude multicentrique.

4.1.6 Envahissement ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire est un facteur de risque d'absence de détection du GS au décours de la chirurgie avec dans notre étude une différence significative lorsqu'on retrouvait plus de 4 ganglions métastatiques dans le curage axillaire. Brenot-Rossi retrouve le même nombre de ganglions pour lequel il existe une différence significative (102). L'envahissement des canaux lymphatiques par des clusters cellulaires limiterait la migration des radioisotopes.

4.1.7 Facteurs non significatifs dans notre étude

Le type histologique ne semble pas un facteur de défaut de détection.

La localisation de la tumeur n'est pas un facteur déterminant dans la détection du ganglion sentinelle comme le rapporte l'étude multicentrique de Chao (105) et cela quel que soit le côté du sein ou le quadrant concerné.

L'obésité (selon la formule de Lorentz: poids théorique=[(taille-100)-(taille-150)]/4) est un facteur limitant souvent décrit dans la littérature (25; 98; 100).

Cox montre qu'un BMI supérieur à 29,5 est responsable d'un risque accru de défaut de détection (98). Il s'explique probablement par des difficultés techniques liées à une dissection laborieuse dans un creux axillaire très adipeux.

Il n'était cependant pas retrouvé de façon significative dans notre étude où plus d'un tiers de nos patientes sont en surcharge pondérale.

Cependant, on constate également qu'une chirurgie antérieure n'influence pas le taux de détection. En effet, il est souvent débattu de la possibilité de réaliser une procédure sentinelle après une chirurgie mammaire antérieure. Nous constatons sur un effectif, certes peu important qu'il n'en est rien comme le montrent d'autres études (85-87).

Les recommandations de l'A.S.C.O. ne contre-indiquent pas la procédure sentinelle après tumorectomie . Notre étude va dans ce sens.

4. Les faux négatifs

Il est capital d'avoir le taux le plus bas possible de faux négatif pour valider la technique.

Dans notre étude, le taux de faux négatif est de 13,4 %.

Ce taux reste plus élevé que dans la littérature (tableau n°6). Il est cependant proche des séries actuelles portant sur un grand collectif de patientes.

Dans l'étude américaine NSABP B32 qui regroupe 5611 patientes, le taux de faux négatif est de 9,7%. Veronesi (106) dans une étude italienne randomisée portant sur 516 patientes annonce un taux de faux négatif de 8,8 %. On peut opposer à ce taux plus bas le fait que les patientes, chez qui la lymphoscintigraphie avait échoué étaient exclues de l'étude.

Tableau n°11 : Taux de détection de GS et de faux négatifs dans différentes études portant sur plus de 100 patientes.

	Année	Centres	Nombre de patientes	Taux d'identification	Taux de faux négatif
Martin et col. (77)	2001	Unicentrique Non-randomisée	758	89%	13%
Veronesi et col (106)	2003	Unicentrique randomisée	516	96,9%	8,8%
Krag et col (107)	1998	Unicentrique	443	91%	11%
Tafra et col (91)	2001	Multicentrique	535	87%	13%
Marchal et col (90)	2006	Unicentrique	201	89%	14%
Goyal et col (100)	2006	Multicentrique	842	96,6%	9,6%
Wong et col.(108)	2001	Multicentrique	1436	90%	14,3%

Le taux de faux négatif est en moyenne compris entre 5 et 10%, plus élevé dans les études multicentriques (44) que dans les études unicentriques.

Dans notre première série publiée en 2006, Marchal et col. Montrent des résultats du Centre A.Vautrin portant sur 179 patientes. Ils se sont légèrement améliorés en valeur absolue (taux de faux négatif antérieur de 14%) par rapport à ceux rapportés dans cette thèse (90).

Or il en est de même dans l'étude de Tafrà. Cependant en reprenant les différentes études, il montre que le taux de faux négatif chute entre la publication de deux séries consécutives dans le temps d'une même équipe (74).

Ce taux de faux négatifs n'a pas beaucoup baissé dans notre série par rapport à la première publication probablement en raison de l'inclusion de la courbe d'apprentissage des assistants.

Cependant, ce faible gain en terme de taux de faux négatif est également lié :

- à une meilleure maîtrise des techniques chirurgicales,
- à l'utilisation de la méthode combinée,
- à une standardisation de la technique dans notre service.

Si cette progression reste modeste, elle tend à s'améliorer et elle peut progresser dans nos futures séries.

La deuxième partie de notre étude concerne les facteurs prédictifs de faux négatifs.

4.2.1 Taille tumorale

La taille anatomopathologique est un facteur prédictif de faux négatifs (88). Dans notre étude, on retrouve moins de faux négatifs pour les tumeurs tout type confondu de moins de 15 mm.

Il est établi que plus les tumeurs sont de petite taille, moins il existe un risque d'envahissement ganglionnaire.

La proportion de patientes ayant des faux négatifs sur des GS est plus faible pour les stades T1 (44; 109).

4.2.2 Expérience de l'opérateur

La première partie de l'étude portant sur le taux de détection retrouve une influence du phénomène de courbe d'apprentissage reflétant l'expérience du chirurgien. Il en est de même pour le taux de faux négatifs.

