

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

**LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE
APPLIQUEE AU CARCINOME MAMMAIRE
INFILTRANT :
Analyse du concept et validation clinique**

THESE DE DOCTORAT
Ecole Doctorale de CHIMIE BIOLOGIE
Discipline : Sciences de la Vie et de la Santé
Spécialité : Cancérologie

Présentée et soutenue publiquement par

Jean-Marc Classe

Le 14 septembre 2006, devant le jury composé de :

Président

Rapporteurs

Professeur Yves Bizais, Brest
Professeur Gilles Houvenaeghel, Marseille

Examineurs

Docteur Christine Sagan, Nantes
Madame Chantal Curtet, Nantes

Directeur

Professeur Jean-François Chatal, Nantes

Sommaire

1	INTRODUCTION.....	3
2	SYNTHESE DE LA LITTERATURE.....	6
2.1	Cancer du sein et diffusion lymphatique.....	6
2.1.1	Topographie du drainage lymphatique.....	6
2.1.2	Modalité de la diffusion lymphatique axillaire.....	7
2.1.3	Les facteurs de risque d’envahissement ganglionnaire.....	9
2.1.4	La classification anatomoclinique.....	9
2.2	Le curage axillaire.....	11
2.2.1	Technique chirurgicale.....	11
2.2.2	Analyse anatomopathologique.....	13
2.2.3	Objectifs du curage axillaire.....	14
2.2.4	Critères de qualité du curage axillaire.....	15
2.3	La technique du ganglion sentinelle appliquée au cancer du sein.....	18
2.3.1	Le concept.....	18
2.3.2	Les méthodes de détection du ganglion sentinelle.....	20
	La détection isotopique est basée sur l’étude du drainage lymphatique à l’aide d’un colloïde marqué par le Technétium.....	23
2.3.3	Anatomie pathologique.....	39
2.3.4	La validation du concept.....	47
2.3.5	L’Apprentissage.....	59
2.3.6	Les indications de la technique du ganglion sentinelle.....	59
3	OBJECTIFS DU TRAVAIL DE THESE.....	71
3.1	Analyse critique de la méthodologie.....	71
3.1.1	Les sondes de radiodétection :.....	71
3.1.2	La définition du ganglion sentinelle :.....	71
3.2	Validation pratique du concept du ganglion sentinelle.....	72
3.2.1	La courbe d’apprentissage :.....	72
3.2.2	Le carcinome lobulaire infiltrant :.....	72
4	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	173
5	RÉFÉRENCES.....	177

1 Introduction

La chirurgie a précédé dans le temps tous les autres types de traitement du cancer. Les interventions ont été décrites bien des années avant que la notion même d'évaluation multicentrique randomisée n'apparaisse. Les résultats actuels des traitements des tumeurs solides sont en général basés sur des séquences thérapeutiques comportant une intervention chirurgicale dont le rationnel n'a jamais eu l'occasion d'être démontré de façon scientifique.

La mise en place de démarches d'évaluation d'interventions anciennes, dont l'indication est passée en routine depuis de nombreuses années, pose des problèmes parfois insurmontables. D'une part parce à cause de la difficulté à remettre en question des dogmes anciens. D'autre part parce que l'évaluation en chirurgie comporte des difficultés intrinsèques. Il apparaît en effet douteux de pouvoir monter des essais de chirurgie en double aveugle. Dans le cas d'essais comportant un bras avec l'intervention à tester et un bras sans, les patients refusent souvent l'inclusion dans le bras de l'essai ne comportant pas l'intervention. De ce fait plusieurs essais de chirurgie oncologique ont été abandonnés faute de recrutement de patients.

Décrit notamment par Halsted, le curage axillaire fait partie de ces interventions anciennes, nées avec la chirurgie du cancer du sein à la fin du XIX^{ème} siècle, comme étant une étape indispensable au traitement de toutes les patientes présentant un cancer mammaire infiltrant. Aujourd'hui, en attendant l'avènement d'un probable test biologique équivalent, le seul intérêt peu controversé du curage axillaire est son objectif pronostique. Le curage axillaire permet de confier les ganglions au médecin anatomopathologiste afin de connaître leur statut métastatique ou non. Cet objectif a un coût en terme de morbidité pour la patiente, allant de la lymphocèle, nécessitant des ponctions dans les semaines

suisant l'intervention, au gros bras avec son handicap pouvant parfois confiner à l'impotence du membre supérieur.

Le concept du ganglion sentinelle est censé apporter la même information que le curage avec beaucoup moins de séquelles pour la patiente.

L'évaluation du concept de ganglion sentinelle est exemplaire: description de chaque étape de la technique, contrôle des résultats comparés au curage axillaire à travers des études de cohortes multicentriques et des essais randomisés. De nombreux essais sont en cours à travers le monde qui permettront de répondre aux principales questions posées par la technique du ganglion sentinelle et notamment à la question de son impact sur la survie globale et sans récidence

Notre objectif était de participer à cet effort de validation du concept de la technique du ganglion axillaire sentinelle appliquée au cancer infiltrant du sein. Notre présentation s'articule autour de deux grands chapitres, d'une part une analyse de la littérature et d'autre part la présentation de nos publications. L'analyse de la littérature, sans chercher à justifier l'intérêt de l'exploration chirurgicale axillaire, a pour objectif de faire le point des connaissances sur la technique du ganglion sentinelle. Les quatres articles sont présentés et analysés en présentant les perspectives ouvertes vers d'autres travaux futurs.

Abréviations

GAS	Ganglion axillaire sentinelle
^{99m} Tc	Technétium 99 métastatable
CdTe	Cadmium Telluride
CdZnTe	Cadmium Telluride dopé au Zinc
NaI	Iodure de sodium
CsI	Iodure de Césium
BgO	Germanate de Bismuth
HE	Hematoxine eosine
IHC	Immuno Histo Chimie
ALMNAC	Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance
CN	chimiothérapie néoadjuvante
AMAROS	Axillary Mapping Against Radiotherapy or Surgery
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
CLI	Carcinome Lobulaire Infiltrant

2 Synthèse de la littérature

2.1 Cancer du sein et diffusion lymphatique

En 2000 il y a eu 42 000 nouveaux cas de cancer du sein en France, et 11 000 décès (1). Ces caractéristiques de fréquence et de gravité font du cancer du sein un des principaux enjeux nationaux en terme de santé publique. Cette dimension épidémiologique doit être prise en compte dans la mise en place d'innovations diagnostiques ou thérapeutiques.

Aujourd'hui les indications thérapeutiques du cancer infiltrant du sein sont basées sur les facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement. L'envahissement ganglionnaire définit le risque métastatique. Il détermine une augmentation du risque de décès par évolution métastatique et une augmentation du risque de récurrence locale et axillaire permettant de poser l'indication des traitements adjuvants (2) (3).

2.1.1 Topographie du drainage lymphatique

Le drainage lymphatique du cancer du sein se dirige essentiellement vers les ganglions axillaires (4). Le drainage lymphatique direct exclusif vers la chaîne mammaire interne ou vers les ganglions sous claviculaire est rare et son exploitation en terme d'information pronostique est controversée (5). Véronesi et al, ont comparé de manière randomisée la survie des patientes traitées par mastectomie type Halsted avec et sans curage mammaire interne, sans mettre en évidence de différence en terme de survie globale ou sans récurrence (6).

Aujourd'hui, il n'est pas proposé en standard de réaliser une exploration chirurgicale systématique des ganglions mammaires internes (2). C'est pourquoi notre travail est axé exclusivement sur la prise en charge chirurgicale de la diffusion axillaire du cancer du sein.

2.1.2 Modalité de la diffusion lymphatique axillaire

La diffusion ganglionnaire axillaire se fait de proche en proche à partir des ganglions les plus proches de la tumeur pour ensuite atteindre les ganglions situés sous la veine axillaire et gagner les ganglions sous claviculaires (**Figure n°1**).

Cette progression anatomique de proche en proche a été illustrée par les travaux de Berg en 1955. L'auteur a décrit la progression de l'envahissement ganglionnaire des patientes opérées pour un cancer du sein au Memorial Hospital de New York durant l'année 1950. L'auteur a désigné le muscle petit pectoral comme étant le repère central de l'aisselle (7). L'analyse de l'envahissement ganglionnaire axillaire de ces 324 patientes a permis à l'auteur de définir 3 étages en associant à cette notion d'étage le risque d'envahissement ganglionnaire. Les ganglions de l'étage III, situés au dessus du niveau du muscle petit pectoral, les plus éloignés du sein, n'étaient atteints que dans 9% des cas et pratiquement jamais si les ganglions des niveaux inférieurs n'étaient pas atteints (0,5%, 1/125).

Plus récemment Veronesi et al, ont confirmé ces données à partir d'une série plus importante de patientes (8). Il s'agissait de 1 446 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie radicale (n=899) ou conservatrice (n=547) avec curage axillaire. Dans cette série il y a eu 29 378 ganglions axillaires examinés, dont 839 étaient métastatiques. En reprenant la notion d'étage défini par Berg, les auteurs confirment la progression étagée de l'envahissement ganglionnaire qui débute par la partie basse de l'aisselle. Il n'y a eu que 11 ganglions métastatiques à être situés au deuxième ou troisième étage de l'aisselle, alors que les ganglions du premier étage étaient sains, ce qui fait un taux de « skip » métastase de 1,3%. Les premiers ganglions axillaires, situés dans la partie basse du creux axillaire, détiennent l'information sur le statut métastatique lymphatique de la patiente.

De ces constatations il ressort que seuls les étages I et II sont les étages explorés systématiquement dans la technique du curage axillaire standard (9).

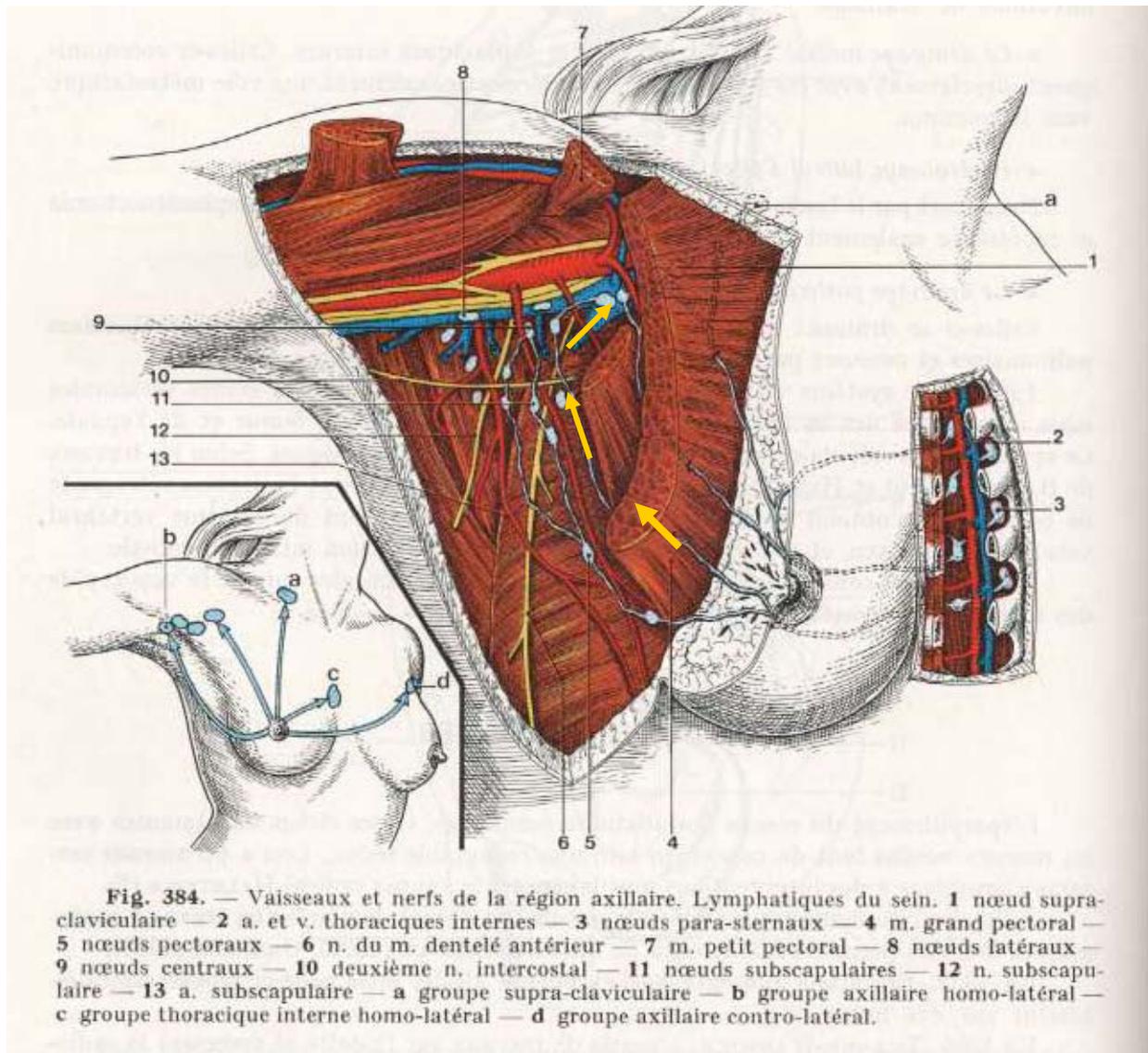


Figure n°1 : Le drainage lymphatique axillaire du cancer du sein se fait de proche en proche, de la partie basse vers la partie haute de l'aisselle (d'après Kamina).

2.1.3 Les facteurs de risque d'envahissement ganglionnaire

Les principaux facteurs prédictifs de l'envahissement ganglionnaire sont la taille tumorale infiltrante, le grade tumoral, l'âge, les récepteurs hormonaux, les embols lymphovasculaires, la ploïdie (2).

Berg a été un des premiers auteurs à montrer que l'envahissement ganglionnaire était corrélé à la taille tumorale. Dans sa publication de 1955 les patientes avec une tumeur de moins de 2 cm avaient 45% de risque d'avoir un envahissement ganglionnaire contre 82% en cas de tumeur de 6 cm ou plus (7).

D'autres auteurs ont plus récemment affiné ces données confirmant que le risque d'atteinte métastatique des ganglions axillaires est essentiellement corrélé à la taille tumorale (10). Le développement des campagnes de dépistage entraîne une diminution de la taille tumorale au diagnostic avec une diminution du risque d'envahissement ganglionnaire(11).

2.1.4 La classification anatomoclinique

Le bilan d'extension commence par l'examen clinique qui permet d'apprécier l'extension locorégionale de la maladie. Les résultats sont exprimés à travers diverses classifications dont la classification TNM de l'UICC est le standard.

La classification TNM, a été mise à jour en 2002. Elle comporte notamment l'expression clinique de la suspicion d'envahissement axillaire (**Tableau n°1**) (12) .

Aires ganglionnaires	
NX	Impossible a évaluer
N0	Pas de ganglion suspect
N1	Ganglion axillaire homolatéral mobile suspect
N2	Ganglion axillaire homolatéral suspect fixé ou ganglion mammaire interne homolatéral apparent sans atteinte axillaire
	N2a Ganglion axillaire homolatéral suspect fixé
	N2b Ganglion mammaire interne homolatéral apparent sans atteinte axillaire
N3	Ganglion suspect sous claviculaire homolatéral, ou ganglion mammaire interne homolatéral apparent avec atteinte axillaire homolatérale ou ganglion sus claviculaire homolatéral suspect
	N3a Ganglion suspect sous claviculaire homolatéral
	N3b Ganglion mammaire interne homolatéral apparent avec atteinte axillaire homolatérale
	N3c Ganglion sus claviculaire homolatéral suspect

Tableau n°1. Classification TNM ganglionnaire extrait de la classification AJCC, de Singletary e et al, JCO, 2002 (12)

2.2 Le curage axillaire

L'évaluation clinique du risque d'atteinte métastatique des gangliobns axillaires n'est pas précise. Aucun score ni aucun examen d'imagerie ne permet de prédire efficacement l'envahissement ganglionnaire. Les performances de la TEP 18F-FDG 18F-FDG notamment, avec une sensibilité de 40% et un taux de faux négatifs de 60%, ne lui permettent pas de remplacer le curage axillaire (13).

Le prélèvement chirurgical d'un échantillonnage de ganglions axillaires reste le standard international pour connaître le statut métastatique des ganglions axillaires(14).

2.2.1 Technique chirurgicale

Le curage axillaire fonctionnel consiste à prélever les ganglions situés sous la veine axillaire en respectant les principaux éléments anatomiques que sont les nerfs perforants intercostaux, les nerfs du dentelé antérieur et du grand dorsal, les pédicules artério-veineux thoracique latéral et scapulaire inférieur (15)

Dans l'objectif de limiter les séquelles, le curage axillaire a tendance à ne plus concerner que les étages I et II de Berg et non plus systématiquement l'étage III (**Figure n°2**) (9).

En fin d'intervention un redon aspiratif est généralement mis en place dans le creux axillaire dans l'objectif de limiter les lymphocèles et le risque infectieux (16).

Habituellement réalisée sous anesthésie générale cette intervention est suivie d'une hospitalisation moyenne de 5 à 7 jours. Nous avons décrit une technique chirurgicale de fermeture de l'aisselle sans drainage, le capitonnage (17). A travers un essai randomisé nous avons montré la réduction d'hospitalisation apportée par le capitonnage comparé au drainage par redon (18).

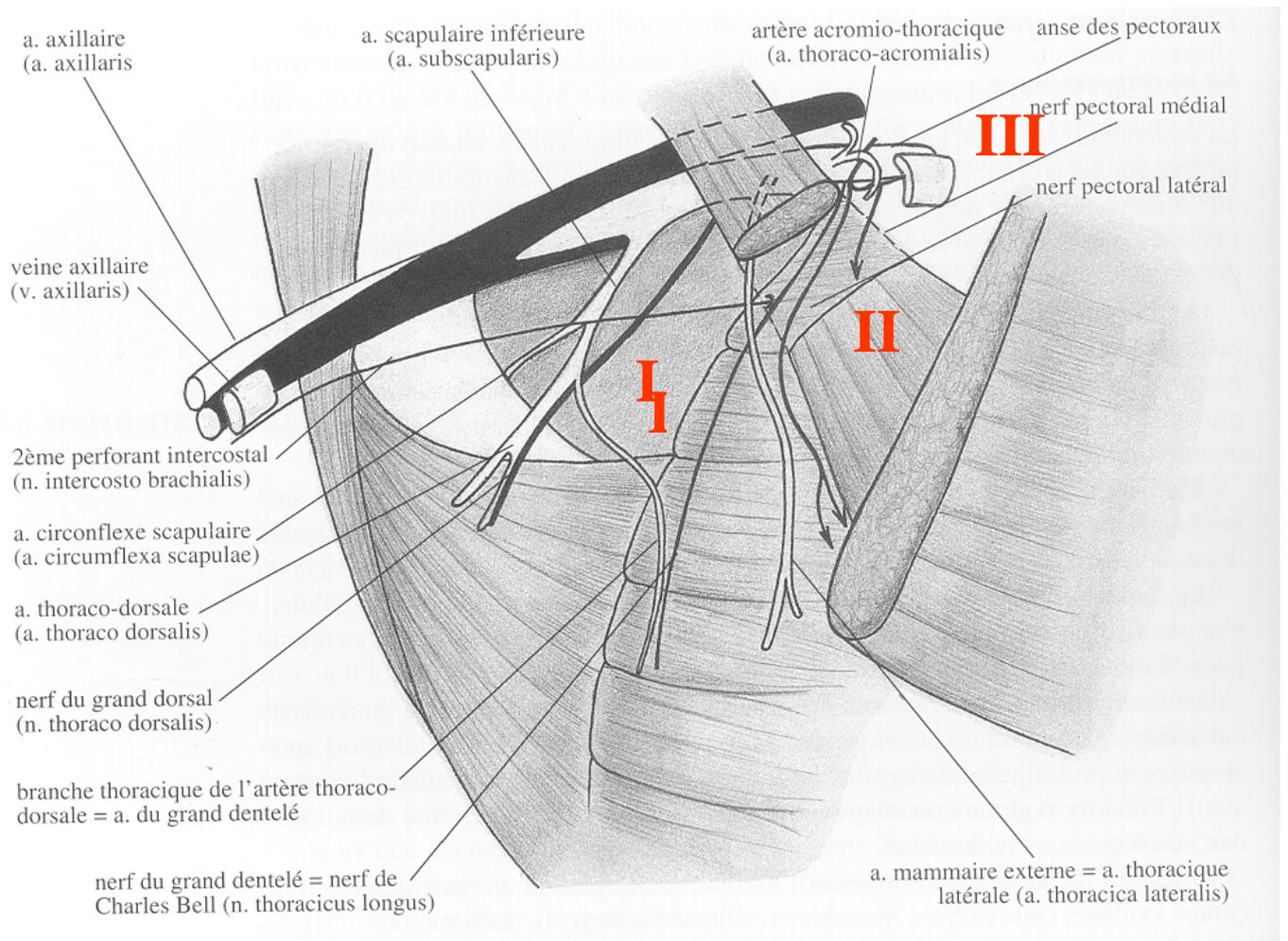


Figure n°2 : Anatomie du creux axillaire. Les étages I à III de Berg

2.2.2 Analyse anatomopathologique

Les ganglions du curage doivent être disséqués de façon minutieuse et inclus en totalité jusqu'à épuisement de la pièce et analysés en coloration standard.

➤ Classification anatomopathologique

La nouvelle classification TNM 2003 inclut des changements dans la classification anatomopathologique (Tableau n°2).

Envahissement ganglionnaire axillaire histologique

pN0	Pas d'envahissement
- pN0(I-)	Immuno Histo Chimie (IHC) négative
- pN0(I+)	IHC positive, mais pas d'amas cellulaire > 0,2 mm
- pN0(mol-)	RT-PCR négative
- pN0(mol+)	RT-PCR positive
<hr/>	
pN1	Metastase dans 1 à 3 ganglions axillaires
- pN1mi	Micrometastase (>0,2 mm et ≤ 2 mm)
- pN1a	Metastase >2mm dans 1 à 3 ganglions axillaires

Tableau n°2: Classification anatomopathologique extrait de la classification AJCC, de Singletary et al, JCO, 2002 (12)(19)

➤ Le taux de faux négatifs du curage axillaire

La qualité de l'information pronostique du curage axillaire dépend plus de la qualité de l'analyse anatomopathologique de ces ganglions que du nombre absolu ou du siège anatomique des ganglions prélevés.

Il est important de bien noter que nous ne disposons pas d'étude ayant analysé directement le taux de faux négatifs du curage axillaire. Il n'y a pas de publications évaluant le nombre de ganglions axillaires métastatiques potentiellement laissés en place en cas de curage limité. Les seules évaluations du taux de faux négatifs du curage axillaire sont indirectes, portant notamment sur le taux de récurrences locales.

Une publication récente de Krag et al, montre l'impact positif du nombre de ganglions prélevés, même si ceux-ci sont indemnes d'envahissement métastatique, sur la survie(20).

Sans être la preuve de l'impact thérapeutique du curage ce type d'étude montre l'importance de l'analyse anatomopathologique. Joslyn et al, examinant 257,157 patientes du programme américain SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) concluent que l'amélioration de la survie liée à l'exérèse de ganglions négatifs était liée à l'exérèse de métastases non détectées(21).

2.2.3 Objectifs du curage axillaire

Les principaux objectifs du curage axillaire sont l'information pronostique, permettant de poser l'indication de traitements systémiques, et l'amélioration du contrôle local.

2.2.3.1 Information pronostique

Les patientes présentant un envahissement ganglionnaire axillaire ont un risque augmenté de décès, notamment par diffusion métastatique, que les patientes indemnes d'envahissement

(22, 23). Cet envahissement ganglionnaire représente la principale indication de traitement systémique adjuvant.

2.2.3.2 Rôle thérapeutique du curage axillaire

- Impact du curage axillaire sur la survie

L'impact du curage axillaire sur la survie est controversé. Dans l'essai historique NSABP B04 il n'y avait pas de différence significative en terme de survie entre le groupe de patientes ayant eu une mastectomie sans curage et le groupe de patientes ayant eu une mastectomie avec curage (22). Une méta-analyse de 6 essais comparant le curage axillaire à l'absence de traitement de l'aisselle, montrait une amélioration de la survie globale de 5,4% dans le groupe des patientes ayant eu un curage axillaire(24).

- Impact du curage axillaire sur le contrôle local

Le curage axillaire participe à l'amélioration du contrôle local de la maladie. Le risque de récurrence axillaire après curage axillaire pour une tumeur classée cliniquement T1-2, N0-1 est de 6% à 10 ans(25). En l'absence de curage axillaire le taux de récurrence axillaire est de 20% (22). Le taux de récurrence dépend notamment de la qualité du curage axillaire avec l'exérèse d'au moins 4 ganglions ou plus(26).

2.2.4 Critères de qualité du curage axillaire

2.2.4.1 Le nombre de ganglions à prélever

Le nombre de ganglions qu'il serait nécessaire de prélever permettant de déterminer la qualité du curage axillaire est controversé. A ce sujet nous disposons dans la littérature de trois types d'informations :

- Au-delà de 10 ganglions prélevés les modifications d'informations pronostiques apportées par des ganglions supplémentaires sont rares(27).
- Les séquelles tardives et invalidantes, à type notamment de lymphoedème du membre supérieur, diminuent avec le respect du muscle petit pectoral et la diminution du nombre de ganglions prélevés(28). Pour Kuehn T et al, le nombre de 10 ganglions à prélever est un bon compromis entre le risque de morbidité et la qualité d'information de stadification(29).
- Les travaux de Berg sur les niveaux anatomiques de drainage axillaire montrent que le siège des ganglions prélevés est, à côté du nombre brut de ganglions prélevés, un paramètre à prendre en compte pour caractériser la qualité chirurgicale du curage axillaire(7).

2.2.4.2 Morbidité du curage axillaire

Le curage axillaire entraîne une morbidité à court terme, caractérisée essentiellement par des lymphocèles, des douleurs, et une morbidité à long terme caractérisée par une limitation des mouvements de l'épaule, une fatigabilité et un lymphoedème du membre supérieur. Dans 15% des cas les patientes ressentent une gêne ou une douleur du membre supérieur qui altère leur qualité de vie au quotidien (30).

➤ La lymphocèle axillaire

Le taux de lymphocèle axillaire après curage axillaire varie de 4 à 90% (31). Dans notre expérience la lymphocèle axillaire nécessite une ponction chez 22% des patientes(17).

➤ **La douleur**

La douleur chronique affecte la qualité de vie quotidienne de la moitié des patientes traitées par un curage axillaire (32). Les paresthésies surviennent dans près de 80% des cas (30).

➤ **Limitation des mouvements de l'épaule et douleur**

Dans les suites immédiates du curage axillaire la douleur, la fatigabilité, la limitation des mouvements de l'épaule, touchent près de 70% des patientes (33). A plus long terme après ce type de chirurgie, la morbidité de l'épaule est un facteur primordial affectant la qualité de vie(29).

➤ **Le lymphoedème du membre supérieur**

Quand une mesure du diamètre du membre supérieur est prévue de façon prospective on constate que le lymphoedème du membre supérieur touche 41% des patientes ayant eu un curage axillaire et de la radiothérapie, dont les deux tiers ont une différence de moins de 3 cm avec le membre controlatéral (34). L'apparition du lymphoedème du membre supérieur a un impact négatif sur la qualité de vie (35)

Le curage axillaire du niveau III , avec l'excision du muscle petit pectoral, augmente la fréquence et la gravité des séquelles, notamment le lymphoedème (28)

2.3 La technique du ganglion sentinelle appliquée au cancer du sein

2.3.1 Le concept

Le ganglion sentinelle est le premier ganglion drainant directement la tumeur et par conséquent le premier susceptible d'être envahi par la diffusion métastatique. L'analyse anatomopathologique de ce ganglion permettra d'en déterminer le caractère métastatique. Le terme de « ganglion sentinelle » a été utilisé pour la première fois par Gould et al, en 1960 dans un article intitulé: "Observations on a « sentinel node » in cancer of the parotid " publié dans la revue Cancer (36). L'intérêt de cette cartographie de l'envahissement ganglionnaire loco régional a été décrit en 1977 par Cabannas pour orienter le prélèvement ganglionnaire dans la prise en charge du cancer de la verge (37). Ce concept a ensuite été appliqué en 1992 par Morton et al, au mélanome malin (38). En 1994, Giuliano et al, l'ont appliqué à la prise en charge du cancer du sein (**Figure n°3**) (39). La première publication Française en 1998, de Rodier et al, décrivait l'expérience initiale des Centres de Lutte Contre Le Cancer (40).

Le concept du ganglion axillaire sentinelle appliqué au cancer du sein abouti à sélectionner les patientes susceptibles de ne pas avoir d'envahissement ganglionnaire axillaire afin de leur éviter un curage axillaire inutile. La technique du ganglion sentinelle est une méthode de diagnostic guidé permettant de sélectionner les patientes devant être épargnées d'un curage de celles devant subir un curage.

Du fait d'une importante hétérogénéité dans les détails techniques, il persiste un nombre important de questions à résoudre avant d'aboutir à une standardisation et une indication validée en routine. Il s'agit encore d'une technique innovante en cours de validation.

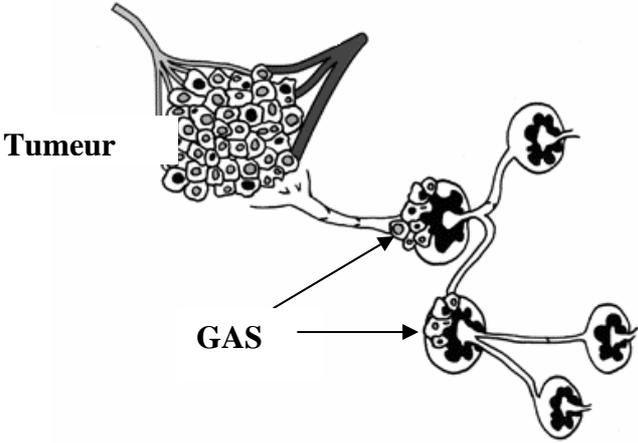
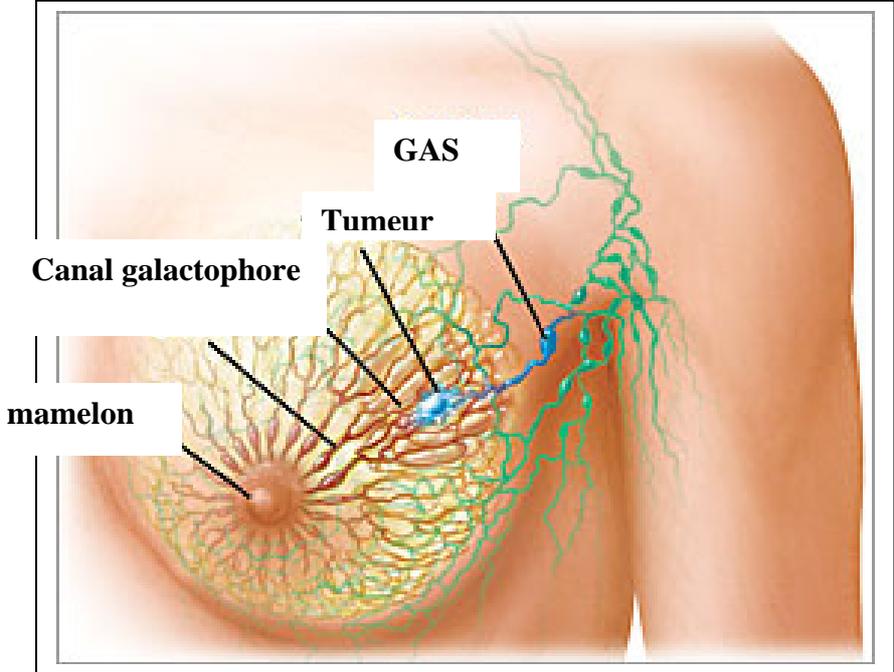


Figure n°3 : le drainage lymphatique direct de la tumeur : ganglions axillaires sentinelles (GAS)

2.3.2 Les méthodes de détection du ganglion sentinelle

Le principe du ganglion sentinelle repose sur une analyse physiopathologique : l'injection de traceurs lymphotropes dans le territoire de drainage lymphatique de la tumeur qui atteignent et révèlent le (les) premier (s) ganglions drainant directement la tumeur.

Il existe deux types de méthode de détection : la méthode colorimétrique et la méthode isotopique. La méthode colorimétrique utilise différents types de Bleu. La méthode isotopique utilise du téchnetium 99 métastable (^{99m}Tc) couplé à des colloïdes. Le ganglion sentinelle peut donc être Bleu et /ou radiodéTECTÉ quand les deux techniques sont utilisées de manière combinée.

2.3.2.1 La détection colorimétrique

Les premières cohortes de patientes atteintes d'un cancer du sein chez qui a été appliquée la technique du ganglion sentinelle avaient une détection colorimétrique. Dans ce cas le colorant bleu est injecté autour de la tumeur, et le ganglion sentinelle est trouvé par le chirurgien en suivant le canalicule lymphatique bleuté (**Figure n°4**).

Différents types de colorant ont été étudiés par Morton D et al sur des modèles félins : le bleu de méthylène, le bleu isosulfan, le bleu patent, la fluoresceine, et le cyalume (38). Le bleu de méthylène diffuse rapidement dans le parenchyme sans être stocké dans les ganglions, la fluoresceine diffuse rapidement dans tous les ganglions régionaux et le cyalume nécessite une pièce noire pour être révélé. Il n'existe pas d'étude randomisée comparative de ces différents types de bleu.

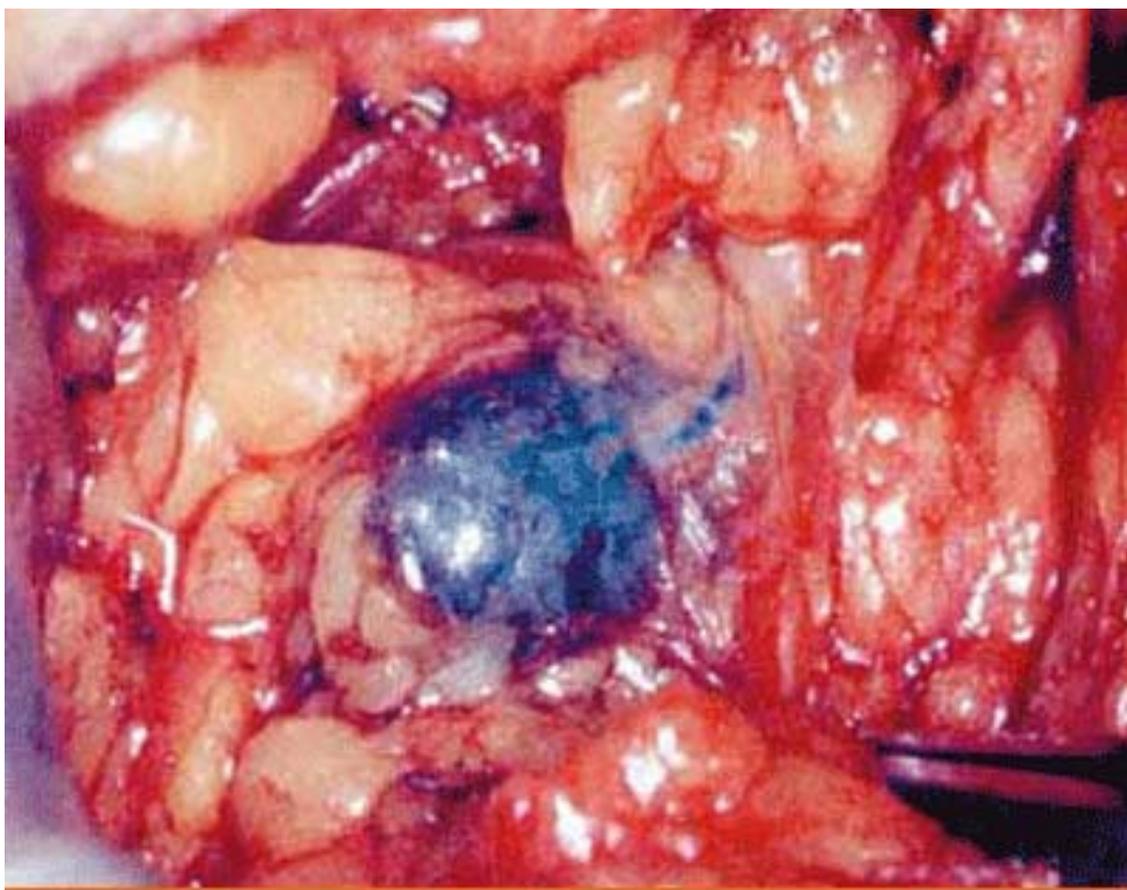


Figure n°4 : ganglion sentinelle bleu

➤ **Effets adverses du bleu**

- Des réactions allergiques, à type de choc anaphylactique, ont été décrites avec chacun des types de bleu (41). Dewachter et al, évoquent l'absence d'allergie croisée entre les différents types de bleu (42). Dans notre expérience nous avons observé un cas de choc anaphylactique documenté, mais non publié, sur les 1000 premiers cas. Cette patiente avait également une allergie au Latex. Ces constatations amènent à prendre deux précautions : d'une part recommander chez les patients allergiques soit d'éviter d'utiliser le bleu, soit de le tester au préalable (42), et d'autre part de n'injecter le bleu qu'au bloc opératoire sous anesthésie générale afin de réunir toutes les précautions en cas de choc anaphylactique.

