



Le ganglion sentinelle dans le traitement conservateur du cancer du sein : de quoi est-on certain ?

Sentinel node in the conservative treatment of breast cancer: are we sure of something?

Mots-clés : Cancer du sein, Curage axillaire, Biopsie du ganglion sentinelle.

Keywords: Breast cancer, Axillary lymph node dissection, Sentinel node biopsy.

J.-L. Verhaeghe⁽¹⁾, F. Marchal⁽¹⁾, Ph. Rauch⁽¹⁾, F. Guillemin⁽¹⁾,
A. Leroux⁽²⁾, P. Olivier⁽³⁾

Les aspirations de notre société à l'encontre du cancer du sein rejoignent les efforts des soignants pour le reconnaître tôt et le traiter de manière conservatrice et fonctionnelle. Dans ce domaine, la technique du ganglion sentinelle est universellement évaluée. Elle est considérée, par les équipes entraînées dans un environnement pluridisciplinaire, comme une technique innovante, source de progrès thérapeutique. Le moment est-il venu de lui accorder le label de "standard de prise en charge", assorti d'un fort niveau de preuve scientifique, allant au-delà de l'accumulation de présomptions? Ce label de standard est actuellement encore, en France, réservé au curage ganglionnaire axillaire.

Définition du ganglion sentinelle

Le ganglion sentinelle est le premier relais ganglionnaire drainant les cellules tumorales d'un cancer du sein; c'est donc le premier relais lymphatique potentiellement métastatique. La technique du ganglion sentinelle consiste à identifier ce relais lymphatique, puis à le prélever sélectivement afin d'établir son statut histopathologique [1, 2]. L'identification du ganglion sentinelle fait appel à une combinaison des informations de la lymphoscintigraphie, de l'identification colorimétrique d'un ganglion bleuté ou de son

1. Département de chirurgie, centre Alexis-Vautrin, Nancy.

2. Laboratoire d'anatomopathologie, centre Alexis-Vautrin, Nancy.

3. Service des Isotopes, CHU de Nancy-Brabois.

arrivée d'un canalicule bleuté, et de l'observation d'un seuil de radioactivité à la gamma-caméra par rapport à un bruit de fond. Plusieurs ganglions peuvent drainer une même tumeur, ce qui ne restreint pas la définition à un seul ganglion [1-26].

De quoi sommes-nous certain ?

Dans l'intention d'éviter un curage axillaire aux patientes indemnes d'envahissement ganglionnaire métastatique tout en offrant une alternative fiable de détermination du statut histopathologique ganglionnaire, **de quoi sommes-nous certains ?**

La mise en application clinique du concept de ganglion sentinelle au cancer du sein suppose l'acceptation de deux postulats à partir des observations cliniques de l'histoire évolutive naturelle lymphatique des cancers du sein : l'envahissement ganglionnaire axillaire est progressif et ordonné à partir d'un premier ganglion atteint, et le risque de drainage extra-axillaire court-circuitant ce territoire ganglionnaire est minime. La connaissance du statut histopathologique est un indicateur du risque de maladie métastatique [27-31].

C'est le rôle des études randomisées actuellement engagées et dont les conclusions ne sont pas encore portées d'établir la validation scientifique de ces postulats pour conférer et fixer les conditions de son acceptation comme standard de prise en charge des cancers du sein.

Les petits cancers du sein ont un risque métastatique ganglionnaire bien établi [4, 21, 32-35]. Cependant, ce risque n'est pas tel qu'il justifie l'acceptation de la morbidité disproportionnée d'un curage ganglionnaire prophylactique systématique [36], qui constituerait, dans la grande majorité des cas, un surtraitement pour une tumeur infracentimétrique [37]. Cela est particulièrement important dans une démarche de dépistage où l'on estime que 70 à 80 % des tumeurs de moins de deux centimètres sont dépourvues d'envahissement ganglionnaire axillaire [38].

Dans ce contexte, le concept de visualisation du réseau lymphatique, avec adénectomie sélective sentinelle appliquée au cancer du sein, constitue une approche mini-invasive, dont la faisabilité est démontrée. La combinaison des procédures pré- et peropératoires d'identification ganglionnaire sélective a démontré sa faisabilité, et sa fiabilité est attestée dans des essais randomisés prospectifs uni- ou multicentriques [2, 20, 39-42].

La technique combinée est la seule actuellement proposée dans les essais prospectifs randomisés multicentriques, car la plus reproductible [17, 40, 43]. Elle met en jeu deux mécanismes complémentaires et physiologiquement différents. L'un, mécanique, fondé sur la dynamique des fluides, est le drainage du colorant [30]. L'autre est lié à la capacité de captation par les macrophages du radio-colloïde selon la taille de ses particules ; il témoigne de la capacité fonctionnelle ganglionnaire [44].

La technique souffre de ne pas encore disposer du label de validation de nombreuses études prospectives randomisées concordantes ou de méta-analyse de bonne qualité apportant la preuve scientifique, au minimum d'une équivalence ou de l'absence d'effet délétère sur la survie des patientes d'une part, ainsi que sur les risques de récidive ganglionnaire d'autre part [9, 20].