De nombreuses études insistent sur la nécessité de réalisation d'une courbe d'apprentissage (74; 110).

Dans notre étude, l'opérateur influence significativement le taux de faux négatif.

Néanmoins la réalisation des 20 cas requis n'est pas un facteur démontré !

Dans une étude portant sur 4131 patientes et 300 chirurgiens sur l'ensemble du territoire américain, Hutchison montre que le seul facteur significatif pour diminuer le taux de faux négatif reste l'expérience de l'opérateur (111).

D'autres études ont montré que, même chez un chirurgien expérimenté, des faux négatifs pouvaient survenir pendant la courbe d'apprentissage et à distance des vingt à trente cas requis (75).

L'expérience du chirurgien est certes à prendre en compte mais une fois la période de formation écoulée, quelle place faut-il accorder réellement à la responsabilité du chirurgien dans le taux de faux négatifs ? D'autres facteurs connus ou encore inconnus coexistent.

4.2.3 Nombre de ganglions prélevés

Le troisième facteur influençant le taux de faux négatif est le nombre de GS prélevé. Goyal, dans la première phase de l'étude ALMANAC retrouve un taux de faux négatifs de 10,1% lorsqu'un seul ganglion était prélevé et un taux de 1,1 % lorsque plusieurs ganglions sont prélevés (supérieur à trois) (100). Les valeurs de Wong sont proches : avec un taux de faux négatifs de 14,3% lorsqu'un seul GS est obtenue contre 4,3% pour plus d'un ganglion. (108). Woznick dans une série de 167 patientes fixe le taux idéal à 6 GS (112) !

Dans une étude portant sur 662 patientes, Dabbs trouve que 97 % des ganglions positifs l'étaient dans les trois premiers ganglions examinés et conclut que le nombre optimal de GS à prélever est de trois (113).

Notre étude retrouve qu'il nous faut prélever plus de 2 ganglions pour avoir un taux moindre de faux négatifs. Toutefois, nous pourrions toujours nous opposer qu'il s'agit de résultats unicentriques à une période donnée et qu'il ne s'agit là que de critères de validité interne à la structure.

Cette constatation va dans le sens de la recherche non plus d'un seul ganglion sentinelle mais de plusieurs ganglions sentinelles.

Cserni quant à lui propose de prélever un GS et quatre à six autres ganglions non-sentinelles supplémentaires (114). La solution réside-t-elle dans ce type de procédure ?

Cependant il faut rester précautionneux et ne pas tirer de conclusions trop hâtives : il faut faire attention de ne pas tomber dans le travers inverse et d'aller à l'encontre du postulat initial : diminuer la morbidité induite par les curages axillaires inutiles. L'ablation d'un trop grand nombre de ganglions dans une procédure sentinelle n'est pas sans risque pour la qualité de vie ultérieure de la patiente.

La morbidité du GS, certes moins importante que celle du curage axillaire, reste présente.

L'apport de la technique du GS par rapport au curage axillaire en terme de morbidité est majeur comme le montre Schijven : il existe 5 fois moins de risque d'avoir un lymphoedème (sans précision sur le nombre de GS prélevés), 7 fois moins de risque d'avoir une diminution de la force musculaire et 7,7 fois moins de risque de présenter un engourdissement du membre supérieur (115).

Golshan retrouve dans une série de 125 patientes comparant 77 patientes ayant bénéficié d'un GS à 48 patientes ayant eu un curage axillaire, 2,6 % d'augmentation de volume du membre supérieur dans le groupe ayant été opéré avec la technique du GS pour 27 % de modification dans le groupe ayant subi un curage axillaire. (19).

Par ailleurs, Schulze montre dans son étude de 2006 que le bénéfice le plus notable de la technique du GS porte essentiellement sur les troubles sensitifs (hypoesthésie et paresthésie) et sur les douleurs résiduelles (3). Leidenius avait fait mêmes constations en 2005 (116). Les deux auteurs estiment que si les questionnaires sont envoyés à domicile et non quantifiés par des mesures objectives et reproductibles, il existe une probable surévaluation des lymphoedèmes.

Dans une étude prospective unicentrique randomisée, Rietmann rapporte en 2006 une qualité de vie significativement supérieure avec une image corporelle plus positive chez les patientes ayant eu un ganglion sentinelle avec un recul de deux ans. Les patientes présenteraient moins d'insomnie et une meilleure fonction du membre supérieur. L'ensemble des résultats est basé sur des données objectives (utilisation du questionnaire de qualité de vie de l'EORTC, EORTC QLQ-C30) (117).

L'étude anglaise de Mansel et col. (118), ALMANAC (Axillary lymphatic Mapping Against Node Axillary Clearance) compare de manière prospective randomisée 1031 patientes réparties en deux groupes bénéficiant soit d'un curage axillaire systématique soit d'un ganglion sentinelle. Les principaux objectifs de cette étude sont d'évaluer la qualité de vie des patientes, la morbidité au niveau du bras et de l'aisselle avec différents critères tel que la perte de sensibilité, la rigidité de l'épaule, le lymphoedème du membre supérieur et nécessité d'un drainage ainsi que le retentissement économique les deux techniques. Un second objectif porte sur la récurrence axillaire, cette partie est encore en cours.