- Une observation de nécrose cutanée consécutive à l'utilisation de bleu de méthylène a été publiée (43).

- Le tatouage cutané de la zone d'injection peut persister jusqu'à un an dans 41% des cas (44).

- L'injection de bleu entraîne des perturbations de la lecture de l'oxymétrie du patient, liée à une compétition de lecture avec le bleu, dont le spectre est de 640 nm, sans que cela n'ait d'impact clinique, l'oxygénation étant normale (45) (46) . Une étude randomisée récente a montré que l'Isosulfan perturbait plus cette lecture de l'oxymétrie que le Bleu de Méthylène sans que cela n'ait d'impact sur la valeur réelle de l'oxygénation sanguine (47).

➤ **Technique d'injection**

L'injection de 1,4 à 2 ml, se fait en intra poremchymateux superficiel, en péri-tumoral ou en périaréolaire, ou en intra dermique. Il n'y a pas d'étude randomisée portant uniquement sur la

détection colorimétrique pour comparer les résultats de ces différents sites d'injection en terme de taux de détection ou de taux de faux négatifs.

2.3.2.2 La détection isotopique

La détection isotopique est basée sur l'étude du drainage lymphatique à l'aide d'un colloïde, utilisé comme traceur, marqué par le Technétium.

2.3.2.2.1 Le Technétium (^{99m}Tc)

Le ^{99m}Tc couplé à un colloïde a été employé pour les lymphoscintigraphie avant d'être employé pour la détection du ganglion sentinelle. En 1979 Stand SE et Persson BR ont étudié différents colloïdes couplés au ^{99m}Tc dans un modèle animal (48). Ils ont montré que les colloïdes étaient intégrés et retenus dans les ganglions de proximité, permettant de les localiser par lymphoscintigraphie.

En pratique clinique le ^{99m}Tc a été utilisé pour la détection du ganglion sentinelle dès les travaux de Alex JC et Krag DN en 1993, dans le contexte du mélanome malin (49).

Le ^{99m}Tc est adapté à l'application clinique diagnostique que représente la détection du ganglion sentinelle, dans sa forme « m », métastable, du fait de ses caractéristiques biophysiques (**Tableau n°3**). C'est aujourd'hui l'isotope validé dans les applications de radiodétection du ganglion sentinelle à travers le monde (50).

Symbole	Rayonnement	Energie	Période
^{99m}Tc	Gamma	140 keV	6 h

Tableau n°3: Les caractéristiques biophysiques du ^{99m}Tc

2.3.2.2.2 Les colloïdes

La migration du ^{99m}Tc à travers les canaux lymphatiques vers les macrophages du hile du premier ganglion de drainage direct de la tumeur est assurée par son lien à des microparticules qui sont des colloïdes (**Figure n°5**).

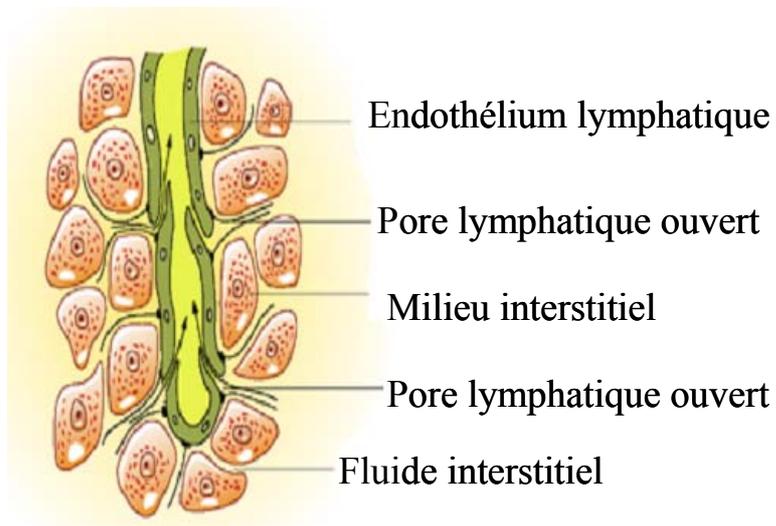


Figure n°5 : Le canal lymphatique

Les colloïdes couramment utilisés sont soit inorganiques : le Sulfure de colloïde aux USA, Nanocis® en France, le trisulfure d'antimoine en Australie et au Canada, ou organiques : les nanocolloïdes (Nanocoll®), dérivés d'albumine humaine, en Europe (50). En France le Nanocis®, sulfure de colloïde, est plus utilisé que le Nanocoll® constitué d'albumine humaine qui pose des problèmes de risque biologiques et de traçabilité.

Le composé injecté doit migrer vers les ganglions lymphatiques et y être absorbé dans le système macrophagique. En cas d'envahissement métastatique massif du ganglion, il n'y a plus d'absorption et le ganglion ne fixe pas les traceurs (51). Cette notion est très importante à prendre en compte pour éviter de sous estimer l'envahissement ganglionnaire et limiter le taux de faux négatifs (52).

➤ **Diamètre des colloïdes**

La diffusion dans les tissus est inversement proportionnelle au diamètre des colloïdes (**Tableau n°4**) (53) (48). Les nanocolloïdes de plus petite taille, migrent plus rapidement que le sulfure de colloïde (54).

Diamètre des colloïdes	Devenir
< 5 nm	Capillaires sanguins
5 à 50 nm	Canaux lymphatiques
100 à 200 nm	Ganglions lymphatiques

Tableau n°4 : Migration des colloïdes en fonction de leur diamètre (selon henze, 1982 (55))

Les plus petites particules, de diamètre inférieur à 5 nm, diffusent directement dans les tissus en quittant les lymphatiques (55). Les particules entre 5 et 50 nm atteignent les premiers relais ganglionnaires en quelques minutes puis diffusent vers les relais suivants (56). Cette rapidité de diffusion est peu compatible avec l'objectif de ne détecter que les premiers ganglions de drainage direct de la tumeur sans dissection excessive du creux axillaire. Le meilleur compromis serait celui de particules de diamètre homogène, de 100 à 200 nm, dont la vitesse de migration est compatible avec le délai de quelques heures entre l'injection, la lymphoscintigraphie et l'acte chirurgical (50).

➤ **La filtration des colloïdes**

La filtration des particules permet une meilleure homogénéité des diamètres. L'impact de la filtration des particules sur la qualité de la détection du ganglion sentinelle reste controversé. Une étude rétrospective du Memorial Sloan Kettering Hospital de New York a montré la supériorité de la solution non filtrée (57).

2.3.2.2.3 La lympholymphoscintigraphie

La lympholymphoscintigraphie a pour objectif de visualiser les ganglions sentinelles exprimant le rayonnement gamma et de les localiser. La lympholymphoscintigraphie est réalisée soit de façon dynamique, quelques minutes après l'injection du colloïde marqué, soit de façon précoce, dans l'heure suivant cette injection, soit tardive, le lendemain de l'injection. La lymphoscintigraphie est effectuée dans l'objectif d'aider le chirurgien à trouver le ganglion sentinelle. L'existence d'au moins une hyperfixation localisée amène le chirurgien à multiplier ses efforts pour localiser et extirper ce ganglion sentinelle. Marchal et al, ont

montré à partir d'une analyse de 200 procédures que la visualisation d'un hyperfixation localisée de ganglion sentinelle était corrélé au taux de détection en analyse multivariée (58).

➤ **Ganglions extra axillaires**

La lymphoscintigraphie permet de visualiser des ganglions sentinelles en extra axillaire : chaîne mammaire interne, sus claviculaire, axillaires contro latéraux (59).

Les localisations extra axillaires sont l'occasion de se poser la question de l'intérêt de leur exérèse pour la patiente. En effet plusieurs cohortes publiées ont montré à la fois la faisabilité et l'intérêt en terme de stadification de l'envahissement ganglionnaire, de la détection des ganglion sentinelle extra axillaire (60), (59).

Par contre il n'y a à ce jour, aucune preuve du bénéfice en terme de survie apporté par l'exérèse de ganglions sentinelles extra axillaires. L'éventuel bénéfice en terme de survie globale ou sans récurrence, serait à mettre en balance avec la morbidité de ces gestes d'exérèse, notamment mammaire interne (61). Cette question se pose notamment pour les patientes qui auraient un drainage extra axillaire exclusif sans drainage axillaire. Ronca et al n'ont trouvé que 1% de patientes avec une lymphoscintigraphie positive en extra axillaire et négative en axillaire sur une série de 170 patientes (62).

Le prélèvement de ganglions sentinelles extra axillaires, notamment mammaires internes, ne doit pas être recommandée en dehors de démarches d'évaluation. Dans la très récente série de Leidenius et al, seules 8 patientes sur 844 avaient un ganglion sentinelle métastatique au niveau de la chaîne mammaire interne sans atteinte axillaire, soit moins de 1% (63)

➤ **Impact pronostique de la lymphoscintigraphie négative**

Pour certains auteurs la notion de lymphoscintigraphie négative est un facteur de mauvais pronostic témoignant du caractère métastatique du ganglion sentinelle (64). Dans notre série, les patientes avec ganglions sentinelles métastatiques avaient plus fréquemment une lymphoscintigraphie négative sans que cela ne soit statistiquement significatif (65). Mais cette notion est controversée. L'âge de la patiente et son BMI sont des facteurs de risque de lymphoscintigraphie négative (66)

➤ **Place de la lymphoscintigraphie préopératoire**

L'intérêt même de la lymphoscintigraphie pré opératoire comme guide du geste chirurgical est controversée. L'équipe de Dupont et al, sur une série de 181 lymphoscintigraphies négatives, a retrouvé un ganglion sentinelle grâce à la sonde de radiodétection dans 153 cas (84,5%) (67). La lymphoscintigraphie ne semble pas en mesure d'améliorer significativement le taux de détection du ganglion sentinelle (68). On peut noter que dans la série de Degnim et al, sur 380 patientes avec une lymphoscintigraphie positive, 1,3% des patientes n'avaient pas de ganglion sentinelle radiodéfectés (69). L'étude de McMaster et al, permet d'analyser l'impact de la lymphoscintigraphie, à la fois sur le taux de détection et sur le taux de faux négatifs. Cette étude prospective multicentrique non randomisée porte sur 805 patientes avec cancer du sein T1-2, N0, qui ont eu une détection du ganglion sentinelle avec la méthode combinée et un curage axillaire. Dans le groupe de 240 patientes qui n'ont pas eu de lymphoscintigraphie préopératoire le taux de détection était de 92,1% et le taux de faux négatifs de 1,6% et dans le groupe de 348 patientes qui ont eu une lymphoscintigraphie préopératoire le taux de détection était de 89,1% et le taux de faux négatifs de 8,7% (70). Du fait de son coût la lymphoscintigraphie pourrait n'être proposée que pendant la courbe d'apprentissage et pour les patientes obèses (71). Pour les équipes ayant validé leur courbe

d'apprentissage l'intérêt de la lymphoscintigraphie préopératoire semble reposer essentiellement sur une aide technique, à savoir rechercher plusieurs ganglions sentinelles si la lymphoscintigraphie révèle plusieurs hyperfixation localisées. La lymphoscintigraphie peut aussi aider à la détection de ganglions sentinelles extra axillaires.

2.3.2.2.4 Les sondes de radiodétection

➤ Généralités

Les sondes de radiodétection permettent de guider l'acte chirurgical vers le ganglion sentinelle radioactif avec précision de façon à limiter les dissections et donc les délabrements de l'aisselle. Le ganglion sentinelle qui a capté des colloïdes couplés au ^{99m}Tc émet un rayonnement dans les 3 dimensions de l'espace. La sonde de détection ne perçoit que la fraction de ce rayonnement qui parvient au contact de son détecteur. L'activité moyenne du ganglion sentinelle est faible ; 0.1 à 1% de l'activité injectée(72).

La sonde de radiodétection est à l'intérieur de la plaie chirurgicale, au contact des ganglions sentinelles. Elle localise la faible activité émise par la cible, en discriminant cette activité du bruit de fond environnant pour guider le geste chirurgical.

➤ Principes de fonctionnement

Les sondes de détection utilisées pour localiser le rayonnement émis par le ^{99m}Tc , dans le cadre de la recherche du ganglion sentinelle, sont des détecteurs de photons gamma.

Les sondes de radiodétection per opératoires sont constituées d'un détecteur, éventuellement complété d'un système de collimation amovible ou intégré, et d'un système électronique de comptage (**Figure n°6**). Le principe de fonctionnement des sondes est de compter les impacts

des photons émis par le ganglion sentinelle, correspondant aux interactions, sur le cristal de détection situé au niveau de l'extrémité du détecteur (**Figures n°7 et n°8**). L'activité comptée par la sonde correspond en partie à l'activité du ganglion sentinelle et en partie à l'activité de l'environnement ou bruit de fond. Le bruit de fond est constitué essentiellement par le rayonnement diffusé du à l'effet Compton et par la radioactivité parasite des composants du détecteur.

Il existe deux types de sondes de détection, de principe de fonctionnement différents; les scintillateurs et les semi conducteurs (73). Les détecteurs semi conducteurs exploitent les phénomènes d'ionisation, transformant l'interaction entre les électrons libres et le détecteur en différence de potentiel transformée en signal électrique. Les principaux cristaux de détection des semi conducteurs commercialisés sont le CdTe, et le CdZnTe. Les détecteurs à scintillation exploitent les phénomènes d'excitation, transformant l'interaction entre le rayonnement et le détecteur en signal photoélectrique qui est amplifié et transmis par fibre optique à l'électronique de comptage. Les principaux cristaux de détection des scintillateurs commercialisés sont le NaI, le CsI et le BgO.

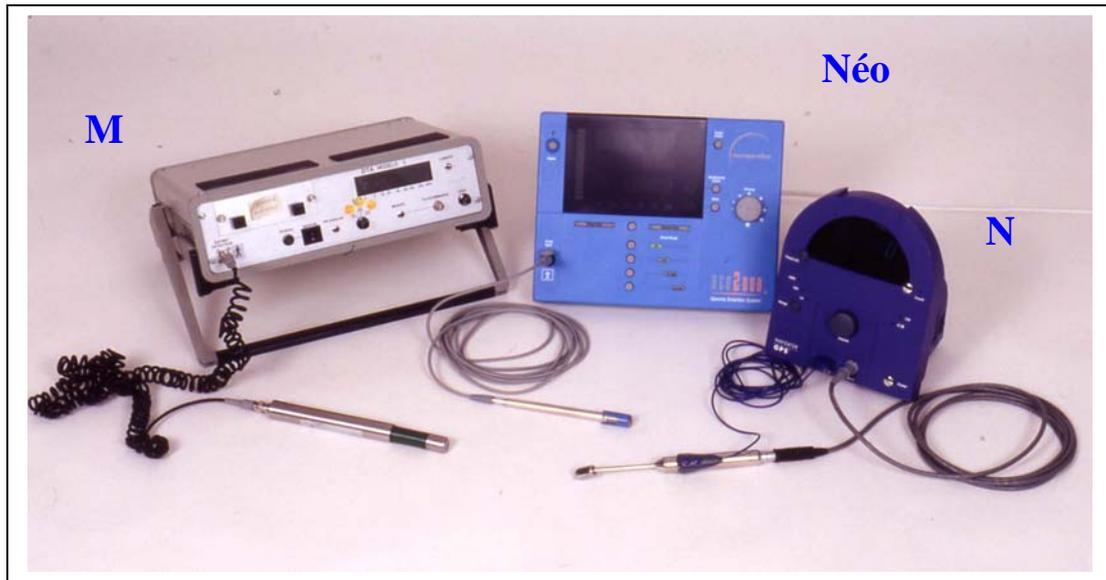


Figure n°6: Les sondes de radiodétection : M (Modelo, photoscintillateur au BgO), Néo (Néoprobe, semi conducteur au CzdTe), N (Navigator, semi conducteur au CdTe)

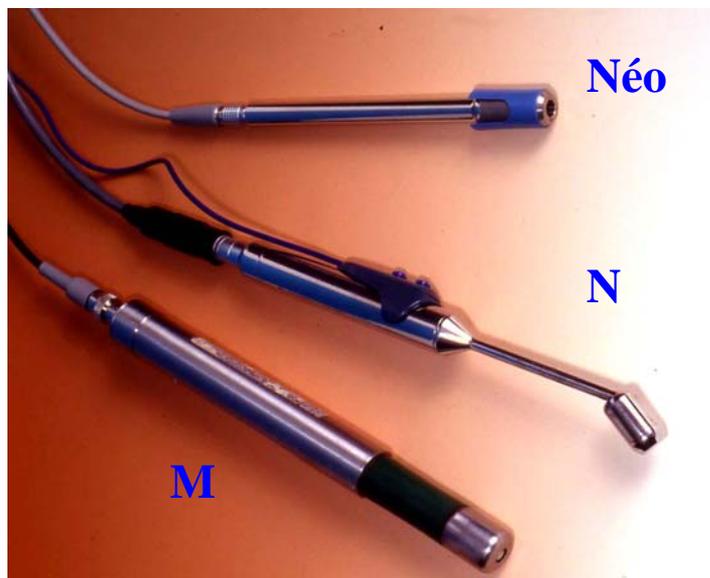


Figure n°7: Les sondes de radiodétection : Les détecteurs M (Modelo, photoscintillateur au BgO), Néo (Néoprobe, semi conducteur au CzdTe), N (Navigator, semi conducteur au CdTe)

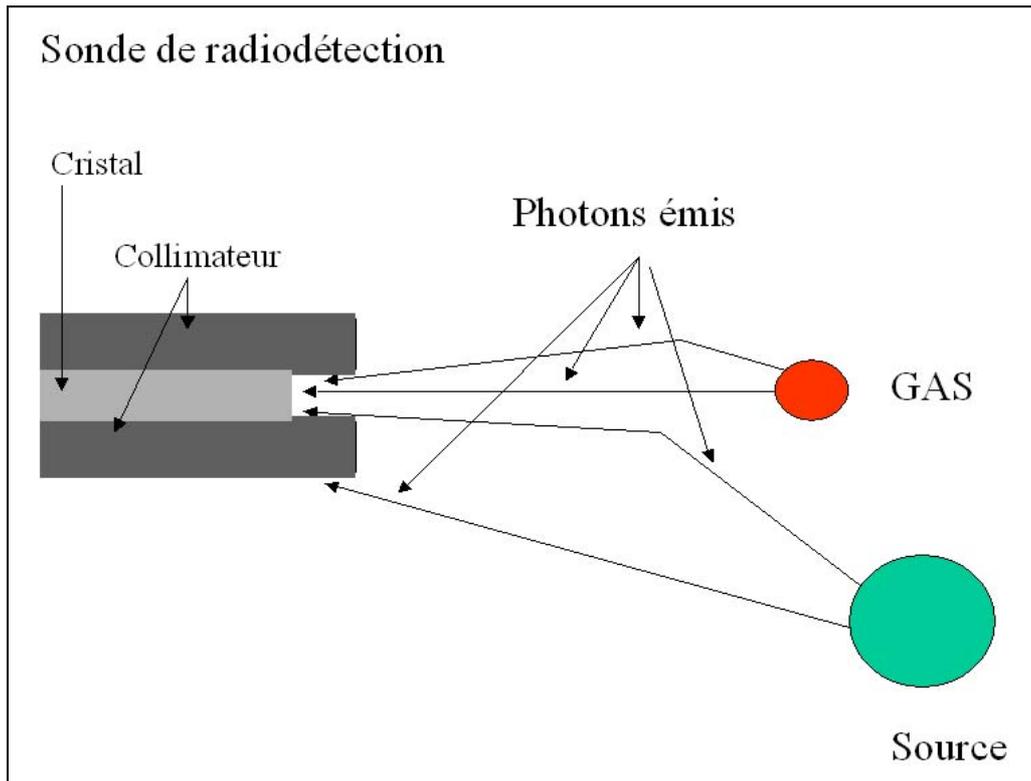


Figure n°8: Schéma du principe de fonctionnement des sondes de radiodétection . Les courbes brisées correspondent aux trajets des photons subissant une diffusion selon l'effet Compton.

➤ Paramètres techniques

Les principaux paramètres décrivant les performances utiles à la détection du rayonnement sont la sensibilité et la résolution.

La sensibilité décrit la capacité de la sonde à détecter des photons. Elle correspond à l'activité comptée par rapport à l'activité émise et s'exprime en coups par seconde (cps) par unité d'activité (kBq). La sensibilité relative correspond à l'efficacité de comptage d'une sonde en fonction de la position relative de la sonde par rapport à la source dans l'espace. La sensibilité absolue est définie par le nombre de coups reçus par le détecteur par unité d'activité de la source. Ce paramètre est exprimé Les principaux facteurs pouvant agir sur la sensibilité sont le réglage de la fenêtre spectrale, le type de détecteur, sa collimation et le milieu dans lequel sont réalisés les comptages.

La résolution décrit la capacité de la sonde à localiser l'origine des photons afin de ne pas confondre les photons émis par le ganglion et ceux émis par l'activité de l'environnement. La résolution spatiale correspond à la plus petite distance séparant deux sources qu'une sonde peut discriminer. Au dessous de cette distance la sonde concernée ne peut plus différencier les deux sources qui apparaissent fusionnées en une seule. Cette valeur est définie par la largeur à mi hauteur de la courbe des comptages obtenue en déplaçant la sonde suivant un axe horizontal par rapport à la source. La résolution spatiale est une valeur exprimée en unité de longueur, habituellement le cm. La résolution angulaire correspond à l'angle entre l'axe de la source et l'axe du détecteur pour lequel le comptage est de 50 % du comptage maximal. Le comptage maximal correspond au comptage obtenu quand l'axe de la source et de la sonde sont confondus.

La fenêtre spectrale correspond à la fourchette de valeurs de l'énergie des impacts détectés par la sonde. La fenêtre spectrale est réglée de manière optimale sur le photopic de l'isotope concerné +/- 10%. Le pré réglage de la fenêtre spectrale de la sonde de détection autour du photopic de l'émetteur utilisé permet de limiter les impacts de l'effet Compton et indirectement d'améliorer la résolution énergétique de la sonde. A contrario un réglage trop ouvert autour du photopic entraîne une pollution du comptage par l'effet Compton et indirectement une augmentation des comptages diffusés. Les différents travaux publiés sur l'analyse de la radiodétection des ganglions sentinelles ne précisent pas le réglage de la fenêtre spectrale des sondes utilisées.

Les résultats en terme de sensibilité et de résolution varient que la sonde soit collimatée ou non. La collimation de la sonde permet de sélectionner les photons qui arrivent directement dans la direction du détecteur. L'objectif de la collimation d'une sonde est de limiter l'impact du rayonnement non spécifique issu de la cible dans l'efficacité de comptage de la sonde. Ceci afin de conserver un maximum de précision dans la localisation axiale de la cible. Il est donc nécessaire de placer la sonde le plus strictement possible dans l'axe de la cible. La collimation améliore la résolution mais altère la résolution.

L'ergonomie des sondes a un impact sur le confort de travail du chirurgien. L'ergonomie d'une sonde peut être améliorée par son diamètre, sa longueur, l'angle que le détecteur peut faire avec le corps de la sonde, l'ajout de système permettant d'optimiser la lecture du comptage, le positionnement de boutons sur le manche de la sonde permettant d'actionner le système de comptage. La plupart des sondes disposent d'un signal sonore en continu permettant de balayer la zone concernée pour explorer une éventuelle source d'activité et d'un affichage lumineux des comptages très lisible. Dans la phase de recherche guidée du ganglion

sentinelle le chirurgien est aidé par ce signal sonore en balayage qui évite d'avoir à regarder le comptage.

➤ **Le phénomène du « shine through »**

Dans la détection du ganglion sentinelle appliquée au cancer du sein, la zone d'injection du ^{99m}Tc peut être proche de la région axillaire où sont recherchés les ganglions sentinelles. C'est le phénomène du « shine through ». Ce phénomène correspond à la perturbation de la détection de l'activité faible d'un ganglion sentinelle axillaire en cas de cancer du prolongement axillaire avec injection péri-tumorale. Dans ce cas particulier la sonde peut ne pas détecter le ganglion sentinelle car le bruit de fond est trop important.. Britten AJ a modélisé cette situation et montré que la meilleure sonde pouvait discriminer le ganglion sentinelle à 2 ou 3 cm de la zone injectée (74)

➤ **Comparaison des sondes entre elles**

Le chirurgien doit appréhender ces deux notions de sensibilité, dans la mesure où le ganglion a une très faible activité, et de résolution par le positionnement de la sonde en regard de la cible pour se guider avec précision sans trop disséquer le creux axillaire.

Haigh comparant in vitro dans l'air 5 sondes, dont 2 scintillateur au NaI et 3 semi conducteur au CdTe, pour 3 isotopes, dont le ^{99m}Tc , en faisant varier les fenêtres spectrales a montré que les sondes n'étaient pas équivalentes en terme de résolution spatiale (75). Cet auteur insiste sur le fait que la fenêtre spectrale doit être réglée en fonction du photopic de l'isotope choisi et qu'il faut s'attendre à ce que, en situation clinique, apparaisse une augmentation des taux de comptages indirects liés au rayonnement diffusé par les tissus.

Les performances des sondes dépendent de nombreux paramètres, notamment le crystal de détection utilisé pour les tests. Tiourina T et al ont montré que la sonde au CdZnTe avait une meilleur sensibilité (21,7 cps/kBq) que la sonde au NaI (9,52 cps/kBq) à 1 cm de la source de ^{57}Co (76). Britten a également montré que le CdZnTe avait une meilleure sensibilité (4348 cps/MBq) que le CsI (2991 cps/MBq) à 1 cm de la source de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (74). Pour ces deux auteurs la sonde au CdZnTe avait une plus grande sensibilité que la sonde au CdTe.

Le choix d'une sonde de radiodétection est un compromis entre la sensibilité et la résolution qui évoluent de manière inverse. Ce choix doit tenir compte du radionucléide choisi. Pour Britten la principale qualité d'une sonde de détection du ganglion sentinelle marqué au $^{99\text{m}}\text{Tc}$ devrait être la sensibilité (74).

Nous avons effectué la première comparaison clinique de l'efficacité des sondes de détection(77).

2.3.2.2.5 La radioprotection

La dose de rayonnement absorbée par le personnel durant la technique du ganglion sentinelle a été étudiée (78). Dans le cas de la radioprotection réglementaire des opérateurs classés en catégorie B, comme les chirurgiens manipulant des isotopes, la limite annuelle pour les extrémités est de 150 mSv.

Nejc et al, ont montré que la dose maximale était reçue au niveau des doigts du praticien effectuant l'injection du technétium, de l'ordre de 164 μSv (79). Les doigts du chirurgien ou de l'infirmière aide opératrice du bloc opératoire reçoivent une dose moins importante, de l'ordre de 22 microSv. Dans cette étude la détection chirurgicale a été réalisée le lendemain de l'injection. La dose maximale reçue pendant une procédure au niveau des doigts est de l'ordre de 1000 fois inférieure à la dose limite annuelle tolérée. Dans ces conditions la

technique de détection du GAS utilisant la méthode isotopique ne présente pas de risque de radiocontamination pour les patients, le personnel ou les praticiens.

2.3.2.3 Les modalités d'injection

Les principaux paramètres définissant la technique d'injection sont le site d'injection, le volume injecté, l'activité injectée, et le délai entre l'injection et l'incision chirurgicale.

Les principaux sites d'injection sont en péri tumoral intraparechymateux superficiel, ou en péri aréolaire. Les injections intra tumorales ou intradermiques sont très peu développées.

L'injection peritumorale intraparechymateuse superficielle représente le site le plus fréquemment utilisé dans les série de validation de la technique du ganglion sentinelle, prenant en compte le taux de détection et le taux de faux négatifs. Dans ce sens on peut dire que c'est la modalité d'injection réellement de référence. Habituellement l'injection se fait en 2 à 4 points autour de la tumeur, avec une aiguille de 25 ou 27 gauges. Un massage doux de la zone injectée est recommandé pour favoriser la diffusion du traceur.

Plusieurs cohortes prospectives non randomisées ont montré une équivalence entre la technique d'injection peritumorale et péri aréolaire (80). Un essai randomisé français, l'étude FRANSENOD, non encore publié mais présenté au dernier congrès de l'Association Française de Chirurgie, a montré l'équivalence de ces deux modes d'injection en terme de taux de détection. En l'absence de curage axillaire concomitant cet essai n'a pas été en mesure de mesurer l'impact de la modalité d'injection sur le taux de faux négatifs.

La plupart des séries ayant comparé les différentes méthodes d'injection ont une méthodologie insuffisante pour conclure à la supériorité de l'une ou l'autre méthode: manque de randomisation, manque de curage concomitant ne permettant pas d'aborder la notion d'impact sur le taux de faux négatifs qui est pourtant un enjeu majeur de la technique du ganglion sentinelle. La technique la mieux évaluée, en terme de nombre de patientes, de curage complémentaire, est l'injection péri-tumorale intra-parechymateuse superficielle. Concernant la méthode isotopique l'activité optimale à injecter n'est pas déterminée. On trouve dans les publications des activités de 10 à 100 MBq (50). Edwin Glass, du John Wayne Institute recommande, pour des considérations de radioprotection, l'injection de 18 MBq (81). Entre 0,1 et 1% de l'activité injectée se retrouve dans les ganglions sentinelles (72). L'activité recommandée peut dépendre du délai entre l'injection et le geste opératoire.

➤ **Injection la veille ou le jour même**

Pour des raisons d'organisation de la filière de soins, la technique du ganglion sentinelle peut être proposée au cours d'une hospitalisation traditionnelle, les injections étant réalisées la veille de l'intervention, ou au cours d'une hospitalisation ambulatoire, l'injection étant réalisée le jour même de l'intervention. L'injection du bleu se faisant au bloc opératoire, la question posée par la détection du ganglion sentinelle en ambulatoire concerne surtout le délai entre l'injection de l'isotope et l'incision chirurgicale et l'éventuel intérêt de moduler l'activité à injecter.

Dans l'étude de Koisumi m et al, utilisant une méthode combinée avec bleu per opératoire et isotope, les patientes recevant l'isotope le jour même de l'intervention recevaient une activité de 7,4 à 37 MBq et les patientes recevant l'isotope la veille recevaient une activité de 37 à 74 MBq (82). Ces auteurs ont montré l'absence de différence en terme de taux de détection entre

les deux délais d'injection de l'isotope. Dans cette étude le taux de détection diminuait en fonction de l'âge élevé et du Body Mass Index (BMI) élevé.

Pour Babiera GV et al, du MD Anderson, comparant les résultats de patientes ayant toutes reçu 18 MBq de ^{99m}Tc , le délai entre l'injection de l'isotope et l'incision chirurgicale, n'a aucun impact sur le taux de détection, ni le nombre moyen de ganglions sentinelles réséqués (83). D'après cette étude il ne semble pas nécessaire de moduler l'activité injectée pour une procédure que l'injection soit réalisée le lendemain ou le jour même de l'intervention.

Layeeque R et al, simplifient encore plus la procédure avec une injection per opératoire à la fois du ^{99m}Tc et du bleu, obtenant un taux de détection de 97% (93/96) (84).

2.3.3 Anatomie pathologique

2.3.3.1 Généralités

La technique du ganglion sentinelle permet de ne confier au pathologiste que 1 à 3 ganglions au lieu de 10 à 15 ce qui permet une analyse anatomopathologique plus ciblée. Comme le ganglion sentinelle a plus de chance de contenir une métastase, que les ganglions non sentinelles du curage, le pathologiste a intensifié son étude du ganglion sentinelle par une augmentation du nombre de coupes et/ou des colorations immunohistochimiques (85)

Le pathologiste doit avoir été intégré dès le début du projet d'application de la technique du ganglion sentinelle de façon à être préparé à cette analyse particulière.

Cserni G et al, ont montré l'hétérogénéité des pratiques à travers une enquête réalisée auprès de 382 correspondants, dont 240 équipes Européennes (86). Il existe des recommandations notamment européennes ou américaine permettant de guider les pratiques anatomopathologiques (87) (88)

2.3.3.2 Prise en charge du ganglion sentinelle

2.3.3.2.1 étape macroscopique

Les ganglions sentinelles sont comptés, mesurés et chaque ganglion sentinelle est inclus en totalité. Le ganglion sentinelle est coupé soit selon un plan longitudinal soit selon un plan transversal, selon des coupes de 1,5 à 3 mm (**Figure n°9**). Les cellules métastatiques envahissant le ganglion par les sinus afférents, les plus petites métastases se localisent préférentiellement sous la capsule ce qui serait un argument en faveur des coupes transversales (85).

2.3.3.2.2 étape microscopique

Le nombre et le niveau des coupes sont controversés. Les coupes sériées sont espacées en général de 150 à 250 μm (89) (**Figure n°10**). Ces coupes sériées permettent d'augmenter la détection des micrométastases ($<2\text{mm}$ et $> 0,2\text{mm}$) et de diminuer le taux de faux négatifs (90). La question de l'impact pronostique de ces métastases occultes reste controversée.

L'immunohistochimie (IHC), utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre des cytokératines, permet de visualiser des métastases occultes, sous la forme de petits amas de cellules carcinomateuses, non vues en HE, mais dont la signification pronostique est controversée. De ce fait actuellement il n'est pas recommandé, hors étude, de proposer systématiquement une IHC à chaque patiente (88).