Le label de standard reste dévolu au curage ganglionnaire des étages I et II de Berg sur les bases suivantes :

- apport au contrôle tumoral local (récidive de 1 à 3 % selon les séries après curage) et absence de démonstration d'une validité alternative supérieure de la radiothérapie [34], dans l'attente des résultats des essais Almanac et Amoros, qui seront explicités plus loin dans le paragraphe sur les essais en cours [9] ;
- tendance à l'amélioration de la survie, sans toutefois de niveau de preuve de démonstration de qualité méthodologique indiscutable [5, 45, 46] ;
- reconnaissance pronostique de premier rang comme marqueur de maladie métastatique potentielle à la base des arbres décisionnels des protocoles thérapeutiques [45, 47].

Dans l'état actuel de nos connaissances, **la faisabilité de la technique** a été démontrée sur une population sélectionnée au prix de la rigueur technique d'équipes formées, employant la méthode combinée et préalablement soumise à une étape d'évaluation ou d'apprentissage. L'influence de l'apprentissage sur le taux d'identification est sûre actuellement, et le seuil admis par les essais randomisés pour l'inclusion d'une nouvelle équipe est un taux d'identification supérieur à 90 %. L'apprentissage a également une influence sur la réduction du taux de faux négatifs. La notion d'apprentissage intègre l'expérience [24], le recours aux coupes sériées pour l'analyse du ganglion sentinelle [48, 49], l'utilisation de la technique combinée [40] et le nombre de ganglions prélevés [50, 51]. Des séries multicentriques admettent la fiabilité d'un taux de faux négatifs inférieur à 10 %. Les séries actuellement rapportées attestent la fiabilité de la méthode à plus de 95 %, avec un taux de faux négatifs inférieur ou égal à 10 %. Le taux moyen de faux négatifs est plus élevé dans les séries multicentriques que dans les séries monocentriques, où il est plus souvent voisin de 5 % [40, 41, 52]. On n'est pas certain que l'influence de l'apprentissage sur l'acquisition de ce seuil de faux négatifs soit la seule. Au-dessus de ce taux de faux négatifs, on estime qu'il y a sous-évaluation du risque de maladie métastatique et augmentation du risque de récidive. La technique est admise des experts qui l'ont intégrée à la nouvelle stadification TNM AJCC de janvier 2003 [27]. Cela lui confère une spécificité de 100 %. Elle a, de fait, discrédité la méthode hasardeuse du *sampling* ganglionnaire.

La mise en œuvre de la technique comporte des limites admises comme critères d'exclusion. Certains critères pourront être soumis à discussion dans les protocoles de recherche. Ils constituent pour l'instant des indications de fait à la pratique d'un curage

ganglionnaire standard : absence d'identification de ganglion sentinelle, tumeurs multifocales, tumeurs développées dans un sein déjà traité ou déjà opéré, tumeurs soumises à un traitement néoadjuvant, grossesse de la patiente.

La technique est multi-étapes, combinée, pluridisciplinaire, mais elle n'est standardisée ni pour sa partie opératoire, colorimétrique ou isotopique ni, enfin, en ce qui concerne l'examen histopathologique et notamment extemporané [20, 53, 54]. Après fixation et inclusion, l'analyse microscopique après coloration standard porte sur des niveaux de coupes successifs, séparés de 150 à 300 microns. S'il n'est pas trouvé de métastase en technique standard en HES (hématoxyline éosine safran), l'analyse immunohistochimique à l'aide d'un anticorps anticytokératine est destinée à la détection des micro-métastases. Les techniques de coupes sériées et d'immunohistochimie offrent une haute fiabilité d'évaluation du statut métastatique du ganglion, mais ne sont applicables, pour des raisons pratiques et économiques, qu'à un nombre limité (de un à quatre) de ganglions sélectionnés [49-51, 55, 56]. L'évaluation histopathologique ganglionnaire a accru de 15 à 30 % les taux de positivité du ganglion sentinelle par rapport aux analyses habituelles des ganglions d'un curage.

La toxicité de l'isotope (sulfure de rhénium marqué au technétium 99m non filtré) est faible et ne justifie pas de mesures spécifiques en matière de radioprotection [57-61]. Le risque d'irradiation des doigts est faible et l'on conseille de manipuler la pièce opératoire avec des pinces à disséquer. La dose au niveau de l'abdomen du chirurgien ou de l'anatomopathologiste est de 1,7 μ Siverts et, pour le personnel du bloc opératoire à un mètre, de 0,16 μ Sivert.

L'investissement des équipes spécialisées dans cette innovation technologique et thérapeutique d'une part, son retentissement médiatique prometteur à l'égard du résultat fonctionnel et de la morbidité du traitement locorégional du cancer du sein d'autre part, créent une dynamique en faveur de sa pratique [9, 42 62]. La France garde pour l'instant une attitude prudente par rapport à l'enthousiasme de ses voisins européens, des États-Unis, du Canada, de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande.

