



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Article original

Détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein par sonde opto-nucléaire après injection de vert indocyanine et de technétium 99m[☆]

Sentinel node detection using optonuclear probe (gamma and fluorescence) after green indocyanine and radio-isotope injections

M.-A. Poumellec^a, M. Dejode^a, A. Figl^a, J. Darcourt^b, J. Haudebourg^c,
Y. Sabah^a, A. Voury^a, A. Martaens^a, E. Barranger^{a,*}

^a Pole de chirurgie oncologique générale, gynécologique et mammaire, centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue de Valombrose, 06189 Nice cedex 2, France

^b Département de médecine nucléaire, centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue de Valombrose, 06189 Nice cedex 2, France

^c Département d'anatomie-pathologique, centre Antoine-Lacassagne, 33, avenue de Valombrose, 06189 Nice cedex 2, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 17 décembre 2015

Accepté le 18 février 2016

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Cancer du sein

Biopsie du ganglion sentinelle

Détection combinée

Radio-isotope

Vert indocyanine

Keywords:

Breast cancer

Sentinel node biopsy

Combined detection

Radio-isotope

Indocyanine green

RÉSUMÉ

Objectif. – Évaluer la faisabilité de la biopsie du ganglion sentinelle (GS) après injection de vert indocyanine (ICG) et d'un radio-isotope (RI) et détection par une sonde opto-nucléaire.

Méthodes. – Vingt et un patients avec un cancer du sein localisé sans adénopathie axillaire suspecte ont bénéficié d'une biopsie du GS après injection d'ICG et d'un RI (technétium 99m).

Résultats. – Un ou plusieurs GS ont été identifiés chez les 21 patients (taux d'identification de 100 %). Le nombre médian de GS prélevés était de 2 (extrêmes : 1–3). Vingt GS étaient radioactifs et fluorescents (54,1 %), 11 étaient fluorescents seuls (29,7 %), et 6 étaient radioactifs seuls (16,2 %). Sept patients avaient un GS métastatique (8 GS métastatiques au total). Parmi elles, une seule avait un ganglion GS micrométastatique, 5 autres avaient chacune un GS macrométastatique et une seule avait 2 GS macrométastatiques. Parmi les 8 GS métastatiques, 5 étaient fluorescents et chauds, 2 étaient fluorescents seuls et 1 chaud seul.

Conclusion. – La technique de détection des GS par sonde opto-nucléaire après injection d'ICG et d'un RI est faisable et pourrait après validation par des études randomisées être une alternative au bleu pour les équipes qui considèrent la technique combinée comme la technique de référence.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Objective. – Assess the biopsy's feasibility of the sentinel lymph node biopsy (SLNB) using optonuclear probe after of indocyanine green (ICG) and radio-isotope (RI) injections.

Methods. – Twenty-one patients with a localized breast cancer and unsuspected axillary nodes underwent a SLNB after both injections of ICG and radio-isotope.

Results. – One or more SLN were identified on the 21 patients (identification rate of 100%). The median number SLN was 2 (1–3). Twenty SLN were both radio-actives and fluorescent (54.1%), 11 fluorescent only (29.7%) and 6 were only radio-actives (16.2%). Seven patients had a metastatic SLN (8 SLN overall). Among them, only one had a micrometastatic SLN, 5 others had a macrometastatic SLN and one patient had two macrometastatic SLNs. Among the 8 metastatic SLN, 5 were both fluorescent and radioactive, 2 were only fluorescent and 1 was only radioactive.

[☆] Ce travail n'a jamais fait l'objet d'une présentation en congrès et n'a pas été soumis à une autre revue.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : emmanuel.barranger@nice.unicancer.fr (E. Barranger).