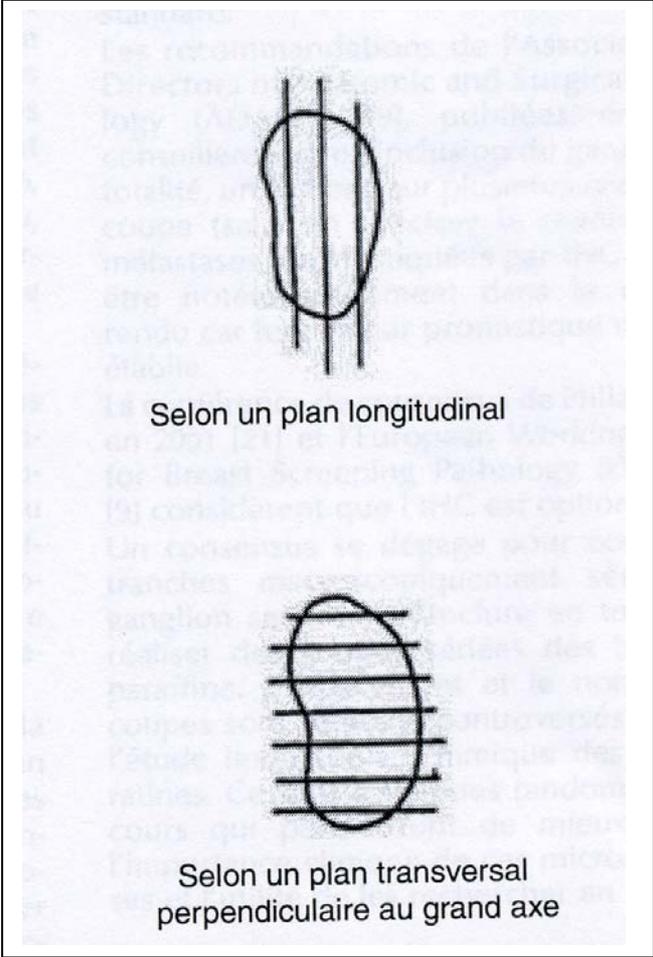


Figure n°9: schéma des plans de coupe d'un ganglion sentinelle

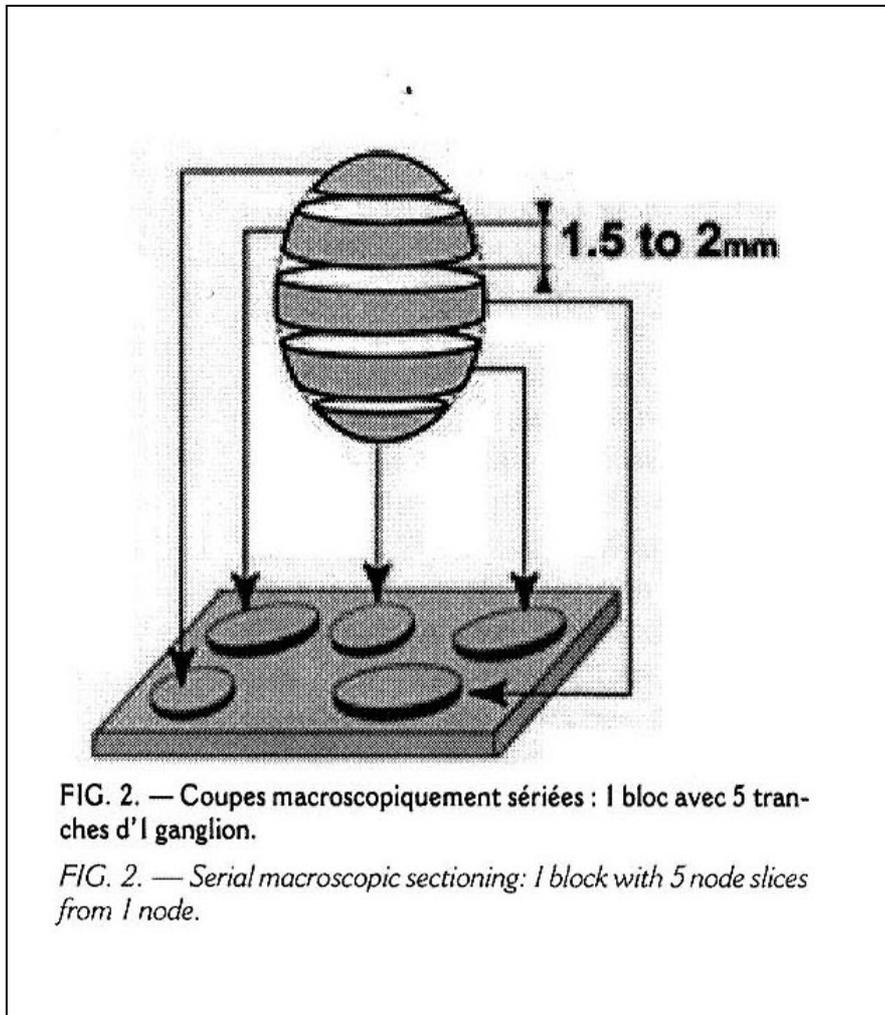


Figure n°10: Schéma des coupes dériées d'après de Mascarel et al, 2003 (85)

2.3.3.3 Le Compte rendu

Le compte rendu histopathologique doit comporter les éléments suivants :

- Taille du ganglion
- Technique d'analyse, la notion d'inclusion en totalité, l'intervalle et le nombre de coupes sériées en coloration standard, l'intervalle et le nombre des coupes sériées en IHC
- Le type et la taille des métastases, la notion d'effraction capsulaire
- La conclusion : comportant le nombre de ganglions sentinelles prélevés, de ganglions sentinelles métastatiques et la référence à la dernière classification de l'AJCC (American Joint Commission on Cancer) (12) (**Tableau n°2**).

2.3.3.4 L'examen extemporanée

L'examen extemporanée du ganglion sentinelle a pour objectif de permettre la réalisation du curage axillaire dans le même temps opératoire si le ganglion sentinelle est métastatique. La place de l'examen extemporanée des ganglions sentinelles est controversée notamment parcequ'il existe un risque d'altération du ganglion risquant de compromettre la qualité de l'examen définitif.

Les principales méthodes d'examen extemporanée sont l'examen cytologique, par empreinte ou par gratage, et l'examen histologique sur coupes en congélation, avec ou sans IHC. Les principaux avantages et inconvénients des deux méthodes sont décrits dans le **Tableau n°5** (87).

➤ **L'examen cytologique**

La technique d'examen cytologique la plus employée est la méthode des empreintes. La sensibilité de cette méthode est de 54 à 91% (91, 92). Cette technique est rapide, 5 à 10mn, peu couteuse et préserve le tissu lymphoïde. Sa sensibilité est améliorée par l'expérience de l'équipe et l'augmentation du nombre de coupes examinées. Les cas de faux négatifs sont essentiellement liés aux cas de micrométastases et au carcinome loblaire infiltrant (93).

➤ **L'examen histologique**

L'examen histologique en extemporanée se fait sur coupes en congélation. La coupe en congélation se fait habituellement sur une partie du ganglion sentinelle, la moitié ou une tranche. Cette technique permet en principe de détecter des métastases de plus petite taille que l'examen cytologique. La sensibilité est de 57 à 87% (92). La sensibilité augmente avec le nombre de tranches examinées. La méthode des coupes en congélation est plus longue de réalisation que l'examen cytologique.

L'examen en congélation de la totalité du ganglion sentinelle est réalisé en extemporanée par l'équipe italienne de Viale (94). Cette technique associée a une IHC a permis d'obtenir une sensibilité de 76% des macrométastases. Ce procédé prend 40 à 50 mn avec IHC et 30 à 40 mn avec uniquement l'HE (95).

Avantages	Inconvénients
Cytologie par la méthode des empreintes	
Simple, Rapide	Moins de cellules examinées
Economique	Plus de diagnostic différé
Nécessite un cytologiste entraîné	Pas de différence entre macro et micro métastases
Peut donner des détails sur la cytologie	
Histologie sur coupe en congélation	
Accès à l'architecture	Artéfacts liés à la congélation
Moins de diagnostic différé	Prend plus de temps
Différencie micro et macro métastase	Perte tissulaire
Plus habituel pour les pathologistes	Plus cher

Tableau n°5: D'après Cserni Eur J Cancer 2003 (87)

➤ **Comparaison cytologie par empreintes et histologie sur coupes congelées**

La comparaison des deux techniques d'extemporanée, cytologie par empreintes et histologie sur coupes en congélation ne permet pas de conclure sur la supériorité de l'une ou l'autre.

Pour Motomura K et al, la technique des empreintes apporte une meilleure sensibilité et une meilleure prédictivité du statut du ganglion sentinelle que la coupe en congélation (96).

Celebioglu F et al, ont comparé les 3 techniques d'examen extemporanée, cytologie par empreintes et histologie sur coupes en congélation, en HE avec et sans IHC, sur une cohorte prospective de 102 patientes. Ces auteurs ont montré que les macrométastases étaient découvertes dans 100% des cas avec la méthode de congélation et dans 81,5% des cas avec la méthode des empreintes (97). Dans cette étude l'utilisation en extemporanée de l'IHC n'a pas

permet d'améliorer significativement la sensibilité de la découverte des micrométastases. Pour Brogi et al, comparant les deux méthodes la sensibilité était de 90% pour les macrométastases quelle que soit la méthode utilisée (98). Dans la récente méta analyse de 31 études sur l'extemporanée par empreintes la sensibilité pour les macrométastases était de 81% et pour les micrométastases de 22% (99).

La méthode des empreintes peut être optimisée par l'utilisation concomitante de l'IHC (100). Salem AA et al, ont comparé la méthodes de l'extemporanée avec empreintes optimisées par IHC à la méthode classique avec congélation et coloration HE. Ces auteurs ont montré une prédictivité du statut ganglionnaire de 96,1% pour les empreintes avec IHC contre 94,2% pour la technique classique, avec un taux nul de faux positifs. Cette méthode prend, d'après les auteurs, entre 30 et 45 minutes.

2.3.3.5 Cas particulier : Le carcinome lobulaire infiltrant

Le carcinome lobulaire infiltrant est un sous type anatomopathologique de cancer du sein dont l'architecture, faite de travées cellulaires sans stroma, est particulière. Les difficultés à évaluer en pré opératoire la taille tumorale mais aussi les difficultés d'analyse cytologique et histologique des métastases du ganglion sentinelle ont amené certains auteurs à remettre en question l'indication de la technique du ganglion sentinelle dans ce cas particulier. La question précise de la validité de la technique pour les carcinomes lobulaires infiltrants a fait l'objet de notre quatrième article (101).

2.3.3.6 Au total

Méthode d'analyse : Les ganglions sentinelles doivent être comptés, mesurés, inclus en totalité, et analysés en coupes sériées.

Place de l'IHC : Sur 100 patientes T1N0 dont le ganglion sentinelle est détecté et analysé en HE sur coupes sériées, 60 seront indemnes d'envahissement. Sur ces 60 patientes l'IHC permet de découvrir des métastases occultes dans 20% des cas et pour ces patientes il existe 18% de risque d'avoir une métastase sur un ganglion non sentinelle, soit 2% de la population totale (87). Cette évaluation justifie que l'IHC ne soit pas un standard en pratique de routine que ce soit pour les recommandations européennes ou américaines (87) (88)

Place de l'examen extemporané : L'examen extemporané du ganglion sentinelle est fortement recommandée à partir du moment où il est prévu, avec l'accord de la patiente, de réaliser le curage axillaire complémentaire dans le même temps opératoire en cas de diagnostic de métastase. Pour les recommandations européennes la méthode des empreintes est le meilleur choix du fait de son faible coût, de sa rapidité, et de la préservation tissulaire de cette technique. Les recommandations américaines insistent sur les meilleurs résultats des coupes en congélation.

Le compte rendu : Le compte rendu doit surtout proposer une classification anatomo clinique utilisant la dernière classification AJCC, précisant notamment la taille des localisations ganglionnaires et la méthode de diagnostic, HE ou IHC (12).

2.3.4 La validation du concept

L'hypothèse du ganglion sentinelle a été vérifiée à travers de larges études de cohortes de patientes ayant bénéficié de façon concomitante d'une détection du ganglion sentinelle et d'un curage axillaire des ganglions non sentinelles. Les critères de qualité de la technique du GAS sont le taux de détection, le taux de faux négatifs et la morbidité.

2.3.4.1 La définition du ganglion sentinelle

Avec la méthode combinée, le ganglion sentinelle peut être bleu et /ou radiodéecté. Le bleu caractérise parfaitement le concept de ganglion sentinelle puisqu'il est possible au chirurgien de suivre les canalicules bleutés vers le ganglion sentinelle. Quand le ganglion sentinelle n'est pas bleu mais radiodéecté il n'existe pas de définition validée du ganglion sentinelle en terme d'activité (102). La définition du ganglion sentinelle a fait l'objet de notre deuxième article actuellement soumis à l'European Journal of Nuclear Medicine.

2.3.4.2 Le Taux de détection

2.3.4.2.1 Définition

Le taux de détection correspond au ratio du nombre de patientes chez qui au moins un ganglion sentinelle a été réséqué sur le nombre total de patientes chez qui les produits lymphotropes ont été injectés.

$$\text{Taux de détection \%} = \frac{\text{Nbre de patientes avec moins un ganglion sentinelle détecté}}{\text{Nombre de patientes injectées}} \times 100$$

2.3.4.2.2 Impact de la méthode de détection sur le taux de détection

- **Détection colorimétrique seule :**

La première publication de Giuliano AE et al, utilisant le bleu isosulfan sur une cohorte de 174 procédures montrait un taux de détection de 65,5% (39). Ces résultats s'améliorent avec des publications plus récentes, avec en 1997 94% de détection par l'équipe de Giuliano et al toujours avec le bleu seul (103). La méta analyse de Kim et al, a montré un taux de détection était de 83,1% en cas de détection au bleu seul (104). La détection au bleu seul est envisagée par les équipes n'ayant pas accès à la médecine nucléaire. Sauf entre des mains très entraînées, le taux de détection est plus bas qu'en cas de méthode combinée, qui est la méthode de référence, ou même de détection isotopique seule. Ce qui entraîne la réalisation d'un curage axillaire pour échec de détection plus fréquemment qu'avec les autres méthodes ce dont il est souhaitable que la patiente soit informée.

➤ **Détection colorimétrique et isotopique, méthode combinée**

En 1995 Albertini JJ et al, utilisant une méthode combinée avec 16 MBq de ^{99m}Tc couplé à du sulfure colloïde et une injection de bleu isosulfan, sur une cohorte de 62 patientes a obtenu un taux de détection de 92% (105). Depuis plusieurs études de cohortes non randomisées ont montré que l'association du bleu et de l'isotope permettait d'améliorer le taux de détection. La récente méta analyse de 69 études, représentant 10 454 patientes, a montré un taux de détection de 96,35% (moyenne : 89%, médiane: 92%) (104). En moyenne le nombre de ganglions sentinelles extraits était de 1,92 (1 à 4, médiane 2). Une récente étude randomisée a confirmé que le taux de détection était meilleur avec la combinaison du bleu et de l'isotope, chez 61 patientes, comparé au bleu seul, chez 57 patientes, avec un taux de détection de 100% versus 86% ($p=0,002$) (106).

➤ **Détection isotopique seule**

Aucune étude n'a évalué l'intérêt d'ajouter le bleu à l'utilisation de l'isotope seul. Pourtant la morbidité non négligeable du bleu, l'absence de morbidité du ^{99m}Tc seul et l'optimisation des sondes de détection amènent à se poser cette question. Le bleu présente surtout l'avantage technique de suivre le canalicule lymphatique vers le ganglion sentinelle. Quelques études de cohorte donnent les résultats du taux de détection avec l'isotope seul (**Tableau n°6**). Ces résultats comportent généralement les courbes d'apprentissage des équipes ce qui altère les résultats. Le taux de faux négatifs n'apparaît que dans les grandes séries.

Auteur (année)	N	Activité (MBq)	Tx Détection	Tx Fx Négatif	pN+
Krag (1993) (107)	22	15	82%	0	39%
Meijer (1996) (108)	30	40	93%	0	33%
Pijpers (1997) (109)	37		92%	0	30%
Veronesi (1997) (110)	163	10	98%	5%	53%
Borgstein (1998) (111)	130		94%	2%	42%

Tableau n°6: Radiodétection seule (sans bleu)

2.3.4.2.3 impact du site d'injection sur le taux de détection

Les principaux sites d'injection sont la région péri-tumorale, la région péri-aréolaire. Des résultats satisfaisants ont été décrits avec une injection intratumorale mais cette option nécessitait une activité moyenne importante de 90,8 MBq pour obtenir 94% de détection (112). La profondeur d'injection peut également jouer un rôle dans la réussite de la détection du ganglion sentinelle.

Les principales études de cohortes de patients publiées ayant validé la technique du ganglion sentinelle avec un curage axillaire concomitant ont utilisé l'injection péri tumorale, intraparechymateuse superficielle. L'essai randomisé Français, FRANSENOD, a montré que le taux de détection du ganglion sentinelle était équivalent que l'injection soit faite en péri tumorale ou en péri aréolaire. Les résultats de cette étude sont en cours de publication. Les résultats de cohortes non randomisées montrent que le site d'injection péri tumoral ou péri aréolaire n'influence pas le taux de détection (80).

2.3.4.3 Le Taux de faux négatifs

2.3.4.3.1 Définition

Le taux de faux négatifs est mesuré chez les patientes ayant au moins un ganglion sentinelle détecté et correspond au rapport du nombre de patientes chez qui les ganglions sentinelles sont indemnes d'envahissement métastatique alors qu'il existe des métastases dans les ganglions non sentinelles sur le nombre total de patientes chez qui il existe un envahissement métastatique au niveau des ganglions qu'ils soient sentinelles ou non.

$$\text{Tx de faux négatif \%} = \frac{\text{Nbre de patientes / GS indemne et curage métastatique.}}{\text{Nbre de patientes/ GS détecté et au moins un ganglion méta.}} \times 100$$

Le taux de faux négatifs ne peut être précisé qu'avec la réalisation concomitante d'une détection du ganglion sentinelle et du curage axillaire complémentaire. Il faut noter que la découverte d'une micrométastase dans un ganglion sentinelle, posant l'indication d'un curage

axillaire complémentaire, ne présente pas pour la patiente le risque d'un sous traitement et dans ce sens n'a pas à être considéré comme un faux négatif.

2.3.4.3.2 Paramètres faisant varier le taux de faux négatifs

Une méta analyse de 70 essais publiés a montré que le taux de faux négatifs poolé était de 8,4% (113).

➤ Taux de faux négatifs et caractéristiques de la cohorte de patientes

Le taux de faux négatifs dépend du nombre de patientes, du taux de détection, et de la méthode de détection (88) (**Tableau n°7**). Bergkvist et al, a montré qu'en analyse multivariée le taux de faux négatifs était lié au caractère multifocal de la tumeur et à la phase S (114).

Sur le plan technique le nombre de ganglions sentinelles prélevés et la palpation du creux axillaire afin de prélever d'éventuels ganglions suspects non sentinelles sont des précautions qui permettent de limiter le taux de faux négatifs (115). Au delà de 4 ganglions sentinelles le prélèvement de ganglions supplémentaires n'apporte pas d'amélioration du taux de faux négatifs (116).

	Taux de faux négatifs	P
L'ensemble des essais	8,4% (0-29)	
Essais avec >100 patients vs <100 patients	6,7 v 9.0	0,02
Taux de détection >90% vs <90%	6,3 vs 11,1	0,003
Méthode combinée vs bleu seul	7,0 vs 9,9	0,07

Tableau n°7 Taux de faux négatifs dans la littérature avec comparaison du ganglion sentinelle et du curage axillaire systématique(88)

➤ **Taux de faux négatifs et expérience du chirurgien**

Les premiers résultats du bras « curage axillaire et ganglion sentinelle » de l'essai NSABP B32, présentés lors du 27^{ème} Breast Symposium de San Antonio en décembre 2005, l'étude britannique ALMANAC (117), la série de Bergkvist et al (114), la série allemande de Schirrmeyer et al (118), ont montré que le taux de faux négatifs était indépendant de l'expérience du chirurgien.

➤ **Taux de faux négatifs du curage axillaire**

Le taux de faux négatifs de la technique du ganglion sentinelle est déterminé en référence au résultat du curage axillaire. Or on sait que le curage axillaire est d'autant plus informatif que le nombre de ganglions prélevés est important. Il est probable qu'un curage axillaire avec moins de 10 ganglions résectionnés présente lui aussi un risque de faux négatif mais celui-ci n'a jamais été évalué.

➤ **Impact du taux de faux négatifs sur le risque de décès**

La véritable question est de connaître l'impact réel du taux de faux négatifs en terme de perte de chance de guérison pour la patiente. En cas de ganglion sentinelle faussement négatif, d'autres facteurs pronostiques amènent à instituer une chimiothérapie adjuvante réduisant les risques de perte de chance liées à un sous traitement du risque métastatique. Dans l'expérience de Nano et al, le taux de faux négatifs était de 2,4%, soit 8 patientes sur les 328 patientes de la série. Six de ces 8 patientes auraient eu une indication de chimiothérapie liée aux autres facteurs pronostiques validés, et seules 2 patientes auraient eu une perte de chance par défaut d'indication de chimiothérapie (119). Cette notion de perte de chance doit encore

être pondérée par le bénéfice individuel de la chimiothérapie adjuvante. Vaidya et al, ont élaboré un modèle mathématique dans l'objectif d'évaluer l'impact du taux de faux négatifs dans le risque de décès. Prenant en référence le taux de faux négatifs de l'essai NSABP B32, de 9,7%, les auteurs ont montré une augmentation de risque individuel de décès de moins de 0,6% à 10 ans pour les patientes présentant une tumeur de moins de 2 cm (120).

➤ **Impact du taux de faux négatifs sur le risque de récurrence axillaire**

De manière indirecte, le taux de faux négatifs peut être appréhendé par le risque de récurrence axillaire. Cet abord indirect du taux de faux négatifs est la seule façon de faire pour les séries qui ne réalisent plus le curage axillaire systématiquement associé à la détection du ganglion sentinelle. Il est intéressant de constater que le risque de récurrence axillaire après détection du ganglion sentinelle est comparable à ce que l'on obtient avec le curage axillaire. L'équipe du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, a montré que le risque de récurrence axillaire était de 0,25% avec un recul moyen de 31 mois (1-75), qu'il y ait eu détection du ganglion sentinelle seul, car non métastatique, ou avec curage systématique dans la période d'apprentissage ou avec curage pour envahissement ganglionnaire (121). Palesty JA et al, ont trouvé un risque de récurrence de 0,6% avec un recul moyen de 33 mois sur une cohorte de 333 patientes avec ganglion sentinelle négatif (122).

2.3.4.4 La Morbidité

La morbidité de la technique du ganglion sentinelle doit être comparée à celle du curage axillaire. La principale question est de répondre à l'hypothèse qui sous tend le principal intérêt de la technique du ganglion sentinelle à savoir démontrer que la morbidité liée à la technique du ganglion sentinelle est inférieure à celle du curage axillaire des étages I et II. Il est

également important d'évaluer la morbidité propre de la technique du ganglion sentinelle seule et de la double intervention comportant la détection du ganglion sentinelle et de manière différée la réalisation d'un curage axillaire complémentaire indiqué par les résultats anatomopathologiques définitifs. Dans l'interprétation des résultats les comparaisons historiques ont moins d'intérêt que les comparaisons concomitantes des deux techniques réalisées par une même équipe.

Les principaux items étudiés pour l'évaluation de la morbidité sont le taux de lymphocèle, d'abcès, le lymphoedème, les paresthésies, la mobilité de l'épaule. La qualité de vie et la douleur sont peu étudiées. Les résultats des essais mélangeant dans les indications chirurgicales, avec à la fois des traitements conservateurs et des mastectomies, sont difficiles à interpréter, la morbidité résultant de la mastectomie masquant les bénéfices de la technique du ganglion sentinelle.

2.3.4.4.1 La technique du ganglion sentinelle est moins morbide que le curage axillaire

La première évaluation spécifique de la morbidité du ganglion sentinelle a été présentée en 2000 par Schrenk et al (123). Il s'agissait d'une comparaison prospective de 2 cohortes de 35 patientes, une cohorte ayant eu la technique du ganglion sentinelle et l'autre un curage. Dans cette série préliminaire la morbidité du groupe ganglion sentinelle, lymphoedème subjectif et objectif, douleur, paresthésies, mobilité du membre supérieur, était moindre que celle du groupe curage avec un recul moyen de 15,4 mois (4-28). Giuliano et al, ont montré, à travers une comparaison prospective sur une série de 57 patientes avec ganglion sentinelle et curage et 68 patientes avec ganglion sentinelle seul, que l'association de la détection du ganglion sentinelle au curage axillaire entraînait un taux de complication de 35% comparé à 3% après la réalisation de la seule détection du ganglion sentinelle (124). Peintinger a montré, à travers

l'étude d'une cohorte de 56 patientes, avec un suivi d'un an, que la récupération en terme de qualité de vie était plus rapide en cas de ganglion sentinelle qu'en cas de curage axillaire (125).

Purushotham et al, ont mené un essai randomisé dans l'objectif principal d'évaluer la morbidité de la technique du ganglion sentinelle comparée au curage axillaire (126). Dans cette étude 155 patientes du bras contrôle, avec chirurgie conservatrice (n=150), ou une mastectomie (n=5), et un curage axillaire ont été comparées à 143 patientes, dont 57 ont eu une détection du ganglion sentinelle et un curage axillaire et 86 un curage axillaire seul. L'étude de la morbidité montrait une diminution significative du taux de lymphocèles ponctionnées, de lymphoedème subjectif ou objectif, de paresthésies, et d'atteinte de la flexion ou de l'abduction de l'épaule, dans le groupe sentinelle. L'étude de la qualité de vie montrait également une nette différence en faveur du groupe ganglion sentinelle dans la période précoce après l'intervention. Les deux groupes étant semblables à 1 an.

L'essai ALMANAC est un essai randomisé britannique, multicentrique comparant un bras curage axillaire et un bras ganglion sentinelle avec pour objectif principal l'étude de la morbidité et de la qualité de vie, exprimée sous la forme d'un score TOI (Trial Outcome Index) . Les résultats à 18 mois, avec 424 questionnaires évaluables dans le bras sentinelle et 405 dans le bras curage axillaire, ont confirmé la surmorbidité de la technique du curage axillaire comparée à la morbidité induite par la technique du ganglion sentinelle (127).

L'interprétation des résultats de cet essai est rendu complexe par un double biais. D'une part dans le bras intitulé curage axillaire il y avait, de façon non randomisée, des patientes ayant un curage axillaire des étages I à III (302/405) et des patientes ayant simplement un échantillonnage de 4 ganglions (103/405). Et d'autre part les patientes avec ganglion sentinelle métastatique étaient traitées par curage complémentaire (67/95) ou radiothérapie

axillaire (28/95) , choix laissé à l'appréciation de l'équipe, sans que ces différences ne soient précisées dans les tableaux de résultats des différents tests utilisés. Malgré ces limites cet essai montre que le bénéfice ressenti par les patientes du groupe ganglion sentinelle en terme de morbidité et de qualité de vie s'exprime jusqu'à 18 mois après l'intervention.

2.3.4.4.2 La morbidité propre de la technique du ganglion sentinelle

Les différents travaux évaluant la morbidité de la technique du ganglion sentinelle ont montré qu'il existait une morbidité non nulle dans le groupe ganglion sentinelle seul.

Wilke Ig et al, ont analysé la morbidité des 4 975 patientes de l'essai de l'American College of Surgeons Oncology Group Z0010 qui n'ont subi que la détection du ganglion sentinelle sans curage axillaire associé (128). Ces auteurs ont montré que le risque d'anaphylaxie lié à l'utilisation du Bleu isosulfan était de 0,1%, le risque d'abcès de 1%, le risque de lymphocèle de 7%, et d'hématome de 1,4%. Les deux facteurs liés au risque de lymphocèle étaient l'âge et le nombre de ganglions sentinelles prélevés. A 6 mois 8,6% des patientes présentaient des paresthésies axillaires, 3,8% avaient une diminution de la sensibilité du membre supérieur et 6,9% avaient un lymphoedème de plus de 2cm par rapport à la situation préopératoire. A 6 mois le risque de lymphoedème était lié à l'âge et au BMI.

Dans l'essai randomisé de Purushotham et al, la morbidité des 84 patientes qui n'ont eu que la technique du ganglion sentinelle a été comparée à la morbidité des patientes du groupe contrôle avec curage axillaire mais sans envahissement ganglionnaire (126). Les patientes du groupe ganglion sentinelle seul avaient une fréquence de 9% de lymphocèle ponctionnée contre 23% dans le groupe curage ($p=0,008$), un lymphoedème modéré à 12 mois avec une augmentation de volume de 20 ml contre 59,8ml ($p=0,007$), et une meilleure qualité de vie immédiate ($p=0,009$) et à 3 mois ($p=0,05$).

L'essai ALMANAC permet d'identifier un groupe de 317 patientes dont les ganglions sentinelles étaient négatifs n'ayant reçu aucun traitement complémentaire de l'aisselle(127). Toutes les évaluations proposées dans cet essai ne sont pas interprétables pour ce petit groupe de patientes. Les séquelles fonctionnelles ou sensitives du membre supérieur opéré, le score du questionnaire de qualité de vie spécifique, FACT-B+4, qui représente l'objectif principal de l'essai, sont meilleurs dans le groupe ganglion sentinelle seul. Les patientes doivent être informées de l'existence d'une morbidité liée à la technique du ganglion sentinelle comme elles doivent être informées de la morbidité du curage axillaire.

2.3.4.5 La morbidité de la double intervention, ganglion sentinelle puis curage axillaire différé

L'hypothèse la plus logique serait que cette intervention en deux temps représente une perte de chance en terme de morbidité pour les quelques patientes chez qui il s'avère nécessaire de ré-opérer l'aisselle. Nous ne disposons que de très peu d'études à ce sujet. L'analyse de l'essai randomisé de Purushotham et al, montre bien que dans le groupe de patientes dont le ganglion sentinelle était métastatique les indicateurs d'évaluation de la morbidité et de la qualité de vie rejoignent les résultats du groupe curage axillaire (126). Probablement parceque dans l'intervalle ces patientes avaient dû subir le curage axillaire secondaire. Husen et al, ont analysé spécifiquement cette question à travers les 370 réponses reçues à un questionnaire spécifique (129). Ils ont montré que l'intervention en deux temps, détection du ganglion sentinelle puis curage axillaire secondaire, était plus morbide que l'intervention en un temps en terme d'œdème du membre supérieur et de paresthésie.

2.3.4.6 L'impact de la technique du ganglion sentinelle sur la survie

La réponse à cette question représente l'ultime étape permettant d'affirmer la validité de cette technique en routine en remplacement du curage axillaire. L'essai NSABP B32, dont les inclusions se sont achevées en 2004, a été construit et dimensionné pour répondre à cette question (130). En attendant ses résultats nous disposons de résultats de cohortes non randomisées et d'un essai randomisé. Parmi les cohortes publiées, celle de Tampa, correspond à la comparaison de deux cohortes de patientes sans envahissement ganglionnaire : 604 patientes traitées avec un curage axillaire, correspondant au groupe « historique », et 1854 patientes traitées par la technique du ganglion sentinelle (131). Avec les réserves liées à la comparaison de résultats historiques, cette étude a montré l'absence de différence significative en terme de survie globale et sans récurrence. L'essai de Véronési et al, conclu à l'équivalence de la technique du ganglion sentinelle avec la technique de référence mais les principales critiques de ce premier essai randomisé publié sont le faible effectif des deux groupes de moins de 500 patientes évaluables et le faible recours de moins de 5 ans (132) .

2.3.5 L'Apprentissage

La notion d'apprentissage de la technique du ganglion sentinelle a longtemps été focalisée sur le nombre cas de détection et de curage axillaire concomitant. La question de l'apprentissage de la technique du ganglion sentinelle était le thème de notre troisième article (133).

2.3.6 Les indications de la technique du ganglion sentinelle

2.3.6.1 Indications de la technique du ganglion sentinelle en routine

Les principales recommandations internationales, soutenues par des sociétés savantes nationales, sont les recommandations Canadiennes du Comité de Direction du Health Canada Breast Cancer Initiative en 2001 (134), celles de l'American Society of Clinical Oncology en 2005 (88) et la conférence de consensus de Philadelphie réunissant des spécialistes américains et européens en 2001 (135). En France l'ANAES, Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé, a également publié des recommandations (136).

Ces recommandations concluent, hors protocole de recherche, à l'indication de la technique du ganglion sentinelle pour un carcinome mammaire infiltrant, unifocal, en place, de petite taille. La taille tumorale limite est de 2 cm à 3 cm (88, 135). L'indication n'est pas liée à la technique chirurgicale appliquée au sein. L'indication du ganglion sentinelle est valide pour le traitement conservateur ou pour la mastectomie (88).

La technique du ganglion sentinelle est contre indiquée en cas de ganglions axillaires cliniquement suspects, de tumeur multifocale, d'antécédent de chirurgie ou de radiothérapie mammaire

La méthode de détection recommandée est la méthode combinée.

L'échec de détection du ganglion sentinelle ou son caractère métastatique doivent faire porter l'indication d'un curage axillaire

Les équipes multidisciplinaires, chirurgien, pathologistes, médecins nucléaires, doivent avoir validé leur courbe d'apprentissage. Un chirurgien qui ne réalise que rarement la chirurgie du cancer du sein ne doit pas proposer la technique du ganglion sentinelle. Les critères de qualité de la détection du ganglion axillaire sentinelle préconisés par l'American Society of Breast Surgeons sont un taux de détection minimal de 85% et un taux de faux négatifs inférieur à 5%(137).

L'analyse anatomopathologique doit porter sur un ganglion inclus en totalité, examiné en coupes sériées. L'examen extemporané est recommandé avec information de la patiente de

l'éventualité d'un curage axillaire en un temps opératoire. Seuls les résultats de la coloration à l'Hematoxyline et Eosine, et non l'immuno histochimie, doivent être exploités pour l'indication des traitements adjuvants

Les patientes doivent être informées du fait que le standard reste le curage axillaire, et des limites de la technique du ganglion sentinelle, surtout le taux de faux négatifs, et de sa morbidité. Les patients doivent être informés du nombre de procédures réalisées par le chirurgien et de ses résultats en terme de taux de détection et de faux négatif.

En France l'ANAES insiste sur la nécessité d'inclure ces patientes dans des essais et de les enregistrer afin de pouvoir suivre leur évolution.

2.3.6.2 ganglion sentinelle métastatique et risque d'envahissement ganglionnaire non sentinelle

D'après la récente méta analyse de Kim et al, 48,3% (35 à 62) des patientes avec envahissement métastatique sentinelle ont un envahissement ganglionnaire non sentinelle (104). Il est donc indiqué de réaliser un curage axillaire complémentaire en cas de ganglion sentinelle métastatique, classé au moins pN1.

Dans l'objectif de sélectionner les patientes à faible risque d'envahissement ganglionnaire non sentinelle certains auteurs ont étudié des modèles prédictifs. Turner et al, du John Wayne Cancer Institute de Santa Monica, ont montré, sur une série de 194 patientes, qu'en analyse multivariée la taille de la métastase glandulaire, la taille tumorale histologique et la présence d'embolies lymphovasculaire étaient fortement liés au risque d'envahissement ganglionnaire non sentinelle (138).

➤ Nomogramme prédictif de l'envahissement non sentinelle

L'équipe du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York a élaboré un nomogramme prédictif utilisant les principaux facteurs pronostiques : taille tumorale histologique, sous type histologique, grade nucléaire, emboles lymphovasculaires, multifocalité, récepteurs aux estrogènes, méthode de détection de l'atteinte des ganglions sentinelles, nombre de ganglions sentinelles prélevés et nombre de ganglions sentinelles métastatiques (139). Appliqué sur une population rétrospective et prospective, ce nomogramme a permis de prévoir le statut des ganglions non sentinelles dans 77% des cas. Plusieurs équipes ont analysé la validité de ce nomogramme avec une prédiction de l'atteinte ganglionnaire non sentinelle dans 71% des cas (140), 85% des cas (141), 72% des cas (69). En terme statistique une corrélation de 70 à 80% est jugée acceptable et au delà de 80% excellente (69). Ces tests prédictifs doivent être améliorés avant de pouvoir être utilisés en routine. A terme l'objectif pourrait être de proposer à la patiente dont le ganglion sentinelle est métastatique de lui éviter un curage axillaire complémentaire en cas de faible risque d'envahissement non sentinelle en lui présentant les risque d'erreur.

2.3.6.3 ganglion sentinelle micrométastatique et risque d'envahissement ganglionnaire non sentinelle

La taille de la métastase ganglionnaire représente un impact pronostique (142). Par définition les métastases ganglionnaires sont classées en fonction de leurs dimensions : cellules isolées ($<0,2\text{cm}$), micrométastases ($\geq 0,2\text{mm}$ et $<2\text{mm}$), et métastases ($\geq 2\text{mm}$) (19).

Les patientes ayant un envahissement ganglionnaire micrométastatique ont une moins bonne survie globale que les patientes indemnes de tout envahissement métastatique. Mais l'exploitation thérapeutique de cette information reste controversée(143). Nous n'avons actuellement aucune preuve de l'efficacité, en terme de survie globale ou sans récurrence, d'une

prescription de traitement adjuvant aux patientes avec un envahissement ganglionnaire micro métastatique.

La détection des micrométastases dépend des techniques anatomopathologiques utilisées. L'emploi de l'IHC augmente le taux de détection de 9 à 47% comparé à l'utilisation de l'HE seul (87).

Houvenaeghel et al, rapportant la plus importante série publiée de cas de ganglion sentinelles micrométastatiques ont montré que le taux d'envahissement ganglionnaire non sentinelle était de 14,3% quand le ganglion sentinelle présentait une micrométastase (144). En analyse multivariée les facteurs prédictifs d'envahissement non sentinelle étaient la taille tumorale histologique (+/- 20mm), la méthode de détection (HE versus IHC) et l'existence d'embolies lymphovasculaires. Dans les sous groupes de petites tumeurs (pT1a et pT1b) le risque d'envahissement ganglionnaire non sentinelle est <5% (8/168), et ne concerne à chaque fois qu'un seul ganglion. De même les petites tumeurs (pT1a à pT1c) de sous types histologiques particuliers (tubuleux, colloïdal et médullaire), le risque d'envahissement ganglionnaire non sentinelle est inférieur à 5%. Les auteurs suggèrent qu'il soit possible d'éviter l'indication d'un curage axillaire complémentaire à ces patientes.