Les résultats de cette étude confirment les données qui avaient été évoquées dans des études préalables portant sur un nombre moins important de patientes pour la plupart non randomisées(3;116).

En effet, il retrouve à six mois, un taux de 16 % de troubles et de pertes de la sensibilité dans le groupe ganglion sentinelle (sans préciser le nombre de GS prélevés) contre 43% dans le groupe curage. L'augmentation du diamètre brachial est également moins important à trois à six mois de l'intervention que ce soit pour les formes minimales (avec à 3 mois, 12% dans le groupe curage versus 4% dans le groupe GS) ou pour les formes sévères (avec à six mois, 3% versus 0,5%). Ces valeurs restent comparables au reste des données de la littérature.

Concernant les lymphocèles, le risque relatif est de 1,02 à 6 mois pour le groupe ganglion sentinelle contre 1,06 pour le groupe curage axillaire ($p=0,005$) (118).

Les seules données allant à l'encontre du bénéfice du GS par rapport au curage axillaire concerne les troubles de l'abduction : si dans les deux premiers mois suivant l'intervention, il existe un taux plus important de troubles portant sur l'abduction de l'épaule chez les patientes ayant subi un curage axillaire, cette différence disparaît en trois mois (118).

4.2.4 Critères non prédictifs de faux négatifs dans notre étude

Krag en 1998 (107) et Chao en 2000 (105) rapportent une influence de la localisation de la tumeur. Les tumeurs localisées dans le quadrant supéro-externe (QSE) et plus souvent les tumeurs latérales ont un taux de faux négatif supérieur. En revanche, les tumeurs centrales ont des taux plus bas par rapport aux autres localisations. Selon différentes études (105;119), 50% des tumeurs sont localisées dans le QSE. Dans notre série, elle représente plus d'un tiers comme dans d'autres études (26).

Le statut ménopausique, la surcharge pondérale ou la réalisation d'une chirurgie antérieure n'influencent pas le taux de faux négatifs.

4.3 Courbe d'apprentissage

Au vu des résultats de notre étude, nous constatons que l'expérience du chirurgien est l'élément notable puisqu'il apparaît aussi bien dans la qualité de la détection que dans le taux de faux négatif, critère majeur de validation de cette technique.

Paradoxalement aucune étude ne s'accorde sur le nombre de GS associés à un curage axillaire pour effectuer la courbe d'apprentissage

Dans son étude sur 200 procédures sentinelles, Classe et col. estiment que la courbe d'apprentissage peut être acquise avec dix cas (75). Pour Schwartz (39), 100 cas sont nécessaires.

Mais est-il nécessaire de réaliser autant de curages lorsque la courbe d'apprentissage est acquise ? On peut se poser la question par rapport à d'autres interventions chirurgicales où le geste est plus difficile et où il n'est pas demandé de réaliser autant de gestes avant d'être autonome. Krag montre dans l'une des premières études sur le GS qu'après la période d'apprentissage le taux de faux négatif est indépendant de l'expérience du chirurgien (107).

Mais quand faut-il stopper la réalisation de sa courbe ?

Le débat sur la courbe d'apprentissage est-il une conséquence de « l'evidence based medicine » et du principe de précaution ?

La conception des essais cliniques contrôlés en cancérologie comporte une assurance de la qualité en imagerie, en histologie, en radiothérapie, en oncologie médicale, mais il n'en est pas fait mention pour la chirurgie.

Le développement de la technique du GS impose que les mêmes efforts de qualité soient accomplis par les chirurgiens dont le rôle diagnostique et thérapeutique reste prépondérant. Certains pays européens, américains et de l'hémisphère sud travaillent à améliorer la qualité des pratiques chirurgicales et ont édité des recommandations professionnelles ou guidelines dans le but de définir des critères de qualité de la chirurgie mammaire.

Les dernières publications dans le cadre du plan anti-cancer au sujet de l'organisation des soins en cancérologie imposent l'auto évaluation de centres participant à la prise en charge du cancer.

Il est vrai qu'au regard des différents modes de formation pour acquérir la technique du GS, il est compréhensible que les instances internationales insistent sur la courbe d'apprentissage et la rigueur qui en découle dans le cadre d'une pathologie fréquente et dont le premier des facteurs pronostiques est le statut ganglionnaire.

Dans un récent article, Giard rapporte que 88% des chirurgiens de la région Nord-Pas-de-Calais ont réalisé une courbe d'apprentissage dont 37 % avec moins de 20 cas.

Au Canada, près d'un opérateur sur deux réalise sa courbe d'apprentissage avec plus de 30 cas. L'apprentissage de la technique s'est fait dans 61% des cas par la lecture d'article scientifique et seulement dans 41% par encadrement par un chirurgien pratiquant déjà la technique. Aux Etats-Unis, ce taux est de 31% (120).

Cependant est-il encore possible à l'heure actuelle, le processus de généralisation semblant inéluctable, de réaliser jusqu'à cinquante curages comme le recommandent les experts de Saint Paul de Vence ? Est-il pensable d'y associer la morbidité du geste chez des patientes présentant des petites tumeurs pouvant bénéficier d'un GS seul au titre de la formation ?

