



**A** g e n c e **N** a t i o n a l e  
d' **A** c c r é d i t a t i o n e t  
d' **É** v a l u a t i o n e n **S** a n t é

**LA TECHNIQUE DU GANGLION  
SENTINELLE  
DANS LE CANCER DU SEIN  
RAPPORT D'ETAPE**

**Octobre 2002**

**Service évaluation des technologies  
Service évaluation économique**

Dans la même collection :

**Radiologie conventionnelle numérique et développement des réseaux d'image** - Janvier 1997

**La chirurgie ambulatoire** - Mai 1997

**Les défibrillateurs cardiaques implantables** - Juillet 1997

**Opportunité d'un dépistage systématique du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate** – Mai 1998

**Évaluation clinique et économique de la chirurgie dans le traitement du syndrome des apnées obstructives du sommeil** – Juin 1999

**Evaluation clinique et économique des prothèses endoaortiques** - Juin 1999

**Évaluation clinique et économique du dépistage néonatal de la surdité permanente par les otoémissions acoustiques** - Juin 1999

**Évaluation clinique et économique de l'intérêt du dépistage de l'hémochromatose génétique en France** – Juin 1999

**Evaluation clinique des techniques de revascularisation transmyocardique par laser** – Novembre 1999

**Évaluation clinique et état du marché des appareils d'IRM à bas champ magnétique (< 0,5 tesla)** – Novembre 1999

**Évaluation du traitement chirurgical de la cataracte de l'adulte** – Février 2000

**Évaluation clinique et économique de la radiochirurgie intracrânienne en conditions stéréotaxiques** – Mai 2000

**Prothèses discales et arthrodèses dans la pathologie dégénérative du rachis lombaire** – Mai 2000

*Pour recevoir la liste des publications de l'ANAES, il vous suffit d'envoyer vos coordonnées à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site : <http://www.anaes.fr> ou <http://www.sante.fr>*

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en octobre 2002. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

**Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)**

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale - 75640 PARIS Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 2000 Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

---

## AVANT-PROPOS

---

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) est un établissement public administratif créé par le décret n° 97-311 du 7 avril 1997 dans le cadre de la réforme du système de soins français (ordonnances du 24 avril 1996). Cette nouvelle agence poursuit et renforce les missions de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM) et s'enrichit de nouvelles activités telle la mise en place de la procédure d'accréditation dans les établissements de santé ou l'évaluation d'actions de santé publique. Parmi les missions qui lui incombent, l'ANAES évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts.

Alain COULOMB  
Directeur général

---

## L'EQUIPE

---

Ce travail a été réalisé par :

le D<sup>r</sup> Caroline Latapy, sous la direction du D<sup>r</sup> Bertrand Xerri, responsable du service évaluation des technologies ;

M<sup>lle</sup> Anne-Isabelle Poullié, économiste, sous la direction de M<sup>me</sup> Catherine Rumeau-Pichon, responsable du service évaluation économique.

La recherche documentaire a été effectuée par :

M<sup>me</sup> Emmanuelle Blondet, documentaliste ;

M<sup>me</sup> Laurence Frigère, assistante documentaliste.

Le secrétariat a été effectué par M<sup>lle</sup> Sabrina Missour.

---

## GROUPE DE TRAVAIL

---

Dr J.F. RODIER	Chirurgien oncologue	(Strasbourg)
Dr R. SALMON	Chirurgien	(Paris)
Pr J.P. LEFRANC	Chirurgien gynécologue	(Paris)
Dr K. NESSAH	Chirurgien gynécologue	(Lyon)
Pr J.P. BELLOCQ	Anatomopathologiste	(Strasbourg)
Dr B. SIGAL-ZAFRANI	Anatomopathologiste	(Paris)
Pr F. PENAULT-LLORCA	Anatomopathologiste	(Clermont-Ferrand)
Dr A. BONEU	Médecin nucléaire	(Toulouse)
Pr J. MAUBLANT	Médecin nucléaire	(Clermont-Ferrand)
Pr P. BONNIER	Gynécologue oncologue	(Marseille)
Dr C. SULMAN	Médecin nucléaire	(Lille)
Dr A. de ROQUANCOURT	Anatomopathologiste	(Paris)
Dr M. CUCHERAT	Pharmacologue clinique	(Lyon)

## **GROUPE DE LECTURE**

---

Dr J. ORVAIN	ANAES	(Paris)
Dr C. BELICHARD	Chirurgien	(Saint-Cloud)
Dr P. BERGEROT	Radiologue	(Saint-Nazaire)
Pr J.Y. BOBIN	Chirurgien	(Pierre-Bénite)
Pr J. BONNETERRE	Oncologue médical	(Lille)
Dr E. BOURSTYN	Chirurgien	(Paris)
Dr C. BOUTEILLE	Gynécologue obstétricien	(Saint-Étienne)
Pr A. BREMOND	Chirurgien	(Lyon)
Dr P. CARPENTIER	Médecin nucléaire	(Lille)
Pr M.O. CARRÈRE	Économiste	(Lyon)
Dr M.H. DILHUYDY	Radiologue sénologue	(Bordeaux)
Dr J.R. GARBAY	Chirurgien oncologue	(Villejuif)
Dr J.P. GHASSIA	Anatomopathologiste	(Strasbourg)
Dr J.L. GUILLET	Chirurgien	(Paris)
Dr P. HAEHNEL	Électroradiologue	(Strasbourg)
Pr F. LAFFARGUE	Gynécologue obstétricien	(Montpellier)
Dr J.D. LUMBROSO	Médecin nucléaire	(Villejuif)
Pr MARTY	Oncologue	(Villejuif)
Dr H. MIGNOTTE	Chirurgien	(Lyon)
Dr C. NOS	Chirurgien	(Paris)
Dr R. VILLET	Chirurgien	(Paris)

Nous tenons à remercier le Pr Michèle GARABEDIAN qui a bien voulu relire et critiquer ce document.

---

## TABLE DES MATIERES

---

<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>6</b>
<b>SYNTHESE ET PERSPECTIVES</b> .....	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>16</b>
<b>GENERALITES</b> .....	<b>17</b>
<b>I. DEFINITION DE LA QUESTION</b> .....	<b>17</b>
I.1. Définition du ganglion axillaire sentinelle .....	17
I.2. Technique de référence .....	17
<b>II. DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE DE LA BIOPSIE DU GANGLION SENTINELLE</b> .....	<b>17</b>
II.1. Étape chirurgicale qui permet l'identification du ganglion sentinelle .....	18
II.2. Étape anatomopathologique qui permet de faire le diagnostic histopathologique du ganglion sentinelle.....	18
<b>III. DEFINITIONS</b> .....	<b>20</b>
<b>IV. CRITERES D'EVALUATION DE LA TECHNIQUE</b> .....	<b>20</b>
<b>V. UTILISATION ACTUELLE DE LA TECHNIQUE</b> .....	<b>21</b>
V.1. À l'échelon international.....	21
V.2. En France .....	21
<b>VI. IMPACT SUR LE GESTE CHIRURGICAL</b> .....	<b>22</b>
<b>VII. CONTRAINTES SPECIFIQUES LIEES A LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE</b> .....	<b>22</b>
VII.1. Aspects organisationnels et structure des centres.....	22
VII.2. Information de la patiente.....	23
<b>VIII. OBJECTIFS DU RAPPORT</b> .....	<b>23</b>
VIII.1. Le but du présent rapport était de répondre aux questions suivantes .....	23
VIII.2. Limites de l'évaluation menée dans ce rapport.....	23
<b>METHODE</b> .....	<b>24</b>
<b>I. GENERALITES</b> .....	<b>24</b>
<b>II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE</b> .....	<b>24</b>
<b>III. ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE</b> .....	<b>27</b>
III.1. Analyse de la littérature clinique.....	27
<b>III.1.1. Les différentes étapes</b> .....	<b>27</b>
<b>III.1.2. Particularités méthodologiques selon la question posée</b> .....	<b>27</b>

III.2. Analyse de la littérature économique .....	28
<b>III.2.1.Critères de sélection des articles économiques.....</b>	<b>28</b>
<b>III.2.2.Résultats de la recherche documentaire économique.....</b>	<b>28</b>
<b>III.2.3.Qualité des études économiques analysées .....</b>	<b>29</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>30</b>
<b>I. FAISABILITE DE LA RECHERCHE DU GANGLION SENTINELLE .....</b>	<b>30</b>
I.1. Méta-analyse.....	30
I.2. Revues de synthèse.....	30
<b>II. ÉTAPES DE LA TECHNIQUE D'IDENTIFICATION DU GANGLION SENTINELLE.....</b>	<b>31</b>
II.1. Choix du traceur .....	31
<b>II.1.1.Méthodologie des études .....</b>	<b>31</b>
<b>II.1.2. Résultats .....</b>	<b>32</b>
II.2. Questions sur les techniques isotopiques.....	33
<b>II.2.1. Questions sur le traceur .....</b>	<b>33</b>
<b>II.2.2. Intérêt de la lymphoscintigraphie préopératoire (LSG).....</b>	<b>35</b>
<b>II.2.3. Quels ganglions marqués faut-il enlever ? .....</b>	<b>35</b>
<b>II.2.4. Sécurité liée aux radiations.....</b>	<b>36</b>
<b>II.2.5. Conclusions sur les méthodes de détection isotopique .....</b>	<b>37</b>
II.3. Site d'injection du colorant .....	37
II.4. Rôle de l'apprentissage .....	38
<b>II.4.1. Études évaluant l'apprentissage.....</b>	<b>38</b>
<b>II.4.2. Autres études .....</b>	<b>38</b>
<b>II.4.3. Conclusion.....</b>	<b>39</b>
II.5. Évaluation des causes d'échecs.....	39
II.6. Conclusions générales sur l'étape chirurgicale de la technique du GS .....	40
<b>III. MODALITES DE L'ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE .....</b>	<b>40</b>
III.1. Examen macroscopique.....	41
III.2. Examen extemporané .....	41
III.3. Techniques de coloration : nombre de coupes et immunohistochimie (IHC).....	42
III.4. Biologie moléculaire .....	43
<b>IV. IMPACT SUR LA PHASE OPERATOIRE.....</b>	<b>43</b>
IV.1. Indications de la technique .....	43
<b>IV.1.1.Taille de la tumeur.....</b>	<b>43</b>
<b>IV.1.2.Cas des tumeurs non palpables.....</b>	<b>44</b>
<b>IV.1.3.Cas du cancer multifocal (multicentrique ou à foyers multiples).....</b>	<b>44</b>
IV.2. Alternative au curage axillaire.....	44
<b>IV.2.1.Études publiées .....</b>	<b>44</b>
<b>IV.2.2.Essais multicentriques en cours.....</b>	<b>45</b>

<b>V.</b>	<b>RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES .....</b>	<b>46</b>
V.1.	Principales conclusions des recommandations publiées.....	46
V.1.1.	<b>En France : Standards, Options &amp; Recommandations (3) .....</b>	<b>46</b>
V.1.2.	<b>Aux États-Unis : recommandations de l'American Society of Breast Surgeons (62).....</b>	<b>47</b>
V.1.3.	<b>Au Canada : recommandations du Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer (17).....</b>	<b>47</b>
V.1.4.	<b>Recommandations sur l'étude histopathologique du ganglion sentinelle (63) .....</b>	<b>48</b>
V.2.	Conférence de consensus internationale (64) .....	49
V.2.1.	<b>Méthode.....</b>	<b>49</b>
V.2.2.	<b>Résultats .....</b>	<b>49</b>
	<b>REFLEXION SUR LES ASPECTS ECONOMIQUES .....</b>	<b>50</b>
<b>I.</b>	<b>AVANTAGES DE LA TECHNIQUE DE LA BIOPSIE DU GANGLION SENTINELLE.....</b>	<b>50</b>
<b>II.</b>	<b>COUTS DE L'UTILISATION DE LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE .....</b>	<b>51</b>
II.1.	Détection du ganglion sentinelle .....	51
II.2.	Étude anatomopathologique des ganglions sentinelles.....	52
II.3.	Curage axillaire consécutif ou pas ? .....	53
<b>III.</b>	<b>PERSPECTIVES .....</b>	<b>53</b>
	<b>ANNEXE 1. LISTE DES PRINCIPAUX CENTRES FRANÇAIS AYANT PUBLIE .....</b>	<b>54</b>
	<b>ANNEXE 2. EXTRAITS DE LA CLASSIFICATION CLINIQUE TNM .....</b>	<b>55</b>
	<b>ANNEXE 3. CRITERES DE SELECTION DES ETUDES ECONOMIQUES .....</b>	<b>57</b>
	<b>ANNEXE 4. ÉTUDES ECONOMIQUES RETENUES.....</b>	<b>60</b>
	<b>ANNEXE 5. PRINCIPALES SERIES PUBLIEES AVANT 2000.....</b>	<b>62</b>
	<b>ANNEXE 6. ÉTAPES DE LA TECHNIQUE D'IDENTIFICATION DU GANGLION SENTINELLE .....</b>	<b>63</b>
	<b>ANNEXE 7. MODALITES DE L'ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....</b>	<b>76</b>
	<b>ANNEXE 8. IMPACT SUR LA PHASE OPERATOIRE .....</b>	<b>80</b>
	<b>ANNEXE 9. CONFERENCE DE CONSENSUS INTERNATIONALE .....</b>	<b>83</b>
	<b>ANNEXE 10. DONNEES DE LA NOMENCLATURE .....</b>	<b>85</b>
	<b>REFERENCES .....</b>	<b>86</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADASP :	<i>Association of directors of anatomic and surgical pathology</i>
BGS :	biopsie du ganglion sentinelle
CA :	curage axillaire
CC :	coupes à congélation
DHOS :	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
FNCLCC :	Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
GS :	ganglion sentinelle
HE :	hémateïne éosine
HES :	hématoxyline éosine safran
IHC :	examen immunohistochimique
ITC :	<i>Isolated Tumor Cells</i>
NGAP :	Nomenclature générale des actes professionnels
RT-PCR :	<i>Reverse transcriptase polymerase chain reaction</i>
TFN :	taux de faux négatifs
TI :	taux d'identification
VPN :	valeur prédictive négative

---

## SYNTHESE ET PERSPECTIVES

---

### SYNTHESE

Le ganglion sentinelle (GS) est le premier ganglion recevant le drainage lymphatique d'une tumeur. La technique de la biopsie du ganglion sentinelle (BGS) a pour objectif l'identification de ce(s) ganglion(s) par injection d'un colorant et/ou d'un colloïde radioactif, et son exérèse pour étude anatomopathologique. Dans la prise en charge du cancer du sein, son intérêt est d'éviter un curage axillaire chez les patientes qui n'ont pas d'atteinte ganglionnaire. Ceci pourrait concerner jusqu'à 70 % des patientes présentant une tumeur de moins de 3 cm. Cette technique permet de focaliser l'analyse histopathologique sur un petit nombre de ganglions.

Dans le contexte du dépistage généralisé du cancer du sein, les tumeurs de petite taille avec un risque d'envahissement ganglionnaire faible vont être diagnostiquées plus fréquemment. La technique du GS s'adressera particulièrement à ces patientes. Elle est considérée aujourd'hui comme prometteuse ; des équipes américaines et quelques équipes françaises l'utilisent et les publications sont nombreuses sur ce sujet. Néanmoins, certains points sont encore en cours d'évaluation.

À la demande de la Direction des hôpitaux et de l'organisation des soins (DHOS), l'ANAES a réalisé une actualisation des évaluations existantes de cette technique. Les aspects suivants ont été étudiés :

- faisabilité de la recherche du ganglion sentinelle ;
- limites des différentes étapes techniques de la BGS ;
- impact sur la phase opératoire ;
- recommandations nationales et internationales ;
- réflexion sur les aspects économiques de l'utilisation de la technique du GS.

L'étude du GS de la chaîne mammaire interne ou en cas de cancer *in situ* n'a pas été réalisée.

### Méthode

Une analyse critique de la littérature de langue anglaise et française a porté sur les revues et méta-analyses depuis 1996 et sur les études publiées depuis 2000, date à laquelle la FNCLCC a fait une revue de la littérature et publié des recommandations :

- faisabilité et fiabilité de la BGS : une seule méta-analyse a été retenue, les revues de synthèse citées reprenaient les grandes séries publiées ;
- questions sur les modalités techniques de la BGS : une seule étude prospective comparative randomisée a été réalisée ; les études comparatives non randomisées portant sur l'étude d'un paramètre spécifique, et les séries de cas ( $\geq 50$  cas pour les modalités techniques) ont été retenues. Les tests diagnostiques : taux d'identification (TI), taux de faux négatifs (TFN), valeur prédictive négative (VPN) devaient être calculés ou calculables. Les critères de sélection et d'évaluation des articles étaient adaptés à la question posée ;
- impact de la technique sur la phase opératoire : nous avons retenu les études décrivant le suivi des patientes ayant eu une BGS non suivie de curage axillaire.

Cette analyse critique a été soumise à un groupe de travail et un groupe de lecture.

## **Résultats**

**1. La faisabilité de la technique** dans le cancer du sein est acquise : les études décrites dans les revues de synthèse retenues ont montré un taux d'identification (TI) du GS de 66 à 100 %, un taux de faux négatifs (TFN) variant de 0 à 17 % (TFN : nombre de patientes ayant un GS négatif parmi celles ayant un GS identifié et un curage axillaire positif). Ce dernier paramètre est le plus important car un résultat faussement négatif peut conduire à des décisions thérapeutiques incorrectes.

## **2. Modalités techniques**

- **Le choix du traceur** : un nombre important d'études a porté sur l'évaluation du traceur permettant l'identification du GS : colorant ou isotope utilisé seul, ou association des deux traceurs. Les limites méthodologiques de ces études (séries de cas sauf une étude randomisée, hétérogénéité des critères d'inclusion, variabilité des méthodes histologiques, biais dans l'interprétation et la reproductibilité des résultats, définitions variables du TFN) ne permettaient pas de conclure à la supériorité d'une technique : les équipes qui utilisaient la combinaison des deux méthodes obtenaient des TI plus élevés (TI : 86 à 100 %) et des TFN plus bas (0 à 13 %) ; elles concluaient à une complémentarité des deux méthodes et à un apprentissage plus simple ; mais des taux de succès élevés étaient obtenus également par une seule des deux techniques : bleu (TI : 75 % à 95 %, TFN : 8,77 % à 19 %) ou isotope (TI : 69 à 96 %, TFN : 4 à 9,1 %). L'association des deux méthodes serait à privilégier (avis d'experts).

- Les modalités techniques des **méthodes isotopiques** ne sont pas standardisées :

- type de particules, activité injectée, délai entre l'injection et l'intervention, site d'injection ;
- nécessité ou non de faire une lymphoscintigraphie (LSG) préopératoire ;
- seuil de radioactivité des ganglions à prélever.

Les caractéristiques du traceur influencent les autres paramètres, ce qui rend difficile la comparaison des travaux publiés et la transposition en France de nombreuses études étrangères.

- **Le site d'injection du colorant** : il n'y avait pas de publication d'étude prospective randomisée comparant les différents sites, en fonction du siège de la tumeur. Des études complémentaires seraient nécessaires pour confirmer que l'injection périaréolaire ou sous-cutanée donne des résultats équivalents à l'injection périumorale classique.

- **Le rôle de l'apprentissage** : les études concordaient pour montrer que l'apprentissage était un facteur clé du succès de la technique de BGS. Le nombre d'interventions à réaliser pour atteindre un TI élevé (> 90 %) variait de 10 à 30 selon les études ; l'effet sur le TFN n'était observé que dans étude (il diminuait significativement lorsque le nombre de cas réalisés était supérieur à 20).

Le groupe de travail a proposé 2 étapes :

- apprentissage sur au moins 20 cas ;
- validation pour obtenir un TI > 85 à 90 % et un TFN le plus faible possible, < 5 % chez environ 30 à 40 patientes avec métastases axillaires.

- **Les facteurs d'échec de détection** : des auteurs ont réalisé des analyses uni et multivariées sur les facteurs d'échecs chez des séries de patientes. La méthode statistique était satisfaisante, mais les études et les résultats étaient trop hétérogènes pour dégager des conclusions. Seuls l'âge inférieur à 50 ou 60 ans et l'apprentissage étaient associés à une augmentation du TI. Les experts ont souligné le risque d'échec chez les patientes obèses.

### 3. Méthodes anatomopathologiques

- La pratique ou non de **l'examen extemporané** est variable selon les équipes et sa technique optimale n'est pas déterminée. Pour ceux qui utilisent la BGS sans CA systématique, un résultat positif de l'examen extemporané permet de réaliser le curage dans le même temps opératoire.
- **Examen immunohistochimique (IHC)** : de nombreuses limites rendent l'interprétation et la comparaison des résultats difficiles (absence de consensus sur les définitions des métastases « occultes », définition des micrométastases ( $\leq 2$  mm) absentes ou confondues, intervalles entre les blocs et nombre de coupes variables). Les modalités de l'étude histologique ne sont pas standardisées : la coloration standard est l'hématéine éosine (HE), l'augmentation du nombre de coupes augmente le nombre de métastases diagnostiquées. L'IHC était utilisée dans de nombreuses études sur les GS négatifs en technique standard (coloration HE). La signification clinique des cellules révélées par immunomarquage est en cours d'évaluation. La RT-PCR est du domaine de la recherche.

### 4. Impact sur la phase opératoire

- **Indications de la technique** : la plupart des études ont inclus des patientes ayant des tumeurs de 0,1 à 2 cm (T1) et jusqu'à 5 cm (T2), sans adénopathies palpables. La technique semblait fiable chez les patientes ayant des tumeurs inférieures à 3 cm. Les tumeurs multifocales font l'objet d'évaluations complémentaires.
- **Alternative au curage axillaire** :
  - complications locales et locorégionales : aucune étude ne comparait la technique de la BGS au curage axillaire en termes de complications locales et locorégionales à court et moyen terme ;
  - suivi à long terme : les études décrivant le *suivi des patientes* n'ayant pas eu de curage axillaire après une biopsie du GS négative montraient des résultats prometteurs (absence de récurrence après un suivi moyen de 20 à 39 mois) ; mais elles étaient uniquement descriptives et ne permettaient pas de répondre sur la sécurité à long terme de cette technique.

Des essais comparant la BGS au curage axillaire sont en cours. Ils étudieront le contrôle régional de la maladie (taux de récurrences axillaires), la survie globale et la survie sans maladie chez des patientes sans envahissement du GS. Ils permettront également d'étudier la signification clinique des cellules immunomarquées.

Une étude compare le curage axillaire à la radiothérapie chez des patientes ayant un ganglion sentinelle métastatique.

Ces essais incluront 1 900 à 7 000 patientes ; la fin des inclusions serait prévue entre 2002 et 2004. Le suivi durera de 2 à 5 ans selon les études ou sera annuel.

## **5. Les recommandations internationales**

Des recommandations, basées sur une revue de la littérature et/ou un consensus d'experts, ont été émises aux États-Unis et au Canada en 2000 et 2001. Une conférence de consensus internationale réunie en avril 2001 a reposé uniquement sur les expériences des experts, sans analyse de la littérature. Les principales conclusions étaient les suivantes :

- pour les experts, l'exactitude diagnostique de la BGS a été démontrée ; cette technique pourrait remplacer le curage axillaire pour la stadification et le diagnostic de métastase chez certaines patientes. Ils proposaient des indications et/ou des contre-indications de la technique ;
- le curage ganglionnaire axillaire devrait être réalisé si le ganglion sentinelle n'est pas identifié ou est métastatique ;
- ils proposaient les critères suivants pour définir l'expérience requise du chirurgien avant d'abandonner le curage axillaire : 20 (États-Unis) à 30 interventions (Canada), pour atteindre un TI > 85 % ou 90 % et un TFN < 5 % ;
- l'utilisation en routine de l'IHC n'est pas consensuelle : la décision du traitement adjuvant devrait reposer sur les résultats de l'HE (et sur l'ensemble des autres facteurs pronostiques).

## **6. Aspects économiques**

La technique du ganglion sentinelle serait une procédure susceptible de réduire les risques pour les patientes tout en diminuant les coûts et la consommation de ressources. Cinquante-cinq à 70% des patientes ayant eu une biopsie du ganglion sentinelle pourraient ainsi éviter le curage axillaire et les complications qui lui sont liées.

La littérature économique comparant les techniques de la biopsie du ganglion sentinelle et du curage axillaire est quasiment inexistante en 2002. Ceci explique que la problématique comparative n'ait pu être abordée dans ce rapport. La place de cette technique dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein est toujours en cours d'évaluation et ne faisait pas partie des objectifs du rapport.

## **7. Évaluation de la satisfaction des patientes**

Aucune étude n'a été publiée permettant d'évaluer la satisfaction des patientes. Les essais en cours compareront la morbidité et la qualité de vie après BGS ou curage axillaire.

## **CONCLUSION**

L'ANAES a été sollicitée pour réaliser un état des lieux sur la technique du ganglion sentinelle appliquée au cancer du sein. Les indications de cette technique ont été proposées dans le cadre de consensus internationaux. Le présent travail ne visait pas à définir ces indications.