La question de l'impact pronostique des micrométastases sera évaluée à travers de nombreux essais multicentriques. L'essai NSABP B32 prévoit de centraliser de manière cachée pour les chirurgiens le résultat en terme de micrométastase du ganglion sentinelle afin d'évaluer son impact sur la survie (130). L'essai italien de Milan, IBCSG, ouvert depuis Avril 2001 randomise les patientes dont le ganglion sentinelle est détecté et porteur de micrométastase, entre curage axillaire complémentaire et surveillance sans autre traitement de l'aisselle (145). L'essai de l'American College Of Surgeons Oncology Group Z010, non randomisé, ouvert depuis Avril 1999 prévoit d'inclure des patientes présentant un cancer du sein de moins de

2cm, sans envahissement axillaire clinique. Chaque patiente a en plus une détection de micrométastases au niveau des ganglions sentinelles et de la moelle. Ces résultats sont masqués et donc non accessibles pour le choix des traitements complémentaires (146)

2.3.6.4 ganglion sentinelle contenant des cellules isolées et risque d'envahissement ganglionnaire non sentinelle

Les cellules isolées correspondent à des amas de cellules tumorales de moins de 0,2 mm. L'impact pronostic de ces amas n'a pas été démontré (147). Dans la série de Houvenaeghel et al, le risque d'avoir un ganglion non sentinelle métastatique en cas de cellules isolées dans le ganglion sentinelle est évalué à 16% (30/87) (144). Dans ce contexte l'indication d'un curage axillaire complémentaire peut rester indiqué. Calhoun et al, a étudié une série de 61 patientes avec cellules isolées dans les ganglions sentinelles complétées par un curage axillaire (148). Une seule patiente avait un ganglion non sentinelle métastatique (1,6%). L'indication d'un curage axillaire complémentaire en cas de cellules isolées dans le ganglion sentinelle n'apparaît pas dans les recommandations internationales.

Weaver DL, rappelle qu'en cas de cellules isolées les ganglions sont classés pN0, et dans ce sens l'auteur ne milite pas pour dépenser du temps et de l'argent à la recherche d'amas de cellules isolées (143)

2.3.6.5 Cas particuliers

2.3.6.5.1 Ganglion sentinelle et surpoids ou âge

La notion de difficultés à détecter le ganglion sentinelle chez les patientes obèses est controversée. Hughes et al ont trouvé une absence d'impact du surpoids sur le taux de détection de 51 patientes obèses, avec BMI supérieur à 29, comparées à un groupe de 67 patientes de poids normal (149). Par contre l'équipe du Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York a trouvé que le risque d'échec de détection était proportionnel au BMI (150). Ces remarque ne constituent pas une contre indication de la technique du ganglion sentinelle en cas de BMI élevé. On retrouve les même remarques sur l'effet de l'âge sur le taux de détection du ganglion sentinelle qui serait meilleur pour les patientes de <60 ans (151) sans que l'âge ne représente une contre indication à la technique.

2.3.6.5.2 Ganglion sentinelle et cancer du sein chez l'homme

L'équipe de l'European Institute of oncology de Milan a publié une série de 18 patients avec une méthode combinée, permettant d'obtenir 100% de détection du ganglion sentinelle (152). Dans cette étude l'absence de curage axillaire systématique ne permettait pas d'évaluer le taux de faux négatifs. L'équipe du Mémorial Sloan Kettering Cancer Center a publié une série de 16 hommes avec un taux de détection de 93,7% (14/15), sans qu'il n'y ait eu de curage axillaire complémentaire (153). La technique du ganglion sentinelle semble s'appliquer de la même façon à l'homme qu'à la femme selon les mêmes indications et avec la même technique mais nous ne disposons pas du calcul du taux de faux négatifs dans ce contexte.

2.3.6.5.3 Ganglion sentinelle et grosse tumeur

Le risque d'envahissement ganglionnaire est lié à la taille tumorale. Par conséquent le risque de faux négatif est plus élevé en cas de tumeur volumineuse (154). Les principales études

ayant participé à la validation du concept du ganglion sentinelle appliqué au cancer du sein ont inclus des patientes avec des tumeurs de moins de 5cm. Houvenaeghel g et al, ont analysé une série de 116 patientes présentant une tumeur de plus de 3cm, trouvant un taux de détection de 94% (109/116), un taux de faux négatifs bas, de 1,4% (1/72) sans doute lié à l'exérèse des ganglions suspects non sentinelles étaient métastatiques dans 4 cas (155). Les recommandations internationales excluent ces volumineuses tumeurs de l'indication du ganglion sentinelle (88).

2.3.6.5.4 Ganglion sentinelle et tumeur réséquée

Le cas des patientes ayant bénéficié d'une tumorectomie préalable représente une contre indication « classique » à la réalisation de la technique du ganglion sentinelle (156) (134), (157). La contre indication est liée au risque d'altération du drainage lymphatique de la zone où siégeait la tumeur avec un éventuel impact sur le taux de détection, le taux de faux négatifs et le nombre de ganglions sentinelles prélevés. Cette question reste controversée. Ces patientes sont donc exclues des plus grandes séries publiées (103, 105). Seules quelques séries limitées de patientes analysent spécifiquement cette situation, en associant la détection du ganglion sentinelle au curage axillaire complémentaire. Trois études ont été publiées sur le thème précis de l'évaluation de la faisabilité de la détection du GAS après tumorectomie (158) (159) (160). Aucune de ces trois études ne comporte de curage axillaire systématiquement associé à la détection du GAS rendant impossible l'évaluation du taux de faux négatifs. De plus ces études sont très hétérogènes, notamment quant à la technique de détection du ganglion sentinelle.

Cette catégorie de patientes dont la lésion mammaire est trop petite, souvent non palpable, ne permettant ni une biopsie préopératoire ni un examen en extemporané, correspond souvent aux patientes issues du dépistage. Devant le développement des campagnes de dépistage de masse organisé cette population va augmenter. Il ne serait pas logique d'en arriver à proposer un curage axillaire systématique aux patientes présentant de fait les plus petites tumeurs.

2.3.6.5.5 Ganglion sentinelle et grossesse

La contre indication de la technique du ganglion sentinelle pendant la grossesse répond au principe de précaution élémentaire lié au risque éventuel de l'irradiation et de l'emploi d'un colorant. L'équipe du MD Anderson a montré qu'après injection d'une activité de 92,5 MBq en péri-tumoral la dose absorbée maximale par le fœtus serait de 4,3 mGy, en sachant que la dose toxique minimale est de 50mGy (161). Des données encore plus rassurantes ont été retrouvées par l'équipe de l'European Institute of Oncology de Milan qui utilise une activité plus faible de 12 MBq (162). Le risque tératogène est avéré chez la souris avec le bleu de méthylène (163).

2.3.6.5.6 Ganglion sentinelle et tumeur multicentrique

Le cadre particulier des patientes ayant un cancer multiple du sein, représente une contre-indication à la réalisation du ganglion sentinelle en routine hors protocole (88). L'équipe du centre Oscar Lambret de Lille a mis en place une démarche d'évaluation de l'application de la technique du ganglion sentinelle aux tumeurs multifocales dans le cadre du PHRC 2005. Cette étude multicentrique est ouverte depuis le début de l'année 2006.

2.3.6.5.7 Ganglion sentinelle et chimiothérapie néoadjuvante

Après chimiothérapie néoadjuvante (CN) le traitement chirurgical standard comporte un curage axillaire. Ce curage axillaire est négatif dans 59% des cas (164). Il est logique de chercher à appliquer la technique du ganglion sentinelle à ces patientes afin de leur éviter un curage axillaire systématique, ne réservant le curage axillaire qu'aux patientes dont le ganglion sentinelle serait détecté et métastatique.

Les performances en terme de taux de détection et de taux de faux négatifs de la technique du ganglion sentinelle après CN restent controversées. Une méta analyse récente de 21 séries publiées comportant comme critères d'inclusion l'indication d'une chimiothérapie néoadjuvante pour cancer du sein opérable dans un but de conservation mammaire, la réalisation de la détection du ganglion sentinelle après la chimiothérapie néoadjuvante et la réalisation concomitante d'un curage axillaire complémentaire pour évaluer le taux de faux négatifs, a rapporté un taux de détection moyen était de 91% (de 88 à 94%) et un taux de faux négatifs de 12% (de 16 à 9%) (165). La plupart des séries de cette méta analyse présentent d'importants biais qui limitent leur portée : petit nombre de patientes, séries rétrospectives, inclusion de patientes présentant un cancer inflammatoire, méthodes hétérogène de détection du ganglion sentinelle, méthodes hétérogènes d'analyse anatomopathologique, inclusion des courbes d'apprentissage de la technique du ganglion sentinelle. Dans le cadre de l'étude NSABP B 27, qui évalue l'impact du docetaxel ajouté à une chimiothérapie néoadjuvante à base de doxorubicine et cyclophosphamide, 428 patientes ont bénéficié d'une détection du ganglion sentinelle en plus du curage axillaire après la chimiothérapie néoadjuvante (166). Dans cette série le taux de détection était de 84,8% et le taux de faux négatifs de 10, 7%. Les

méthodes de détection étaient hétérogènes. Le taux de détection était de 87,6% avec l'isotope et de 78,1% avec le bleu seul.

2.3.6.5.8 Ganglion sentinelle et tumeur non palpable

La détection du ganglion sentinelle est faisable en cas de tumeur non palpable avec des résultats comparables à ce que l'on obtient en cas de tumeur palpable (167) La notion de tumeur non palpable pose à la fois la question du site d'injection des traceurs et de l'organisation du repérage et de l'injection du colloïde.

Plusieurs équipes proposent de coupler le repérage du ganglion sentinelle et de la tumeur non palpable par l'injection périlésionnelle du colloïde marqué, selon la technique du ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization) (168). Cette technique fait l'économie du repérage par repère métallique ce qui simplifie le circuit de la patiente. Il semble préférable d'associer une injection intratumorale d'une solution de colloïdes de gros calibre pour le repérage de la tumeur et une injection périlésionnelle de colloïde de calibre habituel pour la détection du ganglion sentinelle. En effet l'injection intratumorale de macro colloïde donne un taux de détection du ganglion sentinelle plus faible (88,6%) qu'en associant les deux types d'injection (99%) (169).

2.3.6.5.9 Le prélèvement du ganglion sentinelle sous anesthésie locale

Certaines équipes proposent de réaliser la technique du ganglion sentinelle sous anesthésie locale. Il semble que la faisabilité de la détection du ganglion sentinelle sous anesthésie locale

soit acquise au sein d'équipes très entraînées (170) (171). L'équipe de Milan a montré une bonne acceptation des patientes de ce geste sous anesthésie locale à travers un questionnaire de satisfaction (172). L'objectif de cette démarche est d'éviter l'examen anatomopathologique en extemporanée et de ne proposer qu'une seule intervention sous anesthésie générale pour la tumorectomie et l'éventuel curage axillaire. Les patientes nécessitant une deuxième intervention pour reprise de marges d'exérèse mammaire ont en fait 3 interventions au lieu de deux. Le petit nombre de publications sur ce thème est probablement le reflet de son faible développement. Cette alternative est motivée par une insuffisance d'accessibilité à un examen anatomopathologique extemporané qui est recommandé.

2.3.6.5.10 Prise charge de l'aisselle en cas de ganglion sentinelle métastatique

L'essai européen AMAROS (Axillary Mapping Against Radiotherapy or Surgery), de l'EORTC, est un essai randomisé multicentrique qui évalue chez les patientes avec un ganglion sentinelle métastatique, l'intérêt d'un curage axillaire comparé à une irradiation axillaire. Son objectif principal est la survie sans récurrence axillaire à 5 ans. Cet essai est ouvert depuis Février 2001 (145). Les auteurs ont réalisé un audit de qualité de la radiothérapie de façon à s'assurer que les champs d'irradiation préservassent absolument l'aisselle dans le bras « curage axillaire » (173). L'essai ACOSOG Z011 est un essai randomisé multicentrique qui évalue chez les patientes avec un ganglion sentinelle métastatique, l'intérêt d'un curage axillaire comparé à l'absence de tout traitement de l'aisselle (174). L'objectif principal de cet essai est la survie globale et l'objectif secondaire la morbidité. Cet essai est actuellement arrêté avec 900 inclusions ce qui pourrait remettre en question l'objectif principal. L'objectif initial était plus ambitieux mais les inclusions avançaient plus lentement que prévu du fait de la réticence des patientes à être incluses dans le bras sans curage.

3 Objectifs du travail de thèse

A travers ce travail nos objectifs étaient d'analyser de façon critique la méthodologie de la technique du ganglion sentinelle appliquée au cancer infiltrant du sein et de participer à la validation pratique de son concept.

3.1 Analyse critique de la méthodologie

3.1.1 Les sondes de radiodétection :

Il existe sur le marché deux types de sondes de radiodétection des rayonnements gamma émis par le ^{99m}Tc : des photoscintillateurs et des semi conducteurs. Plusieurs travaux ont montré d'importantes différences en terme de performance physiques (résolution et sensibilité) de ces sondes à partir de travaux de simulation en laboratoire. Notre objectif était de transposer ces études dans un domaine clinique pour montrer l'impact en terme de taux de détection et de faux négatif. Pour cela nous avons comparé 3 sondes de radiodétection per opératoires en situation clinique.

3.1.2 La définition du ganglion sentinelle :

En terme de recommandation la méthode combinée est reconnue pour donner le meilleur taux de détection. Dans ce cas le ganglion sentinelle est soit bleu, soit radiodéfecté soit les deux. Si il n'y a pas de ganglion bleu, mais uniquement des ganglions radio actifs, la question de la définition du ganglion sentinelle se pose. Faut il considérer un ganglion faiblement radioactif

comme étant sentinelle et le résecter, au risque d'ôter autant de ganglions que dans un curage complet ou faut-il définir un seuil de radioactivité permettant de cibler la résection des seuls ganglions informatifs ? A ce jour cette question a été soulevée dans la littérature mais n'a jamais été analysée en terme d'impact sur le taux de détection ou de faux négatif.

3.2 Validation pratique du concept du ganglion sentinelle

3.2.1 La courbe d'apprentissage :

L'épidémiologie du cancer du sein, sa fréquence, la diminution de la taille des tumeurs du fait du développement des campagnes de dépistage, plaident pour la diffusion de la technique du ganglion sentinelle à l'ensemble des chirurgiens prenant en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein. Cette diffusion passe par la formation des équipes. Pour les chirurgiens cette formation est axée sur la réalisation concomitante d'une détection du ganglion sentinelle et d'un curage des ganglions non sentinelles pour les premières patientes. La définition de l'effectif nécessaire de cette cohorte d'apprentissage par les pionniers de la technique était très ambitieux, jusqu'à 40 cas voir plus de 100 s'il on voulait tenir compte du taux de faux négatifs. Cela risquait d'amener les chirurgiens débutants à ne pas réaliser de courbe d'apprentissage. Nous avons voulu montrer que la qualité requise en terme de taux de détection pouvait être obtenu avec un plus petit nombre de patientes, compatible avec le recrutement des chirurgiens en dehors des grands centres hyperspécialisés.

3.2.2 Le carcinome lobulaire infiltrant :

L'application de la technique du ganglion sentinelle a surtout été validée pour des patientes présentant un carcinome canalaire infiltrant, qui représentent près de 80% des patientes avec un carcinome infiltrant. Les caractéristiques anatomopathologiques du carcinome lobulaire infiltrant, qui représente moins de 15% des formes infiltrantes, ont amené les auteurs à mettre en doute la validité de l'application de la technique du ganglion sentinelle pour ce sous type histologique particulier. Notre objectif était de vérifier cette hypothèse à partir d'une cohorte de patientes ayant eu de façon concomitante un curage axillaire et une recherche de ganglion sentinelle.

Prospective Comparison of 3 Gamma Probes for Sentinel Lymph Node Detection in 200 Breast Cancer Patients.

Jean-Marc. Classe, MD ; Maryse. Fiche, MD-PHD ; Caroline. Rousseau, MD ; Christine. Sagan, MD ; François. Dravet, MD1 ; Raphaëlle. Pioud, MD1 ; Albert. Lisbona ; Ludovic Ferrer ; Loic. Champion, MD ; Isabelle. Resche, MD ; Chantal. Curtet, PHD. J Nucl Med. 2005 Mar;46(3):395-9.

Prospective Comparison of 3 Gamma Probes for Sentinel Lymph Node Detection in 200 Breast Cancer Patients.

Jean-Marc. Classe, MD1 ; Maryse. Fiche, MD-PHD2 ; Caroline. Rousseau, MD3 ; Christine. Sagan, MD2 ; François. Dravet, MD1 ; Raphaëlle. Pioud, MD1; Albert. Lisbona 4; Ludovic Ferrer 4; Loic. Campion, MD5 ; Isabelle. Resche, MD3; Chantal. Curtet, PHD6

1Department of Oncological Surgery René Gauducheau Cancer Center, Saint-Herblain, France

2Department of Histopathology; Hospital and University Laennec, Saint Herblain, France

3Department of Nuclear Medicine; René Gauducheau Comprehensive Cancer Center, Saint-Herblain, France

4Department of Medical Physics; René Gauducheau Cancer Center, Saint-Herblain, France

5Department of Biostatistics; René Gauducheau Comprehensive Cancer Center, Saint-Herblain, France

6INSERM Unit 463 ; Nantes, France

Abstract

Previous reports have shown that Axillary Sentinel Lymph Node (ASLN) radiodetection allows an accurate axillary staging for patients with early breast cancer. Radioguided surgery implies the use of a gamma probe to count the emitted radioactivity of marked ASLN. Several

gamma probes are commercially available, with its own sensitivity. The clinical implication of the type of gamma probe on ASLN radiodetection remains to be evaluated.

Methods Three commercially available gamma probes were evaluated: a scintillator with a bismuth germanate crystal (A), a semiconductor with a cadmium telluride crystal (B), and a semiconductor with a cadmium zinc telluride crystal (C). 200 patients with early breast cancer were prospectively enrolled to undergo ASLN radiodetection and axillary lymphadenectomy. ASLN mapping consisted in injecting technetium-99m sulfur-colloid (^{99m}Tc) around the tumor. For each patient, sentinel lymph nodes were counted successively with the three probes and the sensitivity of each gamma probe was determined from the measured ASLN residual activity. The results of detection rates and false-negative rates for each probe were compared.

Results Residual ASLN activity was low (0.15% of injected activity/ 50kBecquerel). Sensitivity differed between the 3 probes with probe A offering the best sensitivity. The detection rate of probe A was significantly better as compared with that of probe B (93% vs. 86%, $p=0.05$). No differences in false-negative rates were observed between the three probes.

Conclusion . ASLN detection rate depends on the type of gamma probe used. As failure to detect ASLN leads to complete axillary lymphadenectomy, involving local morbidity and sequel, the type of gamma probe must be considered as an important criterion for sentinel lymph node radiodetection.

Key words

Breast cancer, sentinel lymph node , gamma probe

INTRODUCTION

The sentinel lymph node concept, first described for penile cancer and melanoma, has recently been applied to early breast cancer staging (1,2,3). Axillary lymph node status currently remains one of the most important prognostic indicators in early breast cancer (4,5), and is of particular value in the choice of adjuvant therapy (6). If an Axillary Sentinel Lymph Node (ASLN) is detected, excised and is free of pathological metastatic involvement, the patient must be spared the morbidity of conventional axillary lymphadenectomy (7,8). Morbidity related to ASLN excision is significantly less than that of axillary lymphadenectomy (9,10,11)

ASLN may be detected using peritumoral or periareolar injection of lymphotropic products, stains or isotopes, which map the tumor's regional lymph network (12,13). The isotopic method involves the injection of a gamma emitter, technetium-99m (^{99m}Tc), to tag ASLN whose activity can be detected during the surgical procedure with the use of a hand-held gamma probe directly through the surgical wound (14).

The main criteria used to evaluate the ASLN technique are detection and false-negative rates (12,13). Detection failure leads to axillary lymphadenectomy which is associated with axillary morbidity (15,16). A false-negative result means the lack of involvement of ASLN with involvement of others, no sentinel, axillary lymph nodes. False-negative results can lead to inadequate treatment and ultimately, to a risk of cure failure (17). The false-negative rate can only be evaluated through concomitant ASLN detection and complementary axillary resection (18).

Several types of gamma probes are commercially available characterized according to their principle of detection, (scintillators exploiting excitation phenomena and semiconductors exploiting ionization phenomena), and their collimation (19). The basic physical performance

of a gamma probe can be described by its spatial resolution, sensitivity and count rate linearity (20). In the particular case of sentinel lymph node radio-detection, through laboratory simulations, the sensitivity of the gamma probe was found to be the dominant performance factor (21). Sensitivity characterizes the ability of a gamma probe to count a low activity (20). Each type of commercially available gamma probe displays a particular sensitivity.

To date, no published study has considered the impact of gamma probe sensitivity in the context of ASLN detection in early breast cancer, in a clinical situation that differs from laboratory simulations. Our working hypothesis was that the results relative to ASLN radio-detection do not differ as a function of the type of gamma probe used. We compared three commercially available gamma probes, a scintillator and two semiconductors. We firstly used ASLN residual activity to compare the sensitivity of these three probes and then tested our hypothesis on a prospective clinical series of 200 patients with invasive early breast cancer, in accordance with the legal recommendations relative to the rules of clinical research.

METHODS

Gamma probes. *The three probes tested were Modelo 2^R (probe A), a scintillator with a bismuth germanate (BGO) crystal, and two semiconductors: Navigator^R (probe B) with a cadmium telluride (CdTe) crystal, and Neoprobe^R (probe C) with a cadmium zinc telluride (CZT) crystal. The main features of these probes are indicated in Table 1.*

Clinical series. From June 1999 to September 2001, a prospective series of two hundred patients treated for invasive early breast cancer underwent ASLN detection with the three probes and concomitant complementary axillary lymphadenectomy. Each patient gave signed informed consent, in accordance with the legal recommendations relative to the rules of clinical research. The inclusion criteria were preoperative diagnosis of invasive early breast

carcinoma, clinical tumor size of less than 3cm (T0, T1, T2<3cm), no axillary palpable node (N0), an indication of initial surgical treatment, and the signed informed consent form.

Exclusion criteria were pregnancy, lack of preoperative diagnosis and previous tumor excision or neoadjuvant chemotherapy.

The radio-detection method consisted in the injection of unfiltered ^{99m}Tc -labeled rhenium sulfur colloids (Nanocis^R kit) superficially within the parenchyma around the tumor. An activity of 30 to 40 MBq in 2 x 0.1 ml of physiological serum was used if the injection was performed on the day before surgery, or 20 to 30 MBq in 2 x 0.1 ml if performed on the morning before surgery. Intra-operative detection was performed with the three tested probes: probe A and probe B for all patients, plus probe C for the last 140 patients. The probes were always used in the same order; A then B then C. Gamma probes A and C were used with an external detachable collimator and probe B had an internal integrated collimator. The intra-operative detection protocol included successive counts of the contra-lateral chest wall (defined as background) and counts of each ASLN with each of the three probes.

The surgical technique systematically involved breast tumor excision, followed by a horizontal axillary incision, so as to detect and remove one or more ASLN, and a complementary functional axillary lymphadenectomy of the first two Berg levels.

- An ASLN was defined as the intra-operative detection of a number of counts per second at least twice the background level.

Residual activity of ASLN and gamma probe sensitivity. The sensitivity of a probe is defined as the number of counts received by the probe per unit of source activity and is expressed in counts per second (cps) per kBecquerel (kBq) (20). To evaluate the sensitivity of the three gamma probes tested, we measured residual activity of 72 ASLN, previously counted with the three probes, with the gamma counter (COBRA II model 85003, Packard), calibrated with a ^{99m}Tc source, immediately after surgical resection. Residual activity was expressed in count

per minute (cpm) per kBq. The measurement of ASLN activity with the gamma counter allowed to determine the amount of residual activity in the ASLN relative to the injected dose. The sensitivity of each probe was determined by comparing the number of counts obtained with each probe during surgery with the residual activity of each ASLN. The results for 28 nodes from patients injected the day of surgery and 44 nodes from patients injected the day before surgery were considered.

Pathological analysis. No intraoperative histopathological examination was performed. In the macroscopic step, each node was embedded in totality in 2-mm-thick slices performed perpendicularly to its longest axis. Further management differed for ASLN and axillary lymphadenectomy. ASLN were cut into ten 4 μ m sections. Standard Hematoxylin-Phloxin-Saffron (HPS) staining was performed on levels 1, 4 and 7. In the absence of detectable metastasis or micrometastasis, on these first sections, immunohistochemical (IHC) labeling was performed on the three intermediary levels. Micrometastasis was defined as a metastasis less than or equal to 0.2 cm in diameter. For each node of the lymphadenectomy, one 4- μ m section was cut from each block and stained with HPS but no immunohistochemistry was performed .

Definitions:

- ***the detection rate***. The detection rate was defined as the number of patients who's ASLN was isolated relative to the total number of patients included in the study. This rate was determined for each of the three probes tested.

- ***the false-negative rate***. The false-negative rate was defined as the ratio of the number of patients whose ASLN was isolated and not involved, but who had involved non-sentinel axillary nodes, to the number of patients whose ASLN was isolated and who showed node

involvement, whether sentinel or not. This rate was determined for each of the three probes tested.

Statistical method. The chi-square test was used, with an α risk of 5%, to compare detection and false-negative rates for the three probes.

RESULTS

Population characteristics. The characteristics of the patients are indicated in Table 2. The T of TNM staging was used to distinguish the groups by clinical size of tumor.

ASLN residual activity and gamma probes sensitivity. The mean amount of ASLN activity was 52 kBq (range 0.07/189 kBq) as indicated in Table 3. Whether injection was performed on the day of the operation or on the evening before, the percentage of injected activity in the ASLN was 0.15% of the injected dose (Table 3). The sensitivity of the probes is indicated in Table 4. Sensitivity was comparable for probes B and C. The sensitivity of probe A was six-fold higher than that of probe B or probe C when injection was performed on the day of the operation, and four-fold higher than that of probe B or probe C when injection was performed the evening before (Table 4).

Detection rate. The radiodetection rates per probe are indicated in Table 5. The detection rate was significantly better with probe A than with probe B (93% vs. 86% respectively; $p < 0.05$) (Table 5).

False-negative rate. Table 6 indicates the false-negative rate for each probe. No significant differences in false-negative rates were found between the three gamma probes tested (Table 6).

DISCUSSION

In the current study a comparison of three gamma probes (BGO scintillator, CZT and CdTe semiconductors) showed that these gamma probes differ in their sensitivity and detection rates of sentinel lymph nodes in a clinical situation.

Whereas a radioactive source emits its gamma rays in a 2π solid angle, a gamma probe detects only a small fraction of them along its axis, in front of its detector. Surgical radiodetection of emitted gamma rays consists in localizing the target within the background activity. A surgical gamma probe must meet the following requirements: high sensitivity, high spatial resolution and an effective side shielding (20). In clinical conditions, spatial resolution indicates the capacity of a probe to discriminate between target and background activity (22). Semiconductors are known to provide better spatial resolution than scintillators (21).

Sensitivity, which indicates the efficiency of a probe in detecting and counting radiation, corresponds to the number of counts per second (cs) per unit of source activity expressed in kilo Becquerel (kBq). One method to evaluate intra-operative gamma probes for sentinel lymph node radiodetection with laboratory simulations showed that sensitivity was the dominant performance factor notably because of the low sentinel lymph node intake activity (21). Our results show that the residual activity in the ASLN was approximately 50 kBq, corresponding to 0.15% of the injected dose (Table 3). It has been shown that the sensitivity of a scintillator is better than that of a semiconductor (23,24,25) and that the sensitivity of a CZT semiconductor is superior to that of a CdTe semiconductor (22). In our study, the BgO scintillator counted four times as much radioactivity as the two semiconductors for patients injected the evening before, and 7 times as much for patients injected the day of the operation (Table 4).

Spatial resolution and sensitivity differ depending on whether the probe is collimated or not. The purpose of collimation is to maintain maximum precision for axial localization of the target by counting only impacts from the target itself (25,26). Generally speaking, collimation improves spatial guidance and reduces sensitivity (20,21,22,23).

For our comparisons, we used three commercially available gamma probes without any modification: a scintillator with a BgO crystal, a semi conductor with a CdTe crystal and a semi conductor with a CZT crystal. Other configurations exist. Our objective was not to define the best gamma probe but to evaluate the clinical impact of the type of the gamma probe on the detection rate results.

Our results show that the sensitivity of the three gamma probes differed. On the basis of a prospective clinical series of 200 patients, these differences in physical performance had a clinical impact on the detection rate of ASLN. The detection rate was 93% with the collimated BGO scintillator, 90% with the collimated CZT semiconductor and 86% with the CdTe semiconductor (Table 5). This difference between the BGO scintillator and the CdTe semiconductor was statistically significant ($p < 0.05$). This may be an unrecognized cause of different success rates of ASLN detection. This is an important consideration, as detection failure implies that the patient will undergo axillary resection, thereby reducing their quality of life as compared to that of a patient experiencing only ASLN excision. This is of particular importance for inexperienced surgeons for whom the best sensitivity is required to ensure the detection of ASLN with very low activity.

In the current studies, a comparison of the three probes showed no significant differences in terms of false-negative rates (Table 6). Analysis of the relative impact of the choice of gamma probes for ASLN detection on the risk of a false-negative result would require investigation in a larger series because of the infrequency of this event (27). Isotopic activity counted in ASLN is not predictive of metastasis (28,29). Furthermore one recent

study has shown that false-negatives have little impact on the definitive choice of complementary treatment (30).

Conclusion

In summary, this study showed that the performances of gamma probes, in terms of sensitivity, differed from one gamma probe to another, and that these differences had a clinical impact on ASLN detection rates. Among the gamma probes tested, the scintillator showed the best sensitivity as well as the best detection rate of ASLN.

The rate of ASLN detection depends not only on the skill and experience of the surgeon, but also on the performance of the gamma probe. Given the low amount of residual activity in the ASLN, sensitivity seems to be the main criterion for the choice of a gamma probe. In the current context of an international validation of ASLN detection in the surgical management of early breast cancer, it is important to consider the relative efficiency of gamma probes.

REFERENCES

1. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977 Feb;39(2):456-66
2. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992 Apr; 127(4): 392-9
3. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40

4. Ellis P, Smith I, Ashley S, et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998 Jan;16(1):107-14
5. Moffat F, Senofsky G, Davis K, et al. Axillary node dissection for early breast cancer: some is good but all is better. *J Surg Oncol* 1992 ;51 :8-13
6. Marubini E, Mariani L, Salvadori B, et al. Results of a breast-cancer-surgery trial compared with observational data from routine practice. *Lancet* 1996 Apr 13;347(9007):1000-3
7. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, et al. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast cancer. *Ann Surg* 1997;226:271-78
8. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7; 349(6): 546-53
9. Haid A, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, et al. Morbidity of breast cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: a comparative evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2002 May;73(1):31-6
10. Temple LK, Baron R, Cody HS 3rd, et al. Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: a prospective study of 233 women. *Ann Surg Oncol* 2002 Aug;9(7):654-62
11. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, et al. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
12. Guiliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-420

13. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6
14. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, et al. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 1995;36:1775-1780.
15. Tafra L, McMaster KM, Wihitworth, et al. Credentialing issues with sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:268-73
16. Roses DF, Brooks AD, Harris MN, et al. Complications of level I and II axillary dissection in the time of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1999;230:2,194-201.
17. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer - Not yet a standard of care. *N E J M* 1998;339:990-994
18. Orr RK, Hoehn JL, Col NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer. Practical applications. *Arch Surg* 1999;134:764-767
19. Zanzonico P, Heller S. The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med* 2000;30:33-48.
20. Tiourina T, Arends B, Huysmans D, et al. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1224-1231
21. Britten AJ. A method to evaluate intra-operative gamma probes for sentinel lymph node localisation. *Eur J Nucl Med* 1999;26:76-83
22. Haigh PI, Glass EC, Essner R. Accuracy of gamma probes in localizing radioactivity: in vitro assessment and clinical implications. *Cancer Bio Radio* 2000;15:561-569.
23. Barber HB, Barrett HH, Hickernell TS, et al. Comparison of NaI(Tl), CdTe, and HgI₂ surgical probes: physical characterization. *Med Phys* 1991;18:373-381
24. Harke H, Mandell G, Sharkey C. Surgical radiation probes: a comparison. *J Nucl Med* 1988;29:881-82
25. Halkar K, Aarsvold JN. Intraoperatives probes. *J Nucl Med Technol* 1999;27:188-193.

26. Schneebaum S, Even-Sapir E, Cohen M, et al. Clinical applications of gamma-detection probes-radioguided surgery. *Eur J Nucl Med* 1999;26:S26-S35.
27. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, et al. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg* 2001 Dec;88(12):1644-8
28. Martin RC, Fey J, Yeung H, et al. Highest isotope count does not predict sentinel node positivity in all breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2001;8:92-97.
29. Quan ML, McCready D, Temple WJ, et al. Biology of lymphatic metastases in breast cancer: lessons learned from sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:467-71
30. Nano MT, Kollias J, Farshid G, et al. Clinical impact of false-negative sentinel node biopsy in primary breast cancer. *Br J Surg* 2002 Nov;89(11):1430-4

Tables

Probe	A	B	C
Probe	Modelo 2 [®]	Navigator [®]	Neoprobe [®]
Manufacturer	DAMRI	TYCO	BREAST CARE
Principle	Scintillator	Semiconductor	Semiconductor
Detector	BgO*	CdTe ⁼	CZT [§]
Collimator	Detachable	Integrated	Detachable
Diameter of the detector (mm)	5	14	14
Spatial resolution (cm)	0.6	1.3	0.3

Table 1: Main features of the three gamma probes: *BGO = bismuth germanate, ⁼CdTe = cadmium telluride, [§]CZT = cadmium zinc telluride.

Population (n=200)	Clinical characteristics
Mean age	56 years
Clinical size of tumor : T* (%)	T0=38 (19%) T1=91 (45.5%) T2=71 (35.5%)
Tumor site (%)	
- external upper quadrant	- 74 (37%)
- internal upper quadrant	- 21(10%)
- external lower quadrant	- 26(11%)
- internal lower quadrant	- 8(4%)
- union of external quadrants	- 23 (11.5)
- union of internal quadrants	- 14 (7%)
- union of upper quadrants	- 32(16%)
- union of lower quadrants.	- 2(1%)
Histological size of tumor (range)	12.14 mm (3-30)
Mean number of nodes removed (range)	9.3 (3-22)
Mean number of ASLN removed (range)	2.2 (0-7)

Table 2: Clinical characteristics of the population of 200 patients: T* for clinical size of tumor using TNM classification of breast tumors.

	Injection of ^{99m}Tc	
	The evening before Surgery (n=28 ASLNs)	The morning of surgery (n=44 ASLNs)
Mean injected activity (MBq)	34 (19.5-50)	33.8 (26.5-40)
Mean time from injection to intra operative counting (h)	22 (17.5-23.25)	2 (1.5-6)
Mean ASLNs activity (kBq)	52.6 (0.12-189)	52.37 (0.07-189)
Mean % of injected activity	0.15% (0.008-0.7)	0.15% (0.002-0.4)

Table 3: The residual activity in the ASLNs as a function of the injected dose around the breast tumor.

Count efficiency (*cps/kBq)	Probe A	Probe B	Probe C
Injection on the day of operation	79 (0.6-285)	11.8 (2-973)	16.3 (1.8-91)
Injection the evening before operation	16.02 (0.2-36)	4.43 (0.2-60)	4.26 (0.01-45)

Table 4 Count efficiency in *cps per kBq (count per second per kilo Becquerel) of each of the three probes as a function of the time between injection and surgical incision. Ranges are indicated in parentheses.

Gamma detection rate (%)	Chi-square
Probe A (n=200)	186 (93%)
Probe B (n=200)	172 (86%)
Probe C (n=140)	126 (90%)

Table 5: ASLN detection rate for each probe.

Probe	False-negative rate (gamma detection)	Chi-square
A (n=200)	6.7% (4/58)	NS
B (n=200)	11.1% (6/54)	NS
C (n=140)	14.3%(4/28)	NS

Table 6: False-negative rates per probe.

Probe	False-negative rate (gamma detection)	Chi-square
A (n=200)	20.7% (12/58)	NS
B (n=200)	22.2% (12/54)	NS
C (n=140)	21.4(6/28)	NS

Table 7: False-negative rates per probe, if only the hottest Axillary Sentinel Lymph Node was excised.

