

# VALIDATION DE LA TECHNIQUE DE BIOPSIE DU GANGLION SENTINELLE DANS LE CANCER DU SEIN

V. BLERET (1), E. LIFRANGE (2), V. GHUYSEN (3), J. MILET (3), V. FRIDMAN (4), C. COLIN (5)

**RÉSUMÉ :** *Objectif :* Evaluation de notre expérience et validation de la technique de biopsie du ganglion sentinelle (GS) dans la chirurgie du cancer du sein au stade T0 à T2N0M0.

*Méthode :* Identification et prélèvement du ganglion sentinelle par méthode radio-isotopique dans une série consécutive de 205 patientes opérées pour cancer du sein de stade T0 à T2N0M0 entre octobre 1998 et janvier 2007, initialement en association avec un curage axillaire classique (courbe d'apprentissage), puis de façon élective. Enregistrement prospectif des données et analyse disposant d'un suivi moyen de 50 mois (3 à 102 mois)

*Résultats :* Taux de prélèvement du GS de 90%, taux de faux négatif de la méthode 2,5%, taux de récurrence axillaire 0%.

*Conclusion :* La technique de biopsie du GS est une approche fiable dans notre expérience pour l'évaluation du statut ganglionnaire axillaire du cancer du sein de stade T0 à T2N0M0.

**MOTS-CLÉS :** *Cancer du sein - Ganglion sentinelle - Lymphoscintigraphie - Biopsie du ganglion sentinelle*

## INTRODUCTION

L'objectif de l'examen des ganglions du creux axillaire est essentiellement d'apporter des informations pronostiques qui permettent de moduler les indications des traitements adjuvants en association avec d'autres facteurs (1).

Initialement, la stadification ganglionnaire axillaire était obtenue par un curage en monobloc incluant le 2<sup>ème</sup>, voire le 3<sup>ème</sup> étage de Berg (2), mais depuis une dizaine d'années, l'individualisation et la biopsie élective du ganglion sentinelle (GS) constituent une alternative de choix par rapport au curage axillaire classique (3).

Le concept du GS repose sur le fait que l'atteinte métastatique axillaire se fait de proche en proche suivant une voie anatomique déterminée dont le premier relais ganglionnaire est appelé ganglion sentinelle.

Si ce dernier est le siège d'une métastase, un curage complémentaire prélevant l'ensemble des ganglions du territoire drainé est réalisé; s'il n'est pas infiltré par des cellules tumorales, sa valeur prédictive négative permet de faire l'épargne d'un curage traumatisant, notamment pour la circulation lymphatique.

Dans le cancer du sein, cette approche chirurgicale est confortée par l'existence de différents travaux démontrant que, dans les tumeurs mammaires de stade T1 à T2N0M0 (de diamètre <

## VALIDATION OF THE SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN BREAST CANCER

**SUMMARY :** *Purpose :* Assessment of our experience and validation of the sentinel lymph node biopsy technique in breast cancer stage T0-T2N0M0 surgery.

*Methods :* Identification and biopsy of the sentinel lymph node by the radio colloid method in a consecutive series of 205 patients undergoing surgery for breast cancer stage T0-T2N0M0 between October 1998 and January 2007, initially in association with a complete axillary lymph node dissection (learning curve), later in an elective way. Prospective recording of the data and analysis with an average follow-up of 50 months (3 to 102 months).

*Results :* Biopsy rate of the sentinel lymph node of 90 %, false negative rate of the method 2,5 %, axillary recurrence rate 0 %.

*Conclusion :* We confirm in this series that the sentinel lymph node biopsy technique is a reliable approach in our experience for the evaluation of the axillary lymph node status in breast cancer stage T0-T2N0M0.

**KEYWORDS :** *Breast cancer - Sentinel lymph node - Lymphoscintigraphy - Sentinel lymph node biopsy*

5cm, sans envahissement ganglionnaire clinique et non métastatique), l'analyse histologique du GS est hautement prédictive de l'envahissement ganglionnaire (sensibilité de 88 à 100%), et ce, quelle que soit la méthode d'identification mise en œuvre (4-7).