Conclusion. – Detection SLN using optonuclear probe after indocyanine green and radio-isotope injections is effective and could be, after validation by randomized trial, a reliable alternative to the blue dye injection for teams who consider that combined detection as the reference.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La biopsie du ganglion sentinelle (BGS) a été introduite dans le cancer du sein au début des années 1990 [1]. La BGS est la technique chirurgicale de référence pour l'exploration de l'aisselle dans le cancer du sein localisé depuis plus de 10 ans. Cette technique a permis de réduire significativement la morbidité de la chirurgie axillaire [2] en évitant dans certaines situations la réalisation d'un curage axillaire (CA) dont les indications ont nettement régressé ces dernières années [3].

En revanche, les recommandations sur la méthode de détection n'ont pas changé depuis les premières recommandations françaises de 2005 [4]. La détection combinée constitue la méthode de référence. Elle associe un colorant bleuté (bleu patenté) et un radio-isotope (technétium 99m). Cette méthode permet un taux de détection optimal et un risque réduit de faux négatif (FN). Cependant, l'abandon d'un des deux traceurs est aujourd'hui une réalité fréquente en pratique clinique, soit pour des raisons organisationnelles (concernant le radio-isotope), soit à cause du risque allergique du bleu patenté.

Depuis quelques années, certaines équipes chirurgicales ont essayé d'autres traceurs lymphophiles afin de s'affranchir de l'une ou l'autre méthode de détection, voire des deux. Les deux principaux produits actuellement utilisés sont le fer magnétique [5] et le vert indocyanine (ICG) [6]. Ce dernier est déjà couramment utilisé en chirurgie cardiaque, hépatique et en ophtalmologie [7].

Le principe de fluorescence repose sur la détection de la lumière émise par un fluorophore (vert d'indocyanine) en réponse à un stimulus d'une longueur d'onde donnée. Ce fluorophore injecté en sous-cutané est conduit vers les GS à travers les canaux lymphatiques et est détecté actuellement par une caméra haute sensibilité infrarouge en réponse à une stimulation lumineuse. La fluorescence visible en transcutanée immédiatement après l'injection permet de visualiser le trajet lymphatique et donc de guider le geste chirurgical (ou plutôt le repérage de l'incision cutanée).

L'utilisation de l'ICG pour la BGS dans le cancer du sein a été peu évaluée dans la littérature même si la première publication date déjà de 2005 [8]. La méthode combinée associant l'injection d'ICG et de radio-isotope est encore moins documentée. La détection par sonde bi-modale (gamma et fluorescence) n'a jamais été publiée.

L'objectif de cette étude monocentrique a été d'évaluer la performance de la BGS avec une sonde opto-nucléaire conçue pour détecter à la fois les rayonnements gamma et la fluorescence après injection d'ICG et d'un radio-isotope.

2. Méthode

Entre avril et juillet 2015, 20 femmes et un homme ayant un cancer du sein T0 à T1 sans adénopathie axillaire palpable ont bénéficié d'une chirurgie du sein et d'une BGS par 3 chirurgiens expérimentés à cette technique (EB, MD, AF). Les indications de la BGS étaient validées par une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pré-thérapeutique et respectaient les recommandations de l'ASCO publiées en 2014 [9]. Tous les patients ont bénéficié d'une exploration axillaire radiologique par échographie avant l'intervention chirurgicale. En cas de ganglion suspect, une cytoponction ou une microbiopsie était réalisée. En cas de positivité, la BGS était remplacée par un CA d'emblée.

La veille ou le matin même de la chirurgie, quatre injections de 0,2 mL chacune (10 MBq par injection) de sulfure de rhénium marqué au 99mTc (Nanocis[®], IBA molecular France, Gif-sur-Yvette, France) ont été effectuées en péri-aréolaire. L'acquisition des images lymphoscintigraphiques débutait 30 à 45 minutes après l'injection.

L'ICG (Infracyanine[®] 20 mg, laboratoire Serb, Paris, France) était injecté en péri-aréolaire dans le quadrant où était située la tumeur. L'injection (2 mL) avait lieu sous anesthésie générale juste avant la mise en place des champs stériles. Il n'y a pas de contre-indication connue à l'injection de l'ICG, cependant, durant cette étude nous avons exclu les patients ayant un risque élevé d'hypersensibilité (asthme, allergies).