Prospective Comparison of 3 Gamma Probes for Sentinel Lymph Node Detection in 200 Breast Cancer Patients

Discussion

➤ La question ayant motivé le travail

Notre objectif était de transposer dans le contexte clinique l'hypothèse d'un impact des performances des scintillateurs et des semi conducteurs sur le taux de détection et de faux négatif de la technique du ganglion sentinelle.

➤ La justification de l'étude

La technique du ganglion sentinelle introduit la médecine nucléaire au coeur du bloc opératoire, au sein même de la plaie chirurgicale. C'est le chirurgien qui manipule la sonde de détection à la recherche du ganglion sentinelle. L'enjeu est de taille. Si le ganglion sentinelle n'est pas détecté c'est un échec de détection qui aboutit à la réalisation d'un curage axillaire. Si le ganglion étiqueté « sentinelle » n'est pas le bon cela risque d'aboutir à un faux négatif, risque majeur de la technique puisque débouchant sur un risque de sous stadification et donc de sous traitement synonyme de perte de chance de guérison.

Plusieurs travaux ont déjà montré les différences de performances des sondes de radiodétection testées en situation de laboratoire sur des cibles fantômes. Britten AJ a décrit une méthode permettant, in vitro, de comparer les sondes de détection entre elles en simulant la situation clinique(74). Nous avons, dans un premier temps comparé les performances des 3 sondes à partir de modélisations in vitro des situations cliniques afin de calculer la sensibilité relative et absolue (**Figure n°11**), et la résolution, linéaire (**Figure n°12**) et angulaire. Nous

avons étudié la sonde Modelo® au Germanate de Bismuth (BGO) (sonde A), la sonde Navigator® au Cadmium Telluride (CdTe) (sonde B), et la sonde Néoprobe 2000® au Cadmium Telluride Zinc (CZT) (sonde C). Pour ces tests in vitro nous avons reproduit les dispositions décrites par Britten AJ. Nos travaux de simulation in vitro n'ont pas été publiés.

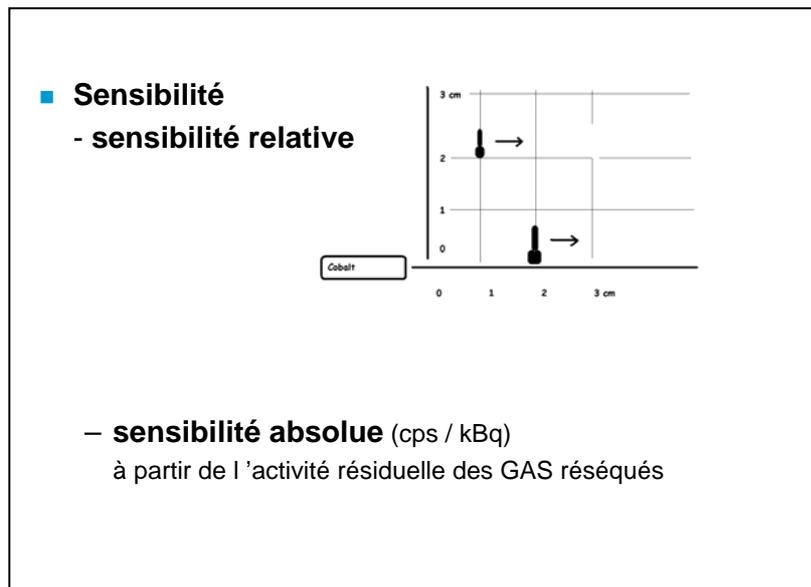


Figure n°11: Schéma des simulations permettant d'obtenir la sensibilité, relative et absolue, des sondes. Sensibilité relative : la sonde se déplace de façon linéaire en s'éloignant de la source dans un axe parallèle à la source. Sensibilité absolue : pour chaque ganglion sentinelle, comparaison du nombre de coups par secondes (cps) comptés par la sonde en ex vivo avec le nombre de coups par secondes (cps) comptés au compteur puits rapportés à l'activité en kBq.

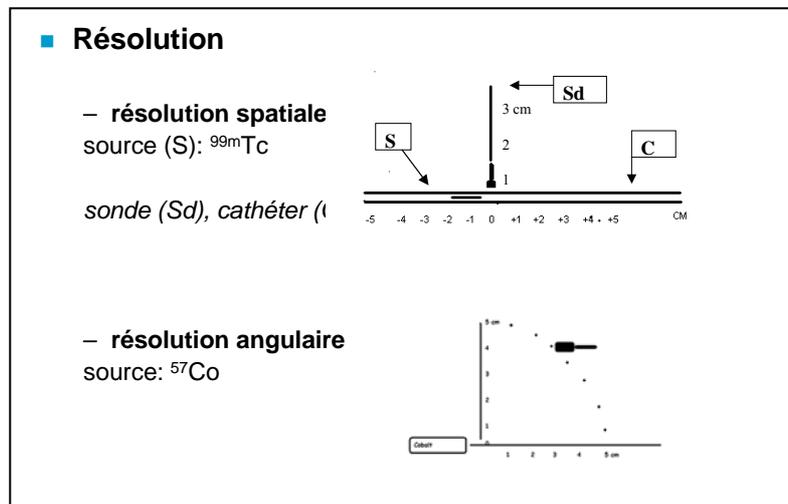


Figure n°12: Schéma des simulations permettant d’obtenir la résolution, spatiale et angulaire, des sondes. Résolution spatiale : la source se déplace de façon linéaire en s’éloignant de la sonde dans un axe perpendiculaire à l’axe de son détecteur pour différentes hauteurs. Résolution angulaire : la sonde par rapport à la source dans les deux dimensions de l’espace, en gardant constant son éloignement.

Nous avons montré la supériorité de la sonde Néoprobe 2000® (sonde C) collimatée sur les deux autres sondes en terme de résolution spatiale et en terme de résolution angulaire (**Tableau n°8**) (**Figure n°13**).

Résolution spatiale (largeur à mi hauteur à 0cm)

Sondes	Décollimatées	Collimatées
Sonde A	2,5 cm	0,6 cm
Sonde B		1,3
Sonde C	1,8cm	0,3cm

Tableau n°8: Résolution spatiale : résultat des sondes A (BGO), B (CdTe), C (CdZnTe).

BGO pour Germanate de Bismuth, CdTe pour Cadmium Telluride, CdZnTe pour Cadmium Telluride Zinc

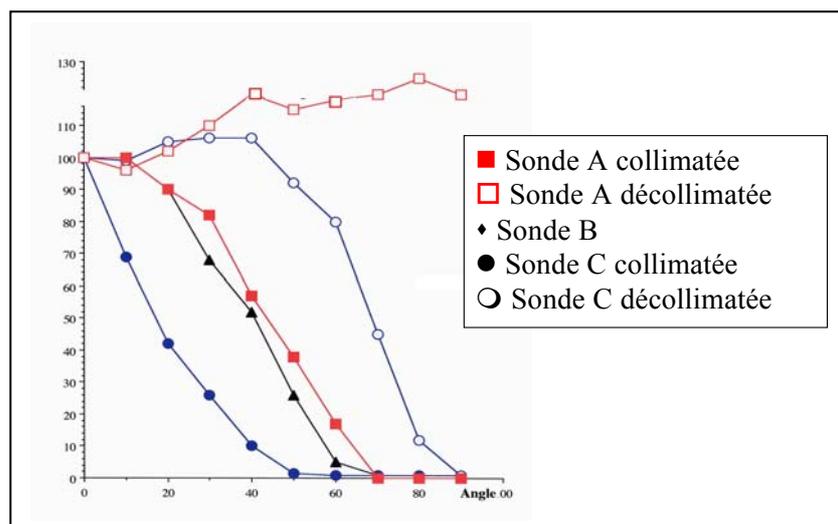


Figure n°13: La résolution angulaire : Résultats des sondes A et C collimatées et décollimatées et de la sonde B

Nous avons mis en évidence la supériorité de la sonde A, scintillateur au BGO, sur les deux sondes B et C, semi conducteurs, en terme de sensibilité absolue (**Tableau n°9**).

	Sonde A	Sonde B	Sonde C
	Moyenne \pm Ecart Type (extrêmes) (cps/kBq)		
Injection le jour	79 +/-8,9	11,8+/-3,43	16,3+/-4
même	(0,6-285)	(2-973)	(1,8-91)

Tableau n°9: La sensibilité absolue des sondes A, B, C :

Britten AJ ayant mis en évidence les différences de performance des sondes de détection à partir de simulation, émet l'hypothèse que ces différences aient un impact sur les résultats cliniques (74). Notre travail est le premier à démontrer la réalité de cet impact en situation clinique. C'est un argument important pour motiver les chirurgiens à s'investir dans le choix de leur sonde de détection et dans la manipulation de celle-ci.

➤ **Critiques méthodologiques**

La procédure n'était pas randomisée. Chaque détection per opératoire se déroulait de la même façon, sans changer l'ordre des sondes. Ainsi c'est toujours la sonde avec scintillateur qui a en premier contribué à trouver le ganglion sentinelle. Les semi conducteurs n'ont jamais eu à trouver le ganglion sentinelle. Sans entrer dans le détail de la complexité d'un tel projet, une randomisation avec, pour chaque patiente, l'utilisation de l'une ou l'autre sonde en premier aurait permis d'affiner et de conforter les résultats, surtout en terme de taux de détection.

➤ **Exploitation des résultats obtenus**

Notre travail montre l'intérêt d'utiliser soit une sonde basée sur le phénomène de scintillation soit un semi conducteur au CdZdTe pour cette indication. La faible activité retrouvée dans le

ganglion sentinelle doit pousser le chirurgien à opter pour la sonde présentant la meilleure sensibilité de détection. Nos résultats cliniques restent les seuls disponibles puisqu'il n'y a pas d'autre étude clinique de l'impact des caractéristiques techniques des sondes. Le choix de la sonde optimale est un compromis en terme de sensibilité, de résolution spatiale, de collimation et d'ergonomie. Il n'y a pas de sonde de détection idéale. Avec un taux de détection de plus de 97% il sera difficile de l'améliorer les résultats.

➤ **Perspectives**

La question posée par l'application de la sonde est celle du taux de détection.

Dans ce sens l'objectif des années à venir devrait être de vérifier l'apport des nouvelles sondes à scintillation. Un récent article de Mathelin C et al confirme l'aspect théorique de la supériorité du scintillateur et propose un nouveau concept de sonde (175). A travers une réponse publiée par le Journal of Nuclear Medicine nous avons proposé que les auteurs valident leurs résultats en situation clinique sur une série de patientes (176).

Le bleu présente un risque allergique et entraîne un tatouage cutané prolongé. Nous avons montré que plusieurs auteurs obtenaient un taux de détection $> 90\%$ avec la sonde seule (110, 111). Il serait intéressant de recommencer les études comparatives des méthodes de détection en incluant des bras « sonde seule » qui n'existait pas dans les précédents essais randomisés, permettant de poursuivre la comparaison des sondes. La méthode au bleu resterait utile pour les équipes ne disposant pas d'un service de médecine nucléaire.

L'apport comparé des mini gamma caméras doit être évalué par rapport aux sondes de détection. Ces mini caméras peuvent être utilisées au bloc opératoire. L'équipe de Motomura k et al, d'Osaka, a montré que 8% des ganglions sentinelles détectés l'ont été grâce à la

gamma caméra seule (177). La mini caméra pourrait être particulièrement utile pour les tumeurs du quadrant supéro externe pour lesquelles l'utilisation de la sonde est limitée par le phénomène du shine through. (178).

Les taux de détection obtenus avec la méthode combinée dépassent les 95%. La véritable amélioration de la technique du ganglion sentinelle serait de dépasser la simple information morphologique pour aller vers l'information pathologique qui est l'aboutissement du concept du ganglion sentinelle. Dans cette optique il serait intéressant d'envisager de coupler le ^{99m}Tc à un anticorps ou panel d'anticorps spécifiques de la métastase ganglionnaire de cancer du sein comme cela a été étudié pour le mélanome malin (179) ou d'exploiter le concept physiologique du Sestamibi ou du TEP 18F-FDG 18F-FDG. Biassoni L et al, ont étudié le statut anatomopathologique de l'aisselle chez 29 patientes atteintes de cancer du sein à l'aide d'un anticorps monoclonal, SM3, couplé au ^{99m}Tc . Le SM3 est dirigé contre des protéines épithéliales du cancer du sein. Les ganglions étaient détectés par lymphoscintigraphie. La sensibilité, vrai pN+, était de 90% (9/10) et la spécificité, vrai pN-, de 84% (16/19) (180). Le Sestamibi (methoxyisobutylisonitrile) lié au ^{99m}Tc est accumulé dans les cellules actives et particulièrement dans les mitochondries. Taillefer R et al, ont montré que cette technique permettait une évaluation du statut anatomopathologique de l'aisselle avec une sensibilité de 79,2% et une spécificité de 84,6% (181). Déjà quelques études ont porté sur l'imagerie TEP 18F-FDG 18F-FDG comparée au statut anatomopathologique de l'aisselle. Dans l'étude de Utech ci et al, sur 124 patientes avec un cancer du sein, les 44 patientes avec envahissement ganglionnaire prouvé étaient détectées par le TEP 18F-FDG, ainsi que 20 des 60 patientes sans envahissement ganglionnaire (182). Palmedo H et al, ont montré que le TEP 18F-FDG avait une meilleure sensibilité que l'imagerie Sestamibi dans l'évaluation axillaire des patientes atteintes d'un cancer du sein (183). L'enjeu pourrait être de ne proposer la technique

du ganglion sentinelle qu'aux patientes TEP 18F-FDG négatif, s'il n'y avait les considérations de coût, d'accessibilité de la technique, rapportées à l'épidémiologie du cancer du sein.

Axillary Sentinel Lymph Node definition : Impact on the accuracy of axillary staging in the management of early breast cancer.

Authors

Classe JM MD*, Sagan C MD^{\$\$}, Campion L MD **, Rousseau C MD ***, Dravet F MD *

Loussouarn D MD^{\$\$}, Pioud R MD *, Dupre PF MD *, Resche I MD ***, Curtet C PHD^{\$}

(soumis à la revue European Journal of Nuclear Medicine)

Title

Axillary Sentinel Lymph Node definition : Impact on the accuracy of axillary staging in the management of early breast cancer.

Authors

Classe JM MD*, Sagan C MD^{\$\$}, Champion L MD **, Rousseau C MD ***, Dravet F MD *, Loussouarn D MD^{\$\$}, Pioud R MD *, Dupre PF MD *, Resche I MD ***, Curtet C PHD^{\$}

Departments of Oncological Surgery*, Biostatistics**, Nuclear Medicine***, Comprehensive Cancer Center René Gauducheau, site hôpital nord, 44805 Saint-Herblain, France

Deptment of research, INSERM Unit 601^{\$}, place alexis Ricordeau, 44 000 Nantes, France

Department of Histopathology^{\$\$}, University Hospital Laennec, Boulevard J Monod, 44805 Saint Herblain, France

Corresponding Author:

Dr. J.M. Classe

Departments of Oncological Surgery, Comprehensive Cancer Center René Gauducheau, site hôpital nord, 44805 Saint-Herblain, France

Tel: 00 33(0)240679959 , Fax: 00 33(0)240679759, E-mail: jm-classe@nantes.fnclcc.fr

Running Head

Axillary Sentinel Lymph Node definition

Key words

Breast cancer, axillary lymphadenectomy, sentinel lymph node, gamma probe

Abstract

Background

Axillary Sentinel Lymph Node (ASLN) resection is an alternative to axillary lymphadenectomy for patient treated for an early breast cancer. Combined technique, using a concomitant blue stain and a radiopharmaceutical, is the most accurate way to detect ASLN, which either becomes blue and or radioactive. However the question of what axillary lymph node is an ASLN remains unanswered. The aim of the present study was to evaluate the impact of ASLN definition on the detection rate (DR) and false negative rate (FNR) in a prospective consecutive series of 200 patients with early breast cancer.

Patients and Methods

ASLN detection was performed with the combined method using Patent Blue and Radiopharmaceutical Technetium T^{99m}. The axillary surgical technique systematically began with an ASLN biopsy followed by axillary level I and II dissection. Blue coloration (B), and ratio of node to background (Bg) activity were noted for each lymph node. The definitions tested were B alone, B and/or 10xBg, B and/or 5xBg, B and/or 2xBg, B and/or >Bg. The parameters evaluated were DR and FNR for each ASLN definition tested.

Results

Median pathological tumor size was 1.8 cm, with 66 patients having involved nodes (33%). In terms of DR and FNR, the best definitions was B and/or 2xBg. Improvement in detection rates led to an increase in FNR. The hottest ASLN was the involved node in less than 65% of cases regardless of the ASLN definition.

Conclusions

The current study highlights the impact of ASLN definition on detection rates and false negative rates. The choice of ASLN definition must be part of the Material and Methods in every scientific report concerning ASLN.

Synopsis

The concept of axillary sentinel lymph node is not far from being validated for the surgical management of early breast cancer. The definition of which node is a sentinel node remains controversial. In the current study the choice of sentinel node definition had a clinical impact on both detection rates and false negative rates.

I - Introduction

Axillary Sentinel Lymph Node (ASLN) resection is an accurate alternative to axillary lymphadenectomy for axillary staging of patient with early breast cancer [1]. Morton stated that a sentinel node is the first lymph node to drain the primary tumor site [2]. For the surgeon who have to resect this particular node, the question remains as to which axillary lymph node is a sentinel lymph node. For the patient the main issue is the accuracy of the resected ASLN in predicting axillary lymph node pathological status.

In theory, ASLN resection must allow the same accurate axillary staging as compare to axillary lymphadenectomy with less local morbidity [3,4].

The issue of validating the concept of ASLN must be based on its detection rate and its accuracy in predicting pathological lymph node status with a low rate of false negative results [5]. Detection rate is an important criteria because a missed ASLN results in an indication of axillary lymphadenectomy with its morbidity and sequelae. A false negative result leads to an inadequate treatment and ultimately a lost of chance for recovery.

Evaluation of false negative cases necessitates both an ASLN resection and an axillary lymphadenectomy [6].

To detect ASLN, colorimetric technique and pharmaceutical technique complement each other and ASLN detection method should use both [7]. By consequence the ASLN may be blue, and or radiolabeled. Although a blue lymphatic channel running to a blue node identifies it as a sentinel node, the characteristics of an unstained ASLN in terms of radio activity threshold remains controversial [8].

In the scientific literature there are several pharmaceutical definitions of an unstained ASLN according to its radioactivity to background activity ratio: 10 times background for Albertini et al [9], 5 times for Canavese et al [10], 4 times for Martin et al [11], 3 times for Gulec et al [12], 2 times for Morton et al [13], or just a radioactive node called a hot node for Bass et al

[14]. Our hypothesis is that the definition chosen to determine which node is a sentinel lymph node may have an impact on axillary staging and subsequently on the management of patients with early breast cancer.

The aim of the present study was to evaluate the impact of 5 published ASLN definitions on the accuracy in predicting the pathological status of axillary lymph nodes in a consecutive series of 200 patients with early breast cancer. Both an ASLN resection and a concomitant axillary lymphadenectomy were performed in each patient in order to assess false negative rate.

II - Patients and Methods

200 patients were enrolled between November 1999 and September 2002 in a prospective study of ASLN detection with the combined method and a concomitant axillary lymphadenectomy. In order to take our early learning period into account, the first ten patients of each surgeon were not included in the study. All patients signed informed consent in accordance with legal recommendations relative to the rules of clinical research. Inclusion criteria were preoperative diagnosis of invasive early breast carcinoma, clinical tumor size of less than 3cm (T0, T1, T2<3cm) and clinically negative axillary nodes (N0). Exclusion criteria were pregnancy, lack of preoperative diagnosis and previous tumor excision or neoadjuvant chemotherapy and trial refusal.

ASLN detection procedure: We used the combined technique with both colorimetric and pharmaceutical techniques. Colorimetric detection involved peritumoral injection of 2 ml of patent blue under general anesthesia. Pharmaceutical technique consisted in 30 to 40 MBq unfiltered ^{99m}Tc-labeled rhenium sulfur colloids (Nanocis^R kit) in 2 x 0.1 ml of physiological

serum being injected superficially within the parenchyma around the tumor. Intraoperative detection was performed with a hand-held gamma probe. The intraoperative detection protocol included successive counts of the contra lateral chest wall, defined as background, the blue color and the ex-vivo count of each radioactive node. We have limited our resection to the four first hottest sentinel nodes.

The axillary surgical technique systematically began with the sentinel-node biopsy followed by a level I and II axillary lymphadenectomy.

The tested ASLN definitions were blue and/or ratio of lymph node activity to background activity > 10 , >5 , >2 , or $>$ background (Table 1).

Pathological analysis. No intraoperative histopathological examination was performed. Entire nodes were stored in a formalin solution immediately after surgical removal. The macroscopic step was performed on the day after surgery. Each node was embedded and cut into 2-mm-thick slices perpendicularly to its longest axis. Further management differed for ASLN and axillary lymphadenectomy. ASLN were cut into ten 4 μ m sections. Standard Hematoxylin-Phloxin-Saffron (HPS) staining was performed on levels 1, 4 and 7. In the absence of metastasis or micrometastasis, detected on these three first levels, immunohistochemical (IHC) staining was performed on the three intermediary levels. Micrometastasis was defined as a metastasis less than or equal to 0.2 cm in diameter. For each node of the lymphadenectomy, one 4- μ m section was cut from each block and stained by HPS but no immunohistochemistry was performed.

Tested parameters. The detection rate and the false negative rate were tested for each ASLN definition. The detection rate was defined as the number of patients whose ASLN was isolated relative to the total number of patients included in the study. The false negative rate was defined, within the group of patients with at least one ASLN detected, as the ratio of patients with no involved ASLN, neither macrometastasis nor micrometastasis, and a no sentinel node

involved to the number of patients with at least one involved node, even sentinel or not. The impact of ASLN definition on the mean number of resected ASLN and proportion of involved hottest ASLN were measured for each ASLN definition.

Statistical analysis

The different definitions were compared by means of a chi-square test for the studied parameters. $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

III - Results

Patient characteristics are described in Table 2. Median pathological tumor size was 1.8 cm with 33% of lymph node involvement (71/200).

Detection rates (DR) ranged from 74.5% to 96.5%, according to the ASLN definition (Table 3). In terms of DR, two definitions gave a significantly better result: blue and /or >2 the background level, and blue and/or $>$ background. The mean number of ASLN resected was 1.6, 1.7, 1.7, 1.9, and 2 respectively for the following definitions: only blue, blue and /or 10 times the background level, 5 times the background level, 2 times the background level and just $>$ background.

The lowest false negative rate (FNR) was obtained with blue and /or >2 the background level definition (Table 4). The accuracy of ASLN in predicting axillary lymph node status, on the basis of FNR, according to ASLN definition are described in Table 4. Improvement in DR, shown in Table 3, led to a growth of FNR; ASLN B and or 2 times the background level gave a 94.5% detection rate and false negative rate of a 4.5% as compared with ASLN B and or $>$ background which gave a 96.5% DR but a FNR of 7%. These results did not reach statistical significance.

The hottest ASLN was the involved node in 35 cases (49%) with definition 2, 40 (53%) with definition 3, 50 (63%) with definition 4, and 54 (65%) with definition 5. In 7 cases no ASLN was detected, regardless of the ASLN definition used.

IV - Discussion

Considering that 15 to 30% of the lymph nodes on a direct drainage pathway from a primary breast cancer are not radioactive, and that ASLN isotopic intake is less than 0.15%, ASLN should not be based solely on isotopic factors [15]. The combined method using both blue dye and an isotope allows for an improvement in the detection rate [16]. In a series of 966 patients, using the combined method, ASLN were only blue stained in 78 patients (8%), only radiolabeled in 137 patients (14%), both blue stained and radiolabeled in 707 patients (73%) and blue stained and /or radiolabeled in 922 patients (95%) [16]. In the current series, blue dye alone gave lower detection rates as compared with the combined method.

With the combined method, a sentinel node may be blue and/ or hot. Only pharmaceutical definition of a non stained ASLN remains controversial and our study showed that detection rates and false negative rates depend on pharmaceutical ASLN definition.

The gamma probe, which is used directly on the surgical wound, detects and counts a focal spot of radioactivity. The counting rate depends on several parameters including the injected dose, the type of tracer injected, the time period between tracer injection and surgery, and the type of gamma probe used [17,18]. The disadvantage of the probe is that it cannot visualize the lymphatic channel, which means that it cannot distinguish first-tier nodes from second-tier nodes [6]. Not every radioactive node that can be identified with a gamma probe is a sentinel node [19]. Removing each radioactive node might result in a large number of nodes being resected. The number of harvested lymph nodes must be limited to an average of 1.6 to 4 in

order to reduce local morbidity as compared with complete axillary lymphadenectomy [20]. As a result, there are several pharmaceutical sentinel node definitions used in the scientific literature, based pharmaceutical node intake [8].

The concept of target-to-background ratio is commonly used for nuclear medicine procedures. ASLN and background activity vary according to several parameters such as colloid particle size, the size of the lymph node, the lymph flow rate, the distance between the site of injection and ASLN, the injected activity and volume, and the depth of ASLN location [17]. In the scientific literature the detection rate appears to vary according to ASLN definition: 96% for a node blue and/or count ratio to background > 2 [13], 94% for a node blue and/or count ratio to background > 5 [12], 92% for a node blue and/or count ratio to background > 10 times the background [9]. However there is no previously published comparison between these definitions in the same series of patients. In the current study detection rate vary according to the sentinel node definition.

The ASLN definition chosen must give a low false negative rate. In the current studies, the best definition of ASLN, in terms of false negative rate, was a blue stained lymph node and/or labeled with an activity ratio ≥ 2 the background level. Veronesi et al reported a false negative rate of 8% in a recent randomized trial [1]. In the validation phase of the ALMANAC trial, a false negative rate of 5% or less was required for eligibility to proceed to the randomized phase [21]. The control arm of the NSABP B32 trial gave a 6.7% false negative rate [22]. Detection rates and lymph node involvement are part of the false negative formula [23]. In the current study, we showed that the best detection rate was accompanied by an increasing false negative rate. The choice of ASLN definition must thus consider both the results of the detection rate and the false negative rate. Considering that a linear relationship exists between tumor diameter and lymph node involvement, comparison of several false negative rates from different studies must take into account tumor size [24].

Blue dye and pharmaceutical guide the surgeon to the sentinel node, but they do not specify its metastatic involvement whatever the ASLN definition chosen. In a series of resected ASLN, a high isotope count rate did not consistently predict pathological involvement [11,25]. In the current study, we found that the hottest node was the involved node in 49% to 65% of cases, depending on ASLN definition.

The lymph supply to involved nodes is hampered by metastatic disease obstructing its ingress [26]. For lymph nodes which are first nodes but are neither blue nor hot, palpation remains important to identify them as ASLN and to reduce the risk of a false negative result [23].

Removal of two sentinel lymph nodes reduces the false-negative rate as compared to removal of one node [24]. Removal of more than five ASLN does not improve accuracy of axillary staging [27]. In the current study, the number of harvested sentinel nodes varied from 1.6 to 2.

Conclusion

The best definition of an ASLN is that which identifies an ASLN that can accurately predict axillary lymph node status as often as possible with the main number of approximately 2 nodes. The current study, using both blue dye and a pharmaceutical, highlights the impact of ASLN definition on the detection rate and the false negative rate. The ASLN definition chosen must be defined in every scientific report about ASLN.

V - References

1. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med 2003;349: 546-53.

2. Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, Essner R, Cochran A. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-9.
3. 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;349:1864-7.
4. Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:648-52.
5. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann Surg* 1997; 226:271-6.
6. Nieweg OE, Tanis PJ, Kroon BBR. The definition of a sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001;9:538-41.
7. Radovanovic Z, Golubovic A, Plzak A, Stojiljkovic B, Radovanovic D. Blue dye versus combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:913-7.
8. Nieweg OE, Estourgie SH. What is a Sentinel Node and What is a False-Negative Sentinel Node? *Ann Surg Oncol* 2004;11:169S-73S.
9. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276:1818-22.
10. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, et al. Sentinel lymph node mapping opens a new perspective in the surgical management of early-stage breast cancer: a combined approach with vital blue dye lymphatic mapping and radioguided surgery. *Semin Surg Oncol* 1998;15:272-7.

11. Martin RC, Fey J, Yeung H, Borgen PI, Cody HS 3rd. Highest isotope count does not predict sentinel node positivity in all breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2001;8:592-7.
12. Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG, et al. Sentinel lymph node localization in early breast cancer. *J Nucl Med* 1998;39:1388-93.
13. Morton DL, Bostick PJ. Will the true sentinel node please stand? *Ann Surg Oncol* 1999;6:12-14.
14. Bass SS, Cox CE, Ku NN, Berman C, Reintgen DS. The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Am Coll Surg* 1999;189:183-94.
15. Cox CE, Pendas S, Cox JM. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998 ;227:645-51.
16. Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T, 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(1):13-9.
17. Mariani G, Moresco L, Viale G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001;42:1198-215.
18. Classe JM, Fiche M, Rousseau C, 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.
19. Heuser T, Rink T, Weller E Fitz H, Zippel HH, Kreienberg R, Kuhn T. Impact of axillary nodal status on sentinel node mapping in breast cancer and its relevance for technical proceeding. *Breast Cancer Res Treat* 2001;67:125-132.
20. McCarter MD, Yeung H, Fey J, Borgen PI, Cody HS 3rd. The breast cancer patient with multiple sentinel nodes: when to stop? *J Am Coll Surg* 2001;192:692-7.

21. Clarke D, Khonji NI, Mansel RE. Sentinel node biopsy in breast cancer: ALMANAC trial. *World J Surg* 2001;25:819-22.
22. Harlow SP, Krag DN, Julian TB, et al. Pre randomization Surgical Training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer. *Ann Surg* 2005;241:48-54.
23. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Kroon BB. Eight false negative sentinel node procedures in breast cancer: what went wrong? *Eur J Surg Oncol* 2003;29:336-40.
24. 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.
25. Camp ER, Cendan JC, Feezor R, Lind DS, Wilkinson E, Copeland EM. The hottest sentinel lymph node is not always the positive node. *Am Surg* 2004;70:475-8.
26. Quan ML, McCready D, Temple WJ, McKinnon JG. Biology of lymphatic metastases in breast cancer: lessons learned from sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:467-71.
27. Kennedy RJ, Kollias J, Gill PG, Bochner M, Coventry BJ, Farshid G. Removal of two sentinel nodes accurately stages the axilla in breast cancer. *Br J Surg* 2003;90:1349-53

Tables

ASLN definitions

Colorimetric definition

1. ASLN is a blue node
-

Combined definitions

2. ASLN is a node blue stained and/or with activity ratio to background level ≥ 10
 3. ASLN is a node blue stained and/or with activity ratio to background level ≥ 5
 4. ASLN is a node blue stained and/or with activity ratio to background level ≥ 2
 5. ASLN is a node blue stained and/or with activity ratio to background level >1
-

Table 1. ASLN definitions tested. ASLN: Axillary Sentinel Lymph Node

Patients	200
Median age (range)	56 (31/78)
Clinical size (T)	
T0	37
T1	100
T2	63
Pathological subtype	
Ductal Infiltrative Carcinoma	151
Lobular Infiltrative Carcinoma	17
Other Infiltrative Carcinoma	32

Mean Pathological size (cm) (range)	1.8 cm (0.4/6.5)
Pathological prognosis grading	
SBR I	69
SBR II	92
SBR III	39
median removed nodes (range)	9.5 (3/22)
Involved lymph node (%)	
macrometastasis	71/200 (33%)
only micrometastasis	19/200 (10.5%)

Table 2. Patients characteristics. SBR: Scarff Bloom Richardson

200 patients	ASLN		Chi ²	
	Detection rate	%		
			a vs b-e	b vs c-e
			c vs d-e	d vs e
Colorimetric definition				p<0.001 p<0.5
Blue ^a	149/200	74.5%		
Combined definitions				
Blue and/or ≥ 10 xBackground ^b	168/200	84%	p<0.0	
Blue and/or ≥ 5 xBackground ^c	175/200	87.5%	2	NS
Blue and/or ≥ 2 xBackground ^d	189/200	94.5%	p<0.001	p<0.001 p<0.0
Blue and/or $>$ Background ^e	193/200	96.5%		p<0.001 2 NS

Table 3. Detection rate according to Axillary Sentinel Lymph Node (ASLN) definition. Results of CHI² test.

ASLN detected	False negative case*	> 1 pN+ **	FNR** *	Chi²
<hr/>				
Colorimetric definition				
Blue ^a	10	54	18.5%	NS
<hr/>				
Combined definitions				
Blue and/or ≥ 10 x Background ^b	7	61	11.5%	NS
Blue and/or ≥ 5 x Background ^c	5	63	8%	a versus d p<0.02
Blue and/or ≥ 2 x Background ^d	3	66	4.5%	NS
Blue and/or > Background ^e	5	68	7%	

Table 4 False negative rate according to ASLN definition. Each patient had at least one ASLN detected.

ASLN: Axillary Sentinel Lymph Node, NS: no significant

* False negative case: patient with a negative ASLN, even macro or micrometastasis, and a metastatic non sentinel node

**Involved node: patient with a ASLN detected, and at least one involved node with a macrometastasis, even sentinel or not

***False Negative rate

Axillary Sentinel Lymph Node definition : Impact on the accuracy of axillary staging in the management of early breast cancer.

Discussion

➤ La question ayant motivé le travail

La détection du ganglion sentinelle est essentiellement une méthode diagnostique. Or il n'existe pas de définition validée caractérisant le ganglion sentinelle radiodéecté.

➤ La justification de l'étude

Le ganglion sentinelle est celui qui draine directement la tumeur. Si le ganglion sentinelle n'est pas bleu, il n'y a aucune définition validée permettant de dire le, ou lesquels, des ganglions de l'aisselle est sentinelle. Si le ganglion prélevé, étiqueté sentinelle, n'est pas le bon on risque de ne pas avoir la bonne information sur l'état de l'envahissement ganglionnaire de la patiente. Les principaux résultats de cohortes de patientes rapportés par les pionniers de la technique du ganglion sentinelle appliquée au cancer du sein, sont basés sur des définitions différentes du ganglion sentinelle. Notre objectif était de montrer que la définition retenue pour identifier un ganglion sentinelle avait un impact sur les résultats en terme de taux de détection ou de faux négatif.

➤ Critiques méthodologiques

Il eut fallu compter l'activité de l'ensemble des ganglions de l'aisselle, de celui présentant la plus forte activité jusqu'à celui présentant la plus faible activité détectable, pour avoir une vision plus large de la répartition de l'activité. Notre méthode s'est limitée aux 4 premiers ganglions sentinelles détectés. Notre limite arbitraire à 4 ganglions était justifiée par le fait qu'au delà de 4 ganglions sentinelles le prélèvement de ganglions supplémentaires n'apportait pas d'amélioration du taux de faux négatifs (116).

➤ **Exploitation des résultats obtenus**

Notre travail a montré l'impact de la définition du ganglion sentinelle en terme de taux de détections et de faux négatifs.

Nous avons également montré que l'augmentation du taux de détection avait un impact inversement proportionnel sur le taux de faux négatifs.

Enfin nos résultats corroborent ceux déjà publiés sur l'absence de lien entre l'importance d'activité du ganglion sentinelle et son statut anatomopathologique. Dans notre étude le ganglion sentinelle le plus radioactif était le ganglion métastatique dans 63% des cas. Dans l'étude récente de Camp ER et al, cette situation était retrouvée dans 74% des cas (184). Mais ces résultats ne sont pas comparables en l'absence de normalisation de la définition du ganglion sentinelle. Dans notre étude le ganglion sentinelle avait une activité au moins supérieure à 2 fois le bruit de fond alors que dans l'étude de Camp ER et al, était étiqueté sentinelle tout ganglion ayant une activité au moins égale à 10% de l'activité du ganglion le plus actif.

L'analyse des résultats d'une cohorte, d'un essai, nécessite d'avoir au préalable précisé la définition utilisée pour dire d'un ganglion axillaire qu'il est sentinelle.

➤ **Perspectives**

Cet article est actuellement soumis à l'European Journal of Nuclear Medicine. S'il était publié cela pourrait servir de point de départ à une réflexion multicentrique pour aboutir à la normalisation au moins en France de la définition du ganglion sentinelle. Dans cette perspective un travail collaboratif avec les CRLCC et les services de CHU pratiquant la technique du ganglion sentinelle pourrait aboutir à un état des lieux national des différentes définitions retenues et ensuite à une tentative de rapprochement des pratiques vers une définition consensuelle. La normalisation de la définition du ganglion sentinelle est une étape majeure pour aboutir à une comparaison structurée des résultats.