L'avènement de cette technique n'est que l'aboutissement logique de la remise en cause de la légitimité de la lymphadénectomie axillaire classique sur base de plusieurs arguments : le recrutement croissant de patientes avec des lésions infracliniques ou de petite taille dont le taux d'envahissement ganglionnaire est inférieur à 30%, l'extension des indications de traitement systémique adjuvant (chimio- et/ou hormonothérapie) en fonction d'autres facteurs pronostiques (1), ainsi que la morbidité aiguë et tardive liée au curage axillaire monobloc (lymphorrhée, douleur et paresthésie du membre supérieur, diminution de mobilité de l'épaule et lymphoedème) (6).

A l'heure actuelle, bon nombre d'institutions proposent un prélèvement électif du GS en routine aux patientes présentant un cancer du sein débutant. Dans tous les cas, la technique de biopsie du GS doit faire l'objet d'une évaluation préalable à son utilisation en routine dans chaque centre où elle est proposée.

Notre équipe a débuté cette approche «minimaliste» de l'évaluation du statut ganglionnaire axillaire en 1998 avant l'élaboration du premier consensus international en 2001 (8). Le travail que nous présentons a pour objectif principal

(1) Chef de clinique, (2) Chef de service, (5) Chef de service Honoraire, Université de Liège, Service de Sénologie, CHU Sart Tilman, Liège.

(3) Assistant, CHR Citadelle, Service de Médecine Nucléaire, Liège.

(4) Chef de clinique, Université de Liège, Département d'Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU Sart Tilman, Liège.

une évaluation et une validation de la technique développée dans notre institution.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Entre octobre 1998 et janvier 2007, 205 patientes consécutives présentant un cancer du sein de stade T0 à T2N0M0 et classé unicentrique sur base du triple examen clinique, radiologique et échographique sont opérées par un même chirurgien. La confirmation préopératoire du diagnostic de lésion cancéreuse est obtenue par examen cytologique et/ou anatomo-pathologique (micro- ou macro-biopsies).

Le repérage du GS principal et de ses éventuels satellites est assuré par injection, pour moitié en péri-tumoral et pour moitié en sous-dermique à l'aplomb de la lésion, d'un traceur lymphophile isotopique marqué au  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocolloïde suivant le protocole de l'Institut Bordet (9). Localisation du GS, le jour de l'intervention, par acquisition d'images scintigraphiques en incidences antérieure et latérale, après mise en place d'un cache plombé au niveau du site des injections. Repérage à la peau du GS par un marquage cutané indélébile (Fig. 1).

La localisation peropératoire du GS radioactif est effectuée par sonde Gamma placée dans une housse stérile (Navigator® GPS, Tyco Health-Care, Norwalk, CT, USA) (Fig. 2 a, b).

Dans une phase initiale d'apprentissage, le prélèvement du GS est systématiquement associé à un curage axillaire classique incluant les 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> niveaux de Berg.

Ensuite, à partir d'octobre 2003, une biopsie élective du GS est réalisée avec analyse extemporanée du GS prélevé.

L'analyse définitive du GS se fait, après enchâssement de toutes les tranches (quel que soit le résultat de l'analyse extemporanée), par réalisation de coupes semi-sériées colorées à l'hématoxyline éosine (HE) et recherche immunohistochimique avec l'anticorps anticytokeratine AE1/AE3.

## RÉSULTATS

### CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE ET DES LÉSIONS OPÉRÉES

L'âge moyen des patientes est de 59 ans (extrêmes de 29 à 90 ans). Le Tableau I décrit la