De quoi ne sommes-nous pas certains ?

Pour cette technique qui n'a pas encore acquis la référence de standard, à la lumière des publications : **de quoi ne sommes-nous pas certains ?**

L'anatomie lymphatique du sein

Le concept de réseau lymphatique et d'adénectomie sélective a remis en cause notre connaissance de la diffusion lymphatique du cancer du sein. Nos connaissances avaient pour

base l'anatomie descriptive à partir des travaux de Sappey en 1885 et de Rouvière [11] : réseau lymphatique cutané superficiel avec drainage centripète, relais vers le plexus sous-aréolaire de Sappey et passage vers les lympho-nœuds axillaires. Le drainage lymphatique est ensuite tributaire des trois régions axillaire, mammaire, interne et sus-claviculaire avec les sites accessibles interpectoraux et intercostaux homolatéraux et des réseaux croisés.

Ces connaissances se sont enrichies des données récentes concernant l'anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique mammaire, observé in vivo à partir des lymphoscintigraphies et des dissections d'identification du ganglion sentinelle. On retiendra en particulier les travaux de Hidden et Arvy en 1973 [63]. Ces travaux soulignent l'importance d'un plexus lymphatique rétromammaire d'où émergent de fins lymphatiques perforant le pectoral. Johnson [64] souligne que la localisation tumorale ne permet pas de prédire le site de l'atteinte ganglionnaire quand elle existe. Pour Pelosi [7] et Shimazu [19], le site d'injection du colorant ou de l'isotope (périaréolaire superficiel ou glandulaire profond), quelle que soit la localisation tumorale, expliquerait l'identification préférentielle axillaire ou axillaire et mammaire interne des lympho-nœuds.

Le risque allergique lié à l'emploi du colorant

En France, le colorant le plus employé est le bleu patenté 5 sodique Guerbet 2,5 %, qui est un triphénil méthane. Le site d'injection reste au libre choix de chaque équipe. En cas de lésion infraclinique, l'injection suppose un repérage si elle est pratiquée en péri-tumoral. Le volume de bleu non dilué à injecter varie de 1 à 2 ml, et jusqu'à 5 ml chez les patientes obèses. L'analyse des cas rapportés met en avant un risque allergique de 0,2 à 2,7 % et de choc anaphylactique de 0,7 à 1,1 % [23, 29, 65]. Cela justifie l'information du patient puisque les experts recommandent, pour sa fiabilité, le recours à la méthode combinée colorimétrique et isotopique. Par prudence, l'exclusion de l'emploi du bleu en cas de terrain allergique avéré est recommandée au décours d'une procédure chirurgicale sous anesthésie générale, de même qu'il est conseillé d'injecter le colorant une fois l'induction anesthésique terminée. Les manifestations d'allergie comportent des réactions urticariennes, des accès de rougeurs et les chocs anaphylactiques. Les mécanismes des accidents allergiques au bleu comportent une histaminolibération, mais il semble qu'il y ait une spécificité encore mal élucidée, peut-être liée à la possibilité de relargage du bleu dans le sein, alors à l'origine de chocs anaphylactiques itératifs.

Aux États-Unis, où est plus employé le bleu isosulfan, avec une incidence de réactions allergiques inférieure à 1 %, les résultats préliminaires de l'essai NSABP-B32 rapportent pour ce risque allergique 0,2 % d'accidents de grades III et IV [abstr. SO n°14 ASCO 2005].

L'identification du ganglion sentinelle selon la technique combinée ?

Les observations anatomiques et fonctionnelles nous apportent une information sur le drainage préférentiel axillaire ou mixte axillaire ou mammaire interne selon les sites d'injection. Il n'y a pas de technique standard vis-à-vis du site d'injection ni de sa profon-

deur, ni du volume injecté, tout aussi bien pour l'isotope que pour le colorant [76, 17-19, 66]. Les injections intradermique ou sous-dermique du plexus sous-aréolaire, intraparenchymateuse profonde péri-, voire intratumorale, ont été employées. On peut souligner l'apport des injections profondes et des injections dans le plexus sous-aréolaire à la visualisation des lympho-nœuds extra-axillaires [19] et des injections superficielles à la visualisation des lympho-nœuds axillaires [63]. Quelle que soit la voie d'injection utilisée, les travaux convergent pour admettre qu'il existe un ou plusieurs ganglions représentatifs de l'ensemble du sein. Alors que des essais multicentriques avaient retenu la technique d'injection dermique ou intraparenchymateuse, on voit se multiplier les études soulignant l'apport de la technique sous-aréolaire, tant pour la qualité de l'identification que pour la réduction du taux de faux négatifs [7, 9, 66, 68, 69 et communication à Euro-cancer 2005]. Une procédure spécifique de validation du caractère coloré du ganglion a été mise au point par l'institut Curie, permettant d'abaisser le taux de faux négatifs [3].