**Learning Curve for the Detection of Axillary Sentinel
Lymph Node in Breast Cancer implies a twofold axillary
surgical procedure: Prospective evaluation of the results
and morbidity on a consecutive series of 200 patients.**

Classe Jean-Marc MD, Curtet Chantal MD, Campion Loic MD, Rousseau Caroline MD, Fiche Maryse MD PHD, Sagan Christine MD, Resche Isabelle MD, Pioud Raphaelle MD, Andrieux Nicole MD, Dravet François MD. Eur J Surg Oncol. 2003 Jun;29(5):426-33

Learning Curve for the Detection of Axillary Sentinel Lymph Node in Breast Cancer implies a twofold axillary surgical procedure: Prospective evaluation of the results and morbidity on a consecutive series of 200 patients.

Classe Jean-Marc MD¹, Curtet Chantal MD², Champion Loic MD³, Rousseau Caroline MD⁴, Fiche Maryse MD PHD⁵, Sagan Christine MD⁵, Resche Isabelle MD⁴, Pioud Raphaelle MD¹, Andrieux Nicole MD³, Dravet François MD¹

¹Service de Chirurgie Oncologique, Centre René Gauducheau, Site Hôpital Nord, 44 805 Nantes;

²Institut National de Santé et de Recherche Médicale, U 463, Place A. Ricordeau, 44 000 Nantes;

³Service de Biostatistique et DIM, and ⁴Service de Médecine Nucléaire, Centre René Gauducheau, Site

Hôpital Nord, 44 805 Nantes; ⁵Service d'Anatomie Pathologique, Centre Hospitalier Universitaire,

Site Hôpital Nord, 44 805 Nantes, France

Corresponding author: Dr J. M. Classe, Service de Chirurgie Oncologique, Centre René Gauducheau, Site Hôpital Nord, 44 805 Nantes, France.

Tel: (33) 02 40 67 99 59; Fax: (33) 02 40 67 97 59; E-mail: jm-classe@nantes.fnclcc.fr

Abstract

Background : *Sentinel axillary lymph node (SALN) detection is an innovative technique to evaluate axillary status for patients with early breast cancer. As usual for a new technique surgeons must performed a learning curve in order to guarantee quality and safety equivalent to axillary lymphadenectomy. To ensure accurate staging of patients this learning curve must include SALN detection and an axillary lymphadenectomy. Consequences of this twofold axillary surgery must be evaluate. The aim of our work was to validate the principles and evaluate the consequences of learning curve for SALN detection from a prospective series of 200 consecutives patients.*

Methods : *Prospective assessment was performed with regard to the detection and false negative rates, post operative morbidity as abcess and seroma, and lengh of hospital stay.*

Results : *Results were presented to allow an evaluation of the performance from the first to the hundredth case of each surgeon. Detection rate was superior to 85% since patient number 10. False negative rate was less than 6%. Post operative axillary morbidity was characterized by 11% of seromas and 2% of abcess. Mean hospital stay was 2.8 days.*

Conclusion : *Multidisciplinary validated guideline ensure efficiency of the learning period and contribute to an accurate and safe stadification of the axilla compare to axillary lymphadenectomy.*

Key words : Breast Cancer, Sentinel Lymph Node, Learning Curve

Résumé

Objectifs : *La détection du ganglion axillaire sentinelle (SALN) est une technique innovante d'évaluation de l'aisselle pour les patientes présentant un cancer débutant du sein. Comme il est d'usage pour toute nouvelle technique les chirurgiens doivent réaliser une courbe d'apprentissage dans le but d'offrir aux patientes une garantie de qualité et de sécurité équivalente au curage axillaire. Pour valider la qualité de l'évaluation axillaire du ganglion sentinelle la courbe d'apprentissage correspond à une intervention qui comporte à la fois une détection du ganglion sentinelle et un curage axillaire. Les conséquences de cette double exploration axillaire doivent être évaluées. Les objectifs de notre travail étaient de valider les principes de la courbe d'apprentissage et d'évaluer les conséquences de cette intervention à partir d'une série prospective monocentrique de 200 patientes.*

Méthodes : *Les paramètres étudiés étaient le taux de détection, de faux négatifs, la morbidité, abcès ou lymphocèle , et la durée d'hospitalisation.*

Résultats : Les résultats sont présentés individuellement du premier au 200 ème cas. Le taux de détection était supérieur à 85% dès le dixième patient. Le taux de faux négatif toujours inférieur à 6%. La morbidité axillaire était caractérisée par 2% d'abcès et 11 % de lymphocèle. La durée moyenne d'hospitalisation était de 2,8 jours.

Conclusion

La courbe d'apprentissage de la détection du ganglion sentinelle doit répondre à un cahier des charges pluridisciplinaire préalablement établi. Le respect de cette démarche assure l'efficacité de la période d'apprentissage et permet d'acquérir rapidement une bonne évaluation de l'aisselle avec une morbidité comparable à celle d'un curage axillaire.

Mots clés : Cancer du sein, ganglion Sentinelle, Courbe d'apprentissage

Introduction

Axillary dissection is the standard staging technique for patients with primary breast cancer. Objective of axillary dissection are two-fold: to stage the cancer and to obtain local control. Axillary lymph node invasion is one of the most important prognostic factors of breast cancer used to evaluate the risk of metastasis and to determine the indication for systemic adjuvant therapy¹⁻³. Axillary dissection is associated with short-term morbidity such as seromas, abscesses and pain, and late sequelae such as lymphedema and restricted arm mobility⁴. The detection of sentinel axillary lymph nodes (SALN) is an alternative approach to axillary dissection, allowing an accurate axilla staging with less risk of morbidity⁵⁻⁷.

The detection of SALNs is carried out either by a colourimetric method using blue dye (isosulfan vital blue)⁵, or by radiodetection using Technetium (^{99m}Tc)⁶. However, the best results to date have been obtained using a combination of the two techniques^{8,9}. The definition of SALN is based on its color, blue or not, and on its activity, hot or not. There are to date a lot of different definitions of a hot SALN. One of them is to use the count ratio of SALN activity to background activity. For this definition the ratio ranges from 2:1 to 10:1¹⁰.

The injection of tracers, the surgical exploration of the axilla guided by the results of lymphoscintigraphy, blue dye or with a hand-held gamma probe, represent a new approach for the surgeon and the multidisciplinary team as a whole. The principal criteria which determine the success of the technique are the detection rate, false-negative rate and post-operative morbidity. The detection rate evaluates the failure to isolate SALN, which imposes the implementation of stages I and II axillary dissection¹¹. False-negatives correspond to the situation where there is invasion of non-sentinel lymph nodes but no metastatic invasion of SALN. This under-evaluation leads to inadequate treatment and potentially jeopardises the chance of recovery¹². The false-negative rate can only be evaluated by carrying out simultaneous detection of SALNs and complementary axillary dissection¹³. The quality criteria of SALN detection recommended by the American Society of Breast Surgeons are a detection rate of more than 85% and a false-negative rate of less than 5%¹⁴.

For teams without any previous experience, the introduction of this new surgical technique should be accompanied by a learning period to insure the patient quality and safety at least equivalent to that of the reference technique. The main question posed by the elaboration of a learning curve is how many cases are necessary for a novice surgeon, using a specific procedure, to achieve the criteria of quality¹⁵. The learning curves for the detection of SALN previously published rarely gave this individual information. This is because the results are usually published as a whole for a given time period, or for an establishment or a group of establishments, without making it possible to determine the evolution of performance of a novice surgeon on a case-by-case basis.

Learning SALN imply that novice surgeon must perform a twofold surgical procedure with SALN detection and an axillary lymphadenectomy of level I and II. This specific surgical procedure must be evaluate and patients of this learning period must be informed according to quality control procedure in surgical oncology.

The aim of our Single Institution study was to determine how many cases of SALN detection are necessary to obtain staging of the axilla responding to the criteria of quality in terms of detection rate, false-negatives rate and to evaluate axillary morbidity and hospital stay of this learning procedure performed by novice surgeons. The combined method of detection was used according to a preestablished protocol to avoid effects due to heterogenous methods. In respect with our protocol we performed an SALN detection and an axillary dissection of level I and II to each patient. The results of SALN detection and complementary axillary dissection are presented from the first to the hundredth procedure carried out by each of two surgeons at the Cancer Surgery Unit of the Centre Rene Gauducheau, Nantes, France.

Patients and Methods

Patients

Between 14th June 1999 and 16th November 2001, the first 100 SALN detection procedures carried out by each of two surgeons (A and B) in the Unit were included prospectively in the learning study for the detection of SALNs. A written informed consent was obtained from all study participants according to biomedical research guidelines.

The inclusion criteria were preoperative diagnosis of invasive carcinoma, an indication for conservative surgical treatment (T0, T1, T2), clinically negative axillary lymph nodes (N0) and the signed consent of the patient. The exclusion criteria were pregnancy, palpable suspicious axillary lymph nodes (N1, N2), neoadjuvant treatment (diagnostic surgery, neoadjuvant chemotherapy), an indication for radical surgical treatment and refusal by the patient to give her signed consent.

Diagnosis of invasive carcinoma was made preoperatively by cytopuncture or microbiopsy.

Detection method

The methods of detection of SALN included the use of unfiltered rhenium sulphate colloid labelled with Technetium (^{99m}Tc) and Patent blue dye. The ^{99m}Tc -labelled colloid was injected intraparenchymally, as two injections of 0.1 ml, towards the axillary ends of the tumour. Injected activity was 0.8 mCi (29.6 MBq) when injection was performed the day before, and 0.5 mCi (18.5 MBq) when injection was performed on the morning of surgical procedure. Lymphoscintigraphy was performed 2 h after the injection, and the day after. Superficial peritumoral injection of the Patent blue dye was performed intraparenchymally in two injections of 1ml. This injection was carried out in the operating room under general anaesthesia, 10 min before axillary incision. Per operative radiodetection was performed with a Gamma probe Modelo 2^R (DAMRI, CEA, France).

For per operative detection background noise was taken from the contralaterally thoracic wall count. A SALN was defined as any node that was blue, both blue and hot (with hot defined as an in vivo count of two times the background or more), or only hot. Anatomical localization of SALN, according to Berg's level classification was recorded. A standard level I and II lymph node dissection was then performed. All patients underwent the same procedure for the detection of SALN.

Pathological analysis

No frozen section was performed in axillary nodes. All lymph nodes were embedded whole in slices prepared perpendicularly to their largest axis. Further pathological procedures were different for SALN and axillary lymphadenectomy. For each SALN 10 sections, 4 µm thick were prepared. Sections 1, 4 and 7 were stained with hematoxylin-eosin (HE) and examined first. In the absence of metastases, immunohistochemical staining was carried out on three intermediate sections using an antibody specific for keratin. A micrometastasis was defined as a metastasis < 2 mm in size¹⁶. For axillary lymphadenectomy, pathological analysis was carried out with HE stain, one node per block and one section per block, without immunohistochemistry even for the diagnosis of micrometastasis.

Parameters evaluated

The following parameters were evaluated: (i) detection rate; (ii) false-negative rate; (iii) post-operative sequelae; (iv) localization; (v) size and histological type of tumour. The detection rate was defined as the number of patients in whom SALN were isolated over the total number of patients examined. Calculation of the false-negative rate only included patients in whom SALN had been detected. False-negative rate was defined as the ratio of the number of patients in whom non-sentinel lymph nodes were invaded histologically even though their SALN were not, over the total number of patients with sentinel or non-sentinel lymph node invasion. Cases of lymph node micrometastases were collected. In terms of post-operative sequelae, the duration of hospitalization and the presence of abscesses and axillary seromas were recorded. The duration of hospitalization was measured from the day of admission to the day of delivery. Ambulatory hospitalization consisted of admission and delivery on

the same day. Abscesses were defined as a positive bacteriological specimen within 1 month of surgery. Axillary seromas were defined as puncture of more than 10 ml of lymph.

Statistical analysis

Quantitative parameters were compared between groups using the ANOVA parametric test or Student's t-test. Non-parametric tests (Kruskall-Wallis or Mann-Whitney) were used if the sample size was small. Qualitative parameters were compared with Pearson's Chi-square test or Fisher's exact test. All calculations were made with the SAS package (SAS Institute). $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results

Patients characteristics

Between 14th June 1999 and 16th November 2001, 200 patients were included in this study. These patients comprised the first 100 cases of detection of SALN by surgeon A and surgeon B. The two groups were comparable with regard to age, clinical classification of TNM, histological size and type of breast tumour, and histoprognostic grade. Characteristics of the population are summarized in table 1. The number of removed nodes was significantly higher for the surgeon B. The number of ALNS and the number of patients with involved lymph nodes were significantly higher in the group treated by surgeon A (for each: $p < 0.002$).

Detection of SALN

The results for the detection of SALN are presented in table 2. The results of each surgeon was presented as curves with each point on the curve corresponding to a different patient. The abscissa correspond to the number of patients and the ordinate to the detection rate expressed as a percentage. For each patient any event, success or failure of detection, was represented by the corresponding evolution of the detection rate (Figure 1,2,3).

The results of detection by surgeon A using the colourimetric method, radiodetection and the combined method are shown in Figure 1. For surgeon A, failure to isolate SALN occurred in cases 2,

26, 52, 57 and 71. From patient number 10 onwards the detection rate was > 85% and never fell below this level, with an overall detection rate of 95% for the 100 patients (Figure 1).

The results of detection by surgeon B are shown in Figure 2. For surgeon B, failure to detect SALN occurred in cases 9, 31, 46, 48, 58, 74 and 82. The detection rate of surgeon B never fell below 85% with an overall detection rate of 93% for the 100 patients (Figure 2).

The combined results of surgeons A and B shown a sensibility of GAS detection of 0.95 (Figure 3).

False-negatives

Surgeon A had three (3/55) false-negative cases (5.45%) corresponding to patient numbers 10, 20, 38 of the 100 cases. Each false-negative case consisted of a micrometastasis which only affected a single lymph node on complementary axillary dissection (Table 3).

Surgeon B had no false-negative cases and the level of lymph node invasion in this group of patients was significantly smaller than for surgeon A ($p < 0.002$).

Post-operative sequelae

Post-operative sequelae for the 200 patients were presented in table 2. Neither surgeon had to operate for a post-operative complication.

Discussion

Wider use of SALN detection for patients with an early breast cancer cannot be considered without first assessing the risk of reducing the quality of care compared with classical axillary dissection. The learning curve must be prospectively organized and the results evaluated. During the learning period, the detection rate of SALN by our two surgeons was 94%, with a false-negative rate of 3.1%. 11% of patients had an axillary lymphocele, 2% had axillary abscesses and the mean duration of hospitalization was 2.8 days.

The detection rate was 95% for surgeon A and 93% for surgeon B. The detection rate reached 85% from the tenth patient onwards for both surgeons A and B and did not fall below this rate thereafter.

The detection rate increased with experience. In 1994, Giuliano et al. described the results for their

first 174 cases, without any exclusions, and reported a detection rate of 66% using the colourimetric technique alone⁵. In 1997, the detection rate by these same authors was 94%¹⁷. In 1993, Krag et al. obtained a detection rate of 82% for their first 22 patients using the radiodetection technique alone, whereas the detection rate had increased to 93% in reports published in 1998^{6,18}. In the intervening period, these authors, who were pioneers in the development of the SALN detection technique, defined the technical details as well as its indications.

The impact of the technique chosen for the detection on the learning curve results remains controversial. For McMasters et al., detection using blue dye only was more complex to learn than with a combination of blue dye and radiodetection¹². Morrow et al. compared blue dye only with blue dye plus radiodetection in a prospective, randomised study and found that the method of detection had no effect on the learning curve¹⁹. A combination of colourimetric detection and radiodetection improved the detection rate⁸. Our results confirm the improvement in overall detection rates using a combination of colourimetric detection and radiodetection. For surgeon A, the detection rate was 71% with blue dye, 94% with radiodetection and 95% with a combination of the two methods. For surgeon B, the detection rate was 70% with blue dye, 90% with radiodetection and 93% with a combination of the two methods.

Definition of the number of procedures necessary to reach good results can only be obtained by analysing the evolution of performance over a consecutive series of first cases performed by a surgeon. The learning curves published previously rarely provide this information. Taft et al. published the results of a multicenter study which included 529 patients operated by 48 surgeons, described as inexperienced, each seeing an average of 18 patients. The results showed a detection rate of 87%. From the presentation of the results of this study it was not possible to determine how performance changed over time, or how the performance of each surgeon evolved from his first case. The author concluded that it was necessary to carry out 10 SALN detections to obtain a detection rate of >85%²⁰. Cody et al. presented a series of 500 consecutive cases seen by eight surgeons in a single centre. Three of these surgeons carried out 80% of the procedures and the results were presented over the total experience of each surgeon. From this study, it was not either possible to understand the progressive aspect of individual learning curves²¹. Morgan et al. described a series of 44 cases of

SALN detection using the colourimetric technique, which corresponded to the initial experience of the Seattle Breast Center, although these authors did not specify the number of surgeons who took part in the study. The detection rate of SALN was 74% although the progression of individual performances was not evaluable²².

In our study, the two surgeons failed in their first 10 cases but the detection rate then remained above 85% for the following 90 cases.

Analysis of the learning curves of surgeons in 30 centres demonstrated that the principal parameter influencing the improvement in SALN detection was the individual skill of each surgeon which was linked to the number of cases seen each month. The detection rate ranged from 81% for surgeons seeing one case at the most per month to more than 89% for surgeons carrying out more than two procedures per month²³. Analysis of the learning curves of 16 surgeons in different centres demonstrated that a surgeon needed to carry out three to six SALN detections per month, during the learning period, to obtain a detection rate of at least 85%²⁴.

The false-negative rate should be closely studied at the time of establishing the learning curve because of its prognostic and therapeutic impact. In our series, surgeon A had a false-negative rate of 5.45% and surgeon B of 0%. To evaluate this parameter it is essential to carry out a level I and II axillary dissection during the learning period. There is no other way to confirm the number of false-negatives. The link between learning curve and false negative rate is unclear. The parameters which allow improvement of the false-negative rate during the learning period are more difficult to define than for the detection rate. For Tafra et al. 30 cases were necessary to obtain a false-negative rate of 4.3%²⁰.

None of the parameters analysed in this study, including the number of SALN removed or the experience of the surgeon, had a statistically significant influence on the false-negative rate.

Most results presented in the literature rarely allow interpretation of where the false-negative cases occur in the sequence of the first cases performed by each surgeon. Hill et al. reported a false-negative rate of 10.6% corresponding to the first 104 cases seen by eight surgeons without giving any details of the precise chronological position of the cases in relation to with the experience of each surgeon²⁵. In a report of the first cases seen by Cody et al. two false-negative cases were seen among the first 11 cases and a single false-negative among the 48 subsequent cases, although there were no details provided

about the exact number of surgeons who participated in the study²⁶. For this author more false negative cases occur in a surgeon's first 15 cases, and then stabilize at about 2% to 5% but never drop to zero.

It is important to note that the risk of false-negatives can persist even after the learning curve has been completed¹². In our series, the false-negative cases were spaced out between case numbers 10 and 38

of the first 100 cases seen by surgeon A. In the study of Krag et al., which evaluated the inter-centre learning curve of 11 surgeons, the false-negative rate was independent of the surgeons' experience.

The surgeon having the largest number of cases to his credit also had the highest number of false-negatives¹⁸. In contrast to the detection rate, the false-negative rate did not depend on the improvement in surgical skill acquired during the learning period but was related to the biological characteristics of the breast tumour such as its multifocality and S phase²⁷.

The false-negative rate was directly linked to the risk of lymph node invasion, and therefore to the tumour size and quality of the anatomopathological analysis^{28,29}. Application of the technique of SALN detection to large tumours treated with neoadjuvant chemotherapy involves a greater risk of false-negatives³⁰. The preferred indication for routine application of SALN detection is for lesions less than 2 cm in size for which the risk of false-negatives is extremely low³¹.

In our series, the three cases of false-negatives all corresponded to the involvement of a single non-sentinel lymph node in the form of a micrometastasis. The prognostic significance of a micrometastasis in terms of metastatic risk is controversial^{32,33}.

Isolation of SALN leads to fewer short- or medium-term post-operative complications than level I and II dissection^{34,35}. The learning period was defined as a two steps surgical procedure with first the search for SALN, and after a classical level I and II axillary lymphadenectomy¹³. This twofold surgical axillary exploration could involve the risk of an increase axillary morbidity as compared with classical axillary lymphadenectomy, especially due to an important dissection of the low part of level I to find SALN in the case of inexperienced surgeon. Axillary morbidity during the learning period should be evaluated. In our series, the rate of axillary abscesses (2%) and lymphoceles (11%) was comparable to that cited in the literature (1–3% and 10–12%, respectively) for level I and II axillary lymphadenectomy³⁶. Our learning approach did not lead to increased morbidity when compared with

our previously published results of axillary dissection alone³⁷. The mean duration of hospitalisation in our study was 2.8 days according to our practice of outpatient surgery for axillary lymphadenectomy³⁸. The risk of increasing axillary morbidity, the risk of allergic reactions linked to the injection of coloured dye, and the simple principle of performing a learning curve justify to inform patients allowing them to make the choice of whether to participate in this approach or not³⁹. In our series, patients were informed and signed an informed consent form which conformed to the protection of patients involved in clinical research with the approval of the Independent Ethics Committee⁴⁰. In conclusion the development of a learning curve for the detection of SALN should be the result of a multidisciplinary approach between surgeons, pathologists and clinicians in nuclear medicine. Preliminary participation in training seminars of the technique of SALN detection, the use of the combined technique with radiodetection and colourimetric detection, and a frequency of two to six SALN detection per month, will contribute to more rapid acquisition of quality criteria^{12,41}. During this learning period, a complementary axillary lymphadenectomy should be performed after SALN detection and patients should be informed that they are include in a learning period. By respecting these guidelines, SALN detection quality criteria should be obtained after 10 procedures. At the moment when experienced teams are ready to abandon axillary dissection for patients with tumours less than 2 cm in size which a no metastatic SALN , it is important for less experienced surgeons to refer to guidelines for their learning curve with the aim to perform this new technique under the best possible conditions of quality and safety for the patient^{42,43}.

References

1. Fisher B, Wolmark N, Baurer MM, Redmond C, Gebhart M. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;152:765-72.
2. Bonnadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med.* 1995;332:901-906.
3. Lin PP, Allison DC, Wainstock J, et al. *J Clin Oncol.* 1993;11:1536-44.
4. Ververs JMMA, Roumen RMH, Vingerhoets AJJM, et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2001.37:991-999.
5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220:391-420.
6. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2:335-40.
7. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano A. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast cancer. *Ann Surg.* 1997;226:271-78.
8. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA.* 1996;276:1818-22.

9. McMaster KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multiinstitutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol.* 2000;18:2560–2566.
10. Martin RC, Fey J, Yeung H, Borgen PI, Cody HS. Highest isotope count does not predict sentinel node positivity in all breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2001;8:592-97.
11. Tafra L, McMaster KM, Withworth PW, Edwards MJ. Credentialing issues with sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg.* 2000;180:268–73.
12. Mc Masters KM, Wong SL, Chao C, et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg.* 2001;234:292–300.
13. Orr RK, Hoehn JL, Col NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer. Practical applications. *Arch Surg.* 1999;134:764–767.
14. Edwards M, Giuliano A, Reintgen D. Consensus statement on guidelines for performance of sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am Soc Breast Surg Q.* Press Release 1998; Fall:3.
15. Rodgers DA, Elstein AS, Bordage G. Improving continuing medical education for surgical techniques: applying the lessons learned in the first decade of minimal access surgery. *Ann Surg.* 2001;233:159–166.

16. Mascarel I de, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer*. 1992;66:523–527.
17. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Onco*. 1997;15:2345-50.
18. Krag D, Weaver D, Ashikaja T, et al. The sentinel node in breast cancer: a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998;339:941–6.
19. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomised trial of two techniques. *Surgery*. 1999;126:714–22.
20. Tafta L, Lannin DR, Swanson MS, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg*. 2001;233:51–59.
21. Cody HS, Hill A, Tran KN, Brennan MF, Borgen PI. Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? *Ann Surg*. 1999;229:723–8.
22. Morgan A, Howisey RL, Aldape HC, et al. Initial experience in a community hospital with sentinel lymph node mapping and biopsy for evaluation of axillary lymph node status in palpable invasive breast cancer. *J Surg Oncol*. 1999;72:24–31.
23. Dupont E, Cox C, Shivers S, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. *J Surg Res*. 2001;97:92–6.

24. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg.* 2001;193:593–600.
25. Hill ADK, Tran KN, Akhurst T, et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg.* 1999;229:528–535.
26. O’Hea BJ, Hill ADK, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg.* 1998;186:423–27.
27. 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;88:1644–48.
28. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer - not yet a standard of care. *N E J M.* 1998;339:990–994 .
29. Weaver DL, Krag D, Ashikaga T, Harlow SP, O’Connell M. Pathologic analysis of sentinel and non sentinel lymph nodes in breast carcinoma. A multicenter study. *Cancer.* 2000;88:1099–1107.
30. Fernandez A, Cortes M, Benito E, et al. Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. *Nucl Med Commun.* 2001;22:357–359.
31. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet.* 1997;349:1864–67.

32. Braun S, Cevatli BS, Assemi C, et al. Comparative analysis of micrometastasis to the bone marrow and lymph nodes of node-negative breast cancer patients receiving no adjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2001;19:3157–8.
33. Ollila DB, Stitzenberg KB. Breast cancer sentinel node metastases: histopathologic detection and clinical significance. *Cancer Control.* 2001;8:407–14.
34. 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;88:608–14.
35. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer.* 2001;92:748–52.
36. Roses DF, Broos AD, Harris MN, Shapiro RL, Mitnick J. Complications of level I and II axillary dissection in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1999;230:194–201.
37. Classe JM, Dupre PF, François T, Robard S, Théard JL, Dravet F. Axillary padding as an alternative to closed suction drain for ambulatory axillary lymphadenectomy: a prospective cohort of 207 patients with early breast cancer. *Arch Surg.* 2002;137:169-173.
38. Dravet F, Belloin J, Dupre PF, et al. Role of outpatient surgery in breast surgery. Prospective feasibility study. *Ann Chir.* 2000;125:668–76.
39. Gates EA. New surgical procedures: can our patients benefit while we learn? *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:1293-9.

40. Huriel C. The French law on the protection of persons participating in biomedical research: origins and history. *Int Dig Health Legis.* 1992;43:391–3.

41. Zervos EE, Saha S, Hoshaw-Woodward S, Weathley GH, Burak Jr WE. Localizing the sentinel node outside of the speciality center: success of a lymphatic mapping course in disseminating new technology. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:7–12.

42. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al. Sentinel lymph node biopsy metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol.* 1999;17:1720–1726.

43. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:2553–2560.

Table 1. Clinical and histological characteristics of the study population

Parameters	Surgeon A	Surgeon B	Total	p
Number of patients	100	100	200	
Age (years)	57 (30–76)	57 (39–79)	57 (30–79)	NS
T0	21	13	34	NS
T1	43	45	88	NS
T2	36	42	78	NS
Histological size (cm)	2.47 (1.2–5.8)	2.42 (1.2–6.1)	2.44 (1.2–6.1)	NS
Histological type				
Invasive ductal cancer	80	69	149	NS
Invasive lobular cancer	8	11	19	NS
Carcinoma: other	12	20	32	NS
Histoprognostic grade*				
I	36	29	65	NS
II	44	45	89	NS
III	19	26	45	NS
Mean number of lymph nodes removed	8.5 (4/20)	10.2 (3/22)	9.35	< 0.001
Mean number of SALNs removed	2.5 (0/7)	2 (0/6)	2.25	< 0.002
Number of metastatic nodes (%)	55/100 (55%)	34/100 (34%)	89/200 (44.5%)	< 0.002
Mean duration of hospitalization (days)	2.7 (1/5)	2.9 (1/5)	2.8	< 0.032
Rate of ambulatory hospitalization	14%	8%	11%	NS

T: clinical size (classification TNM); pT: histological size; pN: histological lymph node invasion; NS: not significant; *histoprognostic grade not specified in one case.

Table 2: Overall results of sentinel axillary lymph node detection for the 200 patients

Parameters	Surgeon A	Surgeon B	Total	p
Scintigraphy	54/69 (78%)	63/85 (74.1%)	74.5%	NS
Radiodetection	94%	90%	81%	NS
Colourimetric detection	71%	76%	72.25%	NS
Combined method	95%	93%	91.85%	NS
False-negatives	5.5% (3/54)	0% (0/41)	3.1% (3/95)	
Post-operative morbidity	L (12%) A (3%)	L (10%) A (1%)	L (11%) A (2%)	NS

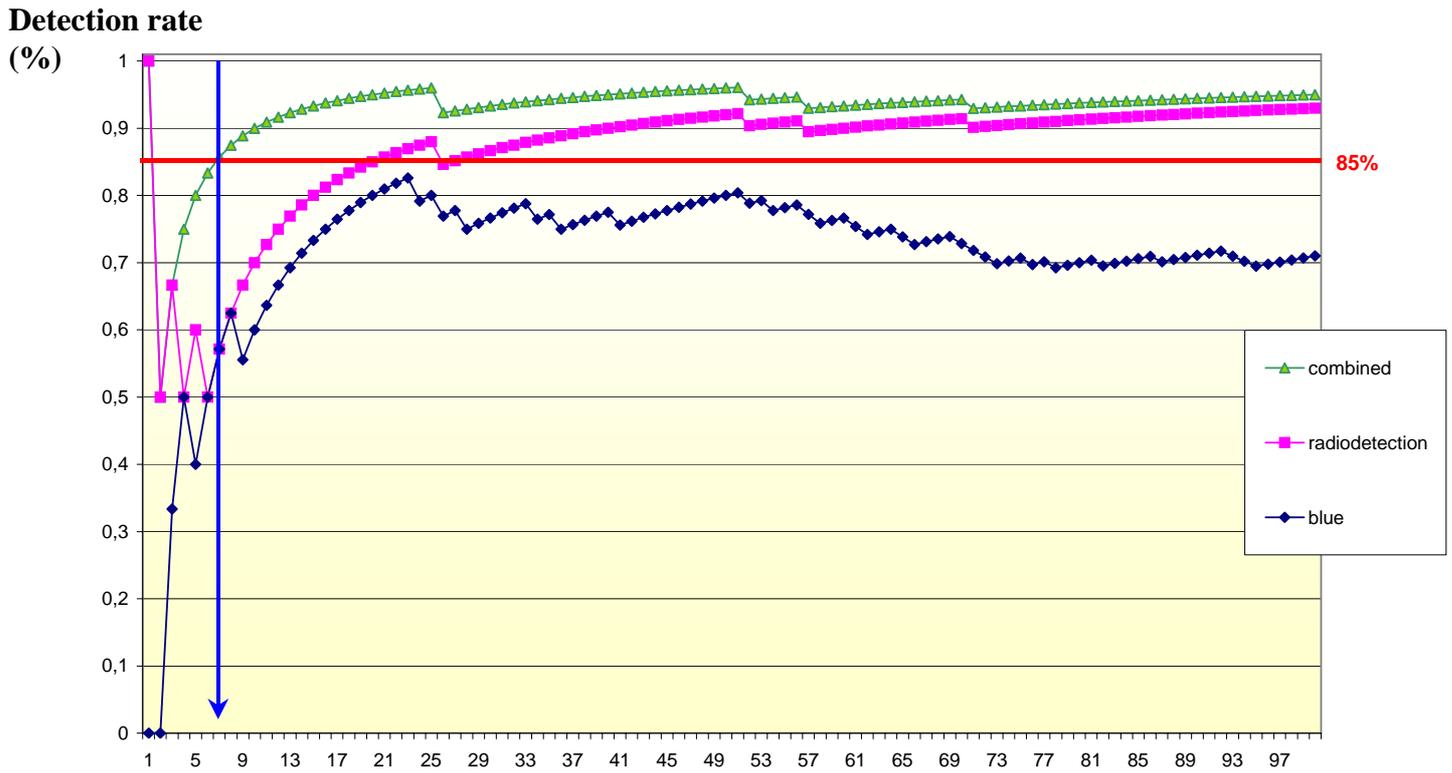
L: axillary lymphocele; A: axillary abscess; NS: not significant.

Table 3. False-negatives cases: surgeon A

Parameters	Patient 10	Patient 20	Patient 38
Clinical size	2	1	0
Histological size (mm)	15	11	17
Quadrant	QIE	QSI	QSI
Histological type	Cci	Cci	Cci
Histoprognostic grade	I	II	I
Number of lymph nodes removed	10	7	9
Number of SALNs removed	5	1	4
Number of non-sentinel lymph nodes invaded histologically	1	1	1
Type of lymph node metastasis	Micro	Micro	Micro

QIE: Quadrant Infero-External; QSI: Quadrant Supero-Internal; Cci: invasive intra-ductal carcinoma; micro: micrometastasis.

Figure 1. Learning curve for surgeon A: comparison of the results for the three methods of detection.



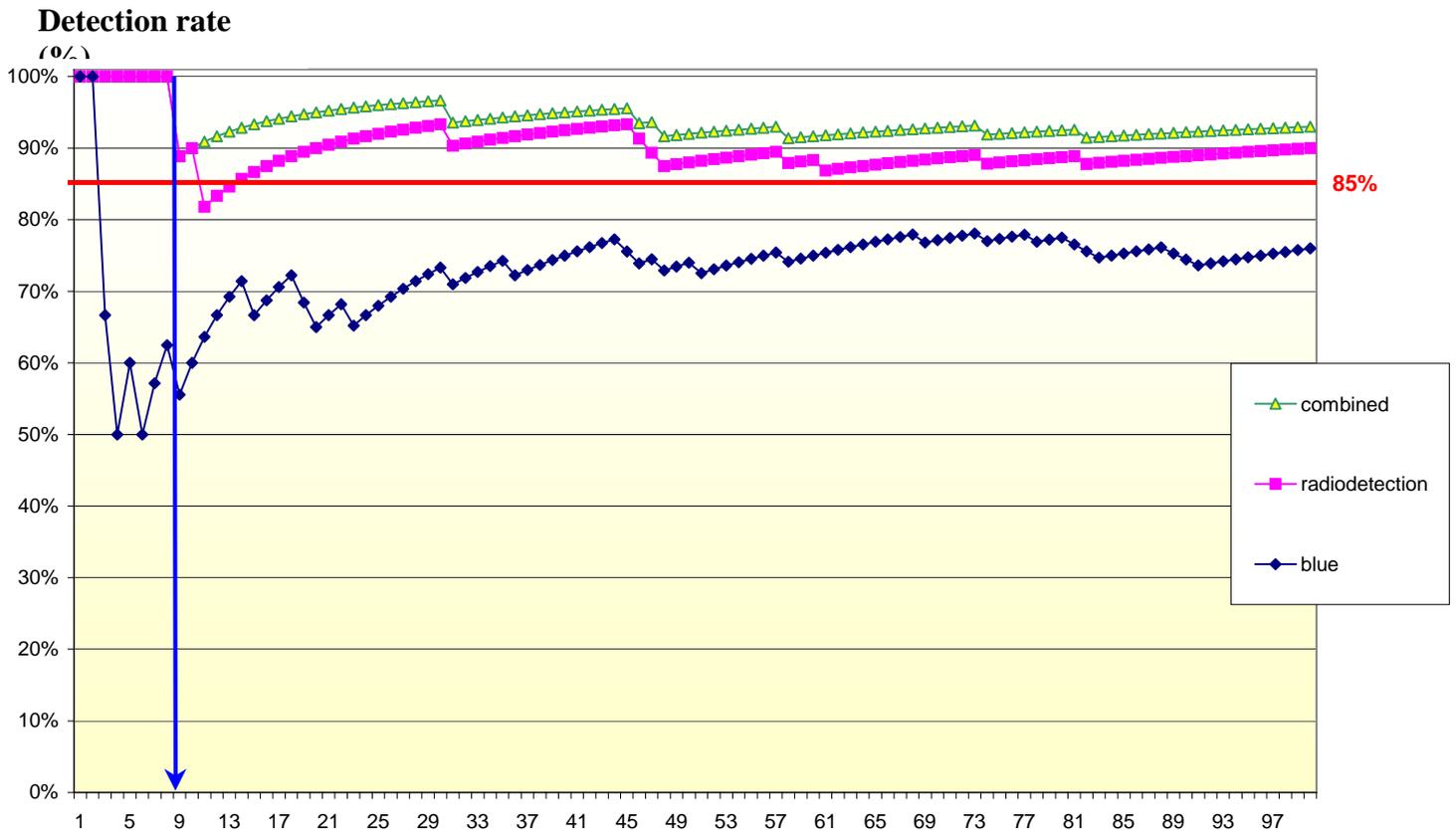
3.2.3 Patients

Blue: colourimetric method; Rx: radiodetection; Comb: combined method.