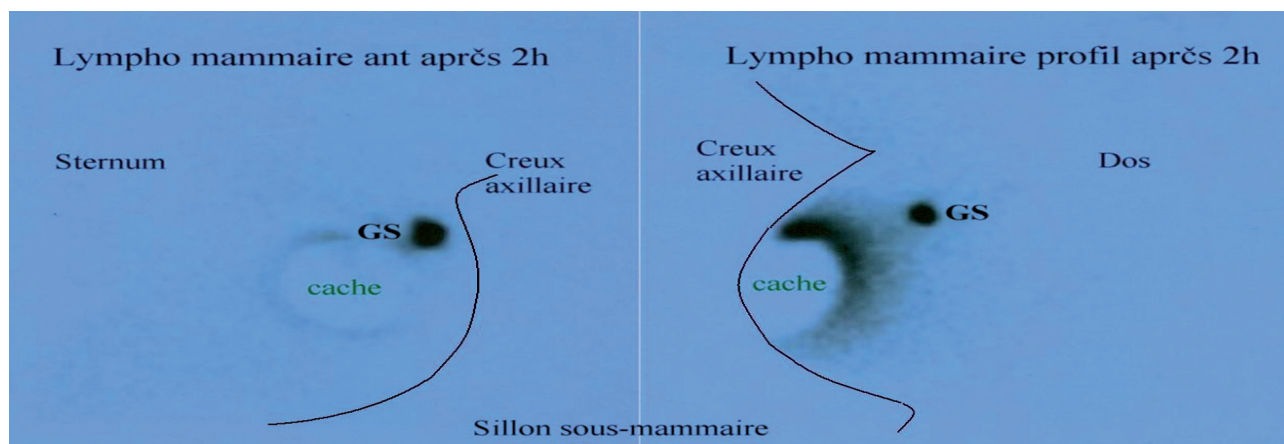


Figure 1. Cliché de lymphoscintigraphie mammaire 120 minutes après injection (contours anatomiques redessinés sur les clichés). Mise en évidence d'un GS axillaire.



Figure 2 a. Courte incision axillaire permettant la localisation radioguidée peropératoire et la dissection élective du GS et de ses éventuels satellites.



Figure 2 b. Prélèvement de deux ganglions marqués par le radio colloïde : le GS et un ganglion satellite identifié en peropératoire au voisinage immédiat du GS.

localisation des lésions, leur caractère clinique ou infraclinique et le type de biopsie diagnostique percutanée utilisée.

Un diagnostic préopératoire de malignité est obtenu dans 82% (169/205) des cas. Dans 18% (36/205) des interventions, une analyse extemporanée diagnostique est réalisée en raison de prélèvements préopératoires non concluants : prélèvements diagnostiques suspects dans 11% (23/205) ou non contributifs dans 7% (13/205) des cas.

Un traitement conservateur du sein est effectué dans 69% (142/205) des cas. Les autres patientes sont traitées par mastectomie, soit 31% (63/205). La taille moyenne des lésions est 17,5 mm (extrêmes allant de 2 à 70 mm).

Le caractère infiltrant de la lésion est confirmé par l'analyse histologique de la pièce opératoire chez 90% (185/205) des patientes. Un carcinome «*in situ*» est, en définitive, diagnostiqué chez 10% (19/205) des patientes et une lésion bénigne est mise en évidence chez une des opérées; il s'agit d'un diagnostic préopératoire faussement positif sur cicatrice radiaire (Tableau II).

#### IDENTIFICATION ET PRÉLÈVEMENT DU GANGLION SENTINELLE

Dans cette série, l'identification du GS est obtenue par lymphoscintigraphie préopératoire et/ou sonde gamma peropératoire chez 94% des patientes (193/205). Par contre, le prélèvement du GS n'a pu être réalisé que chez 185 patientes, soit 90% des cas. Chez 16 (9%) de ces 185 patientes, la lymphoscintigraphie n'identifiait pas de GS mais celui-ci a pu être prélevé suite à sa détection peropératoire par la sonde gamma. Ceci nous amène à un taux d'échec de prélève-

TABLEAU I. DIAGNOSTIC DES LÉSIONS

		Nombre de cas	%
Nombre total de cas		205	
Présentation clinique	Clinique	110	54
	Infraclinique	95	46
Localisation	Quadrants externes	155	76
	Quadrants internes	38	18,5
	Rétroaréolaire	7	3
	Multifocale*	5	2,5
Technique diagnostique	Cytoponction	94	46
	Micro- ou Macro-biopsie à l'aiguille	65	32
	Cytoponction et Biopsie à l'aiguille	46	22

\* Déterminée par l'examen de la pièce opératoire

ment de 10% (20/205) lié dans 2,5% (5/205) des cas à un marquage uniquement au niveau de la chaîne mammaire interne (ganglion non prélevé à ce niveau), dans 1,5% (3/205) des cas à un marquage scintigraphique mais pas de détection peropératoire et dans les 6% (12/205) de cas restants à une absence totale de repérage (8 de ces 12 cas étant observés pendant les 3 premières années d'utilisation de la technique de 1998 à 2001).