Liman, dans le rapport de l'ASO (45), notifie également que cet apprentissage peut se faire sans curage si la procédure est encadrée par un chirurgien expérimenté ayant validé sa courbe d'apprentissage. Ceci a tout son intérêt à l'heure actuelle dans la mesure où le curage axillaire pour la courbe d'apprentissage peut être remis en question compte tenu de la perte de bénéfice pour la patiente (45).

Cette formation par partenariat chirurgical est évoquée par Tara dès 2001, d'autant que le nombre de patientes aspirant à subir un GS augmente régulièrement (74).

CONCLUSION

La technique du GS semble devenir un standard pour les petites tumeurs du sein par rapport au curage axillaire pour déterminer le statut ganglionnaire.

Les résultats entre les deux études portant sur notre série de GS sont stables mais par rapport aux recommandations, malgré un taux d'identification en très net progrès, notre taux de faux négatifs reste élevé.

Nos facteurs prédictifs de détection d'un ou des GS sont essentiellement une lymphoscintigraphie préopératoire positive, l'âge plutôt jeune de la patiente, l'absence d'envahissement ganglionnaire et l'expérience du chirurgien.

Dans notre étude, la présence de C.I.C. favorise la détection du GS, ce sera à confirmer.

Nous chercherons à confirmer cette donnée dans la suite de notre suivi.

Les facteurs prédictifs de faux négatifs sont l'inexpérience du chirurgien, le faible nombre de ganglions prélevés et la taille tumorale.

Le taux de faux négatif reste élevé dans notre série malgré une légère diminution dans le temps. Les équipes qui font du GS doivent admettre qu'il persiste un taux de faux négatif incompressible, lié à la technique ou aux caractéristiques de la tumeur (68; 94). Le taux de faux négatif ne s'annule jamais (75).

Une prise en charge rigoureuse comme la recherche d'une diminution du taux de faux négatif dans la technique du GS mais également dans tout autre acte chirurgical ou médical est maintenant devenu incontournable dans une société où le hasard n'a plus sa place.

Chaque année naissent des normes dans tous les domaines, la sur-spécialisation de la médecine était une évolution inéluctable et la courbe d'apprentissage exigée dans le GS est le reflet de ce nouvel ordre établi.

Il reste à l'ensemble des intervenants de la technique de chercher en permanence à se perfectionner en collaborant de façon pluridisciplinaire pour que la procédure sentinelle reste un avancé notable pour l'ensemble des femmes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué à un stade précoce.

BIBLIOGRAPHIE

1. Remontet L, Estève J. Cancer incidence and mortality in france over the 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003; 51:3-30.
2. Guiliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Chir* 1994;220:391-401.
3. Schulze T, Mucke J, Markwardt J, Schlag PM, Bembenek A. Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection. *J.Surg.Oncol.* 2006; 93:109-19.
4. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
5. Cady B, stone MD, schuler JG, thakur, lavin. the new ear in breast cancer: invasion, size and nodal involvement dramatically decreasing as a result mammographic screening. *Arch.Surg.* 1996;131:3301-8.
6. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BB. The definition of a sentinel node. *Ann.Surg.Oncol.* 2001; 8:538-41.
7. Gould AE, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "seninel bode" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-8.
8. Cabanas. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66.
9. Morton DL. Technical details of intra-operative lymphatic. Mapping for early satge melanoma. *Arch.Surg.* 1992;127:392-9.

10. 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;2:335-9.
11. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton D. lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann.Surg.* 1994; 220:391-401.
12. Espié M. Le sein- du normal au pathologique: état de l'art. *Edition ESKA* 2000; 41-60.
13. Bardet A, Cuilleret J. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle :. le cou , le thorax. *Edition SIMEP* 1996;2° édition.
14. Olivier JB, Verhaeghe JL, Butarelli M, Marchal F, Houvenaeghel G. [Functional anatomy of the lymphatic drainage of the breast: contribution of sentinel lymph node biopsy.]. *Ann.Chir* 2006.
15. Kapteijn BA, Nieweg OE, Petersen JL, Rutgers EJ, Hart AA, van Dongen JA et al. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur.J.Surg.Oncol.* 1998;24:427-30.
16. Gartner LP, Hiatt JL. Atlas en couleur d'histologie; 2° édition française. *Edition Pradel* 1994;170-1.
17. Ludwig J. Über Kurschlusswege der Lymphbahnen und ihre Beziehungen zur lymphogen Krebsmetastasierung. *Pathol Microbiol* 1962;25:329-34.
18. Zurrida S, Morabito A, Galimberti V. Importance of the level of axillary involvement in relation to traditional variables in the prognostic of breast cancer. *Int.J.Oncol.* 1999; 15:475-80.