From patient 8 onwards the detection rate remained >85%.

Figure 2. Learning curve for surgeon B: comparison of the results for the three methods of detection..

Detection rate (%)

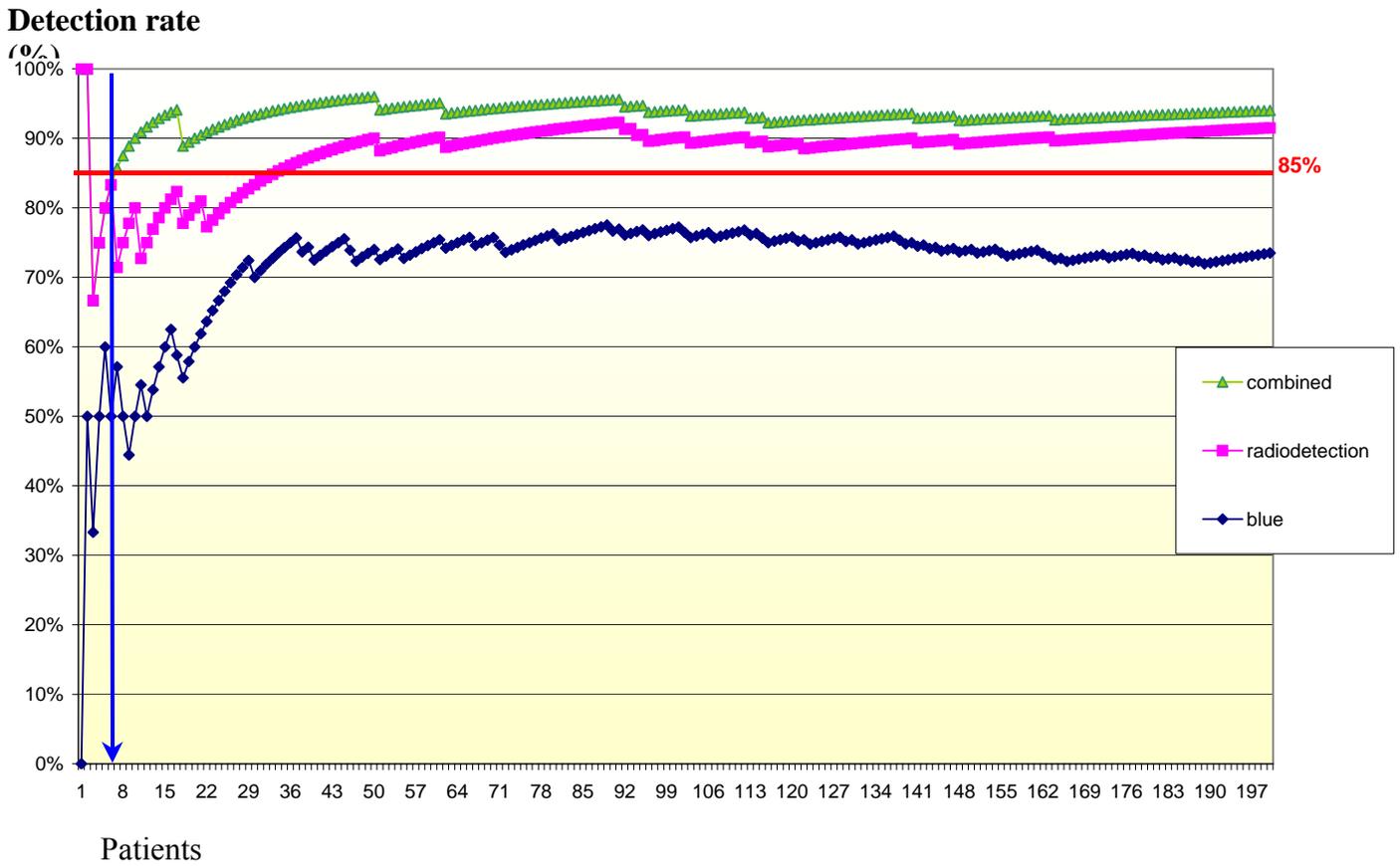


Patients

Blue: colourimetric method; Rx: radiodetection; Comb: combined method.

From patient 8 onwards the detection rate remained > 85%.

Figure 3. Combined learning curves of surgeons A and B: comparison of the results for the three methods of detection.



Blue: colourimetric method; Rx: radiodetection; Comb: combined method.

From patient 8 onwards the detection rate remained >85%.

Learning Curve for the Detection of Axillary Sentinel Lymph Node in Breast Cancer implies a twofold axillary surgical procedure: Prospective evaluation of the results and morbidity on a consecutive series of 200 patients

Discussion

➤ La question ayant motivé le travail

Les premières définitions de la courbe d'apprentissage de la technique du ganglion sentinelle appliquée au cancer du sein faisait état de 30 à 50 procédures avec un taux important de patientes avec envahissement ganglionnaire afin d'avoir suffisamment d'évènements pour évaluer le taux de faux négatifs. Ce type de courbe d'apprentissage n'était pas réaliste avec l'activité des chirurgiens prenant en charge le cancer du sein.

➤ La justification de l'étude

Nous avons voulu porter un regard critique sur l'évolution de la notion de courbe d'apprentissage. Les premières définitions de la courbe d'apprentissage se focalisaient sur le nombre de procédures que devait réaliser le chirurgien pour valider sa courbe. Ces nombres étaient trop importants pour envisager une diffusion de la technique. Il s'agissait plutôt de courbes participant à valider la technique en elle-même et non son apprentissage.

L'analyse de nos résultats a montré que le taux exigible de 90 % de détection était obtenu dès la dixième procédure et que le taux de faux négatifs semblait indépendant de l'apprentissage.

Notre étude nous a également permis d'insister sur le nécessaire caractère multidisciplinaire de l'apprentissage, faisant intervenir outre les chirurgiens, les médecins anatomopathologistes et les médecins nucléaires.

➤ **Critiques méthodologiques**

Notre étude est mono centrique et porte sur l'expérience de 100 cas par chirurgien pour deux chirurgiens. Il aurait été intéressant de prolonger l'idée de ce travail en multicentrique. La mise en place d'un tel travail n'a pas été réalisable dans la mesure où il n'était rapidement plus envisageable de trouver des équipes non formées acceptant le principe de réaliser conjointement un curage et une détection du ganglion sentinelle sur une cohorte de 100 patientes par chirurgien. L'objectif d'un tel nombre de procédure était d'étudier les variations du taux de faux négatifs qui est un événement rare pour les patientes présentant une petite tumeur.

➤ **Exploitation des résultats obtenus**

De notre travail se dégagent deux messages principaux. D'une part le nombre de procédures nécessaires à l'obtention d'un taux de détection correcte devrait être de 10 procédures et non 50 mais dans un environnement dédié à l'apprentissage global de la technique, à la fois théorique et pratique, et dans une contextualisation multidisciplinaire de l'apprentissage. D'autre part le taux de faux négatifs n'est pas uniquement lié à l'apprentissage. Dans plusieurs cohortes de patientes avec détection du ganglion sentinelle et curage, les chirurgiens les plus expérimentés, étaient aussi ceux qui avaient le plus fort taux de faux négatifs (185). Le taux de faux négatifs dépend aussi, et peut être surtout, de facteurs biologiques de risque d'envahissement ganglionnaire, comme notamment la taille tumorale. L'amélioration du taux

de faux négatifs passe par une bonne sélection des indications. Une publication récente cosignée par A Giuliano, en marge de l'essai américain ACSOG Z010, présente l'objectif de la formation à la technique du ganglion sentinelle comme étant l'obtention d'un taux de détection correct uniquement, et sans référence au taux de faux négatifs (186).

Les premières courbes d'apprentissage concernaient des chirurgiens séniors, rompus à la chirurgie du creux axillaire. Aujourd'hui cet apprentissage se tourne vers les jeunes internes qui apprennent dès le départ à la fois les indications du curage ou de l'application de la technique du ganglion sentinelle mais aussi la technique de détection. Ceci est également vrai en anatomie pathologique et en médecine nucléaire. La formation doit donc prendre une orientation nouvelle.

Nous avons déduit de notre travail l'intérêt de planifier des formations spécifiques : pour les internes en chirurgie dans le cadre de la formation initiale, et pour des équipes séniors dans le cadre de la formation continue.

Notre proposition de formation continue s'adresse à des équipes comportant le chirurgien, l'anatomopathologiste et le médecin nucléaire d'un même site. Ces formations sont organisées sur deux jours comportant de manière structurée, des séances de formation théorique permettant de mieux appréhender les notions de biophysique, d'anatomie pathologique, des séances de lecture de lames animées par des anatomopathologistes rompus à la technique et des cas cliniques au bloc opératoire.

➤ **Perspectives**

La formation des chirurgiens séniors, qui sont installés et ont été formés avant l'avènement de la technique du ganglion sentinelle est un enjeu de formation continue. Un enjeu complexe car la technique est maintenant réclamée par les patientes qui ne sont plus prêtes à accepter de subir une détection du ganglion sentinelle et un curage complet pour satisfaire aux critères

classiques de l'intervention d'apprentissage de la technique. Mais cette population se réduit progressivement. Les chirurgiens motivés par la technique du ganglion sentinelle sont déjà pratiquement tous formés.

Le véritable enjeu est représenté par l'apprentissage de la technique aux internes. Pour organiser cet apprentissage il n'est plus nécessaire de faire subir aux patientes un curage axillaire en plus de la détection du ganglion sentinelle puisque l'intervention est réalisée en situation de compagnonage au bloc opératoire en présence du chirurgien sénior. En effet les chirurgiens en formation, les internes de chirurgie en France, bénéficient, comme pour toute autre technique chirurgicale, d'un apprentissage complet, à la fois théorique, multidisciplinaire dans leurs stages de cancérologie, mais aussi pratique, au bloc opératoire, par compagnonage avec les chirurgiens séniors. Comme pour tout autre technique chirurgicale l'apprentissage doit comporter un apprentissage théorique, pratique et doit être évalué. Nous devons avoir cette réflexion dans la région ouest et au niveau national pour élaborer puis évaluer cet enseignement.

Validation of Axillary Sentinel Lymph Node Detection in the staging of early lobular invasive breast Carcinoma : A prospective study.

Running Title

Sentinel lymph node in lobular breast carcinoma.

Authors

Jean-Marc Classe MD*, Delphine Loussouarn MD^{§§}, Loïc Campion MD**, Maryse Fiche PHD^{§§}, Chantal. Curtet PHD[§], François Dravet MD*, Raphaëlle Pioud MD*, Caroline Rousseau MD***, Isabelle Resche MD***, Christine Sagan MD^{§§}. Cancer. 2004 Mar 1;100(5):935-41.

Validation of Axillary Sentinel Lymph Node Detection in the staging of early lobular invasive breast Carcinoma : A prospective study.

Running Title

Sentinel lymph node in lobular breast carcinoma.

Authors

Jean-Marc Classe MD*, Delphine Loussouarn MD^{§§}, Loïc Champion MD**, Maryse Fiche PHD^{§§}, Chantal. Curtet PHD[§], François Dravet MD*, Raphaëlle Pioud MD*, Caroline Rousseau MD***, Isabelle Resche MD***, Christine Sagan MD^{§§}.

Departments of Oncological Surgery*, Biostatistics**, Nuclear Medicine***, René Gauducheau Cancer Center, Saint-Herblain, France

INSERM Unit 463[§], Nantes, France

Department of Histopathology^{§§}, CHU HGRL, Saint Herblain, France

Contact:

Dr. J.M. Classe

Service chirurgie oncologique, Site Hôpital nord, Bd. J. Monod, 44805 Saint-Herblain, France

Tel: (0)240679959 , Fax: (0)240679759, E-mail: jm-classe@nantes.fnclcc.fr

Number of pages

- Text: 16

- Tables: 6

PRECIS

Sentinel Lymph Node resection provides accurate axillary staging of early lobular invasive breast carcinoma.

ABSTRACT

BACKGROUND Previous reports have shown that regional node involvement in patients with early breast cancer can be evaluated by resection of axillary sentinel lymph nodes (ASLN). Axillary lymphadenectomy may be unnecessary in the absence of ASLN involvement. The present study compared the results of ASLN resection in Lobular Invasive Carcinoma (LIC) with those in Ductal Invasive Carcinoma (DIC) in terms of detection rates and false negative rates.

METHODS The ASLN detection consisted in injecting technetium-99m sulfur-colloid and patent blue around the tumor. Each patient underwent both ASLN resection and complete axillary lymphadenectomy. Detection rates, false-negative rates and predictive value of ASLN detection were evaluated for LIC and DIC.

RESULTS . Two hundred and forty-three patients with invasive early breast cancer were enrolled in the study (208 with DIC and 35 with LIC). Median age, pathological size of tumor, hormonal receptor status, rate of involved nodes were equivalent for both groups. ASLN detection and false-negative rates did not differ for LIC and DIC.

CONCLUSION The ASLN detection rate is not dependent on pathological type of invasive carcinoma. Pathological examination of ASLN in the case of LIC predict axillary lymph node status with the same predictive value than in the case of DIC, in term of lymph node metastasis. For LIC, ASLN examination overestimated the rate of micrometastasis as diagnosed by immuno histo chemical techniques. These results will require confirmation in larger studies.

KEY WORD

Breast cancer, lobular carcinoma, ductal carcinoma, sentinel lymph node, axillary lymphadnectomy

INTRODUCTION

Axillary node status, as determined by histological examination of axillary nodes draining the breast, is currently one of the most important prognostic indicators in invasive breast cancer^{1,2}. Treatment of operable invasive early breast cancer involves axillary lymphadenectomy, which is of particular value in the choice of adjuvant therapy³. This surgical procedure causes local morbidity, resulting in lymphocele, pain, limited shoulder movement and upper limb lymphedema⁴. Axillary Sentinel Lymph Node (ASLN) resection is an alternative to lymphadenectomy⁵. The morbidity related to ASLN resection is significantly less than that of axillary lymphadenectomy⁶⁻⁸. A detected ASLN free of metastatic involvement, suppose that the other lymph nodes of the axilla may also be considered as free of metastatic involvement, so that lymphadenectomy is unnecessary⁹⁻¹¹.

ASLN can be detected with peritumoral injection of lymphotropic products (stains and/or isotopes) that map the regional lymph network of the tumor. The best results are obtained by combining a staining method (patent blue) with isotopes, labeled with technetium colloids¹².

The main criteria for the success of the ASLN technique are the detection rates and false-negative rates. The detection rate is an indirect indicator of detection failure, in which case axillary lymphadenectomy must be required, involving a particular risk of axillary morbidity¹³. A false-negative result corresponds to a metastasis-free ASLN with a metastatic involvement of other axillary lymph nodes. This situation can lead to inadequate treatment and may reduce the chances for recovery¹³. The false-negative rate can only be evaluated accurately by concomitant performance of the ASLN technique and complementary axillary resection¹⁴. This twofold surgical procedure corresponds to the learning curve¹⁵.

Many previously published studies evaluate parameters influencing success rate of ASLN detection as tumor size¹⁶, breast location¹⁷, injection site of lymphotropic tracers¹⁸, delay between injection of lymphotropic tracers and surgical resection of breast cancer¹⁹. The pathological subtype of the primary tumor has rarely been studied as a parameter affecting the results of ASLN detection. Lobular Invasive Carcinoma (LIC), first described by Foote et al in 1941, is characterized by the growth of small, round, bland-looking, non cohesive tumor cells in a dispersed, desmoplastic stroma²⁰.

The ill-defined pattern of LIC, i-e scattered non cohesive cells producing a poorly palpable tumor, raises questions about the feasibility and accuracy of nodal staging with sentinel node technique. The accuracy of ASLN detection in LIC is of particular interest in view of increasing rates of LIC incidence since 1977, specifically among women over 50 years old, due to the specific risk of hormone replacement therapy^{21,22}.

The aim of the present study was to evaluate whether ASLN technique is feasible and accurate in Lobular Invasive Carcinoma (LIC) as compared with Ductal Invasive Carcinoma (DIC) in term of detection rates and false negative rates.

PATIENTS AND METHODS

Patients From June 14, 1999, to January 30, 2003, a prospective series of 243 patients treated for invasive breast carcinoma underwent ASLN resection and complementary axillary lymphadenectomy in our center.

The inclusion criteria were preoperative diagnosis of LIC or DIC, clinical tumor size less than 3 cm (T0, T1, T2<3cm), an axilla clinically free of pathological nodes (N0), and indication of initial surgical treatment. Exclusion criteria were pregnancy, lack of a preoperative diagnosis, another histological subtype than LIC or DIC, and previous tumor excision or neoadjuvant chemotherapy.

The radio detection method used unfiltered ^{99m}Tc-labeled rhenium sulfide colloids (Nanocis^R kit) injected superficially within the parenchyma around the tumor. An activity of 30 to 40 MBq in 2 x 0.1 ml of physiological serum was used when the injection was made one day before surgery, and 20 to 30 MBq in 2 x 0.1 ml of physiological serum when made in the morning before surgery. The intraoperative detection protocol for each patient included successively, counts for background and each ASLN.

Colorimetric detection involved peritumoral injection of 2 ml of patent blue under general anesthesia.

The surgical technique consisted in breast tumorectomy followed by ASLN detection and then a complementary functional axillary lymphadenectomy of the first two Berg levels.

Definition of the ASLN. The ASLN was defined by intraoperative detection of a number of count per second at least twice that for background and/or blue node staining.

Histopathological analysis. No intraoperative histopathological examination was performed.

Laboratory studies differed for ASLN and axillary lymphadenectomy. For the macroscopic step, each node was totally embedded, and 2-mm-thick slices were cut perpendicularly to the long axis.

ASLN were cut into 10 4 μm sections. Standard Hematoxylin-Phloxine-Saffron (HPS) staining was performed on levels 1, 4 and 7. In the absence of metastasis or micrometastasis, detected on these first sections, immunohistochemical (IHC) labeling was performed at the three intermediary levels.

Micrometastasis was defined as a metastasis less than or equal to 0.2 cm in diameter. For each node obtained by lymphadenectomy, a 4- μm section was cut from each block and stained by HPS and no IHC labeling was performed.

Definition of the detection rate. The detection rate was defined as the number of patients whose ASLN was isolated relative to the total number of patients included in the study.

Definition of the false-negative rate. The false-negative rate was defined as the ratio of (i) the number of patients whose ASLN was detected and not involved, but who had involved non-sentinel axillary nodes, to (ii) the number whose ASLN was isolated and who showed node involvement, whether sentinel or not (i/ii).

Statistical method. The chi-square test was used, with an α risk of 5%, to compare detection and false-negative rates.

RESULTS

Characteristics of the population. Patients characteristics are indicated in Table 1. The two populations were not statistically different for mean age, breast tumor site, clinical or pathological tumor size, and hormonal receptor. The histological grade of LIC was consistently II (Table 1). Results about resected non-sentinel lymph nodes, are shown in Table 2. The mean number of resected nodes and the number of patients with involved nodes were equivalent for DIC and LIC. The results for resected ASLN are shown in Table 3. The number of patients for whom ASLN was the only

involved node did not differ statistically between DIC and LIC. The number of micrometastasis detected immunohistochemically was greater for LIC than DIC, with a statistical significant ($p < 0.05$).

Detection rate. The detection rates are shown in Table 4. Detection rate of ASLN was 94.3% in the case of LIC and 93.2% in the case of DIC. Detection rates were equivalents between LIC and DIC.

False-negative rate. The false-negative rates are shown in Table 5. The false negative rates did not differ for LIC and DIC.

DISCUSSION

□ introduction

The purpose of our study was to determine the feasibility and accuracy of the ASLN technique in LIC as compared to DIC. Conservative surgical treatment, involving breast tumor excision and axillary lymphadenectomy combined with radiotherapy, is indicated for both LIC and DIC, and the outcome for both subtype is similar in term of local recurrence or survival^{23,24,25}. Sentinel lymph node principles are twofold: the detection of a sentinel lymph node and the accuracy of this node to represent pathological status of the other regional nodes.

□ ASLN detection and preoperative diagnosis

The first step in the ASLN technique is to inject lymphotropics, which supposes that the preoperative diagnosis of invasive carcinoma has been made. Preoperative diagnosis, as fine needle aspiration or biopsy, is particularly difficult in the case of LIC²⁶. If a surgical biopsy, involving excision of the primary breast tumor, is required for diagnosis this procedure contra indicate ASLN detection.

□ Detection rate and histological subtype

Our results for the ASLN detection rate did not differ between LIC and DIC (94.3% versus 93.2%). In previously published, the ASLN detection rate for LIC was equivalent^{5,13} or marginally lower²⁷ than that for DIC. The particular pathological structure of LIC does not appear to influence the ASLN detection rate.

□ Accuracy of staging and histological subtype

The main risk of ASLN technique is to underestimate breast cancer staging. Failure to detect a metastatic axillary lymph node may compromise the patient's chances for recovery. The false negative rate in our series, did not differ between LIC and DIC (9% versus 7.6%, Not significant). In

previously published studies, axillary staging with ASLN resection was equivalent to that of axillary lymphadenectomy both for favorable (tubular, medullary, and colloid) histological subtypes, and unfavorable (ductal, lobular and unspecified) histological subtype²⁸. The accuracy of ASLN in predicting axillary status was 100% in a series of 105 LIC²⁹. To date, few works studies have considered the impact of pathological subtype on ASLN detection results. For example Beechey-Newman, in an important review of the main historical series of ASLN detection for early breast cancer, did not consider it necessary to separate results for DIC and LIC³⁰.

False negative evaluation requires both ASLN detection and axillary lymphadenectomy³¹. This twofold procedure corresponds to a learning curve (for which only ten to twenty cases are recommended)^{15,32}. The median false negative rate is 5% to 10%³³. Accurate evaluation of false negative rate requires a large group of patients with both ASLN detection and lymph node metastasis. This requirement is particularly difficult to fulfill for LIC, which is a rare histological subtype, representing 15% of breast invasive carcinoma³⁴.

The false negative rate tends to increase in proportion to the risk of axillary lymph node metastasis. In our series we found 31.4% (11/35) of nodes were involved in the case of LIC and 40.8% (85/208) in the case of IDC (difference not statistically significant). The impact of the LIC or DIC subtype on the risk of node involvement risk is still debatable³⁵. In a recent study, Velanovich et al shown that LIC was not an independent predictor of lymph node involvement as compared to DIC through a multi parameter analysis³⁶. In our series the proportion of cases in which the ASLN was the only involved node was approximately the same for DIC and LIC (43/71 versus 5/10, difference not statistically significant).

Tumor size is the main criterion for lymph node metastasis³⁷. In our series pathological tumor size was nearly the same for LIC and DIC (2.1mm versus 1.8mm). In fact, tumor size is still the main accurate predictor of lymph node involvement, even for tumor less than 2 cm which represents the main validated indication for ASLN resection³⁸. For large tumors, the accuracy of ASLN detection is controversial, because the false negative rate is too high³⁹. Large advanced tumors would appear to constitute a contraindication for lymphatic mapping⁴⁰. In the multicenter validation study of the ASLN technique reported by Krag in the New England Journal of Medicine, mean tumor size was

1.9±1.3 cm⁵. Thus, tumor size appears to be the main tumor characteristic to predict lymph node involvement, even in the case for ASLN metastasis of LIC²⁹.

The pathological characteristics of LIC, such as the lack of stromal reaction, are consistent with the clinical difficulties in evaluating tumor size³. In a previously published series comparing 2,155 DIC with 217 LIC, clinical underevaluation was more frequent for LIC than for DIC (statistically significant difference, $p < 0.05$)⁴¹. The median clinical size of LIC was found to be higher than that of DIC⁴². Mammographic diagnosis of LIC provides a high rate of misestimation⁴³, whereas ultrasonography or magnetic resonance imaging is useful for preoperative characterization^{44,45}.

The rate of pathological grading may be associated with lymph node metastasis⁴⁶. In our series, the grade II rate was statistically higher in the case of LIC than DIC ($p = 0.0001$). LIC is more frequently a low grade tumor, rarely grade III⁴⁷. The validity of grading lobular invasive carcinoma requires further evaluation.

The accuracy of ASLN resection for determining lymph node metastasis in the case of LIC is debatable. In fact, the particular biology and cell growth of this tumor have made it difficult to identify lymph node metastases⁴⁸. In a series of 50 cases of LIC determined to be lymph node negative, metastases were detected immunocytochemically in 12 cases, i.e. 24%⁴⁸. Many node metastases from LIC, especially occult ones, are missed by conventional histological analysis, but not by immunohistological methods⁴⁹. Micrometastasis in ASLN, diagnosed by IHC, appears to be more frequent in the case of LIC⁴⁹. In the case of LIC micrometastasis correspond to isolated cells⁴⁹. Isolated cells are only detectable immunohistochemically. In our experience the number of micrometastases detected immunohistochemically was more frequent in the case of LIC than in the case of DIC (statistically significant difference, $p < 0.05$). Our practice is not to make a distinction between micrometastasis and isolated cells. In our Institution these two situations are considered as indications for performing complete axillary lymphadenectomy, but not adjuvant chemotherapy. In fact, it is controversial whether axillary lymphadenectomy should be performed even in the case of an involved sentinel lymph node⁵⁰. Hansen et al in a study of 683 patients found that those patients whose ASLN were only IHC- positive had the same overall survival rate as those with negative ASLN⁵¹.

□ Conclusion

On the basis of preoperative diagnosis and accurate evaluation of tumor size, ASLN detection is a feasible and accurate method for axillary staging of early breast LIC. This must be confirmed through larger series. The management of immuno histochemically detected micrometastases is still a debatable issue.

4 REFERENCES

1. Ellis P, Smith I, Ashley S, Walsh G, Ebbs S, Baum M, et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998 Jan;16(1):107-14
2. Senofsky GM, Moffat FL Jr, Davis K, Masri MM, Clark KC, Robinson DS, et al. Axillary node dissection for early breast cancer: some is good but all is better. *J Surg Oncol* 1992 ;51 :8-13
3. Marubini E, Mariani L, Salvadori B, Veronesi U, Saccozzi R, Merson M, et al. Results of a breast-cancer-surgery trial compared with observational data from routine practice. *Lancet* 1996 Apr 13;347(9007):1000-3
4. Roses DF, Brooks AD, Harris MN, Shapiro RL, Mitnick J. Complications of level I and II axillary dissection in the time of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1999;230:2,194-201.
5. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6
6. Haid A, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, Burtscher J, Fritzsche H, Peschina W, et al. Morbidity of breast cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: a comparative evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2002 May;73(1):31-6
7. Temple LK, Baron R, Cody HS 3rd, Fey JV, Thaler HT, Borgen PI, et al. Sensory morbidity after sentinel lymph node biopsy and axillary dissection: a prospective study of 233 women. *Ann Surg Oncol* 2002 Aug;9(7):654-62
8. 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;88:608-14.

9. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. . Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast cancer. *Ann Surg* 1997;226:271-78
10. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-420
11. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel node in breast cancer using gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40
12. Tafra L, McMaster KM, Whitworth, Edwards MJ. Credentialing issues with sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:268-73
13. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, Reintgen DS, Hunt KK, Byrd D, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer - Not yet a standard of care. *N E J M* 1998;339:990-994
14. Orr RK, Hoehn JL, Col NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer. Practical applications. *Arch Surg* 1999;134:764-767
15. 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 implies a twofold axillary surgical procedure: Prospective evaluation of the results and morbidity on a consecutive series of 200 patients. *Eur J Surg Oncol* 2003; vol 29/5 : 426 - 433
16. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, Callans LS, Grant CS, Donohue JH, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000;88:2540-2545
17. 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;182:307-311
18. Pelosi E, Baiocco C, Ala A, Gay E, Bello M, Varetto T, Giani R, et al. Lymphatic mapping in early stage breast cancer: comparison between periareolar and subdermal injection. *Nucl Med Commun* 2003 May;24(5):519-23
19. Chok SH, Chow LW, Wong KH, Cheng KC, Ho WY. Breast sentinel lymph node biopsy using radioisotope injection: is one-day better than two-day protocol? *Am Surg* 2003 Apr;69(4):358-61

20. Foote FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in situ : a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol* 1941;17:491-96.
21. Li C, Anderson BO, Porter P, Holt SK, Daling JR, Moe RE. Changing incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women. *Cancer* 2000;88:2561-2569
22. Li C, Weiss NS, Stanford JL, Daling JR. Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. *Cancer* 2000;88:2570-2577
23. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast. *Cancer*. 1996;77:113-20.
24. Schnitt SJ, Connolly JL, Recht A, Silver B, Harris JR. Influence of invasive lobular histology on local tumor control in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiotherapy. *Cancer* 1989jul 15;64:448-54.
25. Peiro G, Bornstein BA, Connolly JL, Gelman R, Hetelekidis S, Nixon AJ, et al. The influence of invasive carcinoma on the outcome of patients treated with breast conserving surgery and radiation therapy. *Br Cancer Res Treat* 2000;59:49-54
26. Rajesh L, Dey P, Joshi K. Fine needle aspiration cytology of lobular breast carcinoma comparison with other breast lesions. *Acta Cytol* 2003;47:177-182
27. Cody HS, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, et al. Complementary of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001;8:13-19
28. Moonka R, Hunter JA, Cray WK, Duncan M, Wechter DG. A comparison of rates of lymph node metastases between patients undergoing sentinel and axillary lymphadenectomy. *Am J Surg* 2002;183:558-561
29. Grube BJ, Hansen NM, Ye X, Giuliano AE. Tumor characteristics predictive of sentinel node metastases in 105 consecutive patients with invasive lobular carcinoma. *Am J Surg* 2002;184:372-76
30. Beechey-Newman N. Sentinel node biopsy: a revolution in the surgical management of breast cancer? *Cancer Treat Rev* 1998;24:185-203

31. Orr RK, Hoehn JL, Col NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer. Practical applications. *Arch Surg.* 1999;134:764–767.
32. Cody HS, Hill A, Tran KN, Brennan MF, Borgen PI. Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? *Ann Surg.* 1999;229:723–8.
33. Nano MT, Kollias J, Farshid G, Gill PG, Bochner M. Clinical impact of false-negative sentinel node biopsy in primary breast cancer. *Br J Surg* 2002 Nov;89(11):1430-4
34. Martinez V, Azzopardi JG. Invasive carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathol* 1979;3:467-88
35. Mersin H, Yildirim E, Gulben K, Berberoglu U. Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol* 2003;29:390-395
36. Velanovich V, Szymanski W. Lymph node metastasis in breast cancer ; common prognostic markers lack predictive value. *Ann Surg Oncol* 1998 ;5 :613-619
37. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer.* 1989 Jan 1;63(1):181-7
38. Giuliano AE, Barth AM, Spivack B, Beitsch PD, Evans SW. Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1996;183:185-189
39. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, et al. Increase false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:2187-94
40. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guideline for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surgery* 1998;227 :645-653
41. Paumier A, Sagan C, Campion L, Fiche M, Andrieux N, Dravet F, et al. Evaluation de la validité du traitement conservateur dans le carcinome lobulaire infiltrant du sein, à propos d'une étude rétrospective portant sur 217 carcinomes lobulaires infiltrants et 2155 carcinomes canauxaires infiltrants. *J Gyn Obst Biol Reprod* 2003 in press

42. Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, Smith SK, Reintgen DS, Miller MS, et al. Tumor biology of invasive lobular carcinoma. Implications for the management. *Ann Surg.* 1995 Oct;222(4):549-59.
43. Krecke KN, Gisvold JJ. Invasive lobular carcinoma of the breast : mammographic finding and extension diagnosis in 184 patients. *Am J Roentgenol* 1993 Nov;161(5):957-60.
44. Mesurolle B, Mignon F, Ariche-Cohen M, Goumot P. Invasive infracentimetric breast lobular carcinoma: ultrasonographic features. *J Radiol* 2003;84:147-151
45. Trecate G, Tess JD, Vergnaghi D, Bergonzi S, Mariani G, Ferraris C, et al. Lobular breast cancer: how useful is breast magnetic resonance imaging? *Tumori.* 2001 Jul-Aug;87(4):232-8
46. Tubiana-Hulin M, Le Doussal V, Hacene K, Rouesse J, Brunet M. Sequential identification of factors predicting distant relapse in breast cancer patients treated by conservative surgery. *Cancer.* 1993 Aug 15;72(4):1261-71.
47. Sinha PS, Bendall S, Bates T. Does routine grading of invasive lobular cancer of the breast prognostic significance as for ductal cancers? *Eur J Surg Oncol* 2000;26:733-7
48. Bussolati G, Gugliotta P, Morra I, Pietribiasi F, Berardengo E. The immunohistochemical detection of lymph node metastasis from invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1986;54:631-636
49. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. *Lancet* 1999;354:896-900
50. Guenther JM, Hansen NM, Difronzo LA, Giuliano AE, Collins JC, Grube BL, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 2003;138:52-56
51. Hansen NM, Grube FJ, Brennan ML . Clinical significance of axillary micrometastases in breast cancer: how small is too small [abstract] *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:24a. Abstract 91.

4.1.1.1 TABLES

Population (n=200)	Clinical characteristics		Chi ²
	DIC	LIC	
Number	208	35	
Mean age [standard deviation]	56 [10]	57 [10]	NS
Clinical size of tumor			
T0	30	10	
T1	94	17	NS
T2 (<3cm)	84	8	
Tumor site			NS
EUQ	73	17	
IUQ	23	2	
ELQ	28	4	
ILQ	14	2	
UEQ	18	1	
UIQ	17	2	
UUQ	32	6	
Non Defined	3	1	
Pathological size of tumor (cm)			
- median [standard deviation]	1.8 [10.3]	2.1 [12.7]	NS
	I 71	I 3	
Pathological grade (SBR)	II 81	II 31	P=0.0001
	III 54	III 1	
Hormonal receptor positive	180	34	NS
Hormonal receptor negative	24	1	
Non defined	4	0	
(E and /or P)			

Table 1: Clinical characteristics of the population of 200 patients: EUQ = external upper quadrant, IUQ = internal upper quadrant, ELQ = external lower quadrant, ILQ = internal lower quadrant, UEQ =

union of external quadrants, UIQ = union of internal quadrants, UUQ = union of upper quadrants, and ULQ = union of lower quadrants. SBR for Scarff Bloom Richardson. E for Estrogene. P for Progestin. NS for No Significant

Pathological Subtype (number of patients)	DIC (n=208)	LIC (n=35)	Chi ²
Mean number of nodes removed [standard deviation]	9.5 [3.4]	9.8 [3.7]	NS
Number of patients with involved nodes (%)	85 (40.8%)	11 (31.4%)	NS

Table 2: Pathological results for nodes, whether ASLN or not (DIC for Ductal Invasive Carcinoma and LIC for Lobular Invasive Carcinoma). NS = No Significant.

Pathological Subtype (number of patients)	DIC (n=208)	LIC (n=35)	Chi ²
Mean number of ASLN removed [standard deviation]	2.2 [1.2]	2 [0.93]	NS
Number of patients with involved ASLN	71/194 (35.6%)	10/33 (30.3%)	NS
Number of patients with ASLN only involved node(s)	43/71 (60.5%)	5/10 (50%)	NS
Number of patients with Micrometastasis into ASLN	21	6	NS
- micrometastasis detected with HPS	12	1	NS
- micrometastasis detected only with IHC	9	5	NS

Table 3: Pathological results for Axillary Sentinel Lymph Nodes (ASLN): DIC = Ductal Invasive Carcinoma and LIC = Lobular Invasive Carcinoma. HPS = Hematoxillin Phloxin Saffron, IHC = Immuno Histo Chemical. NS = No Significant.

Detection rate (%)	Chi²
DIC 194/208 (93.2%)	NS
LIC 33/35 (94.3%)	

Table 4: Detection rate of ASLN in DIC and LIC. NS = No Significant.

Parameters	DIC	LIC	Xi²
A: Not involved GAS with involved no GAS node	6	1	
B: Detected GAS and involved GAS and/or no GAS node	79	11	
False negative rate (%)	7,6	9	NS

Table 5: False-negative rates (FxN) for DIC and LIC (FxN=A/B). NS = No Significant.

