

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN CHIRURGIE DU CANCER DU SEIN

La technique du ganglion sentinelle

T. DEFECHEREUX (1), S. MAWEJA (2), M. MEURISSE (3)

RÉSUMÉ : La technique du ganglion sentinelle est en train de remplacer le curage axillaire classique dans la prise en charge chirurgicale du cancer du sein. Epargner aux patientes, devant être opérées d'un cancer du sein de petite taille la potentielle morbidité du curage axillaire est une avancée importante dans la qualité des soins. La méthode, expliquée dans cette revue, est solide, sûre et largement utilisée à ce jour. Elle n'est cependant pas toujours bien comprise et est en constante évolution dans les aspects technique et l'interprétation de ses résultats.

MOTS-CLÉS : *Cancer du sein - Chirurgie - Ganglion sentinelle*

RECENT ADVANCES IN BREAST CANCER SURGERY :

THE SENTINEL-NODE BIOPSY TECHNIQUE

SUMMARY : Sentinel lymph node biopsy is progressively replaces axillary conventional dissection for the treatment of breast cancer. In patients with small breast tumours avoiding axillary clearance and its potential morbidity is an important advance in the quality of care. The technique, detailed in this paper, is robust, safe and widely used today. Nevertheless it is not always well understood, and is in constant evolution regarding both the technique and the interpretation of its results.

KEYWORDS : *Sentinel lymph node - Breast cancer - Surgery*

INTRODUCTION

Dans le domaine de la chirurgie, toute évolution des techniques qui se fait vers une désescalade de l'ampleur de geste et vers une réduction de l'agressivité chirurgicale s'est souvent avérée bénéfique, tant pour le patient que pour l'opérateur. Le sein en est un bel exemple parmi d'autres. Ainsi, depuis longtemps, le recours systématique à une mastectomie a été abandonné au profit et bénéfice d'un geste conservateur qui procure aux patientes des taux équivalents de rémission et des espérances de vie similaires à la traditionnelle opération de Patey, tout en évitant la douloureuse épreuve physique et psychologique d'une telle mutilation.

En une dizaine d'années, le conventionnel curage ganglionnaire axillaire est en train de suivre le même sort, avec l'apparition de la technique du «ganglion sentinelle» (GS) (1). Pourquoi le dogme du curage ganglionnaire a-t-il ainsi été remis en question de la sorte ? La question porte essentiellement sur la valeur thérapeutique ou pronostique du curage. Quelle doit être son étendue, différente pour chaque tumeur, en sachant que cette étendue est génératrice de morbidité potentielle. Quel doit être le moment du curage, doit-il être réalisé d'emblée (rôle pronostique, thérapeutique), ou lors de l'apparition des ganglions pathologiques (rôle essentiellement thérapeutique) ?

En fait, seul le prélèvement chirurgical des ganglions et leur analyse histologique permettent d'avoir une certitude sur leur état. La clinique (notamment pour le sein) et les autres moyens

d'imagerie traditionnelle, même le PET scan, ne permettent pas de diagnostic fiable.

HISTORIQUE DU CONCEPT DU GANGLION SENTINELLE

Toutes ces questions ont conduit, début des années septante, à étudier par lymphographie les tumeurs péniennes et leur modalités d'envahissement ganglionnaire. Cabanas (2) a ainsi pu démontrer l'existence d'un GS en une situation bien définie anatomiquement, susceptible d'être le premier et parfois le seul envahi. L'état histologique de ce dernier permettait de sélectionner les patients devant bénéficier d'un curage.

Le concept fut repris par Morton et coll. (3) dans le cadre du traitement des mélanomes stade I pour lesquels se pose la question du bénéfice thérapeutique d'un curage, en balance avec la morbidité potentielle de celui-ci. La technique de repérage utilisait un colorant vital (bleu) et les résultats publiés rapportaient un taux de faux négatifs inférieur à 1% sur 500 cas. L'application de ces techniques au cancer du sein fut ensuite très rapide. Peu de temps après, Krag et coll. (4) et Giuliano et coll. (5) rapportèrent des résultats prometteurs en localisant le ganglion repéré par l'injection d'un colloïde marqué, grâce à une sonde de détection per-opératoire.

Les progrès du dépistage conduisent à prendre en charge des tumeurs de plus en plus petites, pour lesquelles le taux d'atteinte ganglionnaire est faible. Imposer à ces patientes un curage réglé, non dénué de séquelles (mobilité réduite, lymphocèle, paresthésie, dysesthésie, lymphoedème), pour en arriver de plus en plus souvent à la conclusion que les ganglions étaient tous sains, devenait de moins en moins satisfaisant.