À ce stade de développement de la technique, la biopsie du ganglion sentinelle a démontré sa faisabilité : dans certaines conditions, elle peut permettre le diagnostic d'envahissement ganglionnaire axillaire et elle a été utilisée dans la nouvelle stadification TNM (6<sup>e</sup> édition).

Les premières études ont montré qu'elle était potentiellement intéressante en alternative au curage axillaire, ce qui pourrait conduire à une extension de son utilisation. Or, celle-ci ne peut se faire sans des conditions de mise en œuvre :

- la coordination d'équipes pluridisciplinaires expérimentées est essentielle. À ce titre, la formation et l'apprentissage sont impératifs pour ces équipes ;
- de plus, cette technique fait l'objet d'une assez grande variabilité en termes de techniques et procédures opératoires ou périopératoires. Un effort de standardisation de la technique à ses différentes étapes est nécessaire.

Il apparaît que des questions restent non ou incomplètement résolues à ce stade et demeurent du ressort de la recherche clinique en cours ou à venir : le bénéfice potentiel de cette technique par rapport au curage axillaire n'a pas été évalué par des études comparatives randomisées en termes de complications à court terme, de contrôle régional de la maladie et de survie à moyen et long terme ; l'impact sur les stratégies thérapeutiques est toujours à l'étude ; enfin, la recherche clinique doit être favorisée pour toutes les indications nouvelles proposées pour cette technique.

## PERSPECTIVES

1. En l'absence de standardisation des techniques, les sociétés savantes concernées par la technique de la BGS appliquée au cancer du sein devraient élaborer les modalités et protocoles de réalisation des actes (avis d'experts), et définir les conditions dans lesquelles la technique de la BGS peut être réalisée :
  - procédures chirurgicales avec en particulier :
    - les définitions des critères d'apprentissage (nombre de cas initiaux), de la validation de l'expérience du chirurgien (chiffres de TI et TFN ) et du nombre de cas à réaliser (BGS suivie de curage) chez des patientes avec métastases axillaires,
    - le recrutement nécessaire pour maintenir son expérience de la technique ;
  - tentative d'homogénéisation des méthodes isotopiques ;
  - standardisation des méthodes d'analyse histopathologique avec définition de la méthode optimale (en particulier intervalle entre les coupes, nombre de coupes, examen de la totalité du ganglion ou non), définitions communes des métastases ;
  - définition des indications du prélèvement du GS et propositions d'arbres de décision.
2. Toutes les patientes bénéficiant de la BGS sans curage axillaire selon les conditions précisées ci-dessus devraient participer à un protocole de suivi avec des critères et selon des modalités bien définis.

Les praticiens pourraient proposer aux patientes souhaitant bénéficier de la technique de rentrer dans un protocole de recherche clinique.
3. En dehors des indications proposées par les consensus internationaux, il serait nécessaire d'approfondir l'évaluation de la BGS :
  - selon les caractéristiques de la tumeur : siège, taille, multifocalité, carcinome *in situ* et de haut grade ;
  - pour les ganglions non axillaires, en particulier de la chaîne mammaire interne : mode de détection, conduite à tenir en cas de GS positif ;
  - selon le traitement antérieur : chirurgie ou radiothérapie antérieure, chimiothérapie préalable.

Elle permettrait d'éclaircir les indications de la BGS et de proposer les techniques d'identification du GS éventuellement adaptées.

4. Certaines questions d'ordre technique pourraient faire l'objet d'études de recherche clinique :
  - nécessité de la LSG préopératoire : certains experts ont proposé (absence de consensus) une étude prospective randomisée avec coopération des médecins nucléaires et des chirurgiens pour comparer les taux d'identification et de faux négatifs avec et sans LSG ; elle devrait inclure des critères médico-économiques ;
  - choix du site d'injection : une étude est en cours en France, qui compare l'injection périaréolaire et péri-tumorale du colorant et de l'isotope. Elle doit inclure 450 patientes et la fin est prévue en 2003. D'autres études évaluant l'injection périaréolaire permettraient également d'élargir les indications de la BGS (tumeurs multifocales), et d'évaluer ses modalités d'apprentissage.
5. Devant le développement envisagé de cette technologie, il serait nécessaire de :
  - travailler sur l'information à donner aux patientes ;
  - formaliser l'enseignement de cette technique et le contrôle de la formation.
6. Stratégie thérapeutique  
Des essais contrôlés sont en cours pour évaluer la BGS et répondre à de nombreuses questions sur :
  - les conséquences de la BGS en alternative au curage axillaire sur le contrôle régional de la maladie et la survie ;
  - l'impact de la découverte des métastases par IHC sur les stratégies thérapeutiques actuelles ;
  - l'intérêt de la BGS pour les tumeurs classées comme à risque métastatique et nécessitant une chimiothérapie.

Un essai devrait débuter en France en 2003 et inclure 2 300 patientes.

#### 7. Implications économiques

La faiblesse méthodologique de la littérature internationale et l'absence d'évaluation médico-économique française de l'utilisation de la technique du GS nécessiteraient que soient mises en place des études mettant en parallèle l'efficacité clinique et les ressources consommées. Un PHRC est actuellement en cours concernant l'évaluation médico-économique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein *versus* la technique traditionnelle face à la décision de curage axillaire ; ses résultats sont prévus pour la fin de l'année 2003.

Une évaluation économique comparative biopsie du ganglion sentinelle *versus* curage axillaire systématique devrait être menée afin de donner les coûts relatifs, l'efficacité et le taux de satisfaction des patientes associés à chacune de ces stratégies. Des études devraient être envisagées sur les conséquences économiques d'une diffusion de la technique du ganglion sentinelle : suppléments de coûts ou ressources épargnées ?

---

## INTRODUCTION

---

Le ganglion sentinelle (GS) est le premier relais ganglionnaire drainant une tumeur et donc le premier relais lymphatique potentiellement métastatique : la « biopsie du ganglion sentinelle » (BGS) est la localisation du GS par une méthode utilisant un colorant et/ou un isotope, et son exérèse avec étude anatomopathologique complète ; elle pourrait permettre d'établir le diagnostic histopathologique des ganglions et guider la démarche thérapeutique ultérieure.

Le cancer du sein est un problème de santé publique majeur car c'est le cancer le plus fréquent chez la femme. La généralisation de la mammographie de dépistage va conduire à diagnostiquer des tumeurs de plus petite taille, avec un risque d'envahissement ganglionnaire plus faible. Or, l'envahissement ganglionnaire est l'un des facteurs pronostiques majeurs et guide les choix thérapeutiques ultérieurs. En 2002, le curage axillaire (CA) est recommandé lors de l'intervention chirurgicale. Il a un double objectif : faire le diagnostic histopathologique des ganglions et traiter l'aisselle par l'ablation d'au moins 10 ganglions. Mais il est à l'origine de complications locales et locorégionales.

Dans le cadre du cancer du sein, la technique de la BGS, moins invasive que le curage axillaire, pourrait permettre :

- d'établir le diagnostic histopathologique des ganglions axillaires ; en étudiant un échantillon très limité de ganglions par rapport aux 10 à 15 ganglions du curage traditionnel, elle permet d'utiliser des méthodes optimisées qui pourraient en améliorer la précision ;
- d'éviter un curage axillaire et ses complications chez les patientes sans signe clinique d'envahissement ganglionnaire régional et sans métastase identifiée dans le GS, et de réduire ainsi la morbidité de la chirurgie axillaire.

Dans le cadre du plan national de lutte contre le cancer, la détection du ganglion sentinelle des carcinomes mammaires a fait partie du programme de travail sur « les techniques innovantes en cancérologie ».

C'est dans ce contexte que la Direction des hôpitaux et de l'organisation des soins (DHOS) a souhaité une actualisation des évaluations existantes sur la biopsie du ganglion sentinelle dans les cancers du sein.

---

## GENERALITES

---

### I. DEFINITION DE LA QUESTION

#### I.1. Définition du ganglion axillaire sentinelle

Le ganglion sentinelle est le premier relais ganglionnaire drainant la tumeur mammaire et donc le premier relais lymphatique potentiellement métastatique. La technique du ganglion sentinelle consiste à rechercher ce(s) ganglion(s) dans un but diagnostique en vue d'établir le statut histopathologique des aires ganglionnaires drainant le sein : chaîne axillaire et dans certaines études, chaîne mammaire interne. Les premières publications sur le sujet datent de 1993 et 1994 (1,2).

#### I.2. Technique de référence

Le curage axillaire (CA) fait partie du traitement de référence des cancers opérables. Son objectif est double : faire le diagnostic histopathologique des ganglions car l'envahissement métastatique est le facteur pronostique majeur ; réaliser une ablation des ganglions des premiers étages potentiellement envahis (I et II de Berg) et améliorer le contrôle de la maladie.

Le taux d'envahissement ganglionnaire décroît avec la taille de la tumeur : 36,6 % pour les tumeurs T2, 18,8 % pour T1, 13,8 % pour T0 (rappel de la classification clinique TNM en *Annexe 2*). En l'absence d'évidement axillaire, le taux de récurrences ganglionnaires est de 18 % à 10 ans. Pour les tumeurs de petite taille, le risque d'envahissement ganglionnaire est variable et l'intérêt de l'évidement axillaire est en cours d'évaluation (3).

Le CA est à l'origine de complications locales et locorégionales : en particulier le lymphœdème et les séquelles fonctionnelles, dont la fréquence est de 8 à 40 %. D'autres complications précoces [retard de cicatrisation et infection (2 à 8 %), lymphorrhée excessive (15 à 30 %), lymphocèle (5 à 50 %), troubles sensitifs (20 à 50 %), bride rétractile (30 %), douleur (15 à 30 %)] disparaissent le plus souvent (3,4).

Ceci conduit aux questions suivantes :

- la technique de la biopsie du GS est-elle faisable, fiable et reproductible pour poser le diagnostic d'extension lymphatique aux aires ganglionnaires axillaires ?
- le CA peut-il être évité, chez quelles patientes et dans quelles conditions ?

### II. DESCRIPTION DE LA TECHNIQUE DE LA BIOPSIE DU GANGLION SENTINELLE

La biopsie du GS s'effectue en deux étapes : une étape chirurgicale qui permet l'identification du ganglion sentinelle, une étape anatomopathologique qui permet de faire le diagnostic histopathologique du ganglion sentinelle.

## II.1. Étape chirurgicale qui permet l'identification du ganglion sentinelle

C'est la recherche du ganglion par l'injection dans le sein d'un produit lymphotrope, colorant ou isotope, puis le prélèvement du/des ganglions sentinelles trouvés (3).

Deux techniques sont utilisées, seules ou en association :

- *isotopique (I)* : un produit colloïdal marqué au technétium 99 m (99 m Tc), ou radiopharmaceutique, est injecté en préopératoire ; le(s) ganglion(s) radioactif(s) est (sont) repéré(s) à l'aide d'une sonde de détection de la radioactivité en peropératoire ; ceci est précédé ou non d'une lymphoscintigraphie (LSG) la veille ou le jour de l'intervention ; les radiopharmaceutiques utilisés diffèrent principalement par la taille du colloïde et sont variables selon les pays : sulfure de rhénium colloïdal (médiane du diamètre : 100 nm) et nanocolloïdes d'albumine humaine (95 % des particules < 80 nm) les plus utilisés en France, microcolloïdes d'albumine (200-1 000 nm), sulfure de colloïde non filtré (médiane du diamètre : 400 nm) aux États-Unis, sulfure d'antimoine (5-15 nm) en Australie ;
- *colorant* : injection peropératoire de colorant, bleu patent, bleu isosulfan ou vert d'indocyanine, et recherche des ganglions colorés.

Différents sites d'injection peuvent être utilisés (selon la profondeur : intradermique, sous-cutané, intraparenchymateux et par rapport à la tumeur : intratumoral, péri-tumoral, périaréolaire).

## II.2. Étape anatomopathologique qui permet de faire le diagnostic histopathologique du ganglion sentinelle

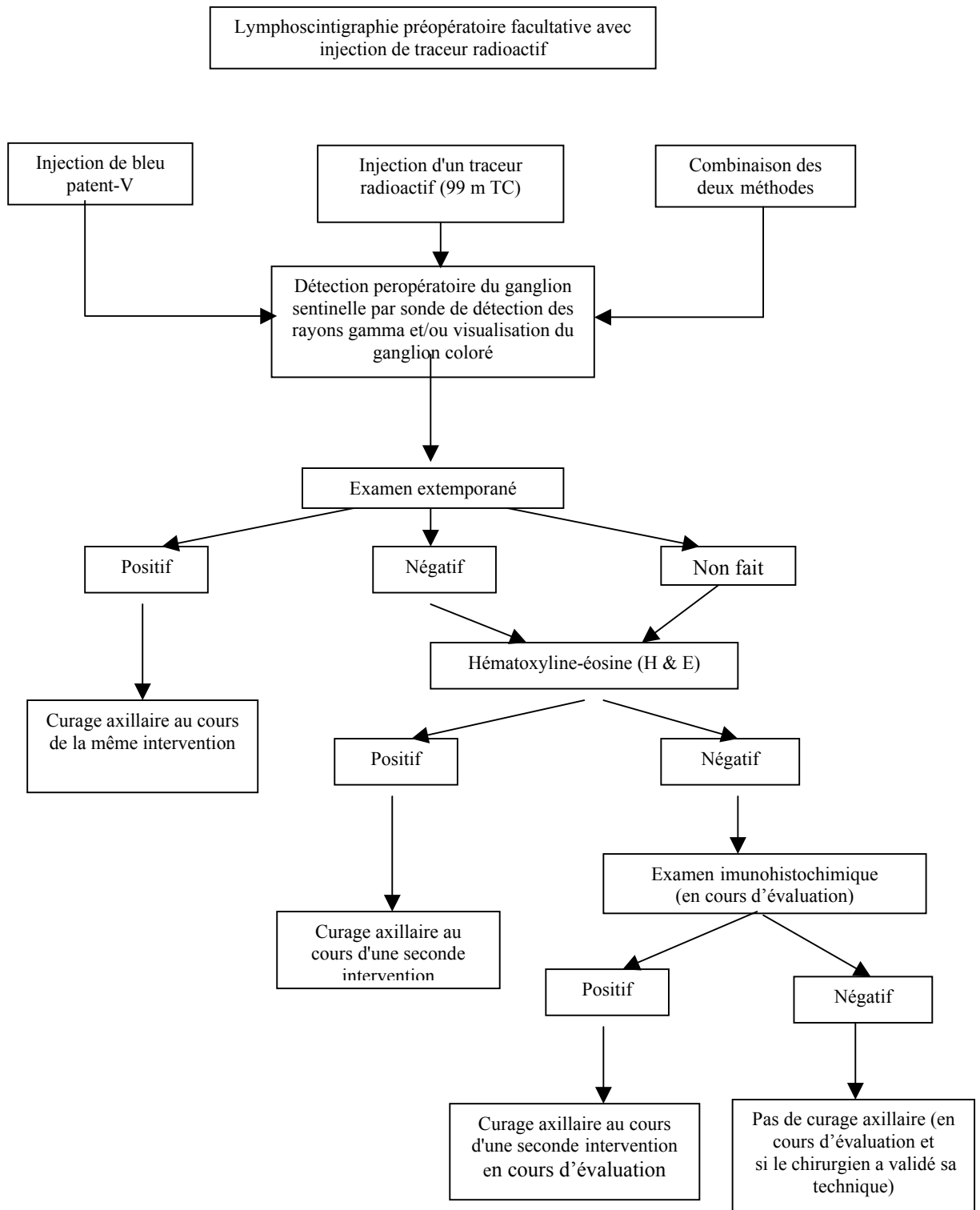
Il n'y a pas de méthode de référence pour l'étude anatomopathologique du GS :

- l'examen macroscopique du GS n'apporte pas d'information fiable sur le statut histopathologique du ganglion. Il permet de détecter certains ganglions massivement envahis (5). Si la technique colorimétrique a été utilisée, la couleur du ganglion permet de valider l'identification du GS (6) ;
- la réalisation de l'examen extemporané n'est pas consensuelle. Cet examen utilise des appositions ou des coupes à congélations ;
- la technique usuelle d'étude du ganglion est la coloration par l'hématoxyline éosine safran (HES) sur plusieurs niveaux de coupe ;
- l'immunomarquage (immunohistochimie ou IHC) est une technique plus sensible. Elle permet de diagnostiquer des métastases non reconnues par la coloration standard. Compte tenu de sa lourdeur, elle ne peut être utilisée que sur un petit nombre de ganglions, ce qui est le cas de la technique du GS ;
- les techniques de biologie moléculaire (*Reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR*) sont du domaine de la recherche.

Ces étapes sont schématisées dans la *figure 1*.

**Figure 1.** Les étapes théoriques de la technique de la biopsie du ganglion sentinelle.

Les étapes de la BGS, qui font l'objet de ce document, sont schématisées dans la *figure 1* : **ce schéma est théorique et ne constitue pas un arbre décisionnel dans la prise en charge thérapeutique.**



### III. DEFINITIONS

La stadification du cancer du sein est réalisée dans la classification internationale TNM. De nouvelles définitions et une nouvelle classification TNM (6<sup>e</sup> édition) ont été publiées en septembre 2002 (7).

Dans le rapport, les définitions utilisées étaient celles en vigueur (5<sup>e</sup> édition) :

- des extraits de cette classification, nécessaires à la compréhension du rapport, sont décrits en *Annexe 2*, liste 1 ;
- les macrométastases ganglionnaires étaient définies par *The American Joint Commission on Cancer* comme des groupes de cellules malignes > 2 mm trouvés dans les ganglions lymphatiques régionaux par la coloration à l'hématéine éosine (HE) (3). Les micrométastases étaient des groupes de cellules malignes inférieures ou égales à 2 mm (pN1a) (3).

Il n'y avait pas de définition consensuelle des métastases occultes.

La nouvelle classification TNM (6<sup>e</sup> édition) devrait être adoptée officiellement en janvier 2003 (7). Parmi les modifications apportées, certaines concernent la technique du ganglion sentinelle : des extraits de la publication sont repris en *Annexe 2*, liste 2, pour information dans ce rapport, en attendant une traduction exhaustive et validée.

Parmi les changements par rapport à la précédente édition, certaines définitions concernent :

- la tumeur primitive : T1mic : tumeur  $\leq 0,1$  cm (micro-infiltrant) dans sa plus grande dimension quel que soit le nombre de foyers ;
- les adénopathies régionales avec l'utilisation des techniques immunohistochimiques et de biologie moléculaire :
  - pN0 : absence d'atteinte ganglionnaire histologique, sans études complémentaires à la recherche de cellules tumorales isolées,
  - pN0(i-) ou pN0(i+) : selon les résultats de l' IHC,
  - pN0(mol-) ou pN0(mol+) : selon les résultats de la RT-PCR,
  - pNmi : micrométastases ( $> 0,2$  mm, et  $\leq 2$  mm) ;
- nouvelles définitions selon le nombre de ganglions axillaires envahis, selon l'envahissement de la chaîne mammaire interne et le mode de détection incluant la technique du ganglion sentinelle.

### IV. CRITERES D'EVALUATION DE LA TECHNIQUE

La validité de la technique de la biopsie du ganglion sentinelle (BGS) est étudiée en la comparant au curage axillaire ; elle repose sur la comparaison des critères suivants :

1. lors de l'étape chirurgicale, l'identification du ganglion sentinelle est définie par un « **taux d'identification** » (TI) : nombre de patientes ayant un GS identifié divisé par le nombre de patientes ayant eu une recherche du GS ;

2. sur les ganglions prélevés, comparaison des résultats histologiques du/des GS par rapport à ceux des ganglions du curage axillaire (CA), méthode de référence actuelle.

La valeur diagnostique de la technique du ganglion sentinelle est évaluée par :

- **le taux de faux négatifs (TFN)** : nombre de patientes avec GS négatif (absence de métastase) parmi celles ayant un GS identifié et un curage positif (présence de métastases axillaires) ;
- **la sensibilité** : nombre de patientes ayant un GS positif (métastatique) parmi les patientes ayant un GS identifié et un curage axillaire positif (1- TFN) ;
- **la valeur prédictive négative (VPN)** : nombre de patientes avec GS et ganglions axillaires négatifs divisé par le nombre de patientes ayant un GS négatif ;
- **l'exactitude diagnostique ou concordance** : comparaison du statut des GS avec celui des ganglions axillaires : proportion de patientes chez lesquelles les ganglions sentinelles sont histologiquement identiques à ceux du curage.

Le taux de faux négatifs est le facteur le plus important car un résultat faux négatif peut conduire à des décisions thérapeutiques incorrectes et un risque de récurrence axillaire. Sa définition est consensuelle parmi les experts : il doit être calculé chez les patientes ayant un GS identifié :  $\text{FN \%} = \frac{\text{faux négatifs}}{\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs}}$ , et non par rapport au nombre total de patientes ayant eu un curage axillaire.

Ces quatre mesures d'efficacité du test diagnostique du GS intègrent les deux étapes chirurgicales et histologiques, qu'il est donc difficile de dissocier dans l'analyse.

## V. UTILISATION ACTUELLE DE LA TECHNIQUE

### V.1. À l'échelon international

Elle est largement utilisée aux États-Unis (8) : une enquête de pratique sur un échantillon aléatoire de 1 000 adhérents de l'*American College of Surgeons* (9) a montré que parmi les 410 (41 %) chirurgiens ayant répondu, 77 % pratiquaient la BGS, dont 45 % en dehors d'essais cliniques. Ces résultats pouvaient être surestimés par le fait que ceux qui avaient répondu étaient préférentiellement ceux qui pratiquaient la technique.

Il n'y a pas d'enquête de pratique publiée dans les pays d'Europe en dehors de l'Espagne (technique en cours de validation dans 29 centres et BGS non suivie de curage dans 3 centres (10)).

### V.2. En France

Les premières publications datent de 1998 (11,12). La liste des centres ayant publié figure en *Annexe 1*. Il n'y a pas d'enquête de pratique publiée.

L'évaluation de la technique a été réalisée par la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) et publiée dans le *Standards, Options & Recommendations* (SOR) sur les cancers du sein infiltrants non métastatiques en 2001 (3). Les conclusions étaient les suivantes : « *si la technique est prometteuse, trop d'inconnues persistent pour recommander cette technique en pratique courante* » ; sur

le plan histologique, « *la technique standard d'analyse des GS n'est pas encore déterminée* ». Les recommandations sont détaillées au chapitre correspondant.

Une évaluation des pratiques professionnelles sur la chirurgie des lésions mammaires : prise en charge en première intention a été menée par l'ANAES (13). Elle précisait que « *en cas d'envahissement du GS..., un curage axillaire doit être réalisé. Les indications du prélèvement du GS sont actuellement sources de discussions...* »

## **VI. IMPACT SUR LE GESTE CHIRURGICAL**

Le curage axillaire associé à la résection de la tumeur a deux objectifs :

- permettre la stadification du cancer ;
- améliorer le contrôle régional de la maladie.

Le bénéfice du curage axillaire sur la survie est controversé, en particulier dans les tumeurs de petite taille ou les tumeurs non palpables (3,14,15).

Dans la chirurgie du ganglion sentinelle :

- il n'y a pas de donnée à long terme sur la survie ;
- il n'y a pas d'étude randomisée la comparant au curage axillaire en termes de contrôle régional ;
- la technique du ganglion sentinelle, par une étude histologique plus approfondie d'un petit nombre de ganglions, pourrait identifier des métastases ou des micrométastases non détectées par l'étude histologique standard des ganglions du curage, et changer la classification histopathologique pN. La signification clinique des micrométastases et/ou des métastases détectées uniquement par IHC est en cours d'évaluation.

## **VII. CONTRAINTES SPECIFIQUES LIEES A LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE**

### **VII.1. Aspects organisationnels et structure des centres**

La technique du ganglion sentinelle nécessite une coopération pluridisciplinaire :

- la méthode isotopique nécessite une organisation de la logistique et une collaboration étroite entre le chirurgien et le médecin nucléaire. L'injection est réalisée dans le service de médecine nucléaire, situé soit dans le même hôpital / structure de soins, soit à proximité du service d'hospitalisation. L'injection la veille de l'intervention faciliterait la planification et l'organisation des interventions. Pour certains experts, la présence du médecin nucléaire est souhaitable au cours de l'intervention, du moins pendant la phase d'apprentissage ;
- la réalisation d'un examen extemporané suppose que le service d'anatomopathologie ne soit géographiquement pas trop loin du service de chirurgie, ou qu'un médecin pathologiste soit présent.

## VII.2. Information de la patiente

Il est nécessaire de donner aux patientes des informations claires et explicites sur les différents traitements possibles. Ces informations devraient comporter des données sur les avantages et les inconvénients de chaque type de traitement, sur les risques et les bénéfices ainsi que les probabilités qui leur sont associées et sur la qualité de vie (16). Ces informations sont difficiles à donner en 2002 puisque la technique n'est pas validée en routine, et qu'elles dépendent de nombreux paramètres, étudiés dans ce rapport.