Ce geste était suivi d'un massage doux du site d'injection pendant 5 minutes, puis l'incision cutanée débutait 15 à 20 minutes après cette injection. Les GS radioactifs étaient identifiés dans le creux axillaire après une incision cutanée élective à l'aide d'une sonde double détection CdTe et laser (sonde opto-nucléaire : détection séparée des rayonnements gamma et de la fluorescence, laboratoire Eurorad, Eckbolsheim, France) (Fig. 1). Les GS radioactifs étaient identifiés à l'aide de la même sonde bi-modale en mode gamma dans le creux axillaire après une incision cutanée élective. Les GS fluorescents étaient quant à eux localisés également dans le creux axillaire avec la même sonde de détection en mode optique. La sélection du type de détection était réalisée à l'aide d'une pédale. Tous les GS radioactifs (« fixant ») et/ou fluorescents étaient prélevés. Un contrôle ex-vivo des GS était effectué avec les deux modes de détection. Un ganglion était dit « sentinelle » s'il était radioactif (ou « fixant ») et/ou fluorescent. Un GS était défini comme radioactif ou fluorescent lorsque le nombre de coups par seconde détectés par la sonde était supérieur à trois fois le nombre de coups du bruit de fond. Comme avec l'utilisation d'un radio-isotope, l'absence de fluorescence au niveau du creux axillaire était vérifiée en fin de procédure.

Un examen extemporané des GS n'était pas systématique. Il était réalisé en cas de GS suspect en préopératoire avec une ponction ou biopsie négative ou lorsque le GS apparaissait induré en peropératoire. La technique d'empreinte était la méthode utilisée en extemporané. Un CA était réalisé lorsque le GS était métastatique en peropératoire ou en cas d'échec de détection.



Fig. 1. Sonde opto-nucléaire équipée d'un détecteur CdTe et d'une sortie laser.

L'analyse histologique définitive des GS comprenait des coupes sériées et une étude immuno-histochimique. Un GS était considéré comme micrométastatique lorsque le plus grand diamètre tumoral était compris entre 0,2 mm et 2 mm. Au-delà de 2 mm, un GS était macrométastatique. Un CA était réalisé dans un second temps en cas de macrométastase (taille \geq 2 mm) à l'histologie définitive.

Les patients étaient informés de l'utilisation du traceur fluorescent.

3. Résultats

L'âge moyen des 21 patients était de 65 ans (extrêmes : 37–91 ans). Vingt patients présentaient un carcinome canalaire infiltrant (CCI) et une 1 patiente avait un carcinome canalaire in situ. Trois patients (deux femmes et un homme) ont eu une mastectomie. Les autres caractéristiques clinico-pathologiques des 21 patients sont présentées dans le [Tableau 1](#).

Un ou plusieurs GS ont été identifiés chez tous les patients (taux d'identification de 100 %). Le nombre médian de GS prélevés était de 2 (extrêmes : 1–3). Au total 37 GS ont été prélevés. Vingt GS étaient radioactifs et fluorescents (54,1 %), 11 étaient fluorescents seuls (29,7 %), et 6 étaient radioactifs seuls (16,2 %). Par patient, la sensibilité de la méthode par fluorescence était de 90,5 % (19 patients avaient 1 ou plusieurs GS fluorescents sur 21 patients avec un ou plusieurs GS identifiés) et celle de la méthode isotopique de 76,2 % (16/21).

Tableau 1
Caractéristiques de la population (n=21).