La chronologie des temps opératoires

La décroissance de la radioactivité rend nécessaire l'adaptation dans chaque équipe de la dose de radiocolloïde injectée au délai de prise en charge chirurgicale : préopératoire immédiat, le matin de l'intervention, dans les 24 à 36 heures précédant l'intervention. En ce qui concerne les délais entre l'injection du colorant et le geste de prélèvement ganglionnaire, il n'y a pas de standard. Une tendance se dégage pour conseiller l'injection après l'induction anesthésique, avec massage du sein pendant une période pouvant couvrir 5 minutes suivie d'une identification par méthode combinée se portant initialement sur du ganglion sentinelle avec ensuite le geste mammaire [17, 30, 31, 70].

Le nombre de ganglions à prélever

Le taux de faux négatifs est un reflet de la sensibilité de la méthode du ganglion sentinelle. L'influence du nombre de ganglions prélevés sur le taux de faux négatifs est attestée [50, 51, 55] : celui-ci s'abaisse en dessous du seuil de 5 % lorsque plusieurs ganglions sont prélevés. L'équipe de McMasters [72] a conclu qu'il n'y avait pas de seuil supérieur à conseiller pour le nombre de ganglions à prélever. Pour 15 % des patientes, premier échelon [1, 40]. Cependant, pour Dabbs et Wong, 98 % des ganglions métastatiques sont isolés dans les trois premiers ganglions [50, 51]. La plupart des équipes d'histopathologistes ne met pas en œuvre les techniques d'étude fine du ganglion sentinelle lorsqu'est atteint le seuil de 5 ganglions prélevés, cela essentiellement pour des raisons médico-économiques. Les études montrent que dans 40 à 60 % des cas, le ganglion sentinelle est le seul ganglion positif du curage [29, 31, 46, 71]. Pour pratiquer des prélèvements raisonnables, on suggère de s'aider d'un ratio d'activité de un à dix lors de la radiodétection.

Le bénéfice de la lympho-scintigraphie : quelle quantification ?

L'apport de la lympho-scintigraphie tient essentiellement à la fourniture d'une carto-

graphie du drainage. Elle est considérée comme une aide à la localisation du ganglion sentinelle, sans argument de poids scientifique à la justification de son coût. Face aux controverses de son utilité [17, 72, 73], les avantages potentiels de sa pratique sont la mise en évidence de localisations inhabituelles de ganglions (ganglion intramammaire, drainage extra-axillaire) ou la prédiction d'un échec d'identification de ganglion sentinelle. La négativité d'une lymphoscintigraphie ne préjuge pas d'un échec d'identification isotopique du ganglion sentinelle à la gamma-caméra. C'est un outil utile à l'apprentissage d'une équipe, qui laisse un document à l'appui d'une collaboration pluridisciplinaire.

La rémanence du colorant bleu

La rémanence du colorant est d'abord fonction du site de son injection sous-aréolaire, intradermique, à l'aplomb de la tumeur, ou intraparenchymateux péri-tumoral. Indépendamment du degré de coloration bleue de la pièce opératoire et de son influence sur les conditions d'évaluation histologique [12], la persistance d'un tatouage du sein justifie l'information de la patiente. En cas d'injection intradermique, une rémanence de douze mois a été observée dans plus de 40 % des cas avec un écart d'une semaine à vingt-cinq mois [74].

L'apport de l'examen extemporané du ganglion sentinelle

Deux techniques d'étude extemporanée ont cours, sans que ne se dégage un consensus ni pour son indication, ni pour la méthode optimale. L'objectif de mise en œuvre de l'examen extemporané est la prise d'une décision peropératoire de curage ganglionnaire pour épargner à la patiente informée une réintervention si le statut histopathologique du ganglion est positif [75, 90]. Les deux méthodes les plus souvent appliquées sont d'une part, la cytologie par empreinte, qui ménage le matériel en vue de coupes ultérieures en paraffine, et d'autre part, la coupe en congélation, plus longue et plus consommatrice de tissus. Ces méthodes ont un coût et des limites, et leur accès est directement fonction de la pratique et des moyens de l'équipe la mettant en œuvre. Des taux très variables de faux négatifs de l'examen extemporané (de 5 à 70 %) ont été rapportés [48, 76]. L'analyse des détails de la publication de Veronesi et al. [41] souligne la difficulté à reproduire les conditions de cette équipe entraînée, pratiquant une *exhaustive frozen section*. Brogi a récemment souligné l'équivalence de différentes techniques d'examen extemporané [77].

Le rôle de la microbiopsie sur l'atteinte métastatique du ganglion

La mise en évidence d'une atteinte cellulaire isolée ou micrométastatique ganglionnaire reste d'interprétation controversée; et un consensus se dégage pour considérer avec prudence ces observations en ne les assimilant pas forcément à des manifestations authentiquement prédictives d'une maladie générale lors de la prise de décision thérapeutique. Des phénomènes de transports bénins, biologiquement différents d'un processus métastatique, ont été soulignés [13, 78-81].