Au Canada, la patiente doit également être informée du nombre de BGS réalisées par le chirurgien et de son taux de succès, ainsi que des inconnues actuelles sur la technique (17).

## VIII. OBJECTIFS DU RAPPORT

### VIII.1. Le but du présent rapport était de répondre aux questions suivantes

- Quelles sont la faisabilité et la fiabilité de la technique de la biopsie du ganglion sentinelle ?
- Quelles sont les différentes étapes techniques de la BGS ?
- Quel est l'impact de la technique sur la phase opératoire ?
- Quelles sont les recommandations nationales et internationales ?

### VIII.2. Limites de l'évaluation menée dans ce rapport

Ce rapport n'abordait pas les questions suivantes :

- recherche du ganglion sentinelle de la chaîne mammaire interne et conduite à tenir en cas de résultat positif (encore au stade de recherche) ;
- ganglion sentinelle et cancer *in situ* (données insuffisantes).

S'agissant d'un rapport d'étape avec un délai d'évaluation limité, nous n'avons pas :

- détaillé l'étude comparative de tous les paramètres techniques tels que :
  - le choix du colorant : bleu patent, bleu isosulfan, bleu evans ou vert indocyanine,
  - le choix du radiopharmaceutique (radiocolloïde marqué) et toutes les spécificités techniques de la méthode isotopique,
  - le type d'anticorps monoclonal de l'étude immunohistochimique ;
- analysé tous les facteurs ayant un impact sur la stratégie thérapeutique ultérieure :
  - impact du nombre de ganglions sentinelles prélevés,
  - statut histologique des ganglions non sentinelles en cas de GS métastatique ;
- déterminé avec précision l'impact médico-économique de la BGS sur la stratégie de prise en charge du cancer du sein, notamment la place relative de la BGS comparativement au CA.

---

## **METHODE**

---

### **I. GENERALITES**

La méthode de travail de l'ANAES se fonde sur l'analyse critique de la littérature et sur des réunions avec les membres d'un groupe de travail. Cette méthode permet de faire la synthèse des informations à un moment donné.

Les principales sociétés scientifiques pouvant être concernées par le sujet ont été consultées : chirurgie, médecine nucléaire, oncologie médicale et anatomopathologie. Le groupe de travail a ainsi été constitué de 13 personnes : 4 chirurgiens dont 3 spécialisés dans la chirurgie mammaire et 1 en économie de la santé, 3 médecins nucléaires, 1 onco-gynécologue, 4 anatomopathologistes, 1 pharmacologue.

Faisant suite à la recherche bibliographique et à l'analyse de la littérature, un premier document a été rédigé et discuté lors d'une réunion du groupe de travail. Les remarques et conclusions du groupe ont été intégrées puis le document a été soumis à un groupe de lecture pour commentaires. Le document final a été validé par le groupe de travail.

Une recherche documentaire approfondie a été effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques et/ou économiques si besoin. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) ont été explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) ont été recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés. Les recherches initiales ont été mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

### **II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE**

Le chapitre « recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche.

### **SOURCES D'INFORMATIONS**

\* Bases de données bibliographiques automatisées :

MEDLINE ( *National library of medicine*, USA)

EMBASE ( Elsevier, Pays-Bas)

PASCAL (CNRS-INIST, France).

\* Autres sources :

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne)
- *National guideline clearinghouse* (USA)
- HTA Database (*International network of agencies for health technology assessment -INAHTA-*)
- Sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié
- BDSP (banque de données en santé publique, Rennes)
- Internet : moteurs de recherche

### **STRATEGIE DE RECHERCHE**

La stratégie d'interrogation de MEDLINE, EMBASE et PASCAL précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

**Tableau 1.** Stratégie de recherche documentaire.

Type d'étude/Sujet	Termes utilisés	Période
<b>Recommandations, conférences de consensus</b>		1996-juin 2002
Termes 1	Sentinel lymph node OU Sentinel lymph node biopsy OU Lymph node* ET Sentinel (dans le titre ou le résumé) OU Sentinel node ? (dans le titre) ET Breast cancer OU Breast neoplasms OU Breast carcinoma	
ET		
Termes 2	Guideline* (descripteur, titre, type de document) OU Practice guideline* (descripteur, type de document) OU Health planning guidelines OU Recommandation* (titre) OU Consensus development conferences (descripteur, type de document) OU Consensus development conferences, NIH (descripteur, type de document) OU Consensus conference* (titre) OU Consensus statement (titre)	
<b>Méta-analyses, revues de littérature</b>		1996-juin 2002
Termes 1		
ET		
Termes 3	Meta-analysis (descripteur, titre, type de document) OU Review literature (descripteur, type de document) OU Systematic review (titre)	
<b>Études économiques</b>		1996-juin 2002
Termes 1		
ET		
Termes 5	Cost allocation OU Cost-benefit analysis OU Cost control OU Cost of illness OU Cost savings OU Costs and cost analysis OU Cost effectiveness OU Economic value of life OU Health care cost OU Health economics OU Economic aspect OU Hospital cost OU Hospital charge OU Financial management, hospital OU Hospital billing OU Hospital finance OU Hospital running cost OU Pharmacoeconomics OU Cost(s) OU Economic(s)	
<b>La mise à jour du SOR sur le ganglion sentinelle</b>		2000-juin 2002
Termes 1	Sentinel lymph node OU Sentinel lymph node biopsy OU Lymph node* ET Sentinel (dans le titre ou le résumé) OU Sentinel node ? (dans le titre) ET Breast cancer OU Breast neoplasms OU Breast carcinoma	
<b>La littérature française sur PASCAL</b>		1996-juin 2002
	Ganglion* sentinelle* ET Cancer* sein*	
<b>Nombre de références</b>		
	Nombre total de références obtenues par la recherche documentaire	528
	Nombre d'articles analysés	244
	Nombre d'études retenues	96

*Le document de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (Cancers du sein infiltrants non métastatiques. Standards, Options & Recommandations (SOR). 2<sup>e</sup> édition mise à jour, 2001) a servi de base de travail.*

### III. ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

#### III.1. Analyse de la littérature clinique

##### III.1.1. Les différentes étapes

À partir de la recherche précédemment décrite, une première sélection a été effectuée après la lecture des résumés. Une deuxième sélection a été réalisée en fonction de la qualité méthodologique et du niveau de preuve scientifique des études. La sélection des articles a été réalisée selon le guide méthodologique d'« Analyse de la littérature et gradation des recommandations » (18). Des grilles de lecture ont été utilisées. Les abstracts de congrès n'ont pas été retenus.

##### III.1.2. Particularités méthodologiques selon la question posée

###### — *Faisabilité et fiabilité de la biopsie du ganglion sentinelle et évaluation des techniques*

L'évaluation de la performance du test diagnostique reposait sur des études randomisées contrôlées, les séries de cas apportant un niveau de preuve beaucoup plus faible. Dans le cadre de la BGS, de nombreux paramètres étaient intriqués à chacune des étapes, chirurgicale et anatomopathologique, et selon la question posée :

- identification du ganglion sentinelle (*lymphatic mapping*) : il n'y avait pas de méthode de référence puisque cette technique était nouvelle. Les études comparaient les techniques entre elles ;
- diagnostic de l'envahissement axillaire : la méthode de référence était l'étude des ganglions du curage axillaire. Nous avons exclu les études n'étudiant que l'identification du ganglion sentinelle, sans comparaison à la méthode de référence. Nous n'avons pas retenu les articles pour lesquels les sources de données ou les modalités de réalisation de l'analyse n'étaient pas décrites, ni les études où les caractéristiques diagnostiques des tests (taux d'identification, sensibilité, taux de faux négatifs) n'étaient ni calculées ni calculables.

La qualité méthodologique et les résultats dépendaient :

- du mode de sélection des cas : critères d'inclusion, choix du comparateur, étude randomisée ou cas consécutifs. Une seule étude randomisée ayant été réalisée, nous avons exploité les séries de cas, en éliminant les études redondantes ;
- du caractère prospectif ou rétrospectif : dans les séries de cas, certaines analyses ont été faites de façon rétrospective, ce qui diminuait la qualité des résultats ;
- de la taille des échantillons : dans l'évaluation de l'identification du ganglion sentinelle, nous n'avons pas retenu les séries non comparatives avec un nombre de cas inférieur à 100. En effet de nombreuses expériences locales ont été décrites avec un échantillon réduit, témoignant uniquement de la mise en place de la technique dans le centre. Dans l'évaluation des modalités techniques, nous avons retenu les études ayant inclus plus de 50 patientes ;
- de la précision de la description des techniques chirurgicales ou anatomopathologiques.

Remarque : plusieurs équipes ont exploité leur même base de données « patientes » dans des publications différentes pour analyser un paramètre spécifique : elles ont été exploitées lorsque la qualité de la publication permettait de répondre à la question posée.

— *Courbe d'apprentissage et facteurs d'échecs*

Nous avons retenu les études qui analysaient de façon spécifique l'apprentissage de la technique, et les travaux avec analyses univariées et multivariées pour rechercher les facteurs d'échecs indépendants.

— *Impact sur la phase opératoire*

Nous avons retenu les études permettant d'évaluer de façon prospective le devenir des patientes n'ayant pas eu de curage axillaire.

*La méthode de sélection des études spécifiques à chaque sujet traité a été précisée au chapitre correspondant.*

## **III.2. Analyse de la littérature économique**

### III.2.1. Critères de sélection des articles économiques

La qualité méthodologique des évaluations économiques a été appréciée au moyen des critères suivants (19) :

1. A-t-on posé une question précise, à laquelle on puisse répondre ?
2. Les options concurrentes ont-elles été décrites de façon exhaustive ?
3. L'efficacité des stratégies a-t-elle été établie ?
4. Les coûts et les conséquences les plus importants de chaque option ont-ils été identifiés ?
5. Les coûts et les conséquences ont-ils été mesurés correctement, en unités physiques appropriées ?
6. Les coûts et les conséquences ont-ils été évalués de façon pertinente ?
7. Les coûts et les conséquences ont-ils été ajustés en fonction du temps ?
8. Une analyse différentielle des coûts et des conséquences des options concurrentes a-t-elle été réalisée ?
9. A-t-on tenu compte de l'incertitude dans l'estimation des coûts et des conséquences ?
10. La présentation et la discussion des résultats de l'étude recouvrent-elles toutes les préoccupations de l'utilisateur ?

Ces critères sont présentés en *Annexe 3*.

### III.2.2. Résultats de la recherche documentaire économique

Au total, 35 articles traitant d'analyses économiques en rapport avec la technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein ont été identifiés. Parmi ceux-ci, 23 articles traitant des aspects économiques ou socio-économiques de la prise en charge des patientes par la technique du ganglion sentinelle ou par curage axillaire ont été analysés.

Ces textes traitaient des coûts directs hospitaliers de la prise en charge des patientes.

Vingt et un des 23 articles en rapport avec la technique du ganglion sentinelle ne répondaient pas aux critères de sélection prévus par cette évaluation mais ont été conservés en raison de leur valeur informative. Ces articles ont servi de support à la réflexion économique portant sur la technique du ganglion sentinelle présentée dans ce rapport.

### III.2.3. Qualité des études économiques analysées

La rigueur méthodologique des articles économiques sélectionnés était faible.

Seules 2 études étaient comparatives : une étude américaine de minimisation de coûts directs hospitaliers comparant la technique du ganglion sentinelle au curage axillaire (20) ; une modélisation américaine (21) analysant les conséquences économiques de l'utilisation de la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge des cancers du sein (*Annexe 4*).

La majorité des articles analysés correspondait à des revues de synthèse ou à des études descriptives des pratiques selon différentes méthodologies et divers points de vue. Il s'agissait le plus souvent d'études rétrospectives, sinon transversales. Les approches de la technique différaient selon les pays dont étaient originaires les études, mais aussi au sein des pays eux-mêmes, en raison la plupart du temps des divergences de pratique selon les équipes.

Plusieurs limites et difficultés ont pu être soulignées :

- les études analysées étaient axées sur le coût direct hospitalier, ignorant les coûts indirects et intangibles. Le poids total de la maladie pour la société ou pour la patiente n'était donc pas estimé ;
- certaines études manquaient de précision quant aux coûts inclus ou exclus de l'analyse ;
- le nombre de patientes était très variable selon les études et généralement très faible, les critères d'inclusion étaient peu explicites.

## RESULTATS

### I. FAISABILITE DE LA RECHERCHE DU GANGLION SENTINELLE

Une évaluation récente ayant été réalisée (3), nous n'avons retenu que les méta-analyses et les revues de synthèse ; les principales séries citées dans ces travaux et sélectionnées dans le SOR sont listées en *Annexe 5*.

#### I.1. Méta-analyse

Une seule méta-analyse a été retenue (22). La méta-analyse de Miltenburg (23) a été exclue du rapport car sa qualité ne pouvait pas être appréciée : recherche documentaire non précisée, critères de sélection des patientes non décrits, absence d'analyse d'hétérogénéité.

La méta-analyse est décrite dans le *tableau 2*.

**Tableau 2.** Description et méthode de la méta-analyse.

Auteur, année	Recherche documentaire	Études retenues	Objectif	Méthode statistique	Remarques
Fraile 2000 (22)	MEDLINE de janvier 1996 à octobre 1999	- Études prospectives comparatives : BGS <i>versus</i> curage ganglionnaire - au moins 50 patientes - cancer du sein au stade précoce	- Étude de la sensibilité, du taux de faux négatifs (TFN) et de la valeur prédictive négative (VPN)	Modèle d'effets fixes et aléatoires pondéré par l'inverse de la variance SROC	Définition du « stade précoce » non précisée Méthode colorimétrique ou isotopique non détaillée Méthode histologique non précisée Analyse d'hétérogénéité faite

\* BGS = biopsie du ganglion sentinelle

Dix-huit essais ont été retenus, ayant inclus 2 569 patientes. La sensibilité du test diagnostique était de 91 % (IC 95 % : 0,89-0,93), identique après pondération. La concordance (proportion de patientes chez qui le résultat du curage était identique à celui du GS) était de 97 %.

La portée de cette méta-analyse devait être nuancée car seuls les essais publiés en langue anglaise ont été retenus, et l'étude des biais des essais n'était pas approfondie.

#### I.2. Revues de synthèse

Aucune revue de synthèse n'a détaillé le mode de sélection des articles. Elles reprenaient les séries publiées (de façon exhaustive ou non) sans critique méthodologique, pour faire le point sur « l'état de l'art » de la technique.

Cinq revues de synthèse (24-28) concluaient que la technique était faisable et fiable avec :

- un taux d'identification du ganglion de 66 à 100 % ;
- un taux de faux négatifs de 0 à 17 % selon les séries.

Ces conclusions rejoignaient celles du SOR (3) (*Annexe 5*).

Elles soulevaient les questions suivantes, détaillées dans la suite du rapport :

- Quel était le meilleur traceur : colorant, isotope ou l'association des deux ?
- Quelles étaient les meilleures modalités techniques de la méthode isotopique ?
- Quel était le site d'injection optimal du colorant ?
- Quelle était la méthode histologique de référence ?

## II. ÉTAPES DE LA TECHNIQUE D'IDENTIFICATION DU GANGLION SENTINELLE

### II.1. Choix du traceur

L'utilisation d'un marqueur radioactif, d'un colorant ou de l'association des deux a fait l'objet de nombreuses études.

#### II.1.1. Méthodologie des études

Elle est décrite dans le *tableau 1* de l'*Annexe 6*.

Les études présentaient les limites suivantes :

- Les critères d'inclusion étaient : soit bien précisés avec une population sélectionnée sur la taille de la tumeur (11 études), soit inclusion de patientes avec des tumeurs de taille variable, jusqu'à > 5 cm (5 études) ou des tumeurs T0 (6 études) ; le stade ganglionnaire clinique n'était pas précisé dans 6 études, N0 dans 9 études, N0 ou N1 dans 1 étude (rappel de la classification clinique TNM en *Annexe 2*).
- Schéma des études : toutes les études, sauf une étude randomisée comparant l'association des deux techniques à l'utilisation du colorant (29), étaient des séries de cas consécutifs, précisés comme prospectifs dans 5 études.
- Définitions du test : les définitions utilisées pour le TFN, la sensibilité et la VPN n'étaient pas toujours précisées : les valeurs ont alors été recalculées à partir des données brutes lorsqu'elles étaient complètes ; les définitions étaient variables selon les études :
  - soit le taux de faux négatifs était calculé par rapport au nombre de patientes ayant un ganglion sentinelle identifié et un curage positif (cf. chapitre Généralités) ;
  - soit le taux de faux négatifs était défini par rapport à toutes les patientes ayant été opérées et ayant eu un curage axillaire positif (que le GS ait été identifié ou non).
- Méthode de référence :
  - toutes les études ont été suivies de curage axillaire mais les résultats n'étaient pas toujours détaillés (4,30) de même que les résultats de l'étude histologique (29,31,32) : ces études ne permettaient que de connaître le taux d'identification du GS; elles ont été retenues car elles comparaient le TI selon le traceur sur des grandes séries ;

- sensibilité, VPN, TFN : les méthodes d'analyse histologique étaient variables : dans toutes les études, les ganglions du CA étaient étudiés par la coloration standard à l'hématoxyline éosine, le plus souvent coupés en deux. Les GS étaient étudiés avec la coloration à l'hématéine éosine avec un nombre de coupes variable selon les études. Elles étaient suivies le plus souvent, mais non toujours (29,33) ou de façon non systématique (34), d'une étude immunohistochimique. Lorsque celle-ci était réalisée, le nombre de coupes et le type d'anticorps étaient variables selon les équipes, et pas toujours décrits avec précision.
- Expression des résultats : les études décrivaient leurs résultats sur le nombre de ganglions et/ou sur le nombre de patientes : dans l'analyse de la technique d'identification, nous n'avons décrit que les résultats obtenus sur le nombre de patientes, sauf si ceux-ci n'étaient pas décrits, car ils étaient plus pertinents sur le plan des conséquences thérapeutiques.
- Comparaison des traceurs : 12 études utilisaient les deux méthodes, isotopique et colorimétrique. Elles décrivaient ou comparaient les résultats de l'identification du GS et du diagnostic de métastase selon les traceurs, utilisés seuls ou associés ; mais seule une était randomisée. Elles ne permettaient de montrer que la valeur additionnelle de l'une ou l'autre des techniques. Quatre études n'utilisaient qu'une seule méthode d'identification, colorimétrique ou isotopique : ces études étaient purement descriptives sur des séries de cas.
- Biais : reproductibilité des résultats et interprétation
  - l'expérience des chirurgiens n'était pas toujours décrite et était variable selon les études ;
  - dans les études utilisant les deux traceurs, isotopique et colorimétrique, le chirurgien pouvait être influencé par la détection isotopique pour rechercher un ganglion coloré : ce biais de détection était rarement identifié dans les études.

## II.1.2. Résultats

Ils sont décrits dans le *tableau 2, Annexe 6*.

**Le taux d'identification (TI) variait de 69 à 100 %, avec un taux de faux négatifs (TFN) variant de 0 à 19 %.**

Les résultats de la méthode **utilisant un colorant** étaient décrits dans 11 études : le **TI variait de 75 à 95 %, avec un TFN de 8,77 à 19 %.**

Les résultats de la méthode **isotopique utilisée seule** (avec ou sans LSG préopératoire) étaient décrits dans 5 études : le **TI variait de 69 à 96 %, avec un TFN de 4 à 9,1 %.**

Les résultats de **l'association des deux méthodes** étaient décrits dans 12 études : le **TI variait de 86 à 100 %, avec un TFN de 0 à 13 %.** La VPN calculée dans 4 études **variait de 94 à 97,3 %.**

Les TI étaient significativement plus élevés avec l'association des deux méthodes par rapport à une seule méthode dans l'étude de Motomura (33), mais (a) elle comparait

deux groupes successifs de patientes, l'apprentissage étant réalisé aux dépens du premier groupe ; (b) les caractéristiques des patientes différaient de façon significative quant à la localisation de la tumeur et le type de chirurgie. L'analyse statistique n'a pas été réalisée pour séparer les différentes variables.

L'étude randomisée de Morrow (29) semblait montrer que l'adjonction de la méthode isotopique n'augmentait pas le taux d'identification du GS par rapport à la méthode colorimétrique.

Les séries de cas qui utilisaient les deux méthodes et décrivaient les résultats de chacune isolément et ceux de l'association ne montraient pas de différence significative (4,30) ; l'association des deux méthodes augmentait le TI car elles étaient complémentaires et le temps nécessaire à l'apprentissage pour atteindre un taux de faux négatifs bas était réduit. Mais ces études n'étant pas destinées à tester les deux méthodes de façon indépendante, les résultats d'une technique pouvaient être influencés par l'autre.

Le TFN était comparé dans une seule étude (34) : l'association des deux méthodes permettait de diminuer de façon significative le taux de faux négatifs.

Remarques : la méthode au bleu se compliquait de réaction allergique dans moins de 1 % des cas.

Ces études ne permettaient pas de conclure à une supériorité d'une technique par rapport à une autre, ni de comparer les complications postopératoires.

Certaines équipes qui utilisaient l'identification par la méthode combinée, isotopique et colorant bleu, obtenaient un taux d'identification plus élevé et un taux de faux négatifs plus faible ; elles concluaient à une complémentarité des deux méthodes : chacune permettait d'identifier des ganglions non identifiés par l'autre dans un pourcentage variable de cas et la découverte d'un ganglion bleu ou radioactif pouvait conduire à rechercher la présence de l'autre marqueur. Mais des taux de succès élevés étaient obtenus également par une seule des deux techniques.

Les experts consultés ont estimé que l'association des deux méthodes devait être privilégiée car elle était plus confortable et plus sûre pour le chirurgien, et diminuait la durée de la période d'apprentissage.

## **II.2. Questions sur les techniques isotopiques**

Les aspects techniques de la détection isotopique par une lymphoscintigraphie (LSG) préopératoire et/ou la détection peropératoire de la radioactivité avec une sonde ne sont pas encore tous établis, plusieurs paramètres n'étant pas standardisés.

### **II.2.1. Questions sur le traceur**

Les spécificités techniques étaient variables selon les équipes et la différence entre les produits injectés rendait la comparaison des articles difficile. En effet dans sa revue de synthèse, Mariani (35) montrait qu'il existait une relation entre la taille du radiopharmaceutique utilisé et :

- le site d'injection ;
- le volume à injecter (entre 0,1 et 8 ml) ;
- le délai entre l'injection et l'intervention (entre 2 et 24 heures).

Nous n'avons retenu que les études ou analyses comparatives.

Les publications récentes portaient sur :

- le choix de solutions filtrées ou non, l'activité injectée ;
- le site d'injection ;
- le délai de l'injection par rapport à l'intervention.

Elles sont décrites dans le *tableau 3* en *Annexe 6*.

— *Type de particules et activité injectée*

Les études n'avaient pas une méthodologie suffisamment rigoureuse pour conclure sur le choix des particules et l'activité injectée (*tableau 3, Annexe 6*).

— *Délai entre l'injection et l'intervention*

Une seule étude décrite dans le *tableau 3, Annexe 6* (36), comparait les taux d'identification du GS selon que la LSG était réalisée le jour de l'intervention ou la veille. Elle ne montrait pas de différence dans les résultats. C'était une publication décrivant l'expérience du centre sur une série de 1 320 patientes, non randomisée sur le choix de l'heure de la scintigraphie.

— *Le site d'injection du marqueur isotopique*

Deux études récentes décrites dans le *tableau 4, Annexe 6*, comparaient le site d'injection du radiocolloïde marqué : dermique ou sous-dermique (non définis dans l'étude et sans préciser par rapport au siège de la tumeur), péri-tumoral ou sous-aréolaire.

Dans l'étude de McMasters (37), les résultats étaient analysés en fonction de la courbe d'apprentissage : si une tendance existait en faveur d'un apprentissage plus facile de l'injection intradermique de l'isotope, les résultats n'étaient pas significatifs. Une publication ultérieure (38) portant sur l'analyse de 2 206 patientes a montré que le TI était plus élevé après l'injection intradermique par rapport à l'injection péri-tumorale ( $p < 0,0001$  si biopsie à l'aiguille et  $p = 0,0009$  si biopsie excisionnelle) ; il n'y avait pas de différence sur le TFN.

L'étude de Mertz (39) a inclus un petit nombre de patientes dans le groupe « péri-tumoral-foyers multiples ». L'étude ne permettait pas de conclure à la supériorité de l'un ou l'autre site d'injection.

Les spécificités techniques des produits injectés étaient variables et rendaient la comparaison des études difficile. L'injection intradermique de l'isotope a montré une amélioration du TI.

Ces études n'ont pas permis de standardiser les paramètres techniques de la méthode isotopique : il n'y a pas eu de consensus entre les experts sur les études complémentaires, en particulier études comparatives, randomisées, à mettre en place et on ne pouvait pas transposer à la pratique française des résultats d'équipes utilisant des colloïdes de tailles différentes.