Caractéristiques	n=21
Âge (années)	
Moyenne (min–max)	65 (37–91)
Stade clinique T (n, %)	
T0	1 (5 %)
T1	20 (95 %)
Taille tumorale (mm)	
Moyenne (min–max), mm	15 (7–32)
Type histologique (n, %)	
Carcinome canalaire infiltrant	20 (100)
CIS	1 (5)
Grade histopronostique de la tumeur (n, %)	
SBR I	6 (30)
SBR II	7 (35)
SBR III	7 (35)
Statut hormonal (n, %)	
Récepteurs hormonaux positifs	20 (95)
Récepteurs hormonaux négatifs	1 (5)
Statut HER2 (n, %)	
Négatif	18 (86)
Positif	3 (14)
Ki67 (n, %)	
< 20 %	11 (55)
\geq 20 %	9 (45)
Présence d'embols lympho-vasculaires (n, %)	0 (0)
Chirurgie mammaire	
Conservatrice	18 (86)
Mastectomie	3 (14)
Nombre de GS prélevés	37
Moyenne (min–max)	2 (1–3)
Nombre de GS positifs (n patients, %)	
1	7 (33)
2	1 (4)
Type de métastases des GS (n patients, %)	
Cellules tumorales isolées	0 (0)
Micrométastases	1 (4)
Macrométastases	6 (28)
Nombre de patients avec CA	6 (29)
Nombre de patients avec CA positifs (n, %)	
0	5 (83)
1N+	0 (0)
2N+	1 (17)

CIC : carcinome intracanalair ; GS : ganglion sentinelle ; CA : curage axillaire.

Sept patients avaient un GS métastatique (8 GS métastatiques au total). Parmi eux, un seul avait un ganglion GS micrométastatique, 5 autres avaient chacun un GS macrométastatique et un seul avait 2 GS macrométastatiques. Les 6 patients ayant des GS macrométastatiques ont eu un CA (dans le même temps pour un patient). Ce dernier a retrouvé des ganglions métastatiques chez un de ces 6 patients (2 ganglions métastatiques sur 4 dans le CA). Parmi les 8 GS métastatiques, 5 étaient fluorescents et chauds, 2 étaient fluorescents seuls et 1 chaud seul.

Aucune complication ou effet secondaire n'a été observée suite à l'injection des produits de détection.

4. Discussion

Cette étude a montré que la détection par ICG à l'aide d'une sonde de détection est faisable. Nous avons en effet observé un taux de détection de 100 % avec cette technique combinée. Par ailleurs, le taux de GS fluorescents était également élevé, puisque 84 % des GS étaient soit fluorescents et radioactifs, soit fluorescents seuls contre seulement 70,2 % avec la méthode isotopique. Ces résultats sont concordants avec ceux publiés précédemment dans la littérature qui comportent un nombre plus important de patients. Certains auteurs ont même considéré que la détection par ICG était au moins équivalente à la détection au bleu ou au radio-isotope. Dans l'étude prospective, unicentrique publiée par Ballardini et al. en 2013 [10], les 134 patients recevaient la veille une injection de radio-isotope (99m-T c-Albumine) suivie d'une lymphoscintigraphie, puis une injection peropératoire (péritumorale ou péri-aréolaire) de l'ICG. Le taux d'identification du GS était de 93,9 % en cas de méthode de détection standard (radio-isotope) et de 99,6 % pour la fluorescence. Le taux de concordance était de 93,5 %. L'étude de Samorani et al. [11] montrait un taux d'identification de 99 % et un taux de FN de 0 % pour l'ICG seul (vs taux d'identification de 77,7 % et un taux de FN de 15,5 % pour la technique isotopique seule). L'étude la plus récente publiée en 2015 par Sugie et al. [12] est la première réalisée avec un effectif important. Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, multicentrique réalisée sur 821 patients. Le taux d'identification du GS était semblable pour les deux techniques (97 % pour le radio-isotope et 97,2 % pour l'ICG). Ces auteurs ont considéré que la technique combinée associant un radio-isotope et l'ICG permettait un meilleur taux d'identification (99,8 %) et une diminution du taux de FN (2,8 % pour la double détection, 10 % pour le radio-isotope seul et 6,7 % pour l'ICG seul).