Les critères actuels d'accréditation d'un apprentissage

Nous ignorons quelle est la meilleure technique préopératoire de marquage lymphatique. S'il est conseillé d'avoir un apprentissage comportant une formation spécifique auprès d'experts, les critères d'accréditation de cet apprentissage ne font pas l'unanimité. Au cours de cet apprentissage, le suivi des patientes ayant eu une identification de ganglion sentinelle associée à un curage représente la courbe d'apprentissage. Ce suivi comportera le calcul des faux négatifs déterminés selon le rapport entre les faux négatifs et la somme des faux négatifs et vrais positifs. Pour Giuliano [31] et Sanidas [14], le nombre optimal de ganglions sentinelles associés à un curage qu'un chirurgien doit pratiquer avant d'abandonner le curage systématique dépasse les 100 cas pour que les taux d'identification et de faux négatifs soient fiables. Cependant, le nombre de patientes qui doivent être opérées pour que le chirurgien soit reconnu comme expert et capable d'évaluer, sans curage, le risque métastatique d'un cancer du sein sans ganglion palpable n'est pas établi de façon précise. Les recommandations préliminaires de l'*American College of Surgery Oncology Group*, de l'*American Society of Breast Surgeons*, de la Société canadienne de chirurgie oncologique, des chirurgiens de Nouvelle-Zélande et d'Australie, de la Société allemande de sénologie [17, 22, 70, 82-84] sont de suivre une formation auprès d'un centre expert, de pratiquer des biopsies sous la direction d'un chirurgien entraîné, de constituer un groupe pluridisciplinaire pour établir avec le médecin nucléaire, l'anatomopathologiste et l'oncologue un protocole adapté à la structure de soins. La notion d'apprentissage est donc un qualificatif d'équipe, faisant intervenir la notion d'évaluation de pratiques médicales avec relevé de deux indicateurs : le taux d'identification et le taux de faux négatifs. Le taux de détection est variable selon le caractère uni- ou multicentrique des études de validation rapportées dans la littérature. Le taux de faux négatifs ne dépend pas uniquement de l'expérience du chirurgien, ni des caractéristiques du patient, ni de la technique. Le taux de faux négatifs est également lié au nombre de ganglions sentinelles prélevés, au recrutement en cancer du sein, ainsi qu'au taux de ganglions sentinelles positifs opérés par le praticien et aux procédures de contrôle de qualité de l'équipe. Les chiffres seuils les plus souvent avancés font état d'un taux de détection de plus de 85 %, d'un taux de faux négatifs non toujours formulé, mais souvent de 5 à 10 %, et d'un seuil par praticien au cours de son apprentissage rarement défini, mais proposé à 20 procédures positives de ganglions sentinelles [25]. Il est conseillé au chirurgien de continuer à évaluer ses performances dans la technique et de participer à des essais prospectifs contrôlés ou à des études randomisées multicentriques, permettant une évaluation indépendamment de ses performances.

L'impact médico-économique de la technique

L'intérêt suscité par la technique du ganglion sentinelle réside dans sa cohérence avec l'information donnée par les curages axillaires, avec une réduction de morbidité et probablement une détermination plus précise du stade d'évolution des petits cancers du sein. Le coût rapporté à l'hospitalisation est probablement moindre. Il s'agit toutefois

d'une innovation dont l'évaluation médico-économique n'est pas encore solidement argumentée, comme l'a souligné, dans sa circulaire du 26 mars 2004, la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS). L'hétérogénéité des modalités techniques, les coûts des méthodes isotopiques, l'absence de standardisation de l'approche chirurgicale de l'examen histopathologique constituent autant de limites méthodologiques dont le coût n'est pas suffisamment évalué. Les gains espérés en compensation concernent la moindre durée d'hospitalisation (même si certaines équipes pratiquent le curage en ambulatoire), la moindre morbidité [8, 16, 41, 42, 62] et donc le moindre besoin de prescriptions de kinésithérapie et d'arrêts d'activité professionnelle. C'est l'intérêt de l'étude "coûts-conséquences" prospective non randomisée, conduite dans 17 centres français, menée dans le cadre d'un STIC (programme de soutien aux innovations diagnostiques et thérapeutiques coûteuses) avec le soutien de la DHOS et de la Fédération des centres de lutte contre le cancer. Cette étude prend en considération la consommation des ressources pendant la phase préopératoire, celles liées à la première intervention chirurgicale, et le suivi. Elle comporte des calculs du point de vue de l'hôpital, de l'assurance maladie et de la collectivité. On souhaite qu'elle contribue à intégrer la technique dans la classification des actes médicaux communs.