### II.2.2. Intérêt de la lymphoscintigraphie préopératoire (LSG)

La nécessité de réaliser une LSG préopératoire n'a pas été établie.

Il n'y avait pas d'étude prospective randomisée comparant le TI et le TFN avec ou sans LSG préopératoire.

Une seule publication décrite dans le *tableau 5 en Annexe 6* l'étudiait spécifiquement (40) : elle présentait de nombreuses limites méthodologiques et montrait que la LSG n'apporterait pas une meilleure identification du GS : sur un total de 588 patientes ayant eu une injection de radiocolloïde, 348 patientes ont eu une LSG. Chez 126/348 le GS n'était pas identifié en préopératoire par la LSG, mais il l'était en peropératoire dans 78 % des cas. Il faut souligner que 95 % des patientes (560 au total) avaient eu une identification du GS par la méthode colorimétrique associée.

Des études complémentaires seraient nécessaires pour évaluer l'utilité d'une LSG préopératoire systématique.

Pour les experts consultés, elle permettrait d'orienter le chirurgien sur l'endroit exact de l'incision et d'en réduire la taille, ainsi que de détecter des ganglions axillaires atypiques ou extra-axillaires, non détectés par la sonde en peropératoire. L'intérêt de la LSG dans l'étude de la chaîne mammaire interne n'a pas été évalué dans ce rapport.

### II.2.3. Quels ganglions marqués faut-il enlever ?

Les critères de radioactivité des ganglions à prélever étaient hétérogènes dans les études. Deux analyses (41,42) réalisées à partir de séries multicentriques concluaient qu'il ne fallait pas se limiter aux ganglions les plus « chauds ». Elles sont décrites dans le *tableau 6, Annexe 6*.

Dans la publication de Martin (41) correspondant à la série de McMasters citée précédemment (40), parmi les 207 patientes ayant des métastases ganglionnaires et au moins un GS identifié, le taux de faux négatifs aurait été de 13 % au lieu de 5,8 % si seuls les ganglions les plus « chauds » et non colorés en bleu avaient été enlevés.

Tafra (42) a également conclu qu'il ne fallait pas enlever que les ganglions les plus « chauds » : dans cette étude multicentrique, les facteurs influençant l'identification du GS étaient analysés. Dans 23 % des cas, le ganglion positif aurait été omis si seul le plus « chaud » avait été enlevé.

La définition du seuil de radioactivité des ganglions à prélever est controversée. Les experts du groupe de travail ont proposé l'attitude prudente qui consiste à enlever tous les ganglions « chauds ».

#### II.2.4. Sécurité liée aux radiations

Cette question n'ayant pas été abordée initialement mais sur la demande du groupe de travail, la revue exhaustive de la littérature n'a pu être réalisée. Seules les revues de synthèse ont été exploitées.

La recommandation internationale limitait l'exposition à un excès d'irradiation à 1 mSv (milliSievert) pour la population générale et à 20 mSv pour les travailleurs en zone exposée. Pour la détection du GS, les résultats des études étaient concordants et montraient que l'exposition était faible, largement au-dessous des limites recommandées (43,44) :

- le chirurgien était le plus exposé, mais pour une injection de 15 MBq, la dose par procédure était de l'ordre de 1 mSv/h au doigt (limite annuelle de 500 mSv) et 0,7  $\mu$ Sv au corps entier ;
- le personnel du bloc opératoire et le pathologiste étaient moins exposés car le rayonnement émis décroît avec la distance et avec le temps ;
- les patientes recevaient une irradiation de 0,002 mSV/MBq.

Les déchets contenaient 1 à 5 % de l'activité injectée en moyenne, mais pouvaient atteindre 22 % (43).

Selon les critères utilisés dans ces publications, l'exposition du personnel était considérée comme faible ou négligeable. Les déchets contenaient un pourcentage d'activité par rapport à la dose injectée variable, souvent faible ; pour les experts consultés la manipulation et l'évacuation des déchets (compresses, pièces opératoires) devraient faire l'objet de protocoles validés par les institutions.

## II.2.5. Conclusions sur les méthodes de détection isotopique

*Les études publiées ne permettaient pas de standardiser les modalités techniques ; les caractéristiques du traceur (en particulier la taille du radiocolloïde) influençaient directement les autres paramètres : site d'injection, délai entre l'injection et l'intervention, nécessité ou non de réaliser une LSG préopératoire. Ceci rendait difficile la comparaison des articles et la transposition en France des résultats observés par les équipes américaines ou italiennes.*

*Des résultats positifs de la LSG préopératoire semblaient améliorer le taux de détection ; elle permettait une programmation plus aisée des interventions, mais un auteur n'a pas montré d'amélioration du TI des ganglions sentinelles par la LSG.*

*Les experts consultés estimaient que la LSG préopératoire pouvait apporter un confort au chirurgien en facilitant le repérage des ganglions. L'utilisation des techniques isotopiques dépendait de la structure des centres. Elle posait le problème de la codification des actes de médecine nucléaire pour l'identification du GS, qui a été traité dans le chapitre « Réflexion sur les aspects économiques ».*

## II.3. Site d'injection du colorant

Le site optimal d'injection du colorant est encore en cours d'évaluation.

Il n'y a pas d'étude publiée, prospective, randomisée, étudiant spécifiquement cette question. Nous avons sélectionné les études ayant comparé deux sites d'injection. Elles sont décrites dans le *tableau 7 en Annexe 6*.

Dans les 2 études (45,46) comparant l'injection du colorant en regard de la tumeur ou périaréolaire, la détection des ganglions colorés était guidée par le marqueur radioactif lors de l'intervention. Les taux d'identification étaient donc élevés en associant les deux méthodes. Seuls des petits nombres de patientes avaient eu un CA ce qui ne permettait pas de calculer la sensibilité, le TFN et la VPN des techniques. Elles montraient que l'injection sous-aréolaire donnait des résultats identiques à l'injection péri-tumorale.

D'autres études non comparatives font état de bons résultats : Mignotte utilisait la méthode au bleu en injection périaréolaire (47). L'étude n'était pas comparative et il n'y avait pas eu de curage axillaire. Dans cette étude purement descriptive sur 94 femmes, le taux d'identification était de 94,7 %.

Les études étaient peu nombreuses et avaient globalement des niveaux de preuve faibles. Il n'y avait pas d'avantage démontré en faveur d'un site d'injection par rapport à un autre. Des études comparatives sont en cours, incluant l'évaluation de l'injection périaréolaire.

## II.4. Rôle de d'apprentissage

Tous les auteurs s'accordaient sur la nécessité d'une période d'apprentissage indispensable avant la mise en pratique en routine, sans curage axillaire, de cette technique.

### II.4.1. Études évaluant l'apprentissage

Quatre études ont étudié le rôle de l'apprentissage sur l'exactitude diagnostique ; les paramètres majeurs étaient le TI et le TFN. Ces études nécessitaient une comparaison de la biopsie du ganglion sentinelle au curage ganglionnaire axillaire.

Elles sont décrites dans le *tableau 8 en Annexe 6*.

Dans l'étude de McMasters (37), les courbes d'apprentissage en fonction des différentes techniques montraient que les résultats optimaux étaient obtenus avec l'association de la méthode colorimétrique et isotopique après injection péritumorale du colorant et injection intradermique de radiocolloïde.

Dans l'étude de Tafra (42), une expérience d'au moins 30 cas était nécessaire pour que le taux de succès dépasse 90 % et que le taux de faux négatifs soit inférieur à 5 %.

Dans l'étude comparative de Morrow (29), les deux groupes utilisaient la méthode colorimétrique : on ne pouvait donc pas comparer colorimétrie et méthode isotopique.

Des études monocentriques ou des séries de cas destinées à répondre à d'autres questions décrivaient des taux de succès croissant avec l'apprentissage.

En synthèse, toutes les études concordaient pour affirmer que l'apprentissage était un facteur majeur dans le succès de l'identification du GS. Deux études analysaient le TFN en fonction de l'apprentissage. Les études récentes ne confirmaient pas de façon claire que la technique colorimétrique était plus difficile à apprendre que la technique isotopique. Le site d'injection dermique et sous-dermique de l'isotope demanderait un apprentissage moindre, mais il ne s'agissait que d'une tendance, la différence observée n'était pas significative.

### II.4.2. Autres études

Orr a utilisé un modèle d'analyse de décision pour étudier les implications de la biopsie du GS *versus* le CA pendant la période d'apprentissage (48) ; construit sur les données de la littérature, il a simulé un essai randomisé de 10 000 femmes par bras. Ce modèle concluait à l'incapacité de détecter un ganglion sentinelle dans 38 % des cas pendant la période d'apprentissage, comparé à 10 % dans les autres cas. **L'exactitude diagnostique devrait être documentée en réalisant un curage ganglionnaire (sensibilité proposée > 90 %) avant que celui-ci ne soit abandonné. Le taux de faux négatifs était proposé comme au moins inférieur à 10 % ; la « courbe d'apprentissage » ou période de validation devrait inclure autour de 20 cas positifs et non pas uniquement les 20 premiers cas.**

La biopsie du GS nécessiterait une **coopération multidisciplinaire** entre chirurgiens, médecins nucléaires et anatomopathologistes : une étude sur 30 institutions aux États-

Unis a analysé 555 interventions réalisées par 74 chirurgiens (49). Les techniques étaient standardisées pour l'ensemble des étapes, chirurgicales, nucléaires, et anatomopathologiques, et l'ensemble de l'équipe a eu une formation de 2 jours. Le facteur d'échec le plus significatif au niveau de l'institution était la performance du chirurgien ( $p < 0,001$  en analyse multivariée). Il y avait une relation significative entre le nombre d'interventions réalisées et le taux d'échecs.

#### II.4.3. Conclusion

*L'apprentissage serait un facteur majeur pour obtenir un TI élevé et un TFN bas.*

*Le nombre de cas à réaliser par chirurgien était variable selon les études et les critères de TI et TFN utilisés par les auteurs également (le plus souvent  $TI > 90\%$  et  $TFN < 5\%$ ).*

*Pour les experts consultés :*

- « l'apprentissage » de la technique devrait être réalisé sur au moins 20 cas « tout venant » ;
- l'arrêt du curage axillaire ne pourrait être envisagé qu'après une période de « validation » : l'objectif serait d'obtenir un  $TI \geq 85$  à  $90\%$  et un TFN le plus faible possible, au moins  $< 5\%$ . Cette période de validation devrait inclure un nombre suffisant de cas pour pouvoir calculer le TFN chez des patientes avec des métastases axillaires (environ 30 à 40 cas) ;
- l'association des deux méthodes d'identification (isotopique et bleu) permettrait d'éviter des faux négatifs pendant la période d'apprentissage ;
- après mise en œuvre de la technique en routine, les cas devraient continuer d'être répertoriés ;
- l'entraînement du chirurgien (nombre de cas par mois ou par an) serait un facteur important pour maintenir l'expertise : le recrutement du centre et du chirurgien devrait être suffisant.

#### II.5. Évaluation des causes d'échecs

Ce paragraphe récapitule les études ayant inclus des analyses uni et multivariées pour étudier les facteurs indépendants dans le succès de l'identification du ganglion sentinelle et le diagnostic des métastases.

Nous n'avons pas repris en détail l'analyse de l'expérience du chirurgien puisqu'elle a été réalisée précédemment.

Les méthodes et les résultats des études sont décrits dans les *tableaux 9 et 10* en *Annexe 6*.

Le schéma des études ne permettait pas de définir des sous-populations de patientes chez lesquelles la technique de BGS serait indiquée ou contre-indiquée : elles étaient uniquement exploratoires. Les études étaient des séries de cas, hétérogènes quant aux critères d'inclusion (taille de la tumeur, tumeur palpable ou non), à la méthode utilisée

(LSG préopératoire ou non). Les facteurs d'échecs étaient étudiés chez les patientes ayant un GS identifié.

Seul l'âge des patientes inférieur à 50 ou 60 ans était un facteur indépendant associé à un taux d'identification plus élevé dans les 4 analyses.

Les tumeurs non palpables étaient associées à un taux d'identification plus bas dans 2 études ; la taille de la tumeur (T1 vs T2 et T1 vs T3) n'était pas un facteur influençant le TI dans une étude.

L'influence de la localisation de la tumeur était plus difficile à analyser car elle n'était pas définie précisément ou de la même façon selon les études. L'indice de masse corporelle n'était cité que dans une étude.

Les facteurs indépendants associés à une augmentation du taux d'identification étaient l'apprentissage, l'âge des patientes inférieur à 50 ou 60 ans. L'hétérogénéité des études et des résultats ne permettait pas de conclure sur les autres paramètres techniques, cliniques ou histologiques.

L'identification serait plus difficile chez les patientes obèses, et en cas de tumeur du quadrant supéro-externe (avis d'experts).

## II.6. Conclusions générales sur l'étape chirurgicale de la technique du GS

- *Chacune des techniques, colorimétrique ou isotopique, utilisée isolément donnait des résultats satisfaisants ; mais l'association des deux techniques permettait de compenser les faux négatifs qui auraient été obtenus par l'une ou l'autre des deux techniques isolément ; les experts ont considéré qu'elle facilitait le geste et raccourcissait la période d'apprentissage.*
- *L'expérience du chirurgien et de l'équipe pluridisciplinaire était un prérequis indispensable, qui permettait d'atteindre des taux d'identification et de faux négatifs acceptables quelle que soit la technique.*
- *Dans la plupart des études le chirurgien massait au niveau du site d'injection du colorant et prélevait également les ganglions anormaux à la palpation (non évalué par les études).*
- *La nécessité ou non de faire une LSG préopératoire n'était pas établie.*
- *Les modalités techniques des méthodes au bleu (site d'injection) et isotopiques (type de particule colloïdale, site d'injection, heure de l'injection, volume injecté et activité d'isotope) n'étaient pas standardisées.*
- *L'injection périaréolaire du colorant et/ou du radiocolloïde est en cours d'évaluation.*
- *Le choix du marqueur (colorant ou isotope) et de la LSG dépendait (a) de la structure et de l'organisation des centres, (b) de l'expérience personnelle du chirurgien.*

## III. MODALITES DE L'ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Il n'y a pas de méthode de référence pour l'étude du ganglion sentinelle.

L'étude anatomopathologique devrait permettre de répondre aux questions suivantes :

1. Quelles sont les techniques optimales pour que le statut histologique du ganglion sentinelle prédise avec exactitude celui du reste de l'aisselle ?

2. Quel est l'apport de l'immunohistochimie (IHC) par rapport à la coloration standard à l'hématéine éosine (HE) ?

### III.1. Examen macroscopique

L'examen macroscopique n'apporte pas d'indication fiable sur l'envahissement ganglionnaire.

Une équipe l'a étudié après méthode colorimétrique (*tableau 3*).

**Tableau 3.** Étude de la coloration du GS.

Auteur	Question	Méthode	Résultats	Commentaires
Fréneaux 2000 (6)	L'observation de la coloration permet-elle de valider la qualité du prélèvement ?	166 patientes T0 T1 T2, BGS suivie de CA Bleu en péri-tumoral (87), intraP autour de la résection (59), lit de la tumorectomie (20) - ganglions coupés en 2 ou plus, HE et analyse sur un seul plan de coupe	TI du chirurgien : 85 % (141/166) coloration bleu macroscopique : 114 = TI : 69 % HE : 40/141 (28 %) métastatiques 3 ganglions bleu faux négatifs (HE-, curage +)	Étude descriptive de la technique utilisée. 19 % (27/141) de GS non colorés à la macroscopie Analyse en HE sur un seul niveau de coupe

Le contrôle de la coloration bleue était indispensable pour affirmer qu'il s'agissait du GS.

### III.2. Examen extemporané

Il n'y a pas de consensus sur la nécessité de pratiquer un examen extemporané du ganglion sentinelle et sur la technique optimale d'étude. Il est réalisé par des appositions ou des coupes à congélation (CC).

Le risque de perte du tissu dédié à l'examen extemporané conduisait certains auteurs à ne pas l'utiliser (50). Cela dépendait de la technique utilisée (nombre de coupes). Les membres du groupe de travail considéraient que ce risque était négligeable ; ils soulignaient que pour ceux qui utilisent la technique du GS sans curage axillaire systématique, il n'a de valeur que positif et permet le curage dans le même temps opératoire.

Les méthodes et résultats des études récentes sont décrits dans le *tableau 11*, *Annexe 7*.

Deux auteurs, Tanis et Chao (51,52), comparaient les coupes à congélation à la coloration HE standard. Chao obtenait une sensibilité élevée pour les macrométastases.

Une équipe, Zurrada et Veronesi (53,54), obtenait des résultats satisfaisants avec une méthode « optimisée » étudiant la totalité du ganglion en extemporané, mais cette méthode durait 70 minutes.

Un seul auteur (55) a comparé les coupes à congélation et les appositions. Mais c'était une comparaison rétrospective et les deux méthodes n'étaient pas analysées sur les mêmes ganglions. Les appositions seraient plus sensibles que les coupes à congélation.

- La pratique ou non de l'examen extemporané était variable selon les équipes et sa technique optimale (appositions ou coupes à congélation, intervalles entre les coupes) n'était pas déterminée.
- Les coupes à congélation pouvaient avoir une sensibilité élevée sur les macrométastases.
- Les résultats sur la technique examinant la totalité du ganglion devraient être confirmés par d'autres études. En 2002, cette technique ne pourrait pas être utilisée en routine.

### **III.3. Techniques de coloration : nombre de coupes et immunohistochimie (IHC)**

Il n'y avait pas de protocole standard pour étudier le GS : le nombre de coupes, l'indication et la technique de la méthode en IHC n'étaient pas standardisés.

Nous avons limité la question à l'apport de l'IHC sur la coloration usuelle à l'hématéine éosine : seuls les articles utilisant les deux méthodes d'analyse (HE et IHC) ont été sélectionnés, avec description des méthodes et des résultats.

Les études sont décrites dans le *tableau 12* en *Annexe 7*.

**L'interprétation et la comparaison des résultats de ces études étaient difficiles car :**

- les définitions des micrométastases ( $\leq 2$  mm) et des métastases occultes n'étaient pas toujours précisées et étaient parfois confondues ou mélangées ;
- le nombre de coupes et l'intervalle entre les coupes étaient variables selon les études ;
- certaines utilisaient un examen extemporané qui pouvait conduire pour certains auteurs à une perte de matériel initial ;
- deux études seulement étaient comparatives : Dowlatshahi (56) et Torrenza (57) utilisaient les deux méthodes HE et IHC sur les mêmes ganglions avec des niveaux de coupes différents. Les autres équipes réalisaient un immunomarquage uniquement sur les ganglions négatifs par la coloration HE ;
- les résultats étaient exprimés sur le nombre de GS identifiés ou sur le nombre de patientes ayant un GS identifié selon les études.

Les études permettaient de conclure que l'augmentation du nombre de coupes augmentait le nombre de métastases diagnostiquées.

Dans la plupart des publications, ces coupes supplémentaires étaient réalisées pour l'étude en IHC. Celle-ci permettait d'identifier des métastases et/ou des micrométastases ( $\leq 2$  mm) non vues par la coloration HE. Mais le nombre de coupes et l'intervalle entre les coupes n'étaient pas standardisés.

Des études complémentaires seraient nécessaires pour définir la méthode optimale et faisable en routine de l'étude histologique du GS. La signification pronostique de ces cellules immunomarquées est en cours d'évaluation dans les essais comparatifs (paragraphe IV.2.2).

### III.4. Biologie moléculaire

La RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*) est encore du domaine de la recherche : c'est une technique très sensible, mais encore limitée par le manque de spécificité des marqueurs, de standardisation des procédures, et de corrélation morphologique d'un signal positif (50).

Des études complémentaires seraient nécessaires pour déterminer la place des techniques moléculaires dans l'évaluation diagnostique du ganglion sentinelle.

## IV. IMPACT SUR LA PHASE OPERATOIRE

### IV.1. Indications de la technique

- les critères d'inclusion des patientes dans les études étaient le plus souvent : tumeur T1 (0,1 à 2 cm), T2 (2 à 5 cm pour certaines équipes, le plus souvent < 3 cm), N0, M0 ;
- absence de traitement néoadjuvant antérieur ;
- absence de tumeur multifocale.

**Le diagnostic de cancer infiltrant du sein était établi en pré ou peropératoire.**

#### IV.1.1. Taille de la tumeur

La fréquence des métastases ganglionnaires est directement liée à la taille de la tumeur. Dans la série de 1 147 patientes de Cox (4), le pourcentage de patientes ayant un GS métastatique augmentait avec la taille de la tumeur : de 8,6 % pour les tumeurs T0, 18,9 % à 31,4 % (T1a à T1c) jusqu'à 53,1 % (T2) et 85,7 % (T3).

Le succès de la technique en fonction de la taille de la tumeur était étudié dans l'analyse des facteurs d'échecs de certains travaux, dans une étude prospective, et dans des séries de cas relatant l'expérience cumulée de grands centres. Elles sont décrites dans le *tableau 13* en *Annexe 8*.

Le nombre d'études était peu élevé, et le nombre de patientes T2 était toujours inférieur au nombre de patientes T1 ; néanmoins elles ne montraient pas de différence dans le taux d'identification et le taux de faux négatifs selon la taille de la tumeur.

#### IV.1.2. Cas des tumeurs non palpables

Le nombre de cas de tumeurs non palpables T0 n'était pas toujours identifié ou était faible dans les études : la méthode optimale de détection du ganglion sentinelle devrait être confirmée.

#### IV.1.3. Cas du cancer multifocal (multicentrique ou à foyers multiples)

Le cancer multifocal était considéré comme une contre-indication à la biopsie du ganglion sentinelle et était un critère d'exclusion dans la plupart des études.

L'injection sous-aréolaire a été testée chez des patientes présentant un cancer multifocal (décrite dans le paragraphe site d'injection). Mais le nombre de patientes et d'études était insuffisant pour pouvoir proposer cette technique chez ces patientes avant des études complémentaires.

Le TI et le TFN semblaient similaires pour les tumeurs T1 ou T2. Les données étaient plus rares en ce qui concernait les tumeurs non palpables T0 ne permettant pas de conclusion.

En France (avis d'experts), elle serait réalisée principalement chez des patientes ayant des tumeurs T0, T1, T2 < 3 cm, N0, M0.

## IV.2. Alternative au curage axillaire

### IV.2.1. Études publiées

Des équipes ont réalisé une BGS sans compléter par un curage axillaire chez les patientes avec un GS identifié et non métastatique, lorsqu'elles estimaient que leur expérience était suffisante (critères de TI et TFN variables selon les auteurs). Les méthodes et résultats des études sont résumés dans le *tableau 4*. Les publications qui citaient la durée de suivi sans autre information méthodologique n'ont été retenues que lorsque le nombre de cas était supérieur à 100.

**Tableau 4.** Études décrivant le suivi des patientes ayant eu une BGS non suivie de curage.

Auteur	Protocole	Critères pour ne pas faire le curage (GS négatif)	Population	Nombre de patientes sans curage (GS-)	Durée de suivi M : moyenne (écart)	Résultats	Complications post-opératoires
Giuliano 2000 (58)	Prospectif, non randomisé T < 4 cm	HE et IHC	133	67	M : 39 mois (24 à 51)	Pas de récurrence	BGS : 3 % CA : 35 %
Veronesi 2001(59)	Prospectif	–	373	285	343 années-patients	1 patiente : récurrence locale du sein 1 patiente : métastase osseuse	–
Schrenk 2001 (60)	Série de cas T < 4 cm	Extemporane HE (250 µ)	247	83	M : 22 mois (4 à 48)	Pas de récurrence	BGS : 2 cas CA : non précisé
Cox 2000 (61)	Série de cas	–	1 856	1 185	M : 20 mois (?)	Pas de récurrence	–

Aucune étude randomisée ne comparait la technique de la BGS au curage axillaire en termes de contrôle régional de la maladie ou de survie. Deux études prospectives décrivaient le protocole de suivi des patientes et les traitements adjuvants. Les autres études étaient des séries de cas avec uniquement une information sur la durée de suivi.

Le recul obtenu chez des patientes n'ayant pas eu de curage axillaire (67 à 1 185 selon les études) était de 4 mois à 4 ans. Le nombre de récurrences axillaires était nul, celui de récurrences du cancer du sein ou de métastases à distance était très faible (1 cas respectivement).

Si les résultats préliminaires étaient encourageants, la méthodologie des études ne permettait pas d'apporter d'informations d'un niveau de preuve suffisant sur le contrôle locorégional de la maladie et sur la survie.

#### IV.2.2. Essais multicentriques en cours

Les essais multicentriques en cours avaient pour objectif de répondre aux questions sur l'intérêt potentiel de la lymphadénectomie sentinelle en remplacement du curage axillaire. Ils sont décrits dans le *tableau 14* en *Annexe 8*.