(1) Chef de Clinique, (2) Chef de Clinique adjoint, (3) Chef de Service, Service de Chirurgie Générale et Endocrinie, CHU Sart Tilman, Liège.

APPLICATION AU CANCER DU SEIN

Le concept du GS appliqué à la chirurgie du sein repose sur l'individualisation du premier relais lymphatique drainant la tumeur mammaire primitive et susceptible d'être le siège d'un envahissement métastatique. Il permet d'accéder à la connaissance du statut ganglionnaire, facteur pronostique déterminant, sur la base d'un prélèvement électif à faible morbidité chirurgicale (6). Ce prélèvement est susceptible, de surcroît, de faire l'objet d'analyses histologiques et immuno-histologiques approfondies, tellement approfondies, qu'elles peuvent, peut-être, malgré la quantité réduite de tissu à analyser, générer plus d'informations pronostiques que n'en donnait le curage complet.

Cet objectif ne peut être validé qu'à la double condition d'une haute prédictivité du GS sur le statut lymphatique axillaire (faible taux de faux négatifs, c'est-à-dire faible taux de GS négatif alors que d'autres ganglions du creux sont positifs) et que la technique soit faisable et reproductible à grande échelle. Incontestablement, une courbe d'apprentissage est indispensable afin d'obtenir : a) la maîtrise de la technique d'injection du colloïde marqué à affinité lymphatique ou du bleu ; b) un taux de détection satisfaisant ; c) un taux de faux négatifs le plus faible possible, en tous cas sous les 6 %. Pour ce faire, il est entendu qu'un contrôle par curage conventionnel systématique est requis, après détection du GS pour les 30 à 50 premiers cas d'une équipe.

En l'espace de quelques années, la technique a passé le cap de sa crédibilité, en démontrant, sur l'ensemble des séries publiées, un taux de détection excellent, toujours supérieur à 90 % et souvent vers 95-98 %, avec un taux de faux négatifs acceptable, variant selon les études entre 4 et 22%, avec une moyenne de 8 % (1).

Cette technique s'adresse aux patientes susceptibles d'être N- (voir contre-indications en fin d'article). Elle doit donc être réservée aux «petites» tumeurs, se situant entre 15 et 20 mm, parfois en tenant compte d'autres facteurs prédictifs du risque d'atteinte ganglionnaire.

L'immuno-histochimie sur le GS a augmenté de 10 % le taux de GS positifs pour des micro-métastases (0,2-2mm), obligeant ainsi une révision de la codification (N1mi), mais aussi pour des lésions plus petites encore, des nano-métastases (ITC, NO I+). Comment ces découvertes plus récentes doivent-elles être interprétées? Faut-il en tenir compte dans notre attitude chirurgicale alors qu'auparavant, rien de tout cela n'était même recherché sur les curages classiques? Faut-il tenir compte de ces modèles

mathématiques prédictifs d'envahissement du creux après GS positif pour décider de compléter le curage (7)? Autant de questions non résolues à propos d'une technique qui fait sa maladie de jeunesse, qui est en constante évolution et qui, malgré l'absence d'études contrôlées au long recul, est appliquée largement. Elle semble, en effet, suffisamment robuste pour supporter des variations de techniques et semble, en tous cas, procurer un contrôle thérapeutique local, point déjà en soi débattu, équivalent au curage classique (8). Point par point sont discutées ci-dessous les questions d'actualité non résolues en rapport avec la technique.

TAILLE DES TUMEURS ET APPLICABILITÉ DE LA TECHNIQUE

Dans les petites tumeurs (< 3 cm), le GS est le siège d'une métastase dans moins de 50 % des cas. La technique du GS permet d'éviter dans 70 % des cas de tumeurs T1-T1c, un curage axillaire classique. L'ASCO («American Society of Clinical Oncology») recommande, comme standard de soins, la réalisation de la technique du GS pour les petites tumeurs sans évidence clinique d'atteinte axillaire (9).

Peu d'études ont évalué la technique dans les tumeurs de taille plus importantes (T3). Le taux d'identification est évalué à 70-90 %, sans que le risque de faux négatifs ne soit augmenté de manière significative. Eu égard au taux élevé de métastases dans le GS, seulement 20 % des T3 pourraient ne pas bénéficier du curage axillaire classique; ainsi cette faible incidence d'épargne du curage axillaire a conduit certaines équipes à réfuter la technique du GS pour les tumeurs de grande taille.

En cas de chimiothérapie néo-adjuvante pour tumeur volumineuse, la technique du GS revêt un certain intérêt afin de sélectionner des groupes particuliers de patients (à bon ou moins bon pronostic).