Le taux de récurrence après adénectomie sentinelle isolée

La pratique de l'adénectomie sentinelle intègre, dans sa phase d'apprentissage, l'évaluation du taux de faux négatifs, puis, dans sa pratique, l'acceptation d'un risque lié à ces faux négatifs. La méta-analyse de 13 séries de la littérature faite par Miltenburg [85] rapporte un taux de faux négatifs de 5,1 %. Cependant, les séries de la littérature, actuellement compilées sur plus de 2 000 cas de ganglions sentinelles négatifs, rapportent un taux de récurrence inférieur ou égal à 1 %, dans les limites du recul de ces séries [10, 42, 86-89]. Si l'on compare ces données aux séries rapportant les cas de récurrence en l'absence de chirurgie axillaire (NSABP-B04 et B18), on observe, dans les deux ans de surveillance, moins de récurrences en l'absence de curage que l'on pourrait s'y attendre. On évoque le rôle des traitements adjuvants et l'influence de l'âge. Dans l'interprétation des faits, il faut souligner également les différences d'évaluation du statut histopathologique des séries de ganglions sentinelles et des séries historiques de curage des essais évoqués. Les conséquences cliniques de ces récurrences sont mal évaluées. On redoute le sous-traitement d'une maladie avec son impact sur la survie ainsi que les difficultés d'un contrôle tumoral secondaire. On constate dans 30 % des cas des maladies métastatiques synchrones, et dans 50 % des cas des maladies métastatiques émergentes dans les mois suivants. C'est le rôle de l'essai ACOSOG-Z0011 d'évaluer la survie globale et sans récurrence, ainsi que la morbidité en cas de chirurgie limitée au ganglion sentinelle et de micrométastases. En cas d'atteinte métastatique du ganglion sentinelle, il semble qu'un outil d'information de la patiente sur le risque d'atteinte résiduelle du creux axillaire puisse être trouvé dans l'usage du nomogramme du *Memorial Sloan Kettering* [32].

Quelques recommandations pour la pratique clinique

Au terme de l'énoncé de quelques certitudes et de doutes, les experts ont cherché à exprimer des recommandations pour la pratique clinique qui sont le plus souvent le reflet d'accords d'experts.

Dans l'attente des recommandations française, nous retiendrons les recommandations de l'*American College of Surgery Oncology Group*, de l'*American Society of Breast Surgeons* et des experts de la conférence de Philadelphie [17], des anatomopathologistes ADASP [82], de la Société canadienne d'oncologie chirurgicale [84], du *Steering Committee* canadien sur les bonnes pratiques cliniques de prise en charge des cancers du sein [83], des chirurgiens australiens et néo-zélandais [22] et les recommandations sur le maniement du ganglion sentinelle radioactif [59].

Au total, sur le plan technique, au-delà des variations concernant le site et le volume injectés, tant de colorant que de radiocolloïde, il est recommandé d'utiliser la méthode combinée *Blue Hot Technique* et de prélever tout ganglion bleu ou chaud. Hors protocole de recherche, il est recommandé aux équipes ayant validé leur apprentissage de la méthode de sélectionner les indications dans le cadre suivant :

- pratique après information de la patiente, réalisation d'un enregistrement et d'un suivi des cas sur la base de la prise en charge d'une tumeur unifocale sans ganglion palpable dans un sein non traité ;
- le groupe des patientes ménopausées présentant un carcinome mammaire de forme commune de moins de 5 mm de diamètre, de grade I, à récepteurs hormonaux positifs, comporte un risque ganglionnaire inférieur à 3 % : il pourrait faire poser la question d'une abstention de technique d'évaluation ganglionnaire axillaire [4, 6, 90-92].

Essais en cours : connaissance et attentes

L'essai Almanac, sous l'égide de l'Association britannique de chirurgie oncologique, est multicentrique et randomisé, incluant 1 300 femmes. Les prérequis d'apprentissage pour l'équipe ont un taux d'identification supérieur à 90 % et un taux de faux négatifs inférieur à 5 %. Les paramètres analysés sont en premier lieu la morbidité, l'impact économique et la qualité de vie et, en second lieu, le taux de récurrences axillaires. L'étude de la morbidité compare l'adénectomie sentinelle isolée à l'adénectomie suivie de curage ou de radiothérapie axillaire. Les premiers résultats intermédiaires, après inclusion de 867 patientes, concernent une analyse intérimaire de 503 patientes avec 18 mois de suivi, en faveur d'une amélioration de la qualité de vie et d'une diminution de la morbidité en cas d'adénectomie sentinelle [abstr. poster n°2002 S77, abstr. S12, n°15, ASCO 2005].

L'essai NSABP B32 est américain, randomisé et multicentrique (140 centres), prospectif de phase III, portant sur 5 210 femmes avec un protocole évalué d'examen histopathologiques extemporanés des ganglions sentinelles négatifs, en hématoxyline safran,

avec empreinte cytologique et immunohistochimie. Les objectifs scientifiques de cet essai visent à démontrer un pronostic au moins équivalent, un contrôle tumoral régional, l'absence d'impact négatif sur la survie en cas de procédure sentinelle comparativement à un curage. Les résultats intermédiaires de cet essai, qui constitue le plus important essai prospectif randomisé évaluant le ganglion sentinelle comme alternative au curage, rapportent un taux de réactions allergiques au bleu de 0,7 %, un taux d'identification de ganglion sentinelle de 97 %, et dans le groupe avec curage, un taux de faux négatifs de 9,7 %. Le ganglion sentinelle positif a été identifié dans 0,7 % des cas dans des territoires autres que les étages I et II de Berg [*Abstr. SO n°14, ASCO 2005*].