Les essais en cours devraient permettre de :

- répondre à l'équivalence ou non de la résection du GS par rapport au curage axillaire ganglionnaire classique chez les patientes cliniquement N- en termes de survie sans maladie et de contrôle régional de la maladie ;
- déterminer si le contrôle de la maladie pourrait être obtenu sans curage chez les patientes sans métastase du ganglion sentinelle ;

- comparer le curage ganglionnaire à la radiothérapie chez les patientes ayant un GS métastatique ;
- comparer la morbidité et la qualité de vie du curage par rapport à la technique du BGS ;
- étudier la signification clinique des métastases occultes détectées uniquement par IHC.

## V. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

En France, la FNCLCC a émis des Standards, Options & Recommandations sur l'évidement axillaire et le ganglion sentinelle en 2001 (3).

En Amérique du Nord, des recommandations ont été proposées en 2000 et 2001 (17,62) pour la technique du GS et pour les procédures et l'examen du GS par l'ADASP (63).

En Europe, aucune recommandation n'a été publiée.

Une conférence de consensus internationale s'est tenue en avril 2001 (64).

### V.1. Principales conclusions des recommandations publiées

#### V.1.1. En France : Standards, Options & Recommandations (3)

##### — *Évidement axillaire*

« Tous les ganglions d'un évidement axillaire doivent faire l'objet d'une étude histologique. Le compte rendu histologique standard doit préciser (...) le nombre de ganglions métastatiques, en précisant l'existence de micrométastases et **l'utilisation éventuelle de la technique du ganglion sentinelle avant un curage (standard).** »

##### — *Ganglion axillaire sentinelle*

- « La technique du GS est une technique très prometteuse qui permettrait d'éviter le curage axillaire chez 85 à 90 % des patientes sans signe clinique d'envahissement ganglionnaire régional (N-). Mais elle ne peut être recommandée en pratique courante, avant les résultats des études en cours. Elle nécessite un environnement pluridisciplinaire et une période d'apprentissage pour chacun des intervenants. »
- Sur le plan anatomopathologique, les commentaires suivants sont rapportés : « la technique "standard" d'analyse des GS n'est pas encore déterminée. La technique la plus simple consiste en l'analyse d'un seul niveau de coupe coloré par l'HES ; certains proposent de "scanner" le(s) ganglion(s) par coupes successives de 150 à 250 microns ( $\mu$ ), en réalisant un immunomarquage à l'aide d'anticorps anticytokératines... La signification clinique de ces métastases occultes ou micrométastases détectées par ces techniques histologiques n'est pas déterminée. »

### V.1.2. Aux États-Unis : recommandations de l'*American Society of Breast Surgeons* (62)

Ces recommandations reposaient sur un consensus d'experts : la méthode utilisée n'était pas explicite. Ces principales propositions sont reprises ci dessous :

- « Les patientes avec des ganglions axillaires métastatiques palpables ou suspects ne doivent pas bénéficier d'une lymphadénectomie sentinelle. Cette technique peut ne pas être fiable chez des patientes :
  - présentant des tumeurs multifocales ;
  - ayant eu une chimiothérapie ou une radiothérapie antérieure pour cancer du sein ;
  - ayant eu un traitement chirurgical antérieur, du sein ou de l'aisselle.Elle ne sera alors utilisée que dans le cadre de protocoles de recherche.
- Le traitement, chez des patientes ayant des métastases retrouvées par cette technique, est controversé.
- Avant le résultat de nouveaux essais cliniques, un curage des niveaux I et II de Berg est recommandé.
- Le niveau d'expérience requis pour utiliser cette technique lorsqu'elle doit poser les indications des traitements adjuvants reste controversé : selon les bases de données sur l'expérience américaine, une expérience d'environ 10 interventions est nécessaire pour atteindre un taux d'identification du GS supérieur à 85 %. Le risque de résultat faux négatif pour un chirurgien diminue lorsqu'il a réalisé au moins 20 interventions associant technique du ganglion sentinelle et curage ganglionnaire. Le taux moyen de faux négatifs acceptable est de l'ordre de 5 %.
- La formation spécifique devrait réduire le nombre d'interventions antérieures, mais elle n'est pas quantifiée.
- Après avoir abandonné le CA pour la lymphadénectomie sentinelle, les chirurgiens doivent continuer de rapporter leur taux de récidives axillaires. Il doit être inférieur à 5 %. »

### V.1.3. Au Canada : recommandations du *Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer* (17)

Les recommandations reposaient sur la revue de la littérature de 1991 à 2000 à partir des bases MEDLINE et CANCERLIT. Mais en l'absence d'étude randomisée comparant le résultat de la BGS au CA, les recommandations étaient basées sur un consensus obtenu après discussions approfondies d'un *Steering Committee*. Les principales conclusions étaient les suivantes :

- « Le CA est le traitement standard dans la chirurgie du cancer du sein opérable ; l'évidement des niveaux 1 et 2 est nécessaire, il peut avoir une influence sur la survie.
- Si la BGS est proposée à une patiente, elle doit être informée des bénéfices et des risques, ainsi que des inconnues actuelles sur la technique.

- La patiente devrait être informée du nombre de BGS réalisées par le chirurgien et de son taux de succès déterminé par l'identification du GS et le TFN.
- Avant que le chirurgien ne remplace le curage axillaire par la technique du GS, il doit (a) connaître la littérature et les techniques de réalisation, (b) suivre un protocole défini sur les 3 aspects de la technique : médecine nucléaire, chirurgie, anatomopathologie, (c) réaliser un curage axillaire en parallèle jusqu'à ce qu'il ait atteint un taux de succès acceptable (TI et TFN). En l'absence de *gold standard*, les auteurs ont repris les recommandations de l'*American Society of Breast Surgeons* (62) : réaliser 30 BGS suivies de CA avec un TI du GS de 85 % et un TFN  $\leq 5$  %. Parmi ces 30 cas, au moins 10 devraient avoir des métastases axillaires (note : même avec 30, l'intervalle de confiance autour de ce taux est très élevé).
- Un chirurgien qui pratique la chirurgie du cancer du sein peu fréquemment ne doit pas utiliser la technique du GS (basé sur études avec niveau de preuve 5 ou série de cas).
- Un échec d'identification du GS ou un résultat de biopsie positif doit conduire à un curage ganglionnaire.
- La technique du GS est contre-indiquée chez les femmes qui ont des ganglions palpables cliniquement, un cancer localement avancé, des tumeurs multifocales, une chirurgie ou une radiothérapie du sein antérieures.
- Histologie : la coloration par hématoxyline éosine et non pas l'analyse immunohistochimique doit conduire à la décision du traitement adjuvant. Il n'y a pas assez de données sur l'histoire naturelle des cancers du sein lorsque les métastases du GS sont identifiées uniquement par IHC. »

#### V.1.4. Recommandations sur l'étude histopathologique du ganglion sentinelle (63)

Les recommandations étaient fondées sur l'expérience des membres de l'ADASP (*Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology*) et la revue de la littérature. Les conclusions étaient les suivantes :

- « L'examen extemporané est approprié dans les situations où son résultat est susceptible d'influencer les décisions thérapeutiques et doit être fait avec les colorations usuelles (HE) ;
- le nombre de ganglions et leur taille doivent être précisés ;
- chaque ganglion doit être examiné dans sa totalité ;
- le nombre de coupes optimal n'est pas déterminé ; l'intérêt clinique de l'information apportée par l'IHC n'est pas encore clair (existence de faux positif). Si des métastases ne sont identifiées que par immunomarquage, cela doit être précisé dans le rapport. »

## **V.2. Conférence de consensus internationale (64)**

### V.2.1. Méthode

La publication reposait sur les opinions et débats d'un panel d'experts (États-Unis, Italie, France, Hollande, Royaume-Uni, Israël), sans revue exhaustive de la littérature.

### V.2.2. Résultats

Le résumé des principaux résultats correspondant aux thèmes abordés dans ce rapport est décrit dans le *tableau 15* en *Annexe 9*.

Les auteurs précisait que la technique du GS était affinée en permanence, que les observations ou propositions faites étaient basées sur des expériences d'experts et ne pouvaient servir de recommandations formelles ou de standards.

---

## REFLEXION SUR LES ASPECTS ECONOMIQUES

---

*La réflexion présentée dans ce chapitre a été menée parallèlement à la problématique clinique du rapport, à savoir une actualisation des évaluations existantes sur la biopsie du ganglion sentinelle dans les cancers du sein. L'évaluation économique comparative biopsie du ganglion sentinelle versus curage axillaire n'a pas fait l'objet de ce travail, la place respective de ces deux techniques dans la prise en charge du cancer du sein n'étant pas précisément définie.*

### I. AVANTAGES DE LA TECHNIQUE DE LA BIOPSIE DU GANGLION SENTINELLE

Selon les auteurs, la technique du ganglion sentinelle serait une procédure susceptible de réduire les risques pour les patientes tout en diminuant les coûts et la consommation des ressources (65). Le curage axillaire en routine serait coûteux, associé à une morbidité potentielle importante (66).

Dans les tumeurs T1/T2, jusqu'à 70 % des patientes n'ont pas de ganglion envahi et plus de 50 % de ces patientes N- vont accuser une morbidité en rapport avec le curage axillaire (67).

Selon les méthodes anatomopathologiques conventionnelles, environ 40 % des patientes atteintes d'un cancer du sein opérable auraient une atteinte axillaire et nécessiteraient un curage axillaire. Cinquante-cinq à 70 % des patientes ayant eu une BGS pour détecter la présence ou l'absence de métastases dans le ganglion sentinelle pourraient ainsi éviter le CA et les complications qui lui sont liés (68).

Pour les patientes sans adénopathie cliniquement palpable, une biopsie du ganglion sentinelle apporterait des avantages comparativement au curage axillaire.

L'avantage principal de cette technique serait son faible taux de complications : selon les études analysées les patientes traitées par la technique du ganglion sentinelle auraient un inconfort postopératoire minimal et pourraient la plupart du temps retourner travailler dans les 2 jours qui suivent l'intervention. Le second avantage serait le faible coût de la procédure : la technique du ganglion sentinelle nécessiterait un temps d'intervention moins long que celui du curage axillaire, pourrait être réalisée en ambulatoire sous anesthésie locale et sédation intraveineuse et ne nécessite pas de drainage axillaire (69-72). Les patientes ayant un curage axillaire nécessitent un séjour hospitalier et une anesthésie générale ; elles ont une cicatrisation plus lente. Plus de 20 % des patientes ayant eu un curage axillaire développent un lymphœdème (70).

La prise en compte dans l'analyse économique de la réduction du temps d'hospitalisation pour environ 60 % des patientes qui n'auront pas de curage axillaire après cette technique serait nécessaire. Le curage axillaire nécessite un drainage postopératoire qui conditionne la durée d'hospitalisation (de l'ordre de 4 à 7 jours) alors, que l'hospitalisation est de 24 à 48 heures en cas de tumorectomie simple ou d'adénectomie. Aucune donnée n'est disponible dans la littérature concernant la durée d'hospitalisation en cas de GS sans curage axillaire. Aucune rééducation du membre supérieur n'est nécessaire en l'absence de curage axillaire (73,74).

L'utilisation de la technique du ganglion sentinelle, bien qu'elle soit moins invasive, entraîne, pour certains auteurs, un coût total d'intervention du même ordre que celui du curage axillaire (70). Si les coûts d'hospitalisation pour la technique du ganglion sentinelle sont inférieurs en raison de la sortie de l'hôpital de nombreuses patientes le jour de l'intervention, l'examen anatomopathologique est plus approfondi.

Dans leur modèle d'analyse de décision (cf. figure 1, généralités chap. II), Orr et coll. (48) ont précisé que durant la phase d'apprentissage, la technique du ganglion sentinelle induisait des coûts supplémentaires comparativement au curage axillaire. Une fois les chirurgiens familiarisés avec cette technique, ils devenaient plus à même de localiser le ganglion sentinelle, la technique devenait moins coûteuse que ne l'était le curage axillaire en raison de la diminution des effets secondaires (lymphœdème) et de la réduction de la durée de séjour hospitalier (70).

## II. COÛTS DE L'UTILISATION DE LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE

En France en 2002, les équipes qui recherchent le ganglion sentinelle et ont abandonné le curage axillaire systématique proposent le plus souvent cette technique à des patientes porteuses de tumeurs T1 ou au maximum inférieures à 3 cm, N0 clinique (5). Nous avons retenu ces indications dans la détermination du coût direct hospitalier induit par la recherche du ganglion sentinelle, selon les modalités de détection et d'analyse choisies. Les ressources humaines et matérielles à disposition des centres conditionnent le plus souvent le type de détection et d'analyse du ganglion sentinelle.

### II.1. Détection du ganglion sentinelle

Le ganglion sentinelle peut être repéré soit par une méthode colorimétrique utilisant le bleu patent dilué ou non, soit par une méthode isotopique utilisant un colloïde radioactif (technétium 99 m) et une sonde de détection peropératoire (précédée ou non d'une lymphoscintigraphie), soit par les deux méthodes associées, chacune ayant l'avantage théorique de réduire les faux négatifs de l'autre (6,32,47,73). La méthode colorimétrique est une technique simple, et peu onéreuse. Aucun environnement ni matériel spécifique (une seringue, une aiguille intradermique) n'est nécessaire pour cette méthode. Lorsqu'une lymphoscintigraphie est pratiquée, l'injection de colloïde radioactif a lieu le plus souvent la veille de l'intervention. Pour la détection peropératoire, l'équipement comporte un détecteur spécifique du rayonnement gamma du technétium 99 m, portable et en enveloppe stérile qui localise le (ou les) foyer(s) radioactif(s) (75). Plusieurs modèles sont proposés à un coût variant de 15 245 à 22 867 €. La proximité d'un service de médecine nucléaire est nécessaire. La disponibilité supplémentaire de médecins nucléaires pour assister le chirurgien dans sa recherche à chaque intervention paraissait souhaitable pour certains experts au début de la période d'apprentissage. La cotation de la lymphoscintigraphie est ZN 100 + PRA 100 + AMI 2, soit 202,34 € alors que le comptage seul peropératoire est codifié ZN 30 + PRA 30 + AMI 2, soit 64,6 € (*Annexe 10*).

L'absence de cotation de l'injection de colloïde radioactif seule inciterait potentiellement à l'associer à la lymphoscintigraphie, qui, elle, est cotée. Cette pratique pourrait entraîner une augmentation du nombre de lymphoscintigraphies et

donc, des surcoûts budgétaires, notamment dans les établissements privés. Une cotation de l'acte « injection de colloïde radioactif seule » permettrait, selon le groupe de travail, de limiter cette incitation financière potentielle.

La technique de détection du ganglion sentinelle entraîne donc un surcoût en ce qui concerne la méthode radio-isotopique :

- *d'une part, il faut envisager l'achat de la sonde de détection peropératoire qui varie entre 15 245 et 22 867 € ;*
- *d'autre part, un surcoût éventuel représenté par le recours systématique à une lymphoscintigraphie préopératoire, qui peut s'avérer utile, notamment en début d'expérience, mais n'est pas obligatoire.*

En l'absence de données de coûts réels, nous avons travaillé avec des éléments de tarification (prix catalogue pour les dispositifs médicaux et cotation NGAP pour les actes médicaux). Le coût de production de la BGS n'était pas disponible dans la littérature. Ces prix et tarifs ne sont pas représentatifs de la valeur économique réelle des ressources consommées. Une évaluation rigoureuse des coûts impliquerait une observation directe détaillée des quantités physiques de ressources qu'il est nécessaire de mobiliser pour mettre en œuvre la stratégie médicale considérée, ainsi que sa valorisation monétaire.

## **II.2. Étude anatomopathologique des ganglions sentinelles**

En 2002, il n'existe pas de consensus pour l'étude anatomopathologique des ganglions sentinelles : des questions restent posées quant à la place de l'examen extemporané, le nombre de coupes nécessaire et la valeur de l'immunohistochimie. Selon les experts du groupe de travail, la technique du ganglion sentinelle présenterait l'intérêt d'une optimisation des techniques d'analyse sur un plus petit échantillon comparativement aux 10 ou 15 ganglions d'un curage traditionnel.

L'analyse anatomopathologique devrait comporter des coupes sériées, techniquées par coloration ordinaire. De nombreuses équipes complètent l'examen HE standard (coté P 220) par une immunohistochimie s'il n'est pas mis en évidence de ganglions sentinelles ; l'immunohistochimie complémentaire, cotée P 200, entraîne donc un surcoût.

La pratique d'un examen peropératoire du ganglion sentinelle a fait l'objet de plusieurs études et est à l'origine de controverses. En France, les pathologistes des centres de lutte contre le cancer auraient adopté une attitude commune. Le GS est examiné en macroscopie, certaines équipes réalisent des appositions. Il n'est pas réalisé de coupes à congélation en grande partie à cause de la faible sensibilité de cet examen et du risque potentiel de perte de matériel pour l'examen définitif (5). Ce risque est considéré comme négligeable par les experts du groupe de travail et d'autres équipes françaises pratiqueraient néanmoins cet examen extemporané. Il rallongerait la durée d'intervention et nécessite la disponibilité d'un anatomopathologiste. Cet examen est coté P 300.

Deux cas de figure peuvent se présenter pour les équipes expérimentées ne pratiquant pas de CA systématique après BGS :

- le curage axillaire est réalisé dans le même temps lorsque la biopsie du ganglion sentinelle est positive à l'examen extemporané ;
- le curage axillaire est réalisé dans un deuxième temps si la biopsie du ganglion sentinelle, bien que positive, n'est pas identifiée à l'examen extemporané.

### II.3. Curage axillaire consécutif ou pas ?

En 2002, le traitement chirurgical proposé pour une tumeur du sein invasive de plus de 5 mm de diamètre comporte systématiquement un curage axillaire. En cas de tumeur de petite taille (moins de 2 cm), l'analyse histologique de la dizaine de ganglions composant le curage s'avère négative dans 70 % des cas et pose le problème de l'inutilité du curage chez les patientes N-. Quel est l'intérêt d'avoir un curage négatif si on peut obtenir la même information à partir du prélèvement d'un seul ganglion (74) ?

Les recommandations et consensus publiés considéraient que l'absence d'identification d'un GS devait conduire à pratiquer un curage standard (cf. chapitre V)(17,62,74).

L'objectif à terme de cette technique serait d'éviter un curage axillaire complémentaire aux femmes n'ayant pas d'envahissement métastatique du ganglion sentinelle (technique optimale à confirmer par des études). Le curage axillaire serait réalisé, pour les autres patientes, soit immédiatement (échec de la technique ou positivité de l'examen extemporané du ganglion sentinelle), soit en différé en raison du caractère envahi du ganglion sentinelle en coloration HE et/ou en étude immunohistochimique (47). Certaines équipes françaises ont d'ores et déjà fait le choix de ne plus pratiquer de curage axillaire chez les femmes sans envahissement métastatique du ganglion sentinelle (avis d'experts).

En ce qui concerne la cotation des actes dans le secteur libéral, il semble important d'intégrer le temps nécessaire à la réalisation de cet acte, qui n'est pas une simple biopsie ganglionnaire, mais qui est un acte chirurgical spécifique. Il est également nécessaire de prendre en compte la réalisation des actes techniques d'anatomopathologie et de médecine nucléaire.

## III. PERSPECTIVES

L'utilisation de la technique du ganglion sentinelle pourrait faire évoluer la prise en charge des patientes opérées pour cancer du sein. Cette technique utilise des examens d'anatomopathologie plus détaillés et probablement plus coûteux que pour un curage axillaire traditionnel. Seul le ganglion sentinelle est soumis à l'analyse anatomopathologique et certains centres utilisent des techniques d'immunohistochimie permettant d'identifier des cellules non détectées par l'examen standard (coloration hématoxyline/éosine) voire des techniques de biologie moléculaire (RT-PCR : *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*).

---

## **ANNEXE 1. LISTE DES PRINCIPAUX CENTRES FRANÇAIS AYANT PUBLIE**

---

Centre de Lutte contre le Cancer Paul-Strauss. Département de chirurgie oncologie. Strasbourg.

Hopitaux universitaires (hôpital de Hautepierre, hôpital civil). Strasbourg.

Institut Curie. Service de chirurgie générale et de sénologie. Paris.

Centre Léon-Bérard. Département de chirurgie carcinologique. Lyon.

Service de chirurgie oncologique. Centre hospitalier Lyon Sud.

Institut Gustave-Roussy. Villejuif.

Centre René-Gauducheau. Saint-Herblain-Nantes.

Centre Antoine-Lacassagne. Nice.

Service d'oncologie médicale. Institut Claudius-Regaud. Toulouse.

Service de chirurgie générale. Hôpital Bellevue. CHU Saint-Étienne.

Centre René-Huguenin. Saint-Cloud.

## ANNEXE 2. EXTRAITS DE LA CLASSIFICATION CLINIQUE TNM

---

### 1. Liste 1 : extraits de la 5<sup>e</sup> édition de la classification clinique TNM d'après le SOR 2001 (3) : classification utilisée dans les publications citées dans le rapport

---

T	Tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
T1	Tumeur $\leq 2$ cm dans sa plus grande dimension T1a : $0,1 \text{ cm} \leq T \leq 0,5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension T1b : $0,5 \text{ cm} < T \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension T1c : $1 \text{ cm} < T \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur $2 \text{ cm} < T \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau
N	Adénopathies régionales
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires homolatéraux mobiles
N2	Ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures
N3	Ganglions mammaires internes homolatéraux
M	Métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastases à distance (comprenant des métastases ganglionnaires sus-claviculaires)

---

**pT : la taille de la tumeur est fondée sur la composante invasive**

**2. Liste 2 : extraits de la 6<sup>e</sup> édition de la classification TNM, d'après "Revision of the American joint committee on cancer staging system for breast cancer", Singletary 2002 (7)**

Primary tumor (T)	
...	
Tis	Carcinoma in situ
Tis ( DCIS)	Ductal carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobular carcinoma in situ
Tis ( Paget)	Paget's disease of the nipple with no tumor
...	
T1	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension
T1mic	Microinvasion ≤ 0.1cm in greatest dimension
...	
Regional lymph nodes (pN) *	
pN0	No regional lymph node metastasis histologically, no additional examination for isolated tumor cells #
pN0(i-)	No regional lymph node metastasis histologically, negative IHC
pN0(i+)	No regional lymph node metastasis histologically, positive IHC, no IHC cluster > 0.2 mm
pN0(mol-)	No regional lymph node metastasis histologically, negative molecular findings (RT-PCR)
pN0(mol+)	No regional lymph node metastasis histologically, positive molecular findings (RT-PCR)
pN1mi	Micrometastasis (> 0.2 mm, none > 2.0 mm)
pN1	Metastasis in one to three axillary lymph nodes and/or in internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent §
pN1a	<b>Metastasis in one to three axillary lymph nodes</b>
pN1b	Metastasis in internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent §
pN1c	Metastasis in one to three axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent §
pN2	Metastasis in four to nine axillary lymph nodes, or in clinically apparent internal mammary lymph in the absence of axillary lymph nodes metastasis
...	

\* Classification is based on axillary lymph node dissection with or without sentinel lymph node dissection. Classification based solely on sentinel lymph node dissection without subsequent axillary lymph node dissection is designated (sn) for « sentinel node » (eg, pN0(i+)(sn)).

# Isolated tumor cells are defined as single tumor cells or small cell clusters not greater than 0.2 mm, usually detected only by immunohistochemical or molecular methods but which may be verified on hematoxylin and eosin stains. Isolated tumor cells do not usually show evidence of metastatic activity (..).

§ « Not clinically apparent » is defined as not detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination.

## ANNEXE 3. CRITERES DE SELECTION DES ETUDES ECONOMIQUES

### CARACTERISTIQUES DE L'ÉVALUATION ECONOMIQUE EN SANTE

L'analyse économique se définit comme l'analyse comparative d'options possibles, sur la base de leurs coûts comme de leurs conséquences. L'analyse critique de la littérature permet de distinguer différentes situations regroupées dans une matrice à 6 cases.

Les caractéristiques de l'évaluation en santé d'après Drummond 1998 (19)

Y a-t-il une comparaison de deux options ou plus ?	<i>Étudie-t-on à la fois les coûts et les conséquences des options envisagées ?</i>			
	<b>NON</b>		<b>OUI</b>	
	Examen des conséquences seules	Examen des coûts seuls		
	<b>NON</b>	<i>1A Évaluation partielle 1B</i>		<i>2 Évaluation partielle</i>
		Description des résultats	Description des coûts	Description coût-résultat
	<b>OUI</b>	<i>3A Évaluation partielle 3B</i>		<i>4 Évaluation économique globale</i>
		Évaluation de l'efficacité pratique ou de l'efficacité théorique	<b>Analyse des coûts</b>	<b>Analyse de minimisation des coûts</b> <b>Analyse coût-efficacité</b> <b>Analyse coût-utilité</b> <b>Analyse coût-bénéfice</b>

Pour être valides, les études économiques analysées doivent répondre à certaines caractéristiques (détaillées page suivante) :

- la question posée doit préciser les options comparées ainsi que le point de vue à partir duquel la comparaison est envisagée ;
- les options concurrentes doivent être décrites de façon exhaustive ;
- l'évaluation économique doit être menée lorsque l'efficacité des techniques en concurrence est prouvée ;
- l'ensemble des coûts et conséquences pertinents doit être identifié à partir du point de vue adopté et de la description de l'option choisie ;
- les sources et méthodes d'évaluation des coûts doivent être précisées.