19. Golshan M, Martin WJ, Dowlatshahi K. Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standard axillary lymph node dissection. *Am.Surg.* 2003;69:209-11.
20. Ververs JM, Roumen RM, Vingerhoets AJ. Risks, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary dissection. *Eur.J.Cancer* 2001;37:991-9.
21. Tanis, P. J., Nieweg, O. E., Olmos, R. A., and Kroon, B. B. anatomy and physiology of lymphatic drainage of the breast from the perspective of sentinel node biopsy. *J.Am.Coll.Surg.* 192, 399-409. 2001.
22. Namer M, Gligorav J, Luporsi E, Serin D. Breast cancers: recommendations for clinical practice from Saint Paul de Vence. *Oncologie* 2005;7:342-79.
23. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk NR et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann.Surg.* 2000;231:724-31.
24. McCarter MD, Yeung H, Yeh S, Fey J, Borgen PI, Cody HS, III. Localization of the sentinel node in breast cancer: identical results with same-day and day-before isotope injection. *Ann.Surg.Oncol.* 2001; 8:682-6.
25. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L et al. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur.J.Cancer* 2005; 41:238-43.

26. Classe JM, Fiche M, Rousseau C, Sagan C, Dravet F, Pioud R et al. Prospective comparison of 3 gamma-probes for sentinel lymph node detection in 200 breast cancer patients. *J.Nucl.Med.* 2005;46:395-9.
27. 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;229:860-5.
28. Bauer TW, Spitz FR, Callans LS, Alavi A, Mick R, Weinstein SP et al. Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 2002; 9:169-76.
29. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Takamura Y, Noguchi S. Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Surgery* 2002;131:277-86.
30. Law M, Chow LW, Kwong A, Lam CK. Sentinel lymph node technique for breast cancer: radiation safety issues. *Semin.Oncol.* 2004;31:298-303.
31. ANAES, rapport d'activité: la technique du ganglion sentinelle. Octobre 2002.
32. Schwartz GF, Guiliano AE, Veronesi U. Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J.* 2002;8:124-38.
33. Beenen E, de Roy van Zuidewijn. Patients blue on patent blue: an adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg.Oncol.* 2005;14:151-4.
34. Salmon RJ, Marcollet A, Doridot V, Clough KB. [Sentinel node identification in breast cancer: logistic aspects]. *Bull.Cancer* 2003;90:1049-54.

35. Govaert GA, Oostenbroek RJ, Plaisier PW. Prolonged skin staining after intradermal use of patent blue in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2005;31:373-5.
36. Momeni R, Ariyan S. Pulse oximetry declines due to intradermal isosulfan blue dye: a controlled prospective study. *Ann.Surg.Oncol.* 2004;11:434-7.
37. Stefanutto TB, Shapiro WA, Wright PMC. Anaphylactic reaction to isosulphan blue. *Br J Anaesth* 2002;89:527-8.
38. Salmon RJ, Fried D. [Demonstration of the sentinel lymph node in axillary dissection for breast cancer]. *Presse Med.* 1998;27:509-12.
39. Schwartz GF, Veronesi U, Guiliano AE. Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast,2002. *Cancer* 2002;94:2542-51.
40. Giuliano AE. Current status of sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 2001;8:52S-5S.
41. Sanidas EE, Daskalakis M, Sbyrakis N, Tsiftsis DD. Modifications of the learning curve guidelines for breast cancer sentinel node biopsy. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2005;31:357-63.
42. Kane JM, III, Edge SB, Winston JS, Watroba N, Hurd TC. Intraoperative pathologic evaluation of a breast cancer sentinel lymph node biopsy as a determinant for synchronous axillary lymph node dissection. *Ann.Surg.Oncol.* 2001;8:361-7.

43. Tanis PJ, Boom RP, Koops HS, Faneyte IF, Peterse JL, Nieweg OE et al. Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 2001;8:222-6.
44. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Bussolati G et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur.J.Cancer* 2003;39:1654-67.
45. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, III, Bodurka DC, Burstein HJ et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2005;23:7703-20.
46. Van Diest PJ, Torrença H, Borgstein PJ, Pijpers R, Bleichrodt RP, Rahusen FD et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 1999;35:14-8.
47. Zurrida S, Mazzarol G, Galimberti V, Renne G, Bassi F, Iafrate F et al. The problem of the accuracy of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in breast cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 2001;8:817-20.
48. Chao C, Wong SL, Ackermann D, Simpson D, Carter MB, Brown CM et al. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am.J.Surg.* 2001;182:609-15.
49. Barranger E, Antoine M, Grahek D, Callard P, Uzan S. Intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in breast cancer. *J.Surg.Oncol.* 2004;86:128-33.

50. Menes TS, Tartter PI, Mizrachi H, Smith SR, Estabrook A. Touch preparation or frozen section for intraoperative detection of sentinel lymph node metastases from breast cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 2003;10:1166-70.
51. De Mascarel I, MacGrogan G. Strategies for the management of axillary lymph node in breast cancer: the point of view of the institut bergonie. *Ann.Pathol.* 2003;23:518-33.
52. Wells, C. A., heryet A, and brochier J. the immunocytochemical detection of axillary micrometastases in breast cancer. *Br.J.Cancer* 50, 193-197. 1984.
53. Turner RR, Ollila DW, Stern S, Giuliano AE. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am.J.Surg.Pathol.* 1999;23:263-7.
54. Diaz LK, Hunt K, Ames F, Meric F, Kuerer H, Babiera G et al. Histologic localization of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Am.J.Surg.Pathol.* 2003;27:385-9.
55. Mathieu MC. [Histopathological analysis of sentinel lymph node in breast cancer. The experience of Institut Gustave-Roussy]. *Ann.Pathol.* 2003;23:508-17.
56. Branagan G, Hughes D, Jeffrey M, Crane-Robinson C, Perry PM. Detection of micrometastases in lymph nodes from patients with breast cancer. *Br.J.Surg.* 2002;89:86-9.
57. Singletary SE, Connolly JL. Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J.Clin.* 2006;56:37-47.

58. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J.Clin.Oncol.* 2002;20:3628-36.
59. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.
60. Krag D, Harlow S, Julian T. Breast cancer and the NSABP-B32 sentinel node trial. *Breast Cancer* 2004;11:221-4.
61. Posther KE, McCall LM, Blumencranz PW, Burak WE, Jr., Beitsch PD, Hansen NM et al. Sentinel node skills verification and surgeon performance: data from a multicenter clinical trial for early-stage breast cancer. *Ann.Surg.* 2005;242:593-9.
62. McCready DR, Yong WS, Ng AK, Miller N, Done S, Youngson B. Influence of the new AJCC breast cancer staging system on sentinel lymph node positivity and false-negative rates. *J.Natl.Cancer Inst.* 2004;96:873-5.
63. Kuijt GP, Voogd AC, van poll-franse LV, scheijlans LJEE, van Beek MWPM, Roumen RM. The prognostic signifiacne of significance of axillary lymph node micrometastases in breast cancer patients. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2005;31:500-5.
64. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Penault-Llorca F et al. Micrometastases in Sentinel Lymph Node in a Multicentric Study: Predictive factors of non-sentinel lymph node involvement-groupe des chirurgiens de la fédération des centres de lutte contre le cancer. *J.Clin.Oncol.* 2006;24:1-9.

65. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19 to 22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Hum.Pathol.* 2002;33:579-89.
66. Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am.J.Surg.* 2004;188:49-61.
67. Diaz NM, Vrcel V, Centeno BA, Muro-Cacho C. Modes of benign mechanical transport of breast epithelial cells to axillary lymph nodes. *Adv.Anat.Pathol.* 2005;12:7-9.
68. Bleiweiss IJ. Sentinel lymph nodes in breast cancer after 10 years: rethinking basic principles. *Lancet Oncol.* 2006;7:686-92.
69. Bleiweiss IJ, Nagi C.S, Jaffer S. Axillary sentinel lymph nodes can be falsely positive due to iatrogenic displacement and transport of benign epithelial cells in patients with breast carcinoma. *J.Clin.Oncol.* 2006;24:2013-8.
70. Moore KH, Thaler HT, Tan LK. Immunohistochemically detected tumor cells in the sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:929-34.
71. Diaz NM, Cox CE, Ebert M, Clark JD, Vrcel V, Stowell N et al. Benign mechanical transport of breast epithelial cells to sentinel lymph nodes. *Am.J.Surg.Pathol.* 2004;28:1641-5.
72. Lucci A, Jr., Kelemen PR, Miller C, III, Chardkoff L, Wilson L. National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *J.Am.Coll.Surg.* 2001;192:453-8.

73. Nos C, Bourgeois D, Freneaux P, Zafrani B, Salmon RJ, Clough KB. [Identification of sentinel lymph node in breast cancer: experience from the Institut Curie]. *Bull.Cancer* 1999;86:580-4.
74. Tafral L. The learning curve and sentinel node biopsy. *Am.J.Surg.* 2001;182:347-50.
75. Classe JM, Curtet C, Campion L, Rousseau C, Fiche M, Sagan C et al. Learning curve for the detection of axillary sentinel lymph node in breast cancer. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2003;29:426-33.
76. Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE. The learning curve in sentinel node biopsy: the ALMANAC experience. *Ann.Surg.Oncol.* 2004;11:211S-5S.
77. Martin RC, Derossis AM, Fey J, Yeung H, Yeh SD, Akhurst T et al. Intradermal isotope injection is superior to intramammary in sentinel node biopsy for breast cancer. *Surgery* 2001;130:432-8.
78. De Kanter AY, Menke-Pluymers M, Henzen-Logmans SC, van Geel AN, van Eijck CH, Wiggers T et al. Reasons for failures to identify positive sentinel nodes in breast cancer patients with significant nodal involvement. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2006;32:498-501.
79. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, Falco MC, asselain B et al. Incidence and pronostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven, axillary metastatic nodes. *J.Clin.Oncol.* 2002;20:1304-10.

80. Fernandez A, Cortes M, Benito E, Azpeitia D, Prieto L, Moreno A et al. Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. *Nucl.Med.Commun.* 2001;22:361-6.
81. Julian TB, Dusi D, Wolmark N. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am.J.Surg.* 2002;184:315-7.
82. Brady EW. Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast J.* 2002;8:97-100.
83. Schwartz GF, Meltzer AJ. Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast. *Breast J.* 2003;9:374-9.
84. Lang JE, Esserman LJ, Ewing CA, Rugo HS, Lane KT, Leong SP et al. Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation. *J.Am.Coll.Surg.* 2004;199:856-62.
85. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ et al. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann.Surg.Oncol.* 2002;9:272-7.
86. Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann.Surg.Oncol.* 2000;7:21-7.
87. Port ER, Fey J, Gemignani ML, Heerdt AS, Montgomery LL, Petrek JA et al. Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new option for patients with primary or locally recurrent breast carcinoma. *J.Am.Coll.Surg.* 2002;195:167-72.