Toutes les études publiées utilisaient une caméra haute sensibilité infrarouge. La fluorescence est ainsi visible en transcutanée, immédiatement après l'injection permettant de suivre le trajet lymphatique et donc de guider l'incision cutanée. À ce jour, aucune étude n'avait utilisé de sonde bi-modale alliant la possibilité de détection de la fluorescence et de la gamma-émission. Notre étude a montré que l'association de ces deux traceurs détectés grâce à cette sonde avait une sensibilité très élevée, et que celle-ci présentait de multiples avantages par rapport à la détection par caméra infrarouge. Tout d'abord, la sonde est plus légère que la caméra. La bi-modalité permet de gagner du temps en passant rapidement d'un mode de détection à l'autre uniquement en appuyant simplement sur une pédale. Enfin, la sonde qui s'introduit dans le site opératoire permet réellement de guider le geste pour rechercher électivement le GS en limitant la dissection, comme pour le radio-isotope. La caméra quant à elle doit être utilisée dans le noir et ne peut pas repérer la fluorescence émise par l'ICG au-delà de 1 cm de profondeur, ce qui est gênant pour la recherche de GS dans le creux axillaire dont la localisation est très souvent au-delà de 1 cm sous la peau. Finalement la caméra ne sert qu'à confirmer la présence d'un ganglion fluorescent lorsque celui-ci est extrait du site opératoire.

Cette méthode combinée incluant l'ICG et le radio-isotope, en plus d'augmenter la performance de la détection, représente peu de risques pour les patients puisque la survenue d'effets secondaires à type de réaction allergique de l'ICG est nettement inférieure au bleu, estimée à moins de 1 cas sur 10 000 [13]. De plus, l'ICG une fois injecté est incolore et ne gêne pas le chirurgien au niveau du site opératoire contrairement au bleu.

Enfin, même si cette étude observationnelle rétrospective comporte un faible effectif, elle montre que l'injection d'ICG effectuée quelques minutes avant l'intervention est simple, sa diffusion est rapide, constituant potentiellement un intérêt organisationnel non négligeable pour le développement de la chirurgie ambulatoire.

5. Conclusion

L'injection combinée de vert indocyanine et de radio-isotope détectés par une sonde bi-modale détectant la fluorescence et les rayonnements gamma semble faisable avec de faibles contraintes organisationnelles. Elle doit être validée par des études avec un effectif plus important et idéalement randomisées. Cette méthode de détection pourrait peut-être à l'avenir remplacer le bleu pour les équipes qui considèrent que la double détection constitue la technique de référence.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391–8.
- [2] Gill G, et al. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol* 2009;16:266–75.
- [3] Barranger E, Classe JM, Clough KB, Giard S, Houvenaeghel G, Nos C. Veille bibliographique et recommandation. Chirurgie du sein et axillaire. RPC Nice-Saint-Paul de Vence 2011. *Oncologie* 2011;13:727–54.
- [4] Barranger E. Recommandations pour la pratique clinique de Saint Paul de Vence. *Oncologie* 2005;7:342–79.
- [5] Douek M, Klaase J, Monypenny I, et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: The SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol* 2014;21(4):1237–45.
- [6] Verbeek FP, Troyan SL, Mieog JS, et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer: a multicenter experience. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143:333–42.
- [7] Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, et al. Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations. *Surg Innov* 2015 [PII: 1553350615604053].
- [8] Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn* 2005;12(3):211–5.
- [9] Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014;32(13):1365–83.
- [10] Ballardini B, Santoro L, Sangalli C, et al. The indocyanine green method is equivalent to the 99mTc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: a concordance and validation study. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(12):1332–6.
- [11] Samorani D, Fogacci T, Panzini I, et al. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(1):64–70.
- [12] Sugie T, Sawada T, Tagaya N, et al. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20(7):2213–8.
- [13] Benya R, Quintana J, Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1989;17(4):231–3.