## **APPRECIATION DE LA QUALITE D'UNE EVALUATION ECONOMIQUE**

	OUI	NON
<b>1. A-T-ON POSE UNE QUESTION PRECISE A LAQUELLE ON PUISSE REPENDRE ?</b>		
- L'étude a-t-elle pris en compte à la fois les coûts et les résultats des stratégies ?		
- L'étude compare-t-elle différentes options ?		
- Un point de vue précis a-t-il été adopté et l'étude se place-t-elle dans un contexte décisionnel particulier ?		
<b>2. LES OPTIONS CONCURRENTES ONT-ELLES ETE DECRITES DE FAÇON EXHAUSTIVE ?</b>		
- Des options importantes ont-elles été omises ?		
- Une option « ne rien faire » a-t-elle été (devrait-elle être) envisagée ?		
<b>3. L'EFFICACITE DES STRATEGIES A-T-ELLE ETE ETABLIE ?</b>		
- S'est-on appuyé sur un essai clinique randomisé et contrôlé ?		
- L'efficacité a-t-elle été établie par une synthèse d'études cliniques ?		
- A-t-on utilisé des données d'observation ou des hypothèses pour établir l'efficacité ?		
<b>4. LES COUTS ET LES CONSEQUENCES LES PLUS IMPORTANTS DE CHAQUE OPTION ONT-ILS ETE IDENTIFIES ?</b>		
- Le domaine d'investigation était-il assez large compte tenu de la question posée ?		
- A-t-on examiné les différents points de vue pertinents ?		
- Les coûts en capital, de même que les coûts d'exploitation, ont-ils été inclus ?		
<b>5. LES COUTS ET LES CONSEQUENCES ONT-ILS ETE MESURES CORRECTEMENT, EN UNITES PHYSIQUES APPROPRIEES ?</b>		
- Tous les items identifiés ont-ils été mesurés ? Lorsqu'un item a été écarté, pouvait-on le considérer comme négligeable ?		
- Y avait-il des circonstances particulières qui rendaient le calcul difficile ? En a-t-on correctement tenu compte ?		
<b>6. LES COUTS ET LES CONSEQUENCES ONT-ILS ETE EVALUES DE FAÇON PERTINENTE ?</b>		
- Les sources d'information ont-elles été clairement identifiées ?		
- Les prix de marché ont-ils été utilisés pour mesurer des gains ou des pertes de ressources ?		
- L'évaluation des conséquences a-t-elle été bien adaptée à la question posée ?		
<b>7. LES COUTS ET LES CONSEQUENCES ONT-ILS ETE AJUSTES EN FONCTION DU TEMPS ?</b>		
- Les coûts et les conséquences futurs ont-ils été actualisés ?		
- A-t-on justifié le choix du taux d'actualisation ?		

---

	OUI	NON
<b>8. UNE ANALYSE DIFFERENTIELLE DES COUTS ET DES CONSEQUENCES DES OPTIONS CONCURRENTES A-T-ELLE ETE REALISEE ?</b>		
- Les coûts supplémentaires engendrés par une option par rapport à une autre ont-ils été comparés à ses effets, bénéfiques ou utilités supplémentaires ?		
<b>9. A-T-ON TENU COMPTE DE L'INCERTITUDE DANS L'ESTIMATION DES COUTS ET DES CONSEQUENCES ?</b>		
- Si les données sur les coûts et les conséquences étaient stochastiques, a-t-on réalisé des analyses statistiques adaptées ?		
- Si on a procédé à une analyse de sensibilité, a-t-on justifié les intervalles de valeurs ?		
- Quelle est la sensibilité des résultats de l'étude aux variations des paramètres ?		
<b>10. LA PRESENTATION ET LA DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE RECOUVRENT-ELLES TOUTES LES PREOCCUPATIONS DES UTILISATEURS ?</b>		
- Les conclusions de l'étude sont-elles fondées sur un quelconque indicateur de synthèse (un ratio coût-efficacité par exemple) ? Dans ce cas, l'a-t-on interprété de façon intelligente ?		
- Les résultats ont-ils été comparés à ceux d'autres études sur le même sujet ? Dans ce cas, s'est-on préoccupé des différences méthodologiques possibles ?		
- L'étude a-t-elle abordé la question de la généralisation des résultats, pour d'autres contextes ou d'autres groupes de patients/patientes ?		
- L'étude a-t-elle évoqué ou pris en compte d'autres facteurs importants relatifs à la décision considérée (les questions d'ordre éthique par exemple) ?		
- L'étude a-t-elle abordé les problèmes posés par la mise en œuvre de la stratégie choisie, compte tenu des contraintes financières ou autres, et s'est-on demandé si les ressources éventuellement dégagées pourraient être réaffectées à d'autres stratégies dignes d'intérêt ?		

(19)

## ANNEXE 4. ÉTUDES ECONOMIQUES RETENUES

### GEMIGNANI ET COLL., 2000, ÉTATS-UNIS (20)

Schéma de l'étude et objectifs	Caractéristiques de base et méthodologie	Méthode de valorisation
<p>Étude prospective. Étude de minimisation de coûts.                      Perspective : l'hôpital.                      Objectifs de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- comparer les coûts directs moyens hospitaliers induits par la technique du ganglion sentinelle et le curage axillaire ;</li> <li>- évaluer les bénéfices associés à la technique du ganglion sentinelle et leur impact sur les coûts directs hospitaliers induits par cette technique.</li> </ul>	<p>Effectif : 100 patientes (50 patientes dans chaque groupe) atteintes de tumeurs du sein de taille T1 suivies entre le 1<sup>er</sup> juillet 1997 et le 30 juin 1998.                      Les 2 cohortes ont été appariées sur l'âge, la taille de la tumeur et l'état du ganglion sentinelle.                      Interventions comparées : technique du ganglion sentinelle <i>versus</i> curage axillaire conventionnel.</p>	<p>Coûts moyens issus de la comptabilité analytique de l'institut et répartis en 3 sous-groupes : coût d'intervention, d'anatomopathologie et de séjour hospitalier.                      Le coût total hospitalier inclut ces 3 sous-groupes ainsi que les coûts induits par l'intervention, tels que les médicaments, le matériel, les tests de laboratoire et la cartographie lymphatique (injection de marqueur isotope et lymphoscintigraphie) .                      Coûts exprimés en dollars américains (US\$, 2000).</p>

### Résultats

*Coûts moyens hospitaliers pour chacun des deux groupes (US\$ 2000) :*

	Curage axillaire	Ganglion sentinelle	Valeur de p
<b>Nombre de patientes</b>	50	50	
Salle d'opération	3 258	2 509	< 0,05
Séjour hospitalier	1 608	820	< 0,05
Anatomopathologie	969	1 747	< 0,05
Examen intra-opératoire	158	528	< 0,05
<b>Coûts directs hospitaliers</b>	<b>6 331</b>	<b>6 230</b>	<b>NS</b>

### Conclusion

Lorsque la technique du ganglion sentinelle a été utilisée pour des tumeurs de taille T1, peu de patientes (10 % dans cette étude) ont été concernées par un curage axillaire consécutif.

**Pour des patientes à un stade clinique 1, la technique du ganglion sentinelle n'entraîne pas de coûts directs moyens hospitaliers significativement supérieurs à ceux du curage axillaire.**

*Les coûts d'intervention et d'hospitalisation* sont moindres dans le groupe ganglion sentinelle. Les patientes du groupe ganglion sentinelle ont quitté l'hôpital le même jour que l'intervention ; la durée moyenne de séjour hospitalier pour les patientes du groupe curage axillaire était de 1,3 jour (étendue 1-3).

*Les actes d'anatomopathologie* et plus particulièrement l'analyse des coupes du ganglion sentinelle contribuent à la différence significative de coûts entre les deux groupes de patientes.

**CHIRIKOS ET COL., 2001, ÉTATS-UNIS (21)**

<b>Schéma de l'étude et objectifs</b>	<b>Caractéristiques de base et méthodologie</b>	<b>Méthode de valorisation</b>
Modélisation. Perspective : l'hôpital. Comparaison des charges hospitalières induites par l'utilisation de la technique du ganglion sentinelle.	Population : patientes diagnostiquées et ayant reçu le début du traitement dans la période du 1 <sup>er</sup> août 1995 au 1 <sup>er</sup> mars 1998. Effectif : 811 femmes (555 dans le groupe ganglion sentinelle et 256 dans le groupe contrôle). Interventions comparées : utilisation du ganglion sentinelle (groupe traité) <i>versus</i> non-utilisation du ganglion sentinelle (groupe contrôle). Analyses statistiques univariées et multivariées effectuées sur ces deux groupes.	Données issues de la comptabilité analytique de l'hôpital et du registre du cancer. Les charges prennent en compte la lymphoscintigraphie, l'intervention en elle-même et le marqueur isotope utilisé. Utilisation d'un ratio <i>cost-to-charge</i> * pour convertir les prix facturés par l'hôpital en coûts. Coûts exprimés en dollars américains (US\$, année non précisée).

<b>Résultats</b>	<b>Conclusion</b>	
<b>Charges cumulées par le groupe traité par la technique du ganglion sentinelle (US\$) :</b>	La technique du ganglion sentinelle pourrait être coût-efficace mais les coûts et les bénéfices à plus long terme devront être analysés avant de pouvoir tirer des conclusions fermes.	
	Groupe traité	Groupe contrôle
Charges cumulées :		
- moyenne	26 200	28 700
- écart type	19 000	22 900
- % des charges du groupe contrôle	91,3	100,0
Nombre de patientes	555	256

Lorsque l'analyse est ajustée sur la période de suivi, les auteurs arrivent au résultat selon lequel les charges moyennes cumulées du groupe traité pourraient être supérieures à celles du groupe contrôle.

\* Ratio *cost-to-charge* : les prix facturés par l'hôpital peuvent être différents des coûts pour l'hôpital. Le ratio *cost-to-charge* (défini sur la base des coûts et des prix facturés dans les services de différents hôpitaux) permet de transformer les coûts en prix facturés et inversement. Il est ainsi envisageable de calculer quelle est la fraction du prix tarifaire qui correspond à une dépense réelle pour l'établissement hospitalier. C'est une formule simplifiée aidant à l'estimation grossière du coût d'opportunité des prises en charge.

## ANNEXE 5. PRINCIPALES SERIES PUBLIEES AVANT 2000

Principales séries publiées avant 2000, d'après le SOR (3)

Auteur	Traceur	Nombre de patientes	TI (%)	TFN * (%)
Giuliano 1997	B	107	93	0
Veronesi 1997	T	163	98	4,7
Guenther 1997	B	145	71	9,7
Borgstein 1997	T	104	100	1,7
Krag 1998	T	443	91	11,4
Rodier 1998	B	51	77	0
Nos 1999	B	122	87,7	8,5
Cox 1998	B + T	466	94,4	
Veronesi 1999	T	376	98,7	4,5

B : méthode au bleu

T : méthode de détection isotopique (<sup>99</sup>Tm)

\* TFN : patientes avec GS négatifs/nombre de curages positifs

## ANNEXE 6. ÉTAPES DE LA TECHNIQUE D'IDENTIFICATION DU GANGLION SENTINELLE

### CHOIX DU TRACEUR

**Tableau 1.** Méthodologie des études de la BGS selon le traceur.

Auteur	Protocole/design/critères d'évaluation	Population	Méthode d'identification	Nombre de patientes	Méthode histologique	Commentaires
Morrow 1999 (29)	Comparatif, randomisé stratifié sur la taille de la tumeur TI	T1 T2	Bleu vs bleu et détection rayons $\gamma$ perop	B : 50 B + T : 42	HE	Unique étude randomisée nombre de cas peu élevé étude de la courbe d'apprentissage étude histologique non décrite
Cox 2000 (4)	Monocentrique série de cas non comparative TI	N0	Bleu et détection rayons $\gamma$ perop	B + T : 1 147	Appositions per op CA : HE GS : HE +/- IHC	Hétérogénéité des patientes CA uniquement en cas d'échec de la détection du GS (49 patientes) évolution des méthodes au cours du temps  Comparaison des techniques isolément
Cody 2001 (30)	Monocentrique série de cas analyse uni et multivariée TI, facteurs d'échecs	T1 T2 T3 carcinome <i>in situ</i> exclu	LSG Bleu et détection rayons $\gamma$ perop	966		<b>Expérience cumulative du centre</b> étude histologique non décrite modification des techniques au cours du temps ; période d'apprentissage au début de l'étude
Rodier 2000 (76)	Multicentrique non comparative TI, TFN	T0, T1, T2 $\leq$ 3 cm, N0 N1	LSG Bleu + détection rayons $\gamma$ perop	B + T : 189	CA : HE GS : HE et IHC	Équipes en phase d'apprentissage méthode d'identification et histologique non détaillées
Classe 2001 (32)	Monocentrique série de cas TI	T0, T1, T2 $\leq$ 3 cm	LSG Bleu et détection rayons $\gamma$ perop	B + T : 100	CA : HE GS : HE, IHC si négatif	Courbe d'apprentissage non détaillée

**Tableau 1 (suite).** Méthodologie des études de la BGS selon le traceur.

Auteur	Protocole/design/critères d'évaluation	Population	Méthode d'identification	Nombre de patientes	Méthode histologique	Commentaires
Bobin 2000 (77)	Monocentrique Série de cas TI, TFN	N0	Bleu Bleu + détection rayons $\gamma$ perop	B : 169 B + T : 74	HE, IHC si négatif	Deux groupes successifs : bleu suivi de bleu + isotope Chaque série précédée de 30 et 20 cas d'apprentissage respectivement
Tafra 2001 (42)	Multicentrique série de cas facteurs qui influencent TI et TFN TI, TFN, VPN	N0	Bleu détection rayons $\gamma$ perop	B + T : 529 patientes 536 procédures	CA : HE GS : HE, IHC si négatif	48 chirurgiens formés avant l'intervention exclusion patientes avec curage incomplet ou BGS de la chaîne mammaire interne : analyse sur 466 interventions hétérogénéité de la population : T0 – T > 5 cm et multifocal
Doting 2000 (78)	2 centres, 4 chirurgiens série de cas TI, sensibilité, TFN	T palpable N0	LSG Bleu et détection rayons $\gamma$ perop	136	GS : HE et IHC sur 3 coupes	Apprentissage au début de l'étude étude purement descriptive
Bergkvist 2001 (79)	17 centres, 28 chirurgiens série de cas, TI, TFN	T1 T2 T3, N0	LSG Bleu et détection rayons $\gamma$ perop	498	GS : HE et IHC si négatif	Hétérogénéité des patientes (tumeur de 1 à 100 mm) 33 malades n'ont eu qu'un mode de détection
Motomura 2001 (33)	un chirurgien série de cas TI, sensibilité, TFN	T1 T2, N0	Vert vs LSG et détection rayons $\gamma$ perop + vert	V* : 93 V* + T : 138	HE	Non randomisée 2 groupes successifs : 93 premières patientes : colorant seul, puis 138 patientes : colorant + isotope : apprentissage du chirurgien aux dépens du 1 <sup>er</sup> groupe « colorant seul » groupes significativement différents pour localisation de la tumeur et type de chirurgie ; pas d'analyse statistique pour séparer ces variables comparaison rétrospective
McMasters 2000 (34)	Multicentrique, 99 chirurgiens, série de cas analyse de régression logistique Ti, sensibilité, TFN, facteurs d'échecs	T1 T2 T3 $\leq$ 5 cm N0	Bleu ou détection rayons $\gamma$ perop ou ou bleu + détection perop	B : 216 T : 28 B + T : 562	GS : HE +/- IHC CA : HE	Non randomisée choix de la technique sur l'initiative du chirurgien IHC non systématique, pratiquée selon les centres
Kolias 2000 (31)	Prospective série consécutive de cas analyse multivariée sur facteurs d'identification du GS	T < 5 cm	LSG préop Bleu et détection rayons $\gamma$ perop	B : 19 T : 51 B + T : 99		Expérience variable des chirurgiens analyse histologique non décrite

**Tableau 1 (suite).** Méthodologie des études de la BGS selon le traceur.

Auteur	Protocole/design/critères d'évaluation	Population	Méthode d'identification	Nombre de patientes	Méthode histologique	Commentaires
--------	--	------------	--------------------------	---------------------	----------------------	--------------

	<b>d'évaluation</b>		<b>identification</b>	<b>patientes</b>		
Fraile 2000 (22)	Prospectif série de cas TI, sensibilité, TFN, VPN	T < 5 cm N0	LSG et détection rayons $\gamma$ perop	132	GS : HE et IHC si HE négative CA : HE	Hétérogénéité des patientes : 4 % de carcinomes <i>in situ</i> , 4 % de carcinomes médullaires, 4 % de carcinomes lobulaires, 2 % non précisés
Rink 2001 (80)	Série consécutive de cas prospectif TI, sensibilité, VPN	T1 T2 (T3 T4 découverte en perop)	LSG et détection rayons $\gamma$ perop	123	HE GS : HE et IHC si HE négative	Hétérogénéité des patientes : carcinomes <i>in situ</i> à T4 <b>nombre d'analyses en IHC non détaillé</b>
Rodier 2000 (81)	Série consécutive de cas prospectif, bicentrique TI, TFN, VPN	T0 T1 T2 < 3 cm	Bleu	73	HE	Apprentissage non précisé Étude histologique du GS non détaillée
Nos 2001 (82)	Série de cas, prospectif TI, TFN, VPN	T0 T1 T2, N0	Bleu	253	HE	Contrôle de la coloration bleue par le pathologiste Méthode histologique non précisée

B : bleu patent ou isosulfan, T : colloïde marqué au technétium 99 m, LSG : lymphoscintigraphie préopératoire, détection rayon gamma perop : détection du ganglion « chaud » à l'aide d'une sonde de détection des rayons gamma

HE : hématoxyline éosine, IHC : immunohistochimie

BGS : biopsie du ganglion sentinelle, GS : ganglion sentinelle, CA : curage axillaire

TI : taux d'identification, TFN : taux de faux négatifs, VPN : valeur prédictive négative

**Tableau 2.** Résultats des études de la BGS selon le traceur.

Auteur	Nombre de patientes	TI (%)	TFN (%)	VPN (%)	Commentaires
Morrow 1999 (29)	B : 50 B + T : 42	88 <b>86</b> p < 0,1			<b>Résultats de l'analyse histologique ne permettant pas le calcul des autres paramètres du test</b>
Cox 2000 (4)	B + T : 1 147	B : 80,3 T : 88,6 B + T : 95,7 NS			CA non systématique ou pas de résultats de l'analyse histologique ne permettant pas le calcul des autres paramètres du test
Cody 2001 (30)	B+ T : 966	B : 81 T : 87 B + T : 95			
Rodier 2000 (76)	B + T : 189	B : 75 T : 84 B ou T : 88	5,8		
Classe 2001 (32)	B + T : 100	LSG : 72 B : 72 T : 85 B + T : 95			Pas de calcul de sensibilité pas de description des discordances des 2 méthodes
Bobin 2000 (77)	B : 169 B + T : 74	B : 89,9 B + T : 100	B : 8,77 B + T : 5,71		
Tafra 2001 (42)	B + T : 529	87	13	94	46 patientes exclues des calculs de TFN car CA incomplet résultats exprimés sur le nombre de ganglions
Doting 2000 (78)	B + T : 136	LSG : 87 B + T : 93	5		26 patientes GS non trouvés : résultats du curage non donnés

**Tableau 2 (suite).** Résultats des études de la BGS selon le traceur.

Auteur	Nombre de patientes	TI (%)	TFN (%)	VPN (%)	Commentaires
Bergkvist 2001 (79)	<b>498</b>	90	11		Pas de description du nombre de patientes n'ayant eu qu'une méthode et des résultats
Motomura 2001 (33)	V* : 93 V* + T : 138	83,9 94,9 p = 0,006	19 0 p = 0,01		Biais sur la comparaison
McMasters 2000 (34)	B : 216 T : 28 B + T : 562	B ou T : 86 B + T : 90	B : 12,3 T : 9,1 B ou T 11,8 B + T: 5,8 P < 0,5		Sensibilité et TFN calculés après méthodes d'analyse histologique hétérogènes
Kollias 2000 (31)	B : 19 T : 51 B + T : 99	B : 95 T : 69 B + T : 90			Pas d'étude histologique permettant le calcul des TFN
Fraile 2000 (22)	T : 132	96	4	97,3	Calcul sur le nbre de patientes ou le nbre de ganglions non précisé
Rink 2001 (80)	T : 123		8	96	Nombre d'analyses en IHC non détaillé
Rodier 2000 (81)	B : 73	82,4	8	96,7	
Nos 2001 (82)	B : 253	84,2	9	96	Résultats après contrôle de la coloration bleue ; méthode histologique non détaillée

TI : taux d'identification ; TFN : taux de faux négatifs ; VPN : valeur prédictive négative ;  
B : bleu ; T: isotope ; LSG : lymphoscintigraphie

**QUESTIONS SUR LES TECHNIQUES ISOTOPIQUES**

**Tableau 3.** Études posant les questions sur les techniques isotopiques.

Auteur	Question posée	Méthode	Technique	Nombre de patientes	Résultats	Commentaire
Tafra 2001 (42)	Particules filtrées ou non	Multicentrique série de 529 patientes N0 BGS suivie de CA analyse multivariée	Bleu LSG préop et détection rayons $\gamma$	Tc filtré : 211 Tc non filtré : 321 inconnu : 2	TI : 87,3 % TI : 88,5 %	Tumeur de < 2 cm à > 5 cm et multifocal
Valdès-Olmos 2000 (83)	Activité injectée	Monocentrique comparative non randomisée cas consécutifs ; T1 à T3 analyse de régression logistique	LSG préop, injection intraT Bleu intraT	100 patientes : 42- 88 MBq  50 patientes : 68- 124 MBq	TV : 83 % TI : 90 %  TV : 94 % TI : 98 %	Comparaison de groupes successifs Distinction entre visualisation pré et peropératoire non faite TI : résultat de LSG + détection perop + bleu description de la méthode statistique peu précise
McCarter 2001 (36)	Date de la scintigraphie	Monocentrique non randomisée cas consécutifs T0 T1	LSG la veille (J-1) ou le jour (J0) de l'intervention Tc intraD Bleu périT, IP	nb patientes LSG visualisation TI	JO J-1 933 387 919 379 66 % 83 % 93 % 96 %	Choix de la date de LSG selon chirurgical ou disponibilité de la salle ; groupes non comparables (localisation, taille, palpable ou non)

BGS : biopsie du ganglion sentinelle, CA : curage axillaire  
 LSG : lymphoscintigraphie, Tc : radiocolloïde (marqué au technétium 99 m)  
 intraT : intratumoral, intraD : intradermique, IP : intraparenchymateux,  
 MBq : Millibecquerel  
 TV : taux de visualisation (par LSG), TI : taux d'identification peropératoire

**Tableau 4.** Études analysant le site d'injection du radiocolloïde marqué.

Auteur	Méthode	Technique	Nombre de patientes comparées	Résultats	Critique/commentaires des résultats
McMasters 2001 (37)	Multicentrique (228 chirurgiens) série de 2 148 cas T1-T2 N0 analyse uni et multivariée	Bleu périT Tc périT, dermique ou sous-dermique B + Tc (94 %)	Tc périT : 1 053 Tc sous-dermique : 290 Tc dermique : 494	TI selon site : <i>odds ratio</i> : dermique : 1, sous-dermique 0,37 ( IC : 0,16-0,88, p : 0,21), périT : 0,15 (IC 0,07-0,30, p < 0,001)	Revue de l'expérience du centre : étude non comparative Critères de choix du site d'injection non précisés Analyse après ajustement sur les autres facteurs significatifs (âge et tumeur palpable) Chiffres du TI en fonction du site d'injection non précisés TI indépendant de la localisation ou de la taille de la tumeur
Mertz 2001 (39)	T1-3 N0 série de 167 cas	LSG préop Tc IP sous-aréolaire (SA) ou périT et détection des rayons $\gamma$ HE et IHC	A : 72 T unifocale/SA B : 40 foyers multiples/SA C : 47 unifocale périT D : 8 foyers multiples / PT	TI détection rayons $\gamma$ : 99, 98, 100, 88 % sensibilité : A,B,C : 100 %, D : 80 % VPN : A,B,C : 100 %, D : 50 %	4 sous-groupes définis <i>a posteriori</i> sur le site d'injection et la focalité histologique  petit nombre de GS par groupe pas d'analyse des facteurs indépendants