Le nombre moyen de GS détectés (GS et éventuels ganglions satellites) à la lymphoscintigraphie est de 1,7 (extrêmes de 1 à 7) pour un nombre moyen de GS prélevés et analysés de 2 par patiente (extrêmes de 1 à 6).

Un examen extemporané du GS est réalisé chez 30% (55/185) des patientes. Cet examen extemporané s'est révélé positif dans 7% (4/55).

Le premier objectif de cette étude est d'évaluer la sensibilité (vrais positifs/vrais positifs + faux négatifs) de la biopsie élective du GS et sa capacité à prédire l'absence d'envahissement métastatique ganglionnaire axillaire (valeur prédictive négative : vrais négatifs/ vrais négatifs + faux négatifs).

Ces données qui permettent de valider la technique sont obtenues à partir de l'analyse des résultats sur une série consécutive de 125 patientes présentant une tumeur de stade T0 à T2N0M0 qui ont toutes bénéficié d'un prélèvement du GS

TABLEAU II. CARACTÉRISTIQUES HISTOLOGIQUES DES LÉSIONS OPÉRÉES

		Nombre	%
Nombre total		205	
Type	Carcinome infiltrant Canalaire	115	56
	Lobulaire	30	15
	Canalaire + Lobulaire	17	8,5
	Autre	23	11
	Carcinome <i>in situ</i>	19	9
	Lésion bénigne	1	0,5
Grade histologique des carcinomes invasifs	I	79	43
	II	69	37
	III	37	20
Taille	Moyenne	17,5 mm	
	Minimum	2 mm	
	Maximum *	70 mm	

\* carcinome canalaire *in situ*

doublé d'un curage axillaire classique incluant l'étage I et II de Berg (courbe d'apprentissage).

Sur cette cohorte de 125 patientes, 36 (29%) présentent en définitive un envahissement ganglionnaire axillaire alors qu'un envahissement métastatique du GS n'est mis en évidence que chez 33 patientes (26%). Notre taux de faux négatifs est de 8% (3/36) si nous ne considérons que les lésions avec envahissement ganglionnaire métastatique. Rapporté à l'ensemble de la population étudiée, il est de 2,5% (3/125). Ces résultats démontrent une sensibilité de notre méthode d'identification et de prélèvement du GS de 92% (33/33+3) avec une valeur prédictive négative de 97% (92/92+3). La spécificité (vrais négatifs / vrais négatifs + faux positifs) et la valeur prédictive positive (vrais positifs / vrais positifs + faux positifs) sont de 100%.

Dans cette même série initiale, nous constatons que chez 56% des patientes (20/36), seul le GS est métastatique.

Une fois notre méthode validée, nous réalisons une série de biopsies électives du GS chez 60 patientes présentant une lésion de stade T1N0M0. Dans cette série, nous observons 7 cas d'envahissement du GS soit 12%. Parmi ces 7 patientes avec ganglion sentinelle métastatique, 6 patientes ont subi un curage axillaire complémentaire. Ce prélèvement, incluant les étages I et II de Berg, révèle une atteinte ganglionnaire axillaire additionnelle chez 3 des 6 patientes. Le GS est seul envahi dans la moitié des cas. Une patiente âgée de 80 ans démontrant une atteinte micro-métastatique du GS et présentant une tumeur hormonosensible n'est pas réopérée pour curage complémentaire.