Enfin, des études en immuno-histochimie ont bien démontré que dans 5-15 % des cas de carcinome «in situ» ou DCIS de haut grade (comédonécrose) ou très étendu dans le sein, une lésion micro-invasive était identifiée. Ainsi, la technique du GS est recommandée pour des mastectomies ou tumorectomie en cas de DCIS étendu ou de grade III.

AGENT TRACEUR ET INJECTION

Le bleu, utilisé initialement, semble être abandonné par beaucoup d'équipes. Son utilisation conjointe avec un radio colloïde semblait,

au début de la technique, réduire le taux de faux négatifs. Actuellement, les risques de réactions allergiques et cutanées ont réduit la fréquence de son utilisation au profit des radio-isotopes non filtrés lymphophiles, comme le Tc 99 sulfure colloïde ou Tc 99 albumine colloïdale. La lymphoscintigraphie réalisée dans le décours de l'injection semble bien être moins sensible que la sonde de détection (Gamma probe) utilisée en per-opératoire. L'injection du bleu est généralement réalisée en salle d'opération, 5 à 15 minutes avant d'inciser au niveau du creux axillaire. Par contre, le radio-colloïde a un temps de migration plus long et la plupart des équipes réalisent une injection en matinée pour opérer entre 2 et 4 heures après.

Le site d'injection a donné lieu à de très nombreux travaux. Si la technique d'injection péri-tumorale a du sens, l'injection sous-cutanée est plus utilisée actuellement. En effet, elle est plus simple et répond à une origine embryologique commune entre la peau et le tissu mammaire, les deux tissus se drainant dans le même système lymphatique. Le désavantage de la technique est de ne pas identifier les ganglions de la chaîne mammaire interne drainant le parenchyme mammaire plus profond vers le plan musculaire (voir ci-dessous). Il existe aussi une technique d'injection péri-aréolaire. La technique sous-cutanée est facilement applicable aux tumeurs infra-cliniques repérées par un marquage cutané ou par un harpon de repérage. Des méthodes de massages du site après injection sont peu recommandées en raison du risque de micrométastases d'origine traumatique.

LES MICROMÉTASTASES

Traditionnellement, le statut ganglionnaire du curage axillaire était déterminé par simple examen à l'Hématoxyline Eosine (HE), et un seul par ganglion. L'utilisation en routine de l'immuno-histochimie ainsi qu'actuellement la PCR (Reverse-Transcriptase Polymérase Chaîne Réaction), qui permet même de détecter des fragments de mRNA dans des cellules du GS, ont permis d'«upgrader» certains (10-15%) GS, négatifs après un seul examen standard avec l'HE. Ces découvertes ont imposé une modification de la nomenclature TNM afin d'y inclure les micrométastases N1mi (0,2-2mm); par contre, les nanométastases ou îlots de cellules isolées (ITC) sont, quant à eux, toujours considérés comme N0.

Qu'en sera-t-il bientôt de la signification des mRNA micrométastases ? Toutes ces cellules ont-elles une signification clinique en termes de

récidives, doivent-elles modifier notre stratégie chirurgicale ou thérapeutique (par exemple, décision de chimiothérapie pour une micrométastase unique !) ? Doit-on prendre le risque d'un examen extemporané du GS afin de réduire le risque d'une deuxième intervention de curage axillaire complet ? Autant de questions pour lesquelles aucune réponse formelle n'existe à ce jour.

L'ASCO recommande toujours de compléter le curage axillaire si un diagnostic de N1mi est posé en per- ou post-opératoire. Cependant, il est aisé de comprendre que l'examen histologique du GS est biaisé par une vaste hétérogénéité d'examen et par des définitions imprécises (9).

Comment réaliser l'examen per-opératoire ? Sur une coupe après congélation (Frozen section) ? Sur une cytologie de brossage (ganglion coupé, brossage de la surface sur une lame, imprint cytology) ? De même, pour l'examen standard, combien de coupes doivent être réalisées ? A quelles distances (en microns !) doivent-elles être faites ? On pourrait logiquement se dire que plus on fait de coupes, plus on va trouver de micrométastases ou d'îlots de cellules néoplasiques (ITC). Aussi, pourquoi avoir fixé la limite à 0,2 mm pour la définition de micrométastases ? Comment mesurer la taille des îlots de cellules isolées, séparément ou en les additionnant (10) ?

Une étude de l'ECWGBP («European Community Working Group Breast Pathology») a bien démontré une très faible concordance de diagnostic inter-observateur dans des exercices de classification pour des GS avec micrométastases et/ou nanométastases (11).