LSG : lymphoscintigraphie, Tc : radiocolloïde (marqué au technétium 99 m)

périT : péri-tumoral

TI : taux d'identification

**Tableau 5.** Étude sur la lymphoscintigraphie préopératoire.

Auteur	Question	Méthode	Technique	Nombre de patientes	Résultats	Commentaire
McMasters 2000 (40)	Intérêt de la LSG préop	Série de cas T1-2 N0 BGS suivie de CA	Tc au moins 1 heure avant intervention	avec LSG : 348	TI : 89,1 % TFN : 8,7 %	Étude non randomisée analyse rétrospective analyse histologique non standardisée
			LSG préop et/ou détection rayons $\gamma$ perop + bleu	sans LSG : 240	TI : 92,1 % TFN : 1,6 %	

BGS : biopsie du ganglion sentinelle, CA : curage axillaire, LSG : lymphoscintigraphie, Tc : radiocolloïde marqué au technétium 99 m  
TI : taux d'identification, TFN : taux de faux négatifs

**Tableau 6.** Études analysant la radioactivité des ganglions.

Auteur, année	Population protocole	Méthode	Nombre de patientes	Résultats	Commentaires
Martin 2000 (41)	Série de patientes T1- 2 N0 BGS suivie de CA	Tc périT et bleu périT	758	TI : 89% TFN* sur tous les ganglions : 5,8 % TFN* sur ganglions les plus chauds : 13 % (p = 0,01)	Expérience du chirurgien variable (121 chirurgiens) méthode histologique non détaillée
Tafra 2001 (42)	Série de patientes T1 -2 N0 BGS suivie de CA	Tc périT, site de biopsie ou cavité de tumorectomie et bleu périT	529	TI : 87 % TFN : 13 % VPN : 95 % exactitude : 96 %	46 patientes exclues de l'analyse du TFN car dissection axillaire incomplète

BGS : biopsie du ganglion sentinelle, CA : curage axillaire  
Tc : radiocolloïde marqué au technétium 99 m, périT : péri-tumoral  
TI : taux d'identification, TFN : taux de faux négatifs/patientes avec ganglions positifs chez lesquelles un ganglion a été identifié

**SITE D'INJECTION DU COLORANT**

**Tableau 7.** Études analysant le site d'injection du colorant.

<b>Auteur</b>	<b>Méthode</b>	<b>Technique</b>	<b>Nombre de patientes comparées</b>	<b>Résultats</b>	<b>Critique de la méthode</b>
Borgstein 2000 (45)	Prospectif 2 séries consécutives de patientes 90/130 T1-T2 N0	LSG préop Bleu en regard de la tumeur ou périA + détection rayons $\gamma$ HE et IHC	B en regard de la tumeur : 90 B périaréolaire : 130	TI global (B+Tc) : 96 % vs 97 % TI par bleu : 90 % vs 92 %	Non randomisée groupes successifs : l'apprentissage peut donc se faire aux dépens du premier groupe CA non systématique : réalisé chez 114 (52 %) patientes
Bauer 2002 (46)	2 centres série consécutive de 332 cas cancer opérable ou carcinome <i>in situ</i> N0	LSG et détection rayons $\gamma$ : Tc périT Bleu périT puis sous-aréolaire	B périT : 83 B sous-aréolaire : 249	TI global (B+Tc) : 95 % vs 97 % TI bleu : 84 % vs 90 %	2 groupes consécutifs de patientes curage non systématique

CA : curage axillaire

LSG : lymphoscintigraphie, Tc : radiocolloïde (marqué au technétium 99 m)

périT : péri tumoral, périA : périaréolaire

HE : hémateïne éosine, IHC : immunohistochimie

TV : taux de visualisation (par LSG), TI : taux d'identification peropératoire

**ROLE DE L'APPRENTISSAGE**

**Tableau 8.** Études décrivant l'apprentissage du chirurgien.

Auteur	Type d'étude/protocole	Technique*	Analyse statistique	Commentaires	Résultats
McMasters 2001 (37)	Multicentrique série de 2 148 cas T1-T2 NO 226 chirurgiens, formés pour la plupart	B périT : 228 B + Tc : 1785 (T: périT (1 053), sousD (290) ou dermique (494))	<i>qui</i> <sup>2</sup> analyse univariée et multivariée	Nombre de chirurgiens formés inconnu et pas de précision en fonction de la technique. hétérogénéité de la méthode histologique (50 % IHC)	TI augmente (96,7 % vs 91,7 %, p = 0,015) et TFN diminue (1,9 % vs 9,0 %, p = 0,014) quand le nombre de cas réalisé est supérieur à 20. tendance non significative selon la technique : Tc dermique et sous-dermique nécessite moins d'apprentissage que périT ou bleu. Pas d'influence de la formation
Tafra 2001 (42)	Multicentrique 529 patientes T0 - T > 5 cm 48 chirurgiens formés sur un modèle de porc	B périT + Tc périT	Test de Fischer analyse multivariée	Formation sur un modèle animal pas d'information sur le nombre de cas réalisés	TI augmente après 10 cas (91,8 % vs 82,1 %, p = 0,002 ) TFN diminue après 30 cas mais NS (15,5 % vs 4,3 % p = 0,19) expérience du chirurgien : facteur indépendant pour le TI : <i>odds ratio</i> > 10 cas : 1, ≤ 10 cas: 2,72 (IC : 1,3-5,71)
Kollias 2000 (31)	Monocentrique prospectif N =169, T < 5 cm 8 chirurgiens (3 spécialistes, 5 chefs de clinique formés)	LSG Tc périT Détection rayons Y perop Bleu périT	Test de Fischer analyse multivariée sur les facteurs cliniques et histologiques	Hétérogénéité du nombre de cas par chirurgiens : spécialistes : 64, 62 et 6 cas ; chefs de clinique : 2 à 19 cas expérience antérieure des spécialistes et formation des chefs de cliniques non précisées	TI spécialistes : 89 % TI chefs de clinique : 75 % (dont un 50 %) (p = 0,027) expérience du consultant : facteur indépendant en analyse multivariée p : 0,009 (IC : 1,96-27) (pas de résultat en fonction du nombre d'interventions, trop faible par chirurgien)
Morrow 1999 (29)	Comparative randomisée 123 patientes T1-T2 chirurgiens formés	B intraP périT vs B + Tc et détection rayons Y	Analyse de variance et test de Fischer analyse multivariée	Pas de description de la formation des chirurgiens seuls les 4 chirurgiens ayant fait plus de 10 interventions ont été retenus pour cette analyse : 47 patientes non randomisées (localisation à l'aiguille et B seul)	Le TI augmente (62 à 89 %) avec le nombre de cas réalisés par le chirurgien (13 à 62) (p = 0,04) et la durée de détection diminue (p < 0,0001) la probabilité de trouver un GS augmente avec l'expérience : 73 % pour le 10 premiers cas, 93 % après 30 cas. TFN non étudié. Pas d'avantage significatif selon la technique : bleu vs B + T

N : nombre de patientes , \* B : bleu, Tc : colloïde marqué au technétium 99 m, périT : péri-tumoral, sousD : sous-dermique, intraP : intraparenchymateux  
TI : taux d'identification, TFN : taux de faux négatifs

**ÉVALUATION DES CAUSES D'ÉCHECS**

**Tableau 9.** Description des études analysant les causes d'échecs.

<b>Auteur</b>	<b>Population</b>	<b>Technique</b>	<b>Analyse histologique</b>	<b>Méthodes statistiques</b>	<b>Commentaires</b>
Kollias 2000 (31)	169 cas consécutifs, T ≤ 5 cm N0, M0 opérable, BGS suivie de CA	LSG : Tc périT bleu intraP périT Détection rayons Y	Non décrite	Test de Fischer : TI selon critères cliniques et histologiques Analyse multivariée sur les facteurs significatifs (p < 0,05)	Pas de description des méthodes histologiques. Méthodes successives dans le temps: bleu seul puis détection rayons Y associée
McMasters 2001 (37)	Prospectif, multicentrique 2 148 cas T1 T2 N0 BGS suivie de CA	B périT Tc périT, sous-dermique, dermique ou périaréolaire ou sous-aréolaire	HE tous les 2 mm IHC dans 50 % des cas	Analyse univariée et multivariée sur les facteurs significatifs (p < 0,05) comparaison de TI et TFN selon l'expérience du chirurgien	Hétérogénéité des techniques LSG non systématique IHC sur la moitié de la population
Tafra 2001 (42)	Multicentrique 529 cas T0-T > 5 cm N0 BGS suivie de CA	B périT + Tc périT, site de biopsie ou cavité de tumorectomie, détection sonde Y	HE et IHC sur la majorité des ganglions HE négatifs	Test de Fischer pour comparer TI et TFN selon différentes variables ; si p < 0,25, modèle de régression logistique	Hétérogénéité de la population avec tumeur > 5 cm (16 = 3 %) et multifocal (38 = 7 %) 46 patientes exclues de l'analyse des faux négatifs car curage axillaire incomplet
Cody 2001 (30)	Revue de l'expérience du centre : 966 interventions	LSG bleu + Tc	Non décrite	Test de Fischer analyse univariée et multivariée	Critères d'inclusion des patientes, description des techniques non détaillés
Morrow 1999 (29)	123 cas T1-T2 comparative randomisée B vs B+T sur 92 patientes + 47 non randomisées B seul chirurgiens formés	B intraP périT vs B + Tc et détection rayons Y	HE sur tous les ganglions (GS et CA) coupés en 2; IHC réalisée non utilisée dans les résultats	Analyse de variance et test t, test de Fischer sur 3 groupes test de Tukey et comparaison par paires (ajustement de Bonferroni) analyse multivariée	Comparaison des facteurs d'échecs chez les 110 patientes ayant eu GS identifié <i>versus</i> 29 sans identification du GS : regroupement des groupes randomisés et non randomisés

BGS : biopsie du ganglion sentinelle, CA : curage axillaire  
 LSG : lymphoscintigraphie, Tc : radiocolloïde (marqué au technétium 99 m)  
 PériT : péri tumoral, intraP : intraparenchymateux,  
 HE : hémateïne éosine , IHC : immunohistochimie  
 TI : taux d'identification, TFN : taux de faux négatifs

**Tableau 10.** Résultats des études analysant les facteurs d'échecs.

Auteur	Critères étudiés	Résultats	Commentaires
Kollias 2000 (31)	Cliniques : âge (< ou ≥ 50 ans), mode de diagnostic (symptomatique ou dépistage), siège de la tumeur, score biopsie antérieure, biopsie ouverte, identification à la LSG, technique d'identification, type d'opération, excision élargie ou localisée, chirurgical (consultant ou chef de clinique). Histologiques : taille de l'invasion (< 2 vs 2-5 cm), stade (I-III), invasion vasculaire, type de la tumeur, statut histologique des ganglions, statut des récepteurs	Identification du GS associée à : <b>Âge &lt; 50 ans (p = 0,049)</b> <b>Détection symptomatique (p : 0,02)</b> <b>Identification du GS à LSG (p &lt; 0,0001)</b> <b>Expérience du chirurgien (p : 0,027)</b> <b>Utilisation des 2 techniques B et Tc.</b> Pas de facteur histologique associé à identification du GS Analyse multivariée : <b>LSG, expérience du chirurgien, identification par B seul ou B +Tc</b>	Biais : bleu seul utilisé par un seul chirurgien expérimenté dans un petit nombre de cas : 19 cas Pas d'analyse du TFN
McMasters 2001 (37)	Âge, taille de la tumeur, tumeur palpable, siège de la tumeur, type de biopsie réalisée, type de chirurgie, type histologique, technique d'injection	Analyse univariée et multivariée : <b>TI diminue si âge &gt; 50 ans (p &lt; 0,001), tumeur non palpable (p = 0,006), injection de B seul vs B + Tc (p &lt; 0,001)</b> TFN : augmenté en cas de tumeur du quadrant supéroexterne	TFN sur la base d'étude histologique hétérogène (HE et/ou IHC), non détaillée résultats sur toute la population indépendamment de la courbe d'apprentissage
Tafra 2001 (42)	Expérience du chirurgien, âge, taille de la tumeur, localisation, type histologique, type de biopsie antérieure, Tc filtré ou non filtré, heure de l'injection par rapport à l'intervention, nombre de ganglions positifs trouvés, type de sonde de détection des rayons Y, compte <i>ex vivo</i>	TI supérieur en analyse univariée et multivariée : si âge < 50 ans (p = 0,001) et expérience du chirurgien ≥ 10 cas (p = 0,002) TFN : plus élevé (30 %) dans les tumeurs des quadrants internes <i>versus</i> 6,9 % pour quadrant externe et 10 % tumeur centrale (p = 0,02)	taille de la tumeur non significative, mais petit nombre de cas et tumeur multifocales non individualisées

**Tableau 10 (suite).** Résultats des études analysant les facteurs d'échecs.

Auteur	Critères étudiés	Résultats	Commentaires
Cody 2001 (30)	Âge, taille de la tumeur, localisation, type invasif, grade histologique, multifocal ou non, Tc filtré ou non filtré, injection intradermique ou intraparenchymateuse, LSG positive ou non, invasion vasculaire	Analyse univariée : facteurs associés au <b>succès de bleu : LSG positive (p = 0,002), tumeur du quadrant externe (p &lt; 0,005), biopsie chirurgicale antérieure (0,003) et âge ≤ 60 ans (p &lt; 0,0005). Isotope : LSG positive (p &lt; 0,0005), injection intradermique (p &lt; 0,00005), et âge ≤ 60 ans (p = 0,004)</b> Bleu et/ou isotope : LSG positive (p < 0,0005), injection intradermique (p < 0,005), âge ≤ 60 ans (p = 0,006). Analyse multivariée : même résultats sauf biopsie chirurgicale antérieure.	Étude de la recherche du GS uniquement. définition du « succès » de la technique non précisée . analyse cumulée des patientes du centre : technique de la scintigraphie variable au cours du temps protocole non destiné à tester chaque méthode, bleu ou isotope séparément
Morrow 1999 (29)	Âge, indice de masse corporelle, taille et localisation de la tumeur, délai entre l'injection du bleu ou de l'isotope et l'intervention, utilisation de la méthode isotopique, tumeur palpable, biopsie antérieure	Comparaison des patientes selon identification ou non du GS : <b>âge (52,4 vs 56,9, p = 0,03) tumeur palpable (p &lt; 0,01) et localisation dans le quadrant supéro-externe (p &lt; 0,001) nombre d'interventions du chirurgien (p = 0,03)</b> seuls facteurs significatifs pour un GS identifié. analyse univariée et multivariée <i>odds ratio</i> (IC) : <b>localisation dans quadrant supéro-externe 4,35 (1,47-14,3), pas de détection à l'aiguille 4,17 (1,49-11,2) nombre d'interventions 1.04(1.00-1.08) masse corporelle 0,93 (0,87-0,99)</b>	Calcul sur le nombre d'interventions antérieures peu clair, prend en compte tous les chirurgiens détection à l'aiguille concerne 47 patientes non randomisées ayant eu bleu seul

LSG : lymphoscintigraphie, GS : ganglion sentinelle, B : bleu, Tc : isotope, TI : taux d'identification, TFN : taux de faux négatifs, HE : hématoxyline éosine, IHC : immunohistochimie

## ANNEXE 7. MODALITES DE L'ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

**Tableau 11.** Étude de l'examen extemporané du ganglion sentinelle.

Auteur	Méthode/population	Résultats	Commentaires
Tanis 2001 (51)	265 procédures consécutives T1-T2 N0 comparative : CC colorées HE vs examen standard (3 niveaux de coupes 50-100µ HE) + 1 <sup>er</sup> niveau IHC un seul laboratoire	Métastases : 27 % (71/265) vs 37 % (96/265) sensibilité: 74 % 1 faux positif spécificité : 99 %	Un seul niveau de coupe sur coupes à congélation taille du ganglion non précisée
Zurrida 2000 (53)	Série consécutive de cas : BGS suivie de CA 60 patientes : HE 311 patientes : CC dont 192 avec étude sur la moitié du ganglion, 119 avec étude sur la totalité du ganglion	Exactitude : 96,8 % (IC 95 % : 94,4 % - 98,3 %) sensibilité : 93,3 % (IC95 : 88,6 %-95,6 %) sur 192 : TFN* : 32,1 %	Pas de comparaison des 2 groupes : coupes à congélation sur la moitié du ganglion vs la totalité du ganglion
Zurrida 2001 (84)	3 séries consécutives de cas : BGS suivie de CA, avec optimisation des techniques 1) 60 patientes : HE 2) 192 : CC sur la moitié du ganglion et HE (2 ou 3 sections) 3) 376 : CC sur la totalité du ganglion (60 sections) HE et IHC	VPN du GS 1) : 92 % 2) : 93,7 % 3) : 95,3 %	Étude purement descriptive HE détecte les micrométastases, confirmées par IHC
Veronesi 2001 (54)	Série consécutive de 295 cas avec optimisation des techniques CC : 15 paires de CC sur tout le ganglion, épaisseur 4µ, coupées 150µ : HE versus IHC rapide sur chaque paire	Métastases : 119/295 (40 %) micrométastases par HE : 27/119 : <b>versus curage</b> : sensibilité : 93,7 VPN : 95,4	Pas de description de la méthode d'étude des ganglions du curage. Étude non comparative <i>versus</i> la technique classique car tout le ganglion est utilisé. Résultats globaux <i>versus</i> curage sur deux groupes hétérogènes pour les techniques.

**Tableau 11 (suite).** Étude de l'examen extemporané du ganglion sentinelle.

Auteur	Méthode/population	Résultats	Commentaires
Chao 2001 (52)	Série consécutive de 200 patientes comparaison CC (2 sections) vs HE standard (sections 2 mm, 5 niveaux à 40 µ)	<b>versus HE :</b> sensibilité : 67,9 % spécificité : 99,3 % TFN : 26,4 % exactitude : 92,6 % sensibilité selon la taille des métastases macrométastases : 96 % micrométastases ( $\leq 2$ mm) : 28 %	Résultats exprimés par rapport à la coloration standard
Henry- Tillman 2002 (55)	Comparaison rétrospective de CC <i>versus</i> appositions (A) Série consécutive de 255 patientes T1-T2 N0 A sur coupes 2-3 mm et HE Coupes ou congélation ou les 2 selon le pathologiste		CA systématique sur les 60 premières patientes Pas de comparaison A vs CC sur les 165 ganglions étudiés par les 2 méthodes

CC : coupes à congélations, A : appositions

BGS : biopsie du ganglion sentinelle, CA : curage axillaire

HE : hématoxyline éosine, IHC : immunohistochimie

Exactitude : pourcentage de ganglions où le résultat de la BGS est identique à celui du curage

TFN : taux de faux négatifs : nombre de patientes avec ganglions non métastatiques par coupes à congélations vingt-six divisé par nombre de patientes avec ganglions métastatiques par HE

VPN : nombre de ganglions axillaires négatifs divisé par le nombre de ganglions sentinelles négatifs

**Tableau 12.** Études ayant réalisé la technique immunohistochimique.

Auteur	Protocole	Technique histologique	Résultats	Commentaires
Torrenga 2001 (57)	86 patientes GS métastatique parmi 250 cas consécutifs T1-T2 N0 comparaison HE et IHC sur mêmes niveaux de coupe lecture centralisée	totalité du ganglion : coupes de 0,5 cm coupes à congélation perop HE /IHC : 4 niveaux, 250 µ	% patientes N+ selon technique et niveau HE IHC niveau 1 : 80 % niveau 5 : 88 % niveau 86 % niveau 100 %	Perte de matériel initial par examen extemporané comparaison HE et IHC sur les mêmes niveaux de coupes pas d'étude de sensibilité de chaque méthode
Giuliano 2000 (58)	133 cas consécutifs T < 5 cm N0	Coupes à congélation perop GS : 2 niveaux de coupes à 40 µ HE IHC si HE négatif (cocktail d'Ac)	Métastase du GS < 2 mm HE + : 9/31 : 29 % IHC + : 22/31 : 71 %	8 patientes exclues taille des ganglions non précisée objectif de l'étude non destiné à comparer les techniques histologiques
Dowlatshahi 2001 (56)	200 patientes consécutives T1 T2 N0 avec GS identifié et lames disponibles; comparaison IHC et HE sur les mêmes ganglions	Ganglion étudié dans sa totalité HE : blocs de 2-3 mm 1 coupe de 5 µ (routine) IHC : 250 µ	% de patientes N+ selon méthode/distance des coupes HE (2-3 mm) : 17 % (34/200) IHC (250 µ) : 25,5 % de métastases occultes (< 2 mm) supplémentaires (51/200 dont 24 cas de cellules groupées) 2° HE sur coupes 250 µ : 24 cas de cellules groupées identifiées	Comparaison porte sur la largeur des coupes : quand cellules groupées, HE positive si coupes de 250 µ.
Fréneaux 2002 (85)	103 cas consécutifs T < 5 cm N0 IHC si HE négative	GS : coupés en 2, 3 ou 4 d'épaisseur égale HE sur une section de chaque bloc IHC sur ganglions HE négatifs (métastases et micrométastases < 2 mm) : 6 coupes tous les 150 µ	% de patientes N+ par HE : 28 % (29/103) IHC + chez N- : 47,3 % des patientes (35/74) IHC + sur les 3 premiers niveaux de coupes dans 95 % des cas (33/35)	Patientes avec des tumeurs < 5 cm pouvant expliquer le % élevé de patientes avec métastases du GS

**Tableau 12 (suite).** Études ayant réalisé la technique immunohistochimique.

Auteur	Protocole	Technique histologique	Résultats	Commentaires
Yared 2002 (86)	96 patientes avec BGS suivi de CA et coloration HE négative	Coupes de 2 mm 10 niveaux tous les 4 à 5 µ IHC sur niveau 3 et 8 HE sur autres niveaux	% de patientes N+ : 19.8 % métastases détectées sur - niveau 1 (HE) : 51,7 % - niveau 3 (IHC) : 44,8 % - niveau 8 (IHC) : 3,4 % dont 28 patientes détectées uniquement par IHC (7 %)	Pas de description de la méthode HE définissant l'absence de métastase taille des métastases varie de ≤ 5 mm à 3 mm
Ilum 2000 (87)	159 patientes consécutives IHC si HE négative	HE : 1 niveau de coupes IHC : 6 niveaux	% de patientes N+ : 43 % (42/97) détectées par HE : 64 % (27/42) détectées par IHC : 36 % (15/42)	Pas de précision sur la quantité de ganglion étudiée
Haigh 2000 (88)	Série de 75 cas non comparative IHC si HE négative	Coupes à congélation HE non détaillée IHC : 6 à 8 coupes	% de patientes N + : 37 % (28) > 2 mm : 29 % (8) < 2 mm HE : 43 % (12) < 2 mm IHC : 29 % (8)	Petit nombre de cas
Mignotte 2000 (47)	Série de 94 patientes T0-T2 N0 non comparative extemporané IHC si HPS négative	Examen de tout le ganglion coupes de 1 mm hématoxyline-ploxine-safran (HPS) IHC : 6 coupes 150 µ (KL1)	% de patientes N+ : 46 % (41) extemporané : 9 HPS : 15 IHC : 17 (41 %)	Petit nombre de cas description de valeur additive de chaque méthode

HE : hématoxyline éosine, IHC : immunohistochimie

N+ : ganglion positif

## ANNEXE 8. IMPACT SUR LA PHASE OPERATOIRE

**Tableau 13.** Études analysant les résultats en fonction de la taille de la tumeur.

Auteur	Population	Méthode statistique	résultat (nombre de cas)			Commentaire
Kollias 2000 (31)	169 cas consécutifs, T ≤ 5 cm N0, M0 opérable	Test de Fischer selon taille < 2 cm vs ≥ 2-5 cm Analyse multivariée sur les facteurs significatifs (p < 0,05)	TI du ganglion sentinelle : T < 2 cm (114) : 84 % T ≥ 2-5 cm (52) : 83 %			Nombre de cas trop petit pour faire une analyse en fonction des tumeurs entre 2 et 5 cm
Tafra 2001 (42)	529 cas T0-T > 5 cm N0	Test de Fischer pour comparer TI et TFN selon différentes variables. si p < 0,25, modèle de régression logistique	TI du ganglion sentinelle < 2 cm (289), 2-5 cm (192), > 5 cm (16) : 86,4 à 89 % (NS) TFN : 0 à 17 % (NS)			Petit nombre de cas avec tumeur > 5 cm (16 = 3 %) et multifocal (38 = 7 %) 46 patientes exclues de l'analyse des faux négatifs car curage axillaire incomplet
Cody 2001 (30)	Revue de l'expérience du centre : 966 interventions	Test de Fischer analyse univariée et multivariée pour étudier les facteurs d'échecs du bleu vs isotope vs association	tTux de succès bleu vs isotope : T1 : 815, T2-3 : 133 (NS)			Critères d'inclusion des patientes non détaillés analyse du taux de succès de la technique, sans information sur le TFN
Wong 2002 (38)	Revue de l'expérience du centre : série de 2 206 cas T1 T2 N0	<i>qui</i> <sup>2</sup>	nbre de cas	TI (%)	TFN (%)	Petit nombre de patientes T3 découvertes en peropératoire (2,3 % des patientes) pas de différence significative
			T1 : 1 567	92,2	9,1	
			T2 : 589	93,3	7	
			T3 : 50	98	5,1	
Olson 2000 (89)	223 patientes T1 T2 N0 d'une base de données prospectives	test de Fischer	TI du ganglion sentinelle : 91 % TFN : T1 (145) : 7 %, T2 (59) : 3 % Exactitude* : T1 : 97 %, T2: 98 %			TI en fonction de la taille de la tumeur non précisée