88. Gentilini O, Trifiro G, Soteldo J, Luini A, Intra M, Galimberti V et al. Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2006;32:507-10.
89. Wilkie C, White L, Dupont E, Cantor A, Cox CE. An update of sentinel lymph node mapping in patients with ductal carcinoma in situ. *Am.J.Surg.* 2005;190:563-6.
90. Marchal F, Rauch P, Morel O, Mayer JC, Olivier P, Leroux A et al. Results of preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer are predictive of identification of axillary sentinel lymph nodes. *World J.Surg.* 2006;30:55-62.
91. Tafral L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann.Surg.* 2001;233:51-9.
92. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J.Am.Coll.Surg.* 2001;193:593-600.
93. Bobin JY, Spirito C, Isaac S, Zinzindohoue C, Joualee A, Khaled M et al. [Lymph node mapping and axillary sentinel lymph node biopsy in 243 invasive breast cancers with no palpable nodes. The south Lyon hospital center experience]. *Ann.Chir* 2000;125:861-70.
94. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thorn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br.J.Surg.* 2001;88:1644-8.

95. Leppanen E, Leidenius M, Krogerus L, von SK. The effect of patient and tumour characteristics on visualization of sentinel nodes after a single intratumoural injection of Tc 99m labelled human albumin colloid in breast cancer. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2002;28:821-6.
96. Valdes Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by single intratumoral injection for sentinel node identification. *J.Nucl.Med.* 2000;41:1500-6.
97. Birdwell RL, Smith KL, Betts BJ, Ikeda DM, Strauss HW, Jeffrey SS. Breast cancer: variables affecting sentinel lymph node visualization at preoperative lymphoscintigraphy. *Radiology* 2001;220:47-53.
98. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J.* 2002;8:88-91.
99. Cody HS, III, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann.Surg.Oncol.* 2001;8:13-9.
100. 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.
101. Sener SF, Winchester DJ, Brinkmann E, Winchester DP, Alwawi E, Nickolov A et al. Failure of sentinel lymph node mapping in patients with breast cancer. *J.Am.Coll.Surg.* 2004;198:732-6.

102. Brenot-Rossi I, Houvenaeghel G, Jacquemier J, Bardou VJ, Martino M, Hassan-Sebbag N et al. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? *J.Nucl.Med.* 2003;44:1232-7.
103. Goyal A, Mansel RE. Does imaging in sentinel node scintigraphic localization add value to the procedure in patients with breast cancer? *Nucl.Med.Comm.* 2005;26:845-7.
104. Burak WE, Jr., Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G et al. Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am.J.Surg.* 1999;177:445-9.
105. Chao C, Wong SL, Woo C, Edwards MJ, Tuttle T, Noyes RD et al. Reliable lymphatic drainage to axillary sentinel lymph nodes regardless of tumor location within the breast. *Am.J.Surg.* 2001;182:307-11.
106. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N.Engl.J.Med.* 2003;349:546-53.
107. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat FL, Klimberg VS, Shriver CD et al. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N.Engl.J.Med.* 1998;339:941-6.
108. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J.Am.Coll.Surg.* 2001;192:684-9.

109. Nathanson SD, Slater R, Debruyne D, Kapke A, Linden M. Her-2/neu expression in primary breast cancer with sentinel lymph node metastasis. *Ann.Surg.Oncol.* 2006;13:205-13.
110. Tafta L, McMasters KM, Whitworth P, Edwards MJ. Credentialing issues with sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am.J.Surg.* 2000;180:268-73.
111. Hutchinson JR, Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RC, Carlson DJ, Laidley AL et al. Surgeon and community factors affecting breast cancer sentinel lymph node biopsy. *Am.J.Surg.* 2005;190:903-6.
112. Woznick A, Franco M, Bendick P, Benitez PR. Sentinel lymph node dissection for breast cancer: how many nodes are enough and which technique is optimal? *Am.J.Surg.* 2006;191:330-3.
113. Dabbs DJ, Johnson R. The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination. *Breast J.* 2004;10:186-9.
114. Cserni G, Boross G, Baltas B. Value of axillary sentinel nodal status in breast cancer. *World J.Surg.* 2003;24:344.
115. Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA, Roumen RM, van Bussel ME et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2003;29:341-50.
116. Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, von SK. The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *J.Surg.Oncol.* 2005;92:23-31.

117. Rietman JS, Geertzen JH, Hoekstra HJ, Baas P, Dolsma WV, de VJ et al. Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer. *Eur.J.Surg.Oncol.* 2006;32:148-52.
118. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J.Natl.Cancer Inst.* 2006;98:599-609.
119. Nathanson SD, Wachna D.L, Gilman D, Karvelis K, Havstad S, Ferrara J. Pathways of lymphatic drainage from the breast. *Ann.Surg.Oncol.* 2001;8:837-43.
120. Giard S, Chauvet MP, Jafari M. [Implementation of sentinel node biopsy for breast cancer in the North of France]. *Bull.Cancer* 2006;93:737-40.