En l'état actuel des choses, il est recommandé à chaque centre d'utiliser au mieux ses propres ressources et lignes de conduite en oncologie. L'ECWGBP propose une attitude rationnelle pour l'examen extemporané :

- GS d'apparence macroscopique normale : pas de coupe ou de cytologie, est conseillé le prélèvement par le chirurgien de ganglions visibles de proximité (ganglions satellites).
- Anomalie macroscopique, sans signes francs de malignité, et si le ganglion fait plus d'1 cm: brossage sur lame ou, si peu contributif, une coupe histologique.
- Métastase macroscopique : confirmer la malignité d'une manière ou d'une autre.

LA CHAÎNE MAMMAIRE INTERNE

Bien que le drainage lymphatique dans la chaîne mammaire interne ainsi que sa prévalence soient bien connus, aucun bénéfice en termes de survie et aucune diminution en termes de récurrence locale n'ont jamais été démontrés pour

un geste de prélèvement à ce niveau, procédure dont la morbidité peut, par ailleurs, s'avérer conséquente.

Depuis que la procédure d'Halsted a été abandonnée et depuis le concept de maladie systémique, les prélèvements et curage mammaire interne n'ont plus guère été réalisés. Le concept de GS a cependant remis à jour sa légitimité ! Faut-il prélever le GS quand il apparaît en situation mammaire interne ? Cela changera-t-il la thérapeutique adjuvante ? A ce jour, la technique est peu utilisée, malgré de rares études qui, systématiquement, démontrent une meilleure adaptation de la thérapeutique de radiothérapie et, parfois, de chimiothérapie (12). On sait aussi qu'en fonction de la technique d'injection du radio colloïde, même des tumeurs internes se draineront plus facilement vers le creux axillaire.

CONTRE-INDICATIONS

Il est judicieux, pour terminer, de rappeler que la technique du GS est en pleine évolution et que les contre-indications d'aujourd'hui peuvent changer à l'avenir. Ce qui est important, c'est de ne pas appliquer la technique du GS quand le risque d'échec est important et de savoir qu'en cas de doute ou d'échec de la localisation, un curage classique doit être la règle.

Les contre-indications peuvent être absolues ou relatives.

ABSOLUES

- Manque d'expérience du chirurgien et de l'équipe à la technique
- Tumeur avancée ou inflammatoire
- Cancer métastatique
- Tumeur N +
- T3, T4
- Allergie au bleu (si utilisé), manque de compréhension de la technique pour le patient.

RELATIVES

- Chirurgie mammaire/axillaire préalable
- Tumeur multicentrique
- Irradiation préalable
- Chimiothérapie néo-adjuvante (faisable, mais manque d'arguments solides)

CONCLUSION

La technique du ganglion satellite, appliquée à la chirurgie du cancer du sein, vise à éviter, dans toute la mesure du possible, le recours au curage axillaire classique. Elle devrait permettre

d'éviter une série de complications et d'inconvénients, et donc de conduire à une meilleure qualité de vie, tout en garantissant de bons résultats en termes de décision thérapeutique et de pronostic pour les patientes. Son couplage à l'utilisation de nouvelles techniques de traceur et d'analyse histologique rend cette approche très compétitive par rapport à l'approche classique, si l'on respecte les critères d'indications et de contre-indications. Cette technique du ganglion satellite pose cependant de nouvelles questions et soulève encore de nombreux points d'interrogation. Progrès thérapeutique indéniable, il est évident qu'elle est appelée à se développer et à s'affiner dans les prochaines années.

BIBLIOGRAPHIE

1. Veronesi U, Pagnanelli G, Viale G, et al.— A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *NEJM*, 2006, **349**, 546-553.
2. Cabanas RM.— An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer Feb*, 1977, **39**, 456-466.
3. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al.— Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*, 1992, **127**, 392-399.
4. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT.— Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*, 1993, **2**, 335-340.
5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL.— Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*, 1994, **220**, 391-401.
6. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al.— Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*, 1997, **349**, 1864-1867.
7. Lambert L.— Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*, 2006, **13**, 310-320.
8. Bleiweiss I.— Sentinel lymph nodes in breast cancer after 10 years: rethinking basic principles. *Lancet Oncol*, 2006, **7**, 686-690.
9. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield M, et al.— American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early stage cancer. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1-18.
10. Cserni G.— Histopathologic examination of sentinel lymph node. *Breast J*, 2006, **2**, 152-156.
11. Cserni G.— Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey in Europe. European Working group breast pathology. *Eur J Clin Path*, 2004, **57**, 695-701.
12. Madsen E, Gobardhan P, Bongers V, et al.— The impact on post-surgical treatment of sentinel lymph node biopsy of internal mammary lymph node in patient with breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2007, **14**, 1486-1492.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. T. Defechereux, Service de Chirurgie, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique.
T.Defechereux@chu.ulg.ac.be