#### MICROMÉTASTASES

Le Tableau III nous présente les résultats comparés de l'examen anatomo-pathologique

TABLEAU III. CONFRONTATION DE L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE DU GS À CELUI DU CURAGE AXILLAIRE CLASSIQUE CHEZ 131 PATIENTES

	Ganglion sentinelle		Ganglions non sentinelle	
	Nombre	%	Nombre	%
Métastatiques	39	30	21	16
Métastatique sans effraction	12	9	11	8,5
Métastatique avec effraction	18	14	7	5
Micrométastatique* et/ou cellules tumorales isolées**.	16	12	6	4,5

\* amas de cellules métastatiques > 0,2mm et < 2mm  
\*\* cellules tumorales isolées ou en amas < 0,2mm

définitif des ganglions sentinelles (GS) et des ganglions non-sentinelles (GnS) chez les 131 patientes qui ont bénéficié d'un curage complémentaire à la biopsie du GS.

Dans ce tableau, nous constatons, dans les GS, un taux d'envahissement métastatique ainsi qu'un taux de micro-métastases plus élevé que dans les GnS. Cette différence conforte le concept du ganglion sentinelle en tant que premier relais anatomique sur les voies de drainage lymphatique.

#### COMPLICATIONS

Dans cette série, 21,5% (40/185) des patientes ont présenté, après retrait des drains opératoires (au plus tard au 5<sup>ème</sup> jour postopératoire), une lymphorrhée axillaire transitoire traitée par ponctions itératives : dans 27% (34/125) à la suite d'un curage classique et dans 10% (6/60) en cas de biopsie élective du GS. Cette différence entre les deux populations est significative et en faveur de la biopsie élective du GS si l'on se réfère au test du chi-carré de Pearson ( $p=0.0076$ ).

Par ailleurs, nous observons dans cette série 13% (24/185) de complications postopératoires dont la nature est reprise dans le tableau IV.

Toujours sur base du test du chi-carré de Pearson, ces données ne démontrent pas une différence significative entre les deux techniques en ce qui concerne les complications infectieuses (3% vs 1,5%,  $p=0,99$ ) et la réduction de mobilité (7% vs 3%,  $p=0,51$ ). Par contre, les résultats démontrent une tendance à la réduction des cas de lymphoedème du membre supérieur homolatéral en cas de biopsie élective du GS (6% vs 0%,  $p=0,055 < 0,10$ ).

Disposant d'un suivi moyen de 50 mois (extrêmes de 3 à 102 mois), nous n'observons aucun cas de récurrence axillaire.

TABLEAU IV. COMPLICATIONS

	Curage complet n=125		Ganglion-sentinelle n=60	
	Nombre	%	Nombre	%
Infection*	4	3	1	1,5
Réduction mobilité**	9	7	2	3
Lymphoedème du membre supérieur homolatéral	8	6	0	0

\*secondaire à des ponctions itératives de lymphorrhée axillaire et ayant nécessité une antibiothérapie  
\*\*par ankylose et non utilisation

## DISCUSSION

La technique d'identification et de biopsie élective du GS est initialement rapportée dans le cadre des carcinomes péniens par Cabanas en 1977 (10). Elle a ensuite été étendue à d'autres cancers dont le cancer du sein dès 1993 par l'équipe de Krag (11).

Nous avons utilisé cette technique à partir d'octobre 1998. A cette époque, aucune standardisation de la procédure n'était validée et la plupart des publications faisaient état de techniques différentes quant à la nature du traceur (radio-isotope ou bleu patenté ou radio-isotope+bleu), aux volumes et doses injectés, aux temps d'injection et aux sites d'injections (péritumoral, intradermique à l'aplomb de la lésion ou périaréolaire) (12). Nous avons adopté la méthode radio-isotopique proposée à l'Institut J. Bordet (9).

Dans un premier temps, la mise en œuvre de l'identification et du prélèvement du GS nécessite une courbe d'apprentissage (13) qui, au sein d'une équipe pluridisciplinaire, concerne prioritairement le chirurgien, le nucléariste et le pathologiste. Une conférence de consensus aux Etats-Unis estime à 30 le nombre de procédures combinées «GS + curage» nécessaires pour valider l'apprentissage et autoriser ultérieurement la biopsie élective du GS. Toutefois, pour intégrer les essais mondiaux, il faut généralement avoir réalisé 50 procédures combinées (14). Dans notre centre, nous avons réalisé 125 procédures combinées avant de proposer des biopsies électives du GS.