ANNEXE 1

Classification TNM, statut ganglionnaire d'après le site www.oncolor.org

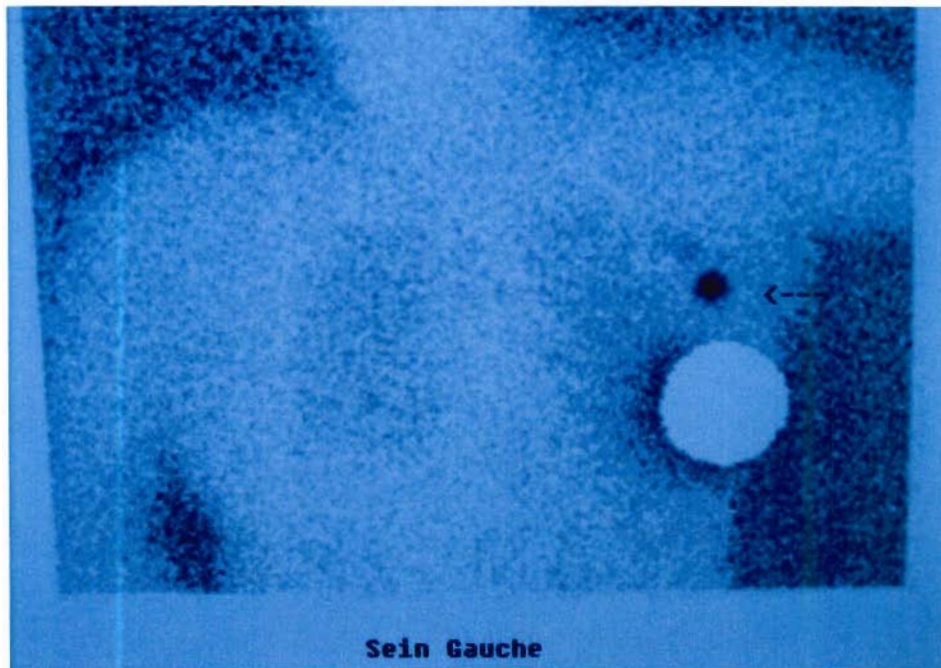
Adénopathies régionales (étude anatomopathologique pN)

Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle (voir aussi le chapitre "Chirurgie" et "anatomie pathologique") et le problème des micrométastases.

- pNx Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)
- pN0 Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées
 - pN0(i-) Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude négative en immunohistochimie
 - pN0(i+) Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude positive en immunohistochimie, envahissement $\leq 0,2$ mm
 - pN0(mol-) Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR)
 - pN0(mol+) Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)
- pN1Mi Présence de micrométastases ($> 0,2$ mm, aucune > 2 mm)
- pN1 Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
 - pN1a Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires
 - pN1b Métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique repérée par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectée cliniquement
 - pN1c Métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions et métastase mammaire interne avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
- pN2 Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires
 - pN2a Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm)
 - pN2b Métastase ganglionnaire mammaire interne clinique en l'absence d'envahissement axillaire
- pN3 Métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous-claviculaire (niveau III), ou envahissement mammaire interne homolatéral et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique ou ganglion sus-claviculaire envahi
 - pN3a Envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement > 2 mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire
 - pN3b Ganglion mammaire interne homolatéral suspect avec envahissement d'au moins 1 ganglion axillaire ou d'au moins 3 ganglions axillaires avec envahissement mammaire interne détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
 - pN3c Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale

ANNEXE 2

Lymphoscintigraphie préopératoire- cliché de face, sein gauche.



Un GS visualisé à la lymphoscintigraphie. En per-opératoire, trois ganglions seront mis en évidence dans les étages I et II de Berg. Image du Centre Paul Papin, Angers.

ANNEXE 3

Repérage du GS à l'aide de la sonde isotopique.



Photographie personnelle- réalisation au Centre Paul Papin, Angers.

VU

NANCY, le **28 septembre 2006**

Le Président de Thèse

Professeur François GUILLEMN

NANCY, le **3 octobre 2006**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **9 octobre 2006**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Le ganglion sentinelle dans le cancer du sein est une technique innovante. Si cette technique s'est répandue rapidement, elle n'en est pas moins toujours en cours de standardisation.

Nous avons, au travers de notre expérience portant sur 479 patientes suivies au centre Alexis Vautrin, évalué notre pratique en étudiant notre taux de détection de ganglions sentinelles, notre taux de faux négatifs et notre courbe d'apprentissage. Ces données ont été comparées à une première étude réalisée au sein de notre centre anti-cancéreux.

Nous avons recherché les différents facteurs influençant ces paramètres et pouvant améliorer notre technique.

TITRE EN ANGLAIS : Sentinel Lymph Node and Breast Cancer : the Alexis Vautrin centre's experience.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE- ANNÉE 2006

MOTS CLEFS : ganglion sentinelle, courbe d'apprentissage, faux négatifs, évaluation.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDEOEUVRE LES NANCY Cedex