TI : taux d'identification, TFN : taux de faux négatifs

\*Exactitude de la biopsie du ganglion sentinelle : vrai positif + vrai négatif/total biopsies du ganglion sentinelle

**Tableau 14.** Description des essais cliniques en cours.

Étude/auteur	Objectif	Bras/protocole	Technique	Nombre de centres/patientes, délais
ALMANAC Clarke 2001 (90)	- Comparer la morbidité, le coût, la qualité de vie après la chirurgie standard vs la BGS - taux de récidives axillaires chez les patientes GS- (sans traitement complémentaire de l'aisselle)	2 phases : - audit : 40 patientes BGS suivi de curage par chirurgiens formés ; si TI ≥ 90 % et TFN < 5 %, phase 2 - phase 2 : comparative, randomisée chirurgie du sein et de l'aisselle selon les standards du centre vs chirurgie du sein et BGS. Si GS+, radiothérapie ou CA, si GS-, pas de traitement	Bleu + isotope Sections sériées	1 300 patientes 15 centres durée : 3 ans <b>-audit : 6 mois</b> <b>-phase 2 : 12 mois</b> -suivi : 18 à 24 mois
NSABP B-32 Krag 2001 (91)	- Comparer la survie sans maladie, le contrôle à long terme de la maladie régionale, la morbidité - étudier la valeur pronostique des métastases occultes - déterminer le taux de succès technique de la dissection du GS et la variabilité entre les chirurgiens	- Groupe 1 : résection du ganglion sentinelle et curage ganglionnaire - groupe 2 : résection du ganglion sentinelle seule si la recherche de métastases est négative. Si métastases ganglionnaires, ou si ganglion sentinelle non identifié, lymphadénactomie. Suivi à 1 et 3 semaines, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis tous les ans.	- Standardisée entre les centres - T 99 non filtré et bleu - cytologie péropératoire, HE sur des sections sériées de 2 mm ; si négatif IHC avec Ac anticytokératines en aveugle	159 chirurgiens 59 centres 4 000 femmes début : mai 2001 durée : 4 ans
F.RAN.SE.NOD Rodier 2001 (92)	- Déterminer les modalités optimales d'injection du colorant lymphotrope et du radiocolloïde - étudier la morbidité et le coût de la BGS - apprécier l'évolution de la maladie chez les patientes GS-	- Cancers invasifs TO, T1, N0 - randomisé : injection péri-tumorale vs sous-aréolaire, du colorant et du radiocolloïde - si GS non identifié, ou examen extemporané positif ou métastase à l'examen HE, curage axillaire - si GS négatif par HE et IHC, absence de curage	- identification du GS par injection de colorant et radiocolloïde - HE et IHC	7 centres début : octobre 2001 fin : décembre 2003 suivi : 2 ans

**Tableau 14 (suite).** Description des essais cliniques en cours.

Étude/auteur	Objectif	Bras/protocole	Technique	Nombre de centres/patientes, délais
ACOSOG-Z0010, GUMC-00152 NCI cooperative group Giuliano 2001 (93)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévalence et signification pronostique de micrométastases du GS détectées par IHC pour les 3 600 1<sup>res</sup> femmes incluses</li> <li>- évaluer le risque de récurrence régionale chez les femmes avec GS négatif par la coloration HE</li> <li>- identification des femmes avec des métastases du GS identifiées par HE pour être incluses dans l'essai ACOSOG-Z0011</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Femmes T1, T2 N0 M0 pouvant bénéficier d'une mastectomie partielle, avec radiothérapie postop et traitement adjuvant</li> <li>- dissection du GS et histopathologie</li> <li>- si GS non identifié ou si métastases par HE mais ne veulent pas participer à l'essai ACOSOG, lymphadénectomie des niveaux I et II</li> <li>- suivi 1, 6, 12, 18, 30, 36 mois et tous les ans.</li> </ul>	- Technique ?	7 600 patientes (en 3,8 ans)
AMAROS EORTC- 10981 Rutgers 2001 (94)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparer le contrôle local et régional de l'aisselle par curage <i>versus</i> radiothérapie</li> <li>- déterminer si le contrôle peut être obtenu sans curage chez les patientes sans métastase du ganglion sentinelle</li> <li>- comparer la survie sans récurrence axillaire dans les 3 groupes</li> <li>comparer la morbidité et la qualité de vie dans les 3 groupes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patientes T1, T2 ≤ 3 cm chez lesquelles le ganglion sentinelle a été identifié</li> <li>- si négatif, pas de traitement</li> <li>- si positif, randomisation en 2 groupes : (1) curage ganglionnaire 8 semaines après l'intervention, (2) radiothérapie.</li> <li>Suivi 5 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lymphoscintigraphie (injection intra ou péri tumorale bleu + détection sonde Y</li> <li>Extemporane autorisé ;</li> <li>Histo : 3 niveaux de coupes 500 μ, 2 sections par niveau HE et IHC</li> </ul>	3 485 patientes (697 GS +, 2 091 GS -) début : 2/2001 fin : mi-2004
ACOSOG-Z0011, GUMC-00153 Giuliano 2001 (95)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déterminer si le curage axillaire améliore la survie chez les femmes T1, T1A</li> <li>- quantifier et comparer les morbidités associées à la résection du ganglion sentinelle avec ou sans curage ganglionnaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si le ganglion sentinelle contient des métastases par HE,</li> <li>- groupe 1 : curage des niveaux I et II suivi de radiothérapie</li> <li>- groupe 2 : radiothérapie seulement traitement adjuvant dans les 2 groupes à l'initiative de l'investigateur</li> <li>suivi 1, 6, 12, 18, 24, 30, 36 mois et tous les ans</li> </ul>	Technique d'identification : ? idem protocole précédent	1 900 patientes début : mars 1998 durée prévue : 4 ans

## ANNEXE 9. CONFERENCE DE CONSENSUS INTERNATIONALE

**Tableau 15.** Résumé des principaux thèmes abordés dans la conférence de consensus d'avril 2001 (64).

Thèmes abordés	Principaux résultats
Définition du GS	
Exactitude diagnostique	Peut remplacer le curage pour la classification et le diagnostic de métastases chez patientes T1, T2, N0
Méthode d'identification du GS	Colorimétrique ou isotopique chez les chirurgiens expérimentés L'association des 2 augmente l'identification chez les chirurgiens moins expérimentés
Site d'injection du colloïde ou du colorant	Nombreux sites décrits : le plus souvent péri-tumoral Péri-aréolaire en cours d'évaluation Éviter la cavité de biopsie
Modalités techniques	Variables, pas de standardisation - colorant : volume et heure d'injection, massage - isotope : type de particule, activité, volume, heure de l'injection et de la LSG
LSG	Fréquemment pratiquée en Europe Plus rare aux États-Unis
Apprentissage	Objectif : TI > 95 %, TFN < 5 % 10 à 100 interventions avec BGS suivie de CA pour les experts, accord sur 20 à 30. TFN calculé chez patientes N+ : nombre d'interventions variable selon les centres
Entraînement	Recrutement suffisant pour maintenir un TFN < 5 % : nombre de cas par mois non déterminé
Effets secondaires	Réactions allergiques au colorant et au colloïde rares Complications postopératoires moins fréquentes

Thèmes abordés	Principaux résultats
Exposition aux radiations	Très faible pour les patientes et le personnel soignant Problème potentiel pour les déchets
Contre-indications à la BGS	Adénopathies cliniquement palpables Chimiothérapie néoadjuvante (peu d'expérience) Allergie au bleu ou au colloïde Femmes enceintes Chirurgie axillaire antérieure Chirurgie du sein récente et cancer multifocal (même quadrant) ne sont pas des contre-indications
Anatomopathologie	Recommandations du <i>College of American Pathologists Consensus Statement</i> avec les commentaires publiés en 2000 (96) <ul style="list-style-type: none"><li>- pathologiste entraîné</li><li>- sections de 1,5 à 2 mm d'épaisseur</li><li>- appositions (plus difficiles à interpréter) ou coupes à congélations (risque de perdre du matériel) selon les experts (3 niveaux de coupe sur chaque section)</li><li>- 3 niveaux de coupes par bloc</li></ul>
Techniques d'immunohistochimie et RT-PCR	Cellules détectées sont-elles cancéreuses et si oui, quelle en est la signification clinique ? pas de réponse Faut-il utiliser l'IHC en routine ? non pour la majorité des experts Nouvelle définition des micrométastases : 0,2 mm à 2 mm (au lieu de < 2 mm), et « submétastases » < 0,2 mm
Patientes avec faux négatif en peropératoire	Guidelines actuels : CA si métastases du GS Essai en cours sur radiothérapie <i>versus</i> CA et sur observation <i>versus</i> CA si micrométastases
Cas des carcinomes <i>in situ</i>	Proposition d'indications de la BGS et techniques à préciser
BGS pendant la mastectomie	Mêmes indications que la BGS en cas de chirurgie conservatrice

---

---

## **ANNEXE 10. DONNEES DE LA NOMENCLATURE**

---

La nomenclature s'impose aux praticiens et auxiliaires médicaux pour communiquer aux organismes d'assurance maladie, tout en respectant le secret professionnel et, dans l'intérêt du malade, le type et la valeur des actes techniques effectués en vue du calcul par les organismes de leur participation.

La lettre clé est un signe dont la valeur en unité monétaire est établie dans les conditions prévues par les dispositions législatives et réglementaires relatives à la détermination des tarifs pour les soins médicaux dispensés aux assurés sociaux.

*ZN - actes utilisant des radioéléments en sources non scellées pratiqués par le médecin*

*PRA - produit radioactif*

*AMI - actes pratiqués par l'infirmier ou l'infirmière, à l'exception des actes infirmiers de soins qui donnent lieu à l'application de la lettre clé AIS.*

*Le coefficient est un nombre indiquant la valeur relative de chaque acte professionnel.*

## RÉFÉRENCES

---

1. Krag DN, Weaver DL, Alex JC. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-40.
2. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
3. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, Standards, Options & Recommandations. *Cancers du sein infiltrants non métastatiques*. London: John Libbey Eurotext; 2001.
4. Cox CE, Bass SS, Mccann CR, Ku NN, Berman C, Durand K et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annual Rev Med* 2000;51:525-42.
5. Penault-Llorca F. Le ganglion sentinelle : aspects anatomo-pathologiques. *Med Nucl* 2001;25:514-8.
6. Fréneaux P, Nos C, Charvolin J-Y, Vincent-Salomon A, Zafrani B, Salmon RJ et al. Intérêt de l'examen macroscopique pour l'authentification des ganglions sentinelles axillaires repérés par le bleu patenté seul au cours de la chirurgie des cancers du sein. *Ann Pathol* 2000;20:545-8.
7. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Basset LW, Berry D, Bland KI et al. Revision of the American joint committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-36.
8. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998;227:645-51.
9. Lucci A, Kelemen PR, Miller C, Chardkoff L, Wilson L. National practice patterns of sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *J Am Coll Surg* 2001;192:453-8.
10. Détection peropératoire médecine nucléaire et infection. Réunion France Espagne Perpignan 17/18 nov.2000. *Rev ACOMEN* 2000;6:125-175.
11. Rodier JF, Routiot T, Mignotte JC, Janser JC, Bremond A, Barlier C et al. Individualisation du ganglion axillaire sentinelle par colorant lymphotrope dans les cancers du sein. Étude de faisabilité à propos de 128 cas. *Chirurgie* 1998;123:239-46.
12. Salmon RJ, Fried D. Mise en évidence du ganglion sentinelle dans le curage axillaire pour cancer du sein. *Presse Méd* 1998;27:509-12.
13. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. *Chirurgie des lésions mammaires : prise en charge de première intention. Évaluation des Pratiques Professionnelles dans les Établissements de Santé*. Paris: ANAES; à paraître.
14. Krag D. Why perform randomized clinical trials for sentinel node surgery for breast cancer? *Am J Surg* 2001;182:411-3.
15. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002;347:567-75.
16. Protière C, Moatti JP, Maranichi D, Viens P. Choix et révélation des préférences vers le partage de la décision thérapeutique en cancérologie : de la théorie économique à la pratique médicale. *Bull Cancer* 1998;85:173-9.
17. Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *Can Med Assoc J* 2001;165:166-73.
18. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. *Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations*. Paris: ANAES; 1999.
19. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. *Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé*. Paris: Economica; 1998.
20. Gemignani ML, Cody HS, Fey JV, Tran KN, Venkatraman E, Borgen PI. Impact of sentinel lymph

node mapping on relative charges in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:575-80.

21. Chirikos TN, Berman CG, Luther SL, Clark RA. Cost consequences of sentinel lymph node biopsy in the treatment of breast cancer. A preliminary analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17:626-31.

22. Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fuste F, Barnadas A, Llatjos M et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol* 2000;11:701-5.

23. Miltenburg DM, Miller C, Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999;84:138-42.

24. McIntosh SA, Purushotham AD. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 1998;85:1347-56.

25. Singletary SE. Systemic treatment after sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Who, what, and why? *J Am Coll Surg* 2001;192:220-30.

26. Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy as an alternative to routine axillary lymph node dissection in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2001;76:144-56.

27. Ollila DW, Stitzenberg KB. Breast cancer sentinel node metastases : histopathologic detection and clinical significance. *Cancer Control* 2001;8:407-14.

28. Cody HS, Borgen PI. State-of-the-art approaches to sentinel node biopsy for breast cancer : study design, patient selection, technique, and quality control at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Surg Oncol* 1999;8:85-91.

29. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J et al. Learning sentinel node biopsy: results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;126:714-22.

30. Cody HS, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for

breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001;8:13-9.

31. Kollias J, Gill PG, Coventry BJ, Malycha P, Chatterton B, Farshid G. Clinical and histological factors associated with sentinel node identification in breast cancer. *Aust N Z J Surg* 2000;70:485-9.

32. Classe JM, Curtet C, Fiche M, Sagan C, Resche I, Rousseau C et al. La technique d'isolement du ganglion axillaire sentinelle dans la prise en charge du cancer du sein. Élaboration et résultats de notre courbe d'apprentissage. *J de Sein* 2001;11:175-8.

33. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, Hasegawa Y, Kasugai T, Noguchi S et al. Combination technique is superior to dye alone in identification of the sentinel node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2001;76:95-9.

34. McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000;18:2560-6.

35. Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001;42:1198-215.

36. McCarter MD, Yeung H, Yeh S, Fey J, Borgen PI, Cody HS. Localization of the sentinel node in breast cancer : Identical results with same-day and day-before isotope injection. *Ann Surg Oncol* 2001;8:682-6.

37. McMasters KM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD 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.

38. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ et al. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2002 ; 9:272-7.

39. Mertz L, Mathelin C, Marin C, Choquet P, Gairard B, Brunot B et al. Détection optimale des ganglions sentinelles dans les cancers du sein

- unifocaux et multicentriques par injection sous-aréolaire de sulfo-colloïdes thecnétiés. *Méd Nucl* 2001;25:131-40.
40. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000;231:724-31.
41. Martin RCG, Edwards MJ, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM et al. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. For the University of Louisville Breast Cancer Study Group. *Surgery* 2000;128:139-44.
42. Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001;233:51-9.
43. Waddington WA, Keshigar MRS, Taylor I, Lakhani SR, Short MD, Ell PJ. Radiation safety of the lymph node technique in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2000;27:377-91.
44. Ricard M, Bard JJ, Boneu A, Giammarile F, Corone C, Henry JY et al. Radioprotection et détection peropératoire du ganglion sentinelle par colloïde marqué au <sup>99m</sup>Tc. *Méd Nucl* 1998;22:431-4.
45. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: Echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 2000;232:81-9.
46. Bauer TW, Spitz FR, Callans LS, Alavi A, Mick R, Weinstein SP et al. Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9:169-76.
47. Mignotte H, Treilleux I, Chassagne-Clement C, Bem C, Lopez R, Martin X et al. Intérêt de l'injection periaréolaire du colorant lymphotrope dans la recherche du ganglion axillaire sentinelle dans le cancer du sein. *Bull Cancer* 2000;87:600-3.
48. Orr RK, Hoehn JL, Col NF. The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer. Practical considerations. *Arch Surg* 1999;134:764-7.
49. Dupont E, Cox C, Shivers S, Salud C, Nguyen K, Cantor A et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. *J Surg Res* 2001;97:92-6.
50. Turner RR, Giuliano AE, Hoon DSB, Glass EC, Krasne DL. Pathologic examination of sentinel lymph node for breast carcinoma. *World J Surg* 2001;25:798-805.
51. Tanis PJ, Boom RPA, Schraffordt KH, Faneyte IF, Peterse JL, Nieweg OE et al. Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:222-6.
52. Chao C, Wong SL, Ackermann D, Simpson D, Carter MB, Brown CM et al. Utility of intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:609-15.
53. Zurrada S, Galimberti V, Orvieto E, Robertson C, Ballardini B, Cremonsie M. Radioguided sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:28-31.
54. Veronesi U, Zurrada S, Mazzarol G, Viale G. Extensive frozen section examination of axillary sentinel nodes to determine selective axillary dissection. *World J Surg* 2001;25:806-8.
55. Henry-Tillman RS, Korourian S, Rubio IT, Johnson AT, Mancino AT, Massol N et al. Intraoperative touch preparation for sentinel lymph node biopsy: a 4-year experience. *Ann Surg Oncol* 2002;9:333-9.
56. Dowlatshahi K, Fan M, Anderson JM, Bloom KJ. Occult metastases in sentinel nodes of 200 patients with operable breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:675-81.
57. Torrenza H, Rahusen FD, Meijer S, Borgstein PJ, van Diest PJ. Sentinel node investigation in breast cancer: detailed analysis of the yield from step sectioning and immunohistochemistry. *J Clin Pathol* 2001;54:550-2.
58. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with

- sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2553-9.
59. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, Veronesi P, Robertson C et al. Sentinel lymph node biopsy as an indication for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:454-58.
60. Schrenk P, Hhamiyeh A, Waynard W. Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2001;77:165-70.
61. Cox CE, Salud C, Whitehead GF, Reintgen DS. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: combined dye-isotope technique. *Breast cancer* 2000;7:389-97.
62. American Society of Breast Surgeons. Revised consensus statement on guidelines for performance of sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Laurel: ASBS; 2001.
63. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. ADASP Recommendations for processing and reporting lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Am J Surg Pathol* 2001;25:961-3.
64. Schwartz GF, Giuliano AE. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, april 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer* 2002;94:2542-51.
65. ur Rehman S, Sardi A, Spiegler E, Colandrea J, Frishberg D. Sentinel lymph node mapping for staging breast cancer: preliminary results of a prospective study. *Md Med J* 1999;48:105-10.
66. Bombardieri E, Crippa F, Maffioli L, Draisma A, Chiti A, Agresti R et al. Nuclear medicine approaches for detection of axillary lymph node metastases. *Q J Nucl Med* 1998;42:54-65.
67. Keshtgar MRS, Baum M. Axillary dissection over the years: where to from here? *World J Surg* 2001;25:761-6.
68. Kellar SJ. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *AORN journal* 2001;74:197-201.
69. Ng KKC, Chow LWC. Sentinel node biopsies in breast cancer. *Ann Coll Surg Hong Kong* 2001;5:116-20.
70. Addressing the learning curve in sentinel node biopsy. *Health Technol Trends* 1999;11:1-3.
71. Tafra L, McMasters KM, Whitworth P, Edwards MJ. Credentialing issues with sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:268-73.
72. van Diest PJ, Torrenza H, Meijer S, Meijer CJLM. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes. *Sem Surg Oncol* 2001;20:238-45.
73. Salmon RJ, Nos C, Lojodice F, Languille O, Remvikos Y, Vilcoq JR et al. Ganglion sentinelle et cancer opérable du sein : utilisation du bleu patent. Étude pilote. *Ann Chir* 2000;125:253-8.
74. Nos C, Fréneaux P, Clough KB. Détection du ganglion sentinelle dans les cancers du sein. Expérience de l'institut Curie. *J Gynécol Obstét Biolo Reprod* 2000;29:251-3.
75. Delaloye JF, Antonescu C, Besseghir N, Genton CY, Bischof-Delaloye A, De Grandi P. La biopsie du ganglion sentinelle en cas de cancer du sein : l'expérience lausannoise. *Rev Méd Suisse Romande* 2000;120:491-4.
76. Rodier JF. Ganglion sentinelle dans les cancers invasifs opérables du sein : étude multicentrique sous l'égide de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (C.L.C.C.). *Rev ACOMEN* 2000;6:175-77.
77. Bobin JY, Spirito C, Isaac S, Zinzindohoue C, Joualee A, Khaled M. Le marquage lymphatique et la biopsie du ganglion sentinelle axillaire dans 243 cancers du sein sans ganglion palpable. Expérience du centre hospitalier Lyon Sud. *Ann Chir* 2000;125:861-70.
78. Doting MHE, Jansen L, Nieweg OE, Piers DA, Tiebosch ATMG, Koops HS et al. Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer* 2000;88:2546-52.
79. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thorn M. Multicentre study of detection

and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg* 2001;88:1644-8.

80. Rink T, Heuser T, Fitz H, Schroth HJ, Weller E, Zippel HH. Lymphoscintigraphic sentinel node imaging and gamma probe detection in breast cancer with Tc-99m nanocolloidal albumin: results of an optimized protocol. *Clin Nucl Med* 2001;26:293-8.

81. Rodier JF, Routiot T, Mignotte H, Janser JC, Bremond A, David E et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy of operable breast cancer. *World J Surg* 2000;24:1220-6.

82. Nos C, Freneaux P, Guilbert S, Falcou MC, Salmon RJ, Clough KB. Sentinel lymph node detection for breast cancer: which patients are best suited for the patent blue dye only method of identification? *Ann Surg Oncol* 2001;8:438-43.

83. Valdés-Olmos RA, Jansen L, Hoefnagel CA, Nieweg OE, Muller SH, Rutgers EJ et al. Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification. *J Nucl Med* 2000;41:1500-6.

84. Zurrida S, Mazzarol G, Galimberti V, Renne G, Bassi F, Iafrate F et al. The problem of the accuracy of intraoperative examination of axillary sentinel nodes in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:817-20.

85. Fréneaux P, Noc C, Vincent-Salomon A, Genin P, Sigal-Zafrani B, Al Ghuzlan A et al. Histological detection of minimal metastatic involvement in axillary sentinel nodes: a rational basis for a sensitive methodology usable in daily practice. *Mod Pathol* 2002;15:1-6.

86. Yared MA, Middleton LP, Smith TL, Kim HW, Ross IM, Hunt KK et al. Recommendations for sentinel lymph node processing in breast cancer. *Am J Surg Pathol* 2002;26:377-82.

87. Ilum L, Bak M, Olsen KE, Kryh D, Berg V, Axelsson CK. Sentinel node localization in breast cancer patients using intradermal dye injection. *Acta Oncol* 2000;39:423-8.

88. Haigh PI, Hansen NM, Giuliano AE, Edwards GK, Ye W, Glass EC. Factors affecting sentinel node localization during preoperative breast lymphoscintigraphy. *J Nucl Med* 2000;41:1682-8.

89. Olson JA, Fey J, Winawer J, Borgen PI, Cody HS, Van Zee KJ et al. Sentinel lymphadenectomy accurately predicts nodal status in T2 breast cancer. *J Am Coll Surg* 2000;191:593-9.

90. Clarke D, Khonji NI, Mansel QE. Sentinel node biopsy in breast cancer: ALMANAC trial. *World J Surg* 2001;25:819-22.

91. Krag DN. Phase III randomized study of sentinel node dissection with or without conventional axillary dissection in women with clinically node negative breast cancer. *CancerNet* 2001;

92. Rodier JF. Individualisation du ganglion sentinelle dans les cancers opérables du sein. Protocole d'observation F.RAN.SE.NOD. Strasbourg: Centre Paul-Strauss; 2001.

93. Giuliano AE. Phase III prognostic study of sentinel node and bone marrow micrometastases in women with stage I or IIA breast cancer. *CancerNet* 2001;

94. Rutgers EJ. Phase III randomized study of complete axillary lymph node dissection versus axillary radiotherapy in sentinel lymph node-positive women with operable invasive breast cancer. *CancerNet* 2001;

95. Giuliano AE. Phase III randomized study of axillary lymph node dissection in women with stage I or IIA breast cancer who have a positive sentinel node. *CancerNet* 2001;

96. Fitzgibbons PL, LiVolsi VA. Recommendations for handling radioactive specimens obtained by sentinel Lymphadenectomy. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1549-51.