Cette première étape nous a permis de valider la technique utilisée sur base d'un taux d'identification du GS de 94% et de prélèvement de 90% équivalents à ceux couramment rapportés dans la littérature (7, 15, 16). Nous observons, dans notre expérience, un taux de faux négatifs de 2,5% pour l'entièreté de la population, qui se compare favorablement aux 4-5% des séries publiées, et un taux de faux négatifs de 8% pour la population avec envahissement ganglionnaire axillaire en corrélation avec les 8-10% couramment décrits (7, 15, 16).

La technique de biopsie élective du GS permet une évaluation fiable du statut ganglionnaire axillaire (valeur prédictive négative de 97%) au prix d'une morbidité réduite de par son caractère mini-invasif. Nous confirmons un faible taux de lymphorrhée transitoire traitée par une ponction-vidange unique (10%), de complications infectieuses (1,5%), d'ankylose de résolution complète (3%) ou de lymphoedème (0%) du membre supérieur (6, 17). Ces bénéfices pour la patiente sont obtenus parallèlement à une réduction de la durée et des coûts d'hospitalisation.

En outre, la technique du GS pourrait se révéler plus sensible que le curage ganglionnaire classique en permettant notamment l'application à un prélèvement ganglionnaire limité et ciblé de techniques immunohistochimiques à la recherche de micro-métastases qui pourraient échapper à un examen standard. De plus, la méthode d'identification du GS est susceptible de révéler la présence d'un ganglion en position atypique (prolongement glandulaire axillaire, 3<sup>ème</sup> étage de Berg, ...) et qui n'aurait pas été nécessairement prélevé lors d'un curage classique (18).

Dès à présent, pour des cancers de même stade, le taux d'envahissement ganglionnaire observé est plus important dans les séries où le GS est identifié que dans celles où un curage axillaire conventionnel est réalisé.

Considérant le rôle majeur du statut ganglionnaire dans les algorithmes thérapeutiques, toute amélioration de la sensibilité est susceptible d'avoir un impact sur les décisions de traitements complémentaires. Il apparaît actuellement dans la littérature qu'un taux de détection et une sensibilité optimaux sont obtenus par l'injection combinée de radio-isotope et de bleu patenté (19, 20). Dans cette optique, nous avons adopté depuis juin 2006 une approche combinée en injectant, en sus du radio-colloïde, 1 ml de colorant lymphotrope bleu patenté en intradermique 5 minutes avant l'incision du creux axillaire.

Dans notre série, un diagnostic de micro-métastase isolée du GS est posé chez 5% (10/185) des 185 patientes avec prélèvement du GS. Neuf de ces patientes ont subi une intervention pour curage axillaire complémentaire. Parmi ces 9 patientes, 6 (67%) ne présentent pas d'envahissement des GnS alors que 3 (33%) présentent un envahissement métastatique d'au moins 1 ganglion non-sentinel.

Jusqu'il y a peu, un curage axillaire complémentaire était requis dans ces situations d'atteinte micro-métastatique, comme en cas de macro-métastases (20). Certaines équipes, observant de faibles taux d'envahissement ganglionnaire dans le curage complémentaire en cas de micro-métastase du GS remettent actuellement en cause la nécessité de ce curage et s'interrogent sur la possibilité de réaliser un follow-up du creux axillaire (6-7). Cette approche attentiste en cas de micro-métastase du GS part du principe que la sous-évaluation éventuelle du statut ganglionnaire induite par l'abstention de curage axillaire complémentaire est contrebalancée par le gain en sensibilité qu'offre la technique du GS liée à la prise en charge anatomopathologique avec réalisation de coupes sériées plus nombreuses en H&E et l'utilisation de techniques immunohis-

tochimiques. D'autres, telle l'équipe de van Rijk en 2006 (21), font la distinction entre micro-métastases du GS pour lesquelles ils préconisent un curage axillaire complémentaire et les sub-micro-métastases (cellules tumorales isolées ou en amas de < 0,2mm) pour lesquelles ils prônent l'abstention.