Validation of Axillary Sentinel Lymph Node Detection in the staging of early lobular invasive breast Carcinoma : A prospective study.

Discussion

➤ La question ayant motivé le travail

Les caractéristiques morphologiques, la taille et le caractère unifocal du carcinome lobulaire infiltrant, peuvent influencer sur l'indication de la technique du ganglion sentinelle la rendant inopérante.

➤ La justification de l'étude

Les paramètres permettant de poser l'indication d'un traitement chirurgical conservateur est le même pour le carcinome lobulaire infiltrant que pour le carcinome canalaire infiltrant mais l'évaluation pré opératoire de la taille tumorale et du caractère unifocal peuvent nécessiter plus souvent une échographie voir une IRM (187). Dans ce contexte l'indication de la technique du ganglion sentinelle pour le carcinome lobulaire infiltrant se développe (188). Néanmoins peu d'études ont analysé le taux de détection et le taux de faux négatifs obtenus par la détection du ganglion sentinelle avec curage axillaire concomitant dans une population de patiente présentant un carcinome lobulaire infiltrant.

➤ Critiques méthodologiques

Les cancers lobulaires infiltrants ne représentent que 10% de l'ensemble des cancers infiltrants du sein, ce qui explique que notre série reste limitée en nombre de cas. Une ouverture multicentrique aurait permis d'augmenter le nombre de cas et donc de renforcer la valeur des résultats.

➤ **Exploitation des résultats obtenus**

Une étude récente du MD Henderson Cancer Center de Houston confirme à la fois la difficulté de réunir en monocentrique une importante série de patientes ayant eu une détection du ganglion sentinelle avec curage axillaire concomitant pour un carcinome lobulaire infiltrant et nos résultats (189). La technique du ganglion sentinelle est adaptée aux carcinomes lobulaires infiltrants. La compilation des résultats de plusieurs établissements serait intéressante pour obtenir une série plus importante que les deux séries citées qui ne représentent que 37 patientes dans l'étude américaine et 35 dans la notre.

Pour aller plus loin il faudrait s'intéresser à la question de l'apport particulier de l'Immuno Histo Chimie (IHC) dans le cadre des carcinomes lobulaires infiltrants Cserni G et al ont montré que l'IHC permettait de trouver plus fréquemment des métastases occultes dans le CLI comparé au Carcinome canalaire infiltrant (190). Ces métastases occultes découvertes par IHC correspondent dans 24% à la présence d'envahissement des ganglions non sentinelles .

➤ **Perspectives**

Il serait intéressant de procéder à la même étude de validation dans les sous types histologiques particuliers, tubuleux, colloïde, mdullaires. Cette fois dans la perspective de poser l'indication d'un curage complémentaire en cas de ganglion sentinelle micrométastatique ou métastatique du fait du faible risque d'envahissement ganglionnaire.

5 Conclusions et perspectives

Beaucoup de chemin parcouru entre la publication de Veronesi en 1998 dans le New England Journal of Medicine, intitulée « Sentinel lymph node :Not yet a standard of care » (191) et celle de Edge et al, dans le Journal of National Cancer Institute en 2003 « Emergence of sentinel node biopsy in breast cancer as standard of care in academic comprehensive cancer centers. » (192) .

La principale question faisant encore un frein, relatif, au développement de la technique du ganglion sentinelle est son impact à long terme sur la survie globale et sans récurrence, pour les patientes dont le ganglion sentinelle est indemne de métastase. Le seul essai randomisé publié, comparant le curage axillaire à la technique du ganglion sentinelle seule est celui de Véronsesi publié en 2003 dans le New England Journal of Medicine (132). Les auteurs concluent, avec un taux de faux négatifs de 8,8%, un faible taux de complications et une absence de récurrence axillaire dans le bras ganglion sentinelle, à la pertinence de la technique du ganglion sentinelle. Les critiques de cet essai, en terme d'effectif trop faible, 516 patientes, et de recul insuffisant, de 46 mois, font que ses conclusions n'apparaissent pas comme définitivement convaincantes.

Plusieurs essais sont en cours à travers le monde avec pour objectif principal la survie globale, la survie sans récurrence.

La survie globale : L'essai du National Surgical Adjuvant Breast and bowel Project B32. Cet essai comporte deux bras ; un bras curage et ganglion sentinelle et un bras ganglion sentinelle plus ou moins curage. L'objectif principal de cet essai est la survie globale et sans récurrence. Le recrutement débuté en Mai 1999 a été achevé en février 2004, permettant l'inclusion de

5094 patientes, venant de 75 établissements, incluent par 230 chirurgiens (130). Les premiers résultats montrent un taux de détection de 97,1% (96,5 à 97,8), un taux de faux négatifs de 9,7% (7,6 à 11,9).

La survie sans récurrence à 5 ans : objectif la survie sans récurrence à 5 ans. Le schéma de ces deux essais est semblable et conduit à randomiser entre curage et ganglion sentinelle seul, plus ou moins curage en fonction de l'analyse définitive, les patientes dont le ganglion sentinelle a été détecté et n'est pas déterminé comme métastatique lors de la première intervention (145).

A côté de ces questions majeures, l'étude de l'application de la technique du ganglion sentinelle à des situations particulières doit respecter une méthodologie rigoureuse pour que les résultats soient applicables. Il convient notamment d'évaluer le taux de détection et le taux de faux négatifs en réalisant à l'ensemble de la cohorte de patientes une détection du ganglion sentinelle et un curage axillaire complémentaire. Il est également fondamental d'appliquer une méthode homogène de détection et d'analyse anatomopathologique des ganglions sentinelles pour l'ensemble de la cohorte. Dans cette perspective et selon ces principes nous avons mis en place, en tant qu'investigateur principal, plusieurs études multicentriques de faisabilité et de coût de la technique du ganglion sentinelle appliquée au cancer du sein.

Etude Ganéa : L'étude GANEA, pour Ganglion sentinelle Après Chimiothérapie

NeoAdjuvante, a pour objectif l'évaluation de l'intérêt de la technique du ganglion sentinelle chez les patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante pour une tumeur unifocale, non inflammatoire, sans atteinte axillaire clinique. Dans cette étude la technique du ganglion sentinelle, avec méthode combinée, est proposée au décours de la chimiothérapie

néoadjuvante avec un curage axillaire concomitant. Les inclusions devraient se terminer fin 2006, avec actuellement 170 patientes incluses par 12 établissements (10 CRLCC - Nantes, Lyon, Dijon, Rouen, Toulouse, Nancy, Curie, Strasbourg, Rennes, Lille - et 2 CHU (Brest, Tours), sur les 203 initialement prévues. Cette étude est financée par le PHRC Régional obtenu en 2003.

Etude GATA : L'étude GATA, pour Ganglion sentinelle Après Tumorectomie préAlable, permettra de répondre à la faisabilité de la détection du ganglion sentinelle après que la tumeur ait été réséquée au cours d'une première intervention diagnostique. Cette étude multicentrique, organisée dans le cadre du PHRC National 2005, prévoit d'inclure 203 patientes avec ganglion sentinelle et curage axillaire concomitant, et la participation de 8 établissements (6 CRLCC – Nantes, Lille, Marseille, Bordeaux, Toulouse, Rennes – et 2 CHU – Tours, Brest). Les inclusions ont débuté au printemps 2006.

STIC Ganglion sentinelle : L'étude médico économique de la technique du ganglion sentinelle comparée au curage axillaire, dans le cadre du programme STIC 2004, permettra, à travers une analyse micro-économique, de comparer le coût des deux techniques sur une série de 1000 patientes provenant de 17 établissements. Les objectifs secondaires de cette étude sont d'évaluer la qualité de vie après résection du ganglion sentinelle et le risque de récurrence axillaire à 5 ans.

Au total : Le développement de la technique du ganglion sentinelle avait pour objectif de sélectionner la population de patientes devant bénéficier d'un curage axillaire. La question suivante sera celle de l'intérêt de proposer un curage axillaire aux patientes présentant un envahissement métastatique d'un ganglion sentinelle.

Au Centre René Gauducheau nous avons dépassé les 1000 patientes, dont l'ensemble des données sont recueillies dans une base clinique informatique, BERENIS, selon les recommandations permettant d'envisager des évaluations cliniques. Cette expérience dans le cancer du sein nous permettra d'envisager son application à d'autres pathologies.

Jusqu'à ce que la biologie apporte un facteur pronostique dont l'impact détrônera définitivement toute exploration chirurgicale de l'aisselle, pour le plus grand bénéfice des patientes. Les chirurgiens oncologues doivent participer à cet effort d'optimisation des indications chirurgicales, de prise en compte des séquelles post opératoires et finalement de désescalade thérapeutique avec toujours le double objectif d'améliorer les chances de guérison et d'évaluer les résultats des traitements.

Références

1. Hill C, Doyon F. [The frequency of cancer in France in year 2002, and trends since 1968]. *Bull Cancer* 2006;93(1):7-11.
2. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339(14):974-84.
3. Noguchi M, Katev N, Miyazaki I. Diagnosis of axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996;40(3):283-93.
4. Glass EC, Essner R, Giuliano AE. Sentinel node localization in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1999;29(1):57-68.
5. Mansel RE, Goyal A, Newcombe RG. Internal mammary node drainage and its role in sentinel lymph node biopsy: the initial ALMANAC experience. *Clin Breast Cancer* 2004;5(4):279-84; discussion 85-6.
6. Lacour J, Bucalossi P, Cacers E, et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Five-year results of an international cooperative study. *Cancer* 1976;37(1):206-14.
7. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955;8(4):776-8.
8. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Marchini S, Sacchini V, Rilke F. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990;16(2):127-33.
9. Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 1990;125(9):1144-7.
10. Bucchi L, Barchielli A, Ravaioli A, et al. Screen-detected vs clinical breast cancer: the advantage in the relative risk of lymph node metastases decreases with increasing tumour size. *Br J Cancer* 2005;92(1):156-61.
11. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996;131(3):301-8.
12. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3628-36.
13. Lovrics PJ, Chen V, Coates G, et al. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11(9):846-53.
14. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16(10):1569-83.
15. Garnier JM, Hamy A, Classe JM, et al. [A new approach to the axilla: functional axillary lymphadenectomy and padding]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1993;22(3):237-42.
16. Petrek JA, Peters MM, Nori S, Knauer C, Kinne DW, Rogatko A. Axillary lymphadenectomy. A prospective, randomized trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization. *Arch Surg* 1990;125(3):378-82.

17. Classe JM, Dupre PF, Francois T, Robard S, Theard JL, Dravet F. Axillary padding as an alternative to closed suction drain for ambulatory axillary lymphadenectomy: a prospective cohort of 207 patients with early breast cancer. *Arch Surg* 2002;137(2):169-72; discussion 73.
18. Classe JM, Berchery D, Champion L, Pioud R, Dravet F, Robard S. Randomized clinical trial comparing axillary padding with closed suction drainage for the axillary wound after lymphadenectomy for breast cancer. *Br J Surg* 2006;93(7):820-4.
19. Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3244-8.
20. Krag DN, Single RM. Breast cancer survival according to number of nodes removed. *Ann Surg Oncol* 2003;10(10):1152-9.
21. Joslyn SA, Konety BR. Effect of axillary lymphadenectomy on breast carcinoma survival. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91(1):11-8.
22. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312(11):674-81.
23. Wilking N, Rutqvist LE, Carstensen J, Mattsson A, Skoog L. Prognostic significance of axillary nodal status in primary breast cancer in relation to the number of resected nodes. Stockholm Breast Cancer Study Group. *Acta Oncol* 1992;31(1):29-35.
24. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999;6(1):109-16.
25. Osborne MP, Ormiston N, Harmer CL, McKinna JA, Baker J, Greening WP. Breast conservation in the treatment of early breast cancer. A 20-year follow-up. *Cancer* 1984;53(2):349-55.
26. Kingsmore DB, Hole DJ, Gillis CR, George WD. Axillary recurrence in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(3):226-31.
27. Raabe NK, Kaaresen R, Fossaa SD. Hospital-related differences in breast cancer management. Analysis of an unselected population-based series of 1353 radically operated patients. *Breast Cancer Res Treat* 1997;43(3):225-35.
28. Pezner RD, Patterson MP, Hill LR, et al. Arm lymphedema in patients treated conservatively for breast cancer: relationship to patient age and axillary node dissection technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(12):2079-83.
29. Kuehn T, Klauss W, Darsow M, et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients--clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64(3):275-86.
30. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992;66(1):136-8.
31. Pogson CJ, Adwani A, Ebbs SR. Seroma following breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(9):711-7.
32. Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P, Kataja M, Kalso E. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol* 1995;6(5):453-9.
33. Hack TF, Cohen L, Katz J, Robson LS, Goss P. Physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(1):143-9.
34. Ferrandez JC, Serin D, Bouges S. [Frequency of lymphedema of the upper limb after treatment of breast cancer. Risk factors. Apropos of 683 cases]. *Bull Cancer* 1996;83(12):989-95.

35. Velanovich V, Szymanski W. Quality of life of breast cancer patients with lymphedema. *Am J Surg* 1999;177(3):184-7; discussion 8.
36. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-8.
37. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456-66.
38. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-9.
39. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220(3):391-8; discussion 8-401.
40. Rodier JF, Routiot T, Mignotte H, et al. [Identification of axillary sentinel node by lymphotropic dye in breast cancer. Feasibility study apropos of 128 cases]. *Chirurgie* 1998;123(3):239-46.
41. Masannat Y, Shenoy H, Speirs V, Hanby A, Horgan K. Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(4):381-4.
42. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Benhaijoub A, Abel-Decollogne F, Mertes PM. Anaphylactic reaction to patent blue V after sentinel lymph node biopsy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50(2):245-7.
43. Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. Skin and fat necrosis of the breast following methylene blue dye injection for sentinel node biopsy in a patient with breast cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2005;2:26.
44. 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(4):373-5.
45. Koivusalo AM, Von Smitten K, Lindgren L. Sentinel node mapping affects intraoperative pulse oximetric recordings during breast cancer surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(4):411-4.
46. Nasif LA, Campos JM, Pinol S, Delgado MO, Casas JI, Landeira JM. [False low oximetry reading caused by patent blue vital dye during breast surgery]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005;52(3):169-71.
47. Pinero A, Illana J, Garcia-Palenciano C, et al. Effect on oximetry of dyes used for sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004;139(11):1204-7.
48. Strand SE, Persson BR. Quantitative lymphoscintigraphy I: Basic concepts for optimal uptake of radiocolloids in the parasternal lymph nodes of rabbits. *J Nucl Med* 1979;20(10):1038-46.
49. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol* 1993;2(5):303-8.
50. Mariani G, Moresco L, Viale G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001;42(8):1198-215.
51. McCready DR. Intraoperative sentinel node assessment is a touchy subject. *Ann Surg Oncol* 2002;9(4):321-3.
52. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Kroon BB. Eight false negative sentinel node procedures in breast cancer: what went wrong? *Eur J Surg Oncol* 2003;29(4):336-40.
53. Bergqvist L, Strand SE, Persson BR. Particle sizing and biokinetics of interstitial lymphoscintigraphic agents. *Semin Nucl Med* 1983;13(1):9-19.

54. Pijpers R, Borgstein PJ, Meijer S, et al. Transport and retention of colloidal tracers in regional lymphoscintigraphy in melanoma: influence on lymphatic mapping and sentinel node biopsy. *Melanoma Res* 1998;8(5):413-8.
55. Henze E, Schelbert HR, Collins JD, Najafi A, Barrio JR, Bennett LR. Lymphoscintigraphy with Tc-99m-labeled dextran. *J Nucl Med* 1982;23(10):923-9.
56. Paganelli G, De Cicco C, Cremonesi M, et al. Optimized sentinel node scintigraphy in breast cancer. *Q J Nucl Med* 1998;42(1):49-53.
57. Linehan DC, Hill AD, Tran KN, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: unfiltered radioisotope is superior to filtered. *J Am Coll Surg* 1999;188(4):377-81.
58. Marchal F, Rauch P, Morel O, et al. Results of preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer are predictive of identification of axillary sentinel lymph nodes. *World J Surg* 2006;30(1):55-62.
59. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lymphatic drainage patterns from the breast. *Ann Surg* 2004;239(2):232-7.
60. Hong J, Chog E, Soni N, Carmalt H, Gillett D, Spillane AJ. Extra-axillary sentinel node biopsy in the management of early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(9):942-8.
61. Victorzon M, Hamalainen E, Svartback M, Lantto A. Extra-axillary sentinel node biopsy in breast cancer staging--is it necessary? *Eur J Surg Oncol* 2003;29(7):604-6.
62. Ronka R, Krogerus L, Leppanen E, Smitten KV, Leidenius M. Sentinel nodes outside level I-II of the axilla and staging in breast cancer. *Anticancer Res* 2002;22(5):3109-12.
63. Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, Leppanen EA, von Smitten KA. The clinical value of parasternal sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13(3):321-6.
64. Brenot-Rossi I, Houvenaeghel G, Jacquemier J, et al. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? *J Nucl Med* 2003;44(8):1232-7.
65. Rousseau C, Classe JM, Champion L, et al. The impact of nonvisualization of sentinel nodes on lymphoscintigraphy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12(7):533-8.
66. Chakera AH, Friis E, Hesse U, Al-Suliman N, Zerahn B, Hesse B. Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(3):286-93.
67. Dupont EL, Kamath VJ, Ramnath EM, et al. The role of lymphoscintigraphy in the management of the patient with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8(4):354-60.
68. Upponi SS, McIntosh SA, Wishart GC, Balan KK, Purushotham AD. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer--is lymphoscintigraphy really necessary? *Eur J Surg Oncol* 2002;28(5):479-80.
69. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaitya G, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005;190(4):543-50.
70. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000;231(5):724-31.
71. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, et al. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(2):238-43.

72. De Cicco C, Chinol M, Paganelli G. Intraoperative localization of the sentinel node in breast cancer: technical aspects of lymphoscintigraphic methods. *Semin Surg Oncol* 1998;15(4):268-71.
73. Zanzonico P, Heller S. The intraoperative gamma probe: basic principles and choices available. *Semin Nucl Med* 2000;30(1):33-48.
74. Britten AJ. A method to evaluate intra-operative gamma probes for sentinel lymph node localisation. *Eur J Nucl Med* 1999;26(2):76-83.
75. Haigh PI, Glass EC, Essner R. Accuracy of gamma probes in localizing radioactivity: in-vitro assessment and clinical implications. *Cancer Biother Radiopharm* 2000;15(6):561-9.
76. Tiourina T, Arends B, Huysmans D, Rutten H, Lemaire B, Muller S. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 1998;25(9):1224-31.
77. Classe JM, Fiche M, Rousseau C, et al. Prospective comparison of 3 gamma-probes for sentinel lymph node detection in 200 breast cancer patients. *J Nucl Med* 2005;46(3):395-9.
78. Stratmann SL, McCarty TM, Kuhn JA. Radiation safety with breast sentinel node biopsy. *Am J Surg* 1999;178(6):454-7.
79. Nejc D, Wrzesien M, Piekarski J, et al. Sentinel node biopsy in patients with breast cancer--evaluation of exposure to radiation of medical staff. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(2):133-8.
80. Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanon G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoural radiocolloid injection. *Nucl Med Commun* 2001;22(1):17-24.
81. Glass EC. Nuclear medicine in the detection of the sentinel node. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):5S-8S.
82. Koizumi M, Nomura E, Yamada Y, et al. Sentinel node detection using ^{99m}Tc-rhenium sulphide colloid in breast cancer patients: evaluation of 1 day and 2 day protocols, and a dose-finding study. *Nucl Med Commun* 2003;24(6):663-70.
83. Babiera GV, Delpassand ES, Breslin TM, et al. Lymphatic drainage patterns on early versus delayed breast lymphoscintigraphy performed after injection of filtered Tc-^{99m} sulfur colloid in breast cancer patients undergoing sentinel lymph node biopsy. *Clin Nucl Med* 2005;30(1):11-5.
84. Layeeque R, Kepple J, Henry-Tillman RS, et al. Intraoperative subareolar radioisotope injection for immediate sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2004;239(6):841-5; discussion 5-8.
85. de Mascarel I, MacGrogan G. [Strategies for management of axillary lymph nodes in breast cancer. Point of view of the Institut Bergonie.]. *Ann Pathol* 2003;23(6):518-33.
86. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol* 2004;57(7):695-701.
87. Cserni G. [Pathological work-up and assessment of sentinel lymph nodes in melanoma patients]. *Magy Onkol* 2003;47(1):51-7.
88. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-20.
89. Mathieu MC. [Histopathological analysis of sentinel lymph node in breast cancer. The experience of Institut Gustave-Roussy]. *Ann Pathol* 2003;23(6):508-17.

90. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, et al. Sentinel lymph node mapping opens a new perspective in the surgical management of early-stage breast cancer: a combined approach with vital blue dye lymphatic mapping and radioguided surgery. *Semin Surg Oncol* 1998;15(4):272-7.
91. Kane JM, 3rd, 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(4):361-7.
92. Creager AJ, Geisinger KR, Shiver SA, et al. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic breast carcinoma by imprint cytology. *Mod Pathol* 2002;15(11):1140-7.
93. Chicken DW, Kocjan G, Falzon M, et al. Intraoperative touch imprint cytology for the diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Br J Surg* 2006;93(5):572-6.
94. Viale G, Bosari S, Mazzarol G, et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer* 1999;85(11):2433-8.
95. Zurrida S, Mazzarol G, Galimberti V, et al. The problem of the accuracy of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8(10):817-20.
96. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al. Intraoperative sentinel lymph node examination by imprint cytology and frozen sectioning during breast surgery. *Br J Surg* 2000;87(5):597-601.
97. Celebioglu F, Sylvan M, Perbeck L, Bergkvist L, Frisell J. Intraoperative sentinel lymph node examination by frozen section, immunohistochemistry and imprint cytology during breast surgery--a prospective study. *Eur J Cancer* 2006;42(5):617-20.
98. Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK, Cody HS, 3rd. The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: a study in 133 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2005;12(2):173-80.
99. Tew K, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg* 2005;92(9):1068-80.
100. Salem AA, Douglas-Jones AG, Sweetland HM, Mansel RE. Intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes using touch imprint cytology and immunohistochemistry: I. Protocol of rapid immunostaining of touch imprints. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(1):25-8.
101. Classe JM, Loussouarn D, Champion L, et al. Validation of axillary sentinel lymph node detection in the staging of early lobular invasive breast carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2004;100(5):935-41.
102. Nieweg OE, Estourgie SH. What is a sentinel node and what is a false-negative sentinel node? *Ann Surg Oncol* 2004;11(3 Suppl):169S-73S.
103. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2345-50.
104. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106(1):4-16.
105. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *Jama* 1996;276(22):1818-22.
106. Hung WK, Chan CM, Ying M, Chong SF, Mak KL, Yip AW. Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 2005;92(12):1494-7.

107. 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(6):335-9; discussion 40.
108. Meijer S, Collet GJ, Pijpers HJ, van Hattum L, Hoekstra OS. [Less axillary dissection necessary due to sentinel node biopsy in patients with breast carcinoma]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140(45):2239-43.
109. Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997;38(3):366-8.
110. 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(9069):1864-7.
111. Borgstein PJ, Meijer S. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;228(5):720-3.
112. Valdes-Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, et al. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. *J Nucl Med* 2000;41(9):1500-6.
113. Newman LA. Current issues in the surgical management of breast cancer: a review of abstracts from the 2002 San Antonio Breast Cancer Symposium, the 2003 Society of Surgical Oncology annual meeting, and the 2003 American Society of Clinical Oncology meeting. *Breast J* 2004;10 Suppl 1:S22-5.
114. 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(12):1644-8.
115. Carmon M, Olsha O, Rivkin L, Spira RM, Golomb E. Intraoperative palpation for clinically suspicious axillary sentinel lymph nodes reduces the false-negative rate of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Breast J* 2006;12(3):199-201.
116. Kennedy RJ, Kollias J, Gill PG, Bochner M, Coventry BJ, Farshid G. Removal of two sentinel nodes accurately stages the axilla in breast cancer. *Br J Surg* 2003;90(11):1349-53.
117. Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE. The learning curve in sentinel node biopsy: the ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3 Suppl):211S-5S.
118. Schirrmester H, Kotzerke J, Vogl F, et al. Prospective evaluation of factors influencing success rates of sentinel node biopsy in 814 breast cancer patients. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19(6):784-90.
119. Nano MT, Kollias J, Farshid G, Gill PG, Bochner M. Clinical impact of false-negative sentinel node biopsy in primary breast cancer. *Br J Surg* 2002;89(11):1430-4.
120. Vaidya JS, Dewar JA, Brown DC, Thompson AM. A mathematical model for the effect of a false-negative sentinel node biopsy on breast cancer mortality: a tool for everyday use. *Breast Cancer Res* 2005;7(5):225-7.
121. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004;240(3):462-8; discussion 8-71.
122. Palesty JA, Foster JM, Hurd TC, Watroba N, Rezaishiraz H, Edge SB. Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer. *J Surg Oncol* 2006;93(2):129-32.
123. 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(3):608-14.

124. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(13):2553-9.
125. Peintinger F, Reitsamer R, Stranzl H, Ralph G. Comparison of quality of life and arm complaints after axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89(4):648-52.
126. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4312-21.
127. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95(3):279-93.
128. Wilke LG, McCall LM, Posther KE, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):491-500.
129. Husen M, Paaschburg B, Flyger HL. Two-step axillary operation increases risk of arm morbidity in breast cancer patients. *Breast* 2006.
130. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, et al. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3 Suppl):208S-10S.
131. Cox C, White L, Allred N, et al. Survival outcomes in node-negative breast cancer patients evaluated with complete axillary node dissection versus sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(5):708-11.
132. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546-53.
133. Classe JM, Curtet C, Campion L, et al. Learning curve for the detection of axillary sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(5):426-33.
134. Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. *Cmaj* 2001;165(2):166-73.
135. Schwartz GF, Giuliano 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(3):124-38.
136. [The technique of sentinel node for breast cancer: interim report of the ANAES (October 2002)]. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31(6):567-71.
137. Tafra L, McMasters KM, Whitworth P, Edwards MJ. Credentialing issues with sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000;180(4):268-73.
138. Turner RR, Chu KU, Qi K, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000;89(3):574-81.
139. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;10(10):1140-51.
140. Lambert LA, Ayers GD, Hwang RF, et al. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(3):310-20.
141. Smidt ML, Kuster DM, van der Wilt GJ, Thunnissen FB, Van Zee KJ, Strobbe LJ. Can the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram predict the likelihood

of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients in the Netherlands? *Ann Surg Oncol* 2005;12(12):1066-72.

142. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1379-89.
143. Weaver DL. Sentinel lymph nodes and breast carcinoma: which micrometastases are clinically significant? *Am J Surg Pathol* 2003;27(6):842-5.
144. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1814-22.
145. Mansel RE, Goyal A. European studies on breast lymphatic mapping. *Semin Oncol* 2004;31(3):304-10.
146. Ross MI. Sentinel node dissection in early-stage breast cancer: ongoing prospective randomized trials in the USA. *Ann Surg Oncol* 2001;8(9 Suppl):77S-81S.
147. Tjan-Heijnen VC, Buit P, de Widt-Evert LM, Ruers TJ, Beex LV. Micro-metastases in axillary lymph nodes: an increasing classification and treatment dilemma in breast cancer due to the introduction of the sentinel lymph node procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2001;70(2):81-8.
148. Calhoun KE, Hansen NM, Turner RR, Giuliano AE. Nonsentinel node metastases in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel node: implications for completion axillary node dissection. *Am J Surg* 2005;190(4):588-91.
149. Hughes M, Goffman TG, Perry RR, Laronga C. Obesity and lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg* 2004;187(1):52-7.
150. Derossis AM, Fey JV, Cody HS, 3rd, Borgen PI. Obesity influences outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Am Coll Surg* 2003;197(6):896-901.
151. Cody HS, 3rd, Fey J, Akhurst T, 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(1):13-9.
152. De Cicco C, Baio SM, Veronesi P, et al. Sentinel node biopsy in male breast cancer. *Nucl Med Commun* 2004;25(2):139-43.
153. Port ER, Fey JV, Cody HS, 3rd, Borgen PI. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer* 2001;91(2):319-23.
154. Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N, et al. Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multi-focal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76(3):237-44.
155. Houvenaeghel G, Martino M, Buttarelli M, et al. [Sentinel lymph node negative breast cancer larger than 30 mm: is axillary lymph node dissection constantly necessary?]. *Bull Cancer* 2004;91 Suppl 4:S221-5.
156. Eary JF, Mankoff DA, Dunnwald LK, et al. Sentinel lymph node mapping for breast cancer: analysis in a diverse patient group. *Radiology* 1999;213(2):526-9.
157. Feldman SM, Krag DN, McNally RK, Moor BB, Weaver DL, Klein P. Limitation in gamma probe localization of the sentinel node in breast cancer patients with large excisional biopsy. *J Am Coll Surg* 1999;188(3):248-54.
158. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg* 1999;65(6):493-8; discussion 8-9.

159. Luini A, Galimberti V, Gatti G, et al. The sentinel node biopsy after previous breast surgery: preliminary results on 543 patients treated at the European Institute of Oncology. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89(2):159-63.
160. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, 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(3):272-7.
161. Keleher A, Wendt R, 3rd, Delpassand E, Stachowiak AM, Kuerer HM. The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J* 2004;10(6):492-5.
162. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15(9):1348-51.
163. Tiboni GM, Lamonaca D. Transplacental exposure to methylene blue initiates teratogenesis in the mouse: preliminary evidence for a mechanistic implication of cyclic GMP pathway disruption. *Teratology* 2001;64(4):213-20.
164. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2483-93.
165. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006;93(5):539-46.
166. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2694-702.
167. Fernandez A, Escobedo A, Benito E, et al. Sentinel node localization in patients with non-palpable breast cancer. *Nucl Med Commun* 2002;23(12):1165-9.
168. Feggi L, Basaglia E, Corcione S, et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 2001;28(11):1589-96.
169. De Cicco C, Trifiro G, Baio S, et al. Clinical utility of 99mTc-Sestamibi scintimammography in the management of equivocal breast lesions. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19(5):621-6.
170. Narducci F, Creutz V, Aubard Y, et al. [Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging under local anaesthesia in breast cancer: technical aspect]. *Bull Cancer* 2003;90(2):177-80.
171. Luini A, Gatti G, Frasson A, et al. Sentinel lymph node biopsy performed with local anesthesia in patients with early-stage breast carcinoma. *Arch Surg* 2002;137(10):1157-60.
172. Luini A, Gatti G, Zurrida S, et al. The sentinel lymph node biopsy under local anesthesia in breast carcinoma: experience of the European Institute of Oncology and impact on quality of life. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89(1):69-74.
173. Hurkmans CW, Borger JH, Rutgers EJ, van Tienhoven G. Quality assurance of axillary radiotherapy in the EORTC AMAROS trial 10981/22023: the dummy run. *Radiother Oncol* 2003;68(3):233-40.
174. Grube BJ, Giuliano AE. Observation of the breast cancer patient with a tumor-positive sentinel node: implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Semin Surg Oncol* 2001;20(3):230-7.
175. Mathelin C, Piqueras I, Guyonnet JL. Performances of a new prototype handheld scintillating probe for the search of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(1):24-8.

176. Classe JM, Curtet C. Reply: Scintillation Crystal or Semiconductor {gamma}-Probes: An Open Debate. *J Nucl Med* 2006;47(2):373a-4a.
177. Motomura K, Noguchi A, Hashizume T, et al. Usefulness of a solid-state gamma camera for sentinel node identification in patients with breast cancer. *J Surg Oncol* 2005;89(1):12-7.
178. Goto M, Okuyama C, Kubota T, Ushijima Y, Nishimura T. Assessment of the solid-state gamma camera to depict axillary sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Ann Nucl Med* 2005;19(7):627-31.
179. Limouris GS, Giannakopoulos V, Stavrakia A, Toubanakias N, Vlahos L. Comparison of In-111 pentetate, Tc-99m (V)DMSA and I-123 mIBG scintigraphy in neural crest tumors. *Anticancer Res* 1997;17(3B):1589-92.
180. Biassoni L, Granowska M, Carroll MJ, et al. 99mTc-labelled SM3 in the preoperative evaluation of axillary lymph nodes and primary breast cancer with change detection statistical processing as an aid to tumour detection. *Br J Cancer* 1998;77(1):131-8.
181. Taillefer R, Robidoux A, Turpin S, Lambert R, Cantin J, Leveille J. Metastatic axillary lymph node technetium-99m-MIBI imaging in primary breast cancer. *J Nucl Med* 1998;39(3):459-64.
182. Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med* 1996;23(12):1588-93.
183. Palmedo H, Bender H, Grunwald F, et al. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography in the detection of breast tumours. *Eur J Nucl Med* 1997;24(9):1138-45.
184. Camp ER, Cendan JC, Feezor R, Lind DS, Wilkinson E, Copeland EM. The hottest sentinel lymph node is not always the positive node. *Am Surg* 2004;70(6):475-8; discussion 8.
185. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339(14):941-6.
186. Posther KE, McCall LM, Blumencranz PW, et al. Sentinel node skills verification and surgeon performance: data from a multicenter clinical trial for early-stage breast cancer. *Ann Surg* 2005;242(4):593-9; discussion 9-602.
187. Paumier A, Sagan C, Champion L, et al. [Accuracy of conservative treatment for infiltrating lobular breast cancer: a retrospective study of 217 infiltrating lobular carcinomas and 2155 infiltrating ductal carcinomas]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003;32(6):529-34.
188. Singletary SE, Patel-Parekh L, Bland KI. Treatment trends in early-stage invasive lobular carcinoma: a report from the National Cancer Data Base. *Ann Surg* 2005;242(2):281-9.
189. Khakpour N, Hunt KK, Kuerer HM, et al. Sentinel lymph node dissection provides axillary control equal to complete axillary node dissection in breast cancer patients with lobular histology and a negative sentinel node. *Am J Surg* 2005;190(4):598-601.
190. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, et al. The value of cytokeratin immunohistochemistry in the evaluation of axillary sentinel lymph nodes in patients with lobular breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2006;59(5):518-22.
191. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer--not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1998;339(14):990-5.

192. Edge SB, Niland JC, Bookman MA, et al. Emergence of sentinel node biopsy in breast cancer as standard-of-care in academic comprehensive cancer centers. J Natl Cancer Inst 2003;95(20):1514-21.

6 Titre

➤ **LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE APPLIQUEE AU CARCINOME MAMMAIRE INFILTRANT : Analyse critique du concept et validation clinique**



➤ **Résumé**

➤ Le curage axillaire est l'intervention standard pour l'évaluation de l'envahissement des ganglions axillaires des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant. Cette intervention, qui amène à ôter des ganglions indemnes de métastases dans les deux tiers des cas de petite tumeur, est source d'une morbidité importante. La technique du ganglion sentinelle est une alternative au curage axillaire permettant de préciser l'envahissement ganglionnaire avec une moindre morbidité. Nous avons étudié 4 questions majeures permettant de participer aux efforts d'analyse et de validation de cette technique : quelle est la définition précise permettant de distinguer un ganglion sentinelle comme étant un ganglion sentinelle, quel est l'impact clinique du choix d'une sonde de radiodétection, comment doit être abordé l'apprentissage de cette technique et quel est la faisabilité de cette technique sur un sous type anatomopathologique particulier comme le carcinome lobulaire infiltrant ?



➤ **Mots clés**

➤ Cancer du sein, curage axillaire, ganglion sentinelle, sonde de détection gamma



➤ **Title**

➤ SENTINEL LYMPH NODE TECHNIQUE FOR INFILTRATIVE BREAST CARCINOMA : analysis of the concept and clinical validation.



➤ **Abstract**

➤ Axillary lymphadenectomy is the standard to evaluate lymph node involvement in the case of infiltrative breast carcinoma. This surgical procedure, which resects metastasis free lymph nodes in two third of patients with early breast cancer, leads to local morbidity. Sentinel lymph node concept is an alternative procedure to select patients with lymph node involvement with less morbidity than lymphadenectomy. We studied four main questions that participate in sentinel lymph node concept validation: what is the definition to use to define which node is a sentinel node, is the choice of a particular gamma probe provides any clinical impact, what is the best way to organize the learning curve, is sentinel lymph node concept accurate in the case of lobular infiltrative carcinoma.



➤ **Key words**

➤ Breast cancer, axillary lymphadenectomy, sentinel lymph node, gamma probe