Deux essais interdépendants sont conduits par l'ACOSOG (*American College of Surgery Oncology Group*) : Z0010 et Z0011. Les seuils d'apprentissage pour les équipes avant inclusion sont un taux d'identification supérieur à 90 % et un taux de faux négatifs inférieur ou égal à 10 %. Ces essais randomisés de phase III incluent 7 600 patientes et ont pour objectif l'appréciation de la valeur pronostique des micrométastases après analyse en hématoxyline éosine safran, immunohistochimie et étude de biopsie médullaire. Ils complèteront les données actuellement acquises par le Ludwig Group [93], sur le rôle pronostic défavorable à 5 ans des micrométastases.

L'essai Amoros de l'EORTC compare deux groupes randomisés en cas de ganglion sentinelle positif, l'un comportant une radiothérapie axillaire, l'autre un curage. Les patientes sans atteinte métastatique du ganglion sentinelle font l'objet d'une surveillance. Les critères analysés sont le taux de récurrence ganglionnaire et la survie.

L'essai Fransenod, randomisé, a inclus 459 patientes dans le but de déterminer le site optimal d'injection des traceurs pour la détection du ganglion sentinelle. Le taux d'identification des ganglions sentinelles a été supérieur à 99 % par méthode combinée, quelle que soit l'injection périaréolaire ou péri-tumorale. Sur la base d'un recul moyen de 33,5 mois, il privilégie avec confiance l'injection périaréolaire [9] [*abstr. à Eurocancer 2005*].

Deux essais favorisent l'apprentissage des équipes : l'essai français GFGS01 (initialement coordonné par J.-Y. Bobin) et le *Bay Area Sentinel Node Study*, (coordonné par S. Jeffrey) aux États-Unis.

Les questions soulevées par l'application du ganglion sentinelle à la prise en charge des carcinomes intracanaux, des cancers du sein déjà biopsiés, des cancers multifocaux et des cancers soumis à chimiothérapie première (essai GANEA) sont pertinentes et font l'objet de plusieurs propositions de protocoles évalués.

Conclusion

De nombreuses inconnues, liées à l'absence de standardisation des techniques, persistent. Le concept de ganglion sentinelle est d'une fiabilité qui a été démontrée, mais pas encore avec un niveau de preuve indiscutable. Il constitue l'alternative de prise en charge des cancers du sein sans atteinte ganglionnaire axillaire prouvée en préopératoire. Les

acteurs de soins doivent se déterminer en fonction de leur niveau d'apprentissage pour apporter à la population soignée une information éclairée sur la pathologie, leur expertise de cette technique innovante, ainsi que les inconnues à long terme de son utilisation dans la pratique clinique.

Une synthèse actualisée des recommandations françaises est attendue. Elle s'inspirera probablement du travail des experts réunis par M. Namer à Saint-Paul-de-Vence en 2005 [*Oncologie* 2005;7:342-79].

Références bibliographiques

Une revue de la littérature de langue française et anglaise de 1991 à 2005 a été conduite en interrogeant les banques de données automatisées Medline (National Library of Medicine) et Pascal (CNRS et INIST). Les références dépassent le chiffre de 2150. Le lecteur est invité à prendre comme base bibliographique le rapport d'étape de l'Anaes publié en 2002 [94], les recommandations de la FNCLCC (SOR Cancer du sein infiltrant non métastatique) ainsi que les références suivantes :

- [1] Nieweg O, Tanis PJ, Kroon BB. The definition of a sentinel lymph node. *Am Surg Oncol* 2001;8:538-41.
- [2] Tanis PJ, Nieweg OE, Valdes RA. History of sentinel node and validation of the technique. *Breast Cancer Res* 2001;3:109-12.
- [3] Nos C, Freneaux P, Louis-Sylvestre C et al. Macroscopic quality control improves the reliability of blue dye-only sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:525-30.
- [4] Olivetto IA, Jackson JSH, Mates D. Prediction of axillary lymph nodes involvement of women with invasive breast carcinoma : a multivariate analysis. *Cancer* 1998;8: 948-55.
- [5] Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival: a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:109-16.
- [6] Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T et al. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2001;88:860-4.
- [7] Pelosi E, Baiocco C, Ala A et al. Lymphatic mapping in early stage breast cancer: comparison between periareolar and subdermal injection. *Nucl Med Commun* 2003;24:519-23.
- [8] Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JH et al. Treatment-related upper limb morbidity 1 year after sentinel node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:1018-24.
- [9] Rodier JF. Le ganglion sentinelle dans les cancers invasifs du sein. *Questions actuelles et essais cliniques nationaux et internationaux. Cancer Radiother* 2004;8:29-32.
- [10] Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH et al. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001;88:1639-43.
- [11] Rouvière H. *Anatomie des lymphatiques de l'homme*. Paris: Masson, 1932.
- [12] Salmon RJ, Marcollet A, Doridot V et al. Identification du ganglion sentinelle dans le cancer du sein : aspects logistiques. *Bull Cancer* 2003;90:1049-54.
- [13] Sakorafas GH, Geraghty J, Pavlakis G. The clinical significance of axillary lymph node micrometastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:807-16.
- [14] Sanidas EE, de Bree E, Tsiftsis DD. How many cases are enough for accreditation in sentinel lymph node biopsy in breast cancer? *Am J Surg* 2003;185:202-10.