En cas de micro-métastase du GS, nous proposons à nos patientes de participer à un protocole d'étude randomisé qui compare le devenir de deux groupes de patientes selon qu'un curage axillaire complémentaire est réalisé ou non (IBCSG trial 23-01). Seuls de tels protocoles permettront de définir la meilleure attitude à suivre dans l'intérêt de nos patientes.

## CONCLUSION

Le développement et la diffusion de la technique d'identification et de prélèvement du GS représente un progrès majeur dans la chirurgie du cancer du sein débutant. Cette procédure minimale invasive est actuellement proposée dans de nombreuses institutions pour les tumeurs de moins de 2 cm. Elle permet d'obtenir une réduction du traumatisme chirurgical tout en garantissant une sensibilité comparable, voire meilleure, que celle obtenue par un curage axillaire classique (22).

Dans tous les cas, cette technique doit faire l'objet d'une évaluation préalable à son utilisation en routine, dans chaque centre où elle est proposée.

Les résultats favorables obtenus dans notre expérience sont comparables à ceux publiés dans d'autres séries et nous autorisent à poursuivre l'application de cette méthode au bénéfice des patientes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al.— Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol*, 2005, **16**, 1569-1583.
2. Zurrida S, Morabito A, Galimberti V, et al.— Importance of the level of axillary involvement in relation to traditional variables in the prognosis of breast cancer. *Int J Oncol*, 1999, **15**, 475-480.
3. Cody HS 3rd.— Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: does anybody not need one? *Ann Surg Oncol*, 2003, **10**, 1131-1132.
4. Krag DN, Harlow S.— Current status of sentinel node surgery in breast cancer. *Oncology*, 2003, **17**, 1663-1666.
5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL.— Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*, 1994, **220**, 391-398.
6. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al.— A randomised comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003; **349**(6): 546-553.
7. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al.— Sentinel lymph node biopsy as a staging procedure in breast cancer : update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol*, 2006, **7**, 983-990.
8. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U.— Consensus Conference Committee. Proceeding 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**, 579-589.
9. Bourgeois P, Nogaret JM, Veys I, et al.— Sentinel node biopsy. *Eur J Nucl Med*, 1998, **25**, 1588-1590.
10. Cabanas RM.— An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*, 1977, **39**, 456-466.
11. 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**, 335-339.
12. Nieweg OE, Estourgie SH, Valdes Olmos RA, et al.— Lymphatic mapping with tracer administration into the primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2003, **39**, 95-97.
13. Cody HS 3rd.— The learning curve for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Arch Surg*, 2000, **135**, 605-606.
14. Salmon RJ, Marcollet A, Doridot V, Clough KB.— Identification du ganglion sentinelle dans le cancer du sein: aspects logistiques. *Bull Cancer*, 2003, **90**, 1049-1054.
15. Cody HS 3rd.— The sentinel node concept : a critique of the critique. *Breast*, 2006, **15**, 571-574.
16. Cody HS 3rd.— Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: indications, contraindications and new directions. *J Surg Oncol*, 2007, **95**, 440-442.
17. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W.— Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer*, 2000, **88**, 608-614.
18. Van Rijk MC, Tanis PJ, Nieweg OE, et al.— Clinical implications of sentinel nodes outside the axilla and internal mammary chain in patients with breast cancer. *J Surg Oncol*, 2006, **94**, 281-286.
19. Linehan DC, Hill AD, Akhurst T, et al.— Intradermal radiocolloid and intraparenchymal blue dye injection optimise sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*, 1999, **6**, 450-454.
20. Defechereux T, Maweja S, Meurisse M.— Actualités thérapeutiques en chirurgie du cancer du sein : la technique du ganglion sentinelle. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 410-413.
21. Van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, et al.— Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micro metastases or submicro metastases in sentinel lymph nodes. *Cancer*, 2006, **107**, 467-471.
22. Herman PH, Lifrange E, Nisolle M, et al.— Actualités thérapeutiques en gynécologie : pathologies organiques. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 414-422.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. E. Lifrange, Service de Sénologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.