- [15] Sanidas EE, Daskalakis M, Sbyrakis N. Modifications of the learning curve guidelines for breast cancer sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:357-63.
- [16] Schrenk P, Rieger P, Shamiyea A. Morbidity following sentinel lymph-node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88:608-14.
- [17] Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. 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.
- [18] Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Takamura Y, Noguchi S. Comparison between periareolar and peritumoral injection of radiotracer for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Surgery* 2002;131:277-86.
- [19] Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T et al. Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Ann Surg* 2003;237(3):390-8.
- [20] Shuster TD, Girshovich L, Withney TM. Multidisciplinary care of patients with breast cancer. *Sur Clin North Am* 2000;80:505-33.
- [21] Silverstein M, Skinner K, Lomis T. Predicting axillary nodal positivity in 2 282 patients with breast carcinoma. *World J Surg* 2001;25:767-72.
- [22] Spillane Sacks. Recommendations des chirurgiens australiens et de Nouvelle-Zélande. *Aust. NZI Surg* 2000;70:514-24.
- [23] Stefanutto TB, Shapiro RA, Wright PMC. Anaphylactic reaction to isosulphan blue. *Br J Anaesth* 2002;89:527-8.
- [24] Tafra L. The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2001;182:347-50.
- [25] Tanis PJ, Nieweg OE, Hart AA, Kroon BB. The illusion of the learning phase for lymphatic mapping. *Ann Surg Oncol* 2002;9:142-7.
- [26] Taylor A Jr, Murray D, Herda S et al. Dynamic lymphoscintigraphy to identify the sentinel and satellite nodes. *Clin Nucl Med* 1996;21:755-8.
- [27] American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer staging handbook. TNM classification of malignant tumors*. Springer, 6th ed. 2003:257-81.
- [28] Albain KS, Green SJ, Ravdin PM et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent initial results form intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *ASCO* 2002 (abst.143).
- [29] Gemignani ML. Sentinel lymph node mapping in breast cancer. In: Levenback C Van der Zee. AGT Coleman RL eds. *Clinical lymphatic mapping in gynecologic cancers*. London: Martin Dunitz 2004:147-70.
- [30] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401.
- [31] Giuliano AE. Current status of sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *Ann surg Oncol* 2001;8:52S-55S.
- [32] Bevilacqua JLB, Cody HS, Mac Donald KA. A model for predicting axillary node metastases based on 2000 sentinel node procedures and tumour location. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28:490-500.
- [33] Choong PL, Da Silva CJ, Dawkins HJ et al. Predicting axillary lymph node metastases in breast carcinoma patients. *Breast Cancer Res Treat* 1996;37:135-49.
- [34] Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. *Standards, options et recommandations. Cancres du sein infiltrants non métastatiques*. Mise à jour 2001;vol. 12, John Libbey Eurotext.
- [35] Maibenco DC, Weiss LK, Pawlish KS et al. Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer* 1999;85:1530-6.
- [36] Liljegen G, Holomberg L and the Uppsala Orebre Breast Study Group. The arm morbidity after sector resection and axillary dissection with and without radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomized trial. *Eur J Cancer* 1997;33:193-9.

- [37] Axelsson CK, Rank F, Blichert-Toft M et al. Impact of axillary dissection on staging and regional control in breast tumors < 10 cm – The DBCG experience. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol* 2000;39:283-9.
- [38] Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
- [39] Cody HS 3rd, 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.
- [40] McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ 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.
- [41] Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
- [42] Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005;41:231-7.
- [43] Cody HS 3rd, Fey J, Akhurst T et al. Complementarity of flue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001;8:13-9.
- [44] Krag DN, Weaver DI, Alex JC. Surgical resection and radiolocalisation of the sentinel node in breast cancer using a gammaprobe. *Surg Oncol* 1993;2:335-9.
- [45] Fisher B, Bauer M, Wickerman DL et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983;52:12551-7.
- [46] Krag D, Single RM. Breast cancer survival according to number of nodes removed. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1152-9.
- [47] Zurrida S, Morabito A, Galimberti V. Importance of the level of axillary involvement in relation to traditional variables in the prognosis of breast cancer. *Int J Oncol* 1999;15:475-80.
- [48] Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol* 2004; 57:695-701.
- [49] Turner RR, Ollia DW, Stern S et al. Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Am J Surg Pathol* 1999;23:263-7.
- [50] Dabbs DJ, Fung M, Johnson R. The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination. *Breast J* 2004;10:186-94
- [51] Wong SL, Edwards MJ, Chao C et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *J Am Coll Surg* 2001;192:684-9.
- [52] Nano MT, Kollias J, Farshid G et al. Clinical impact of false-negative sentinel node biopsy in primary breast cancer. *Br J Surg* 2002;89:1430-4.
- [53] Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966-78.
- [54] Hsueh EC, Hensen N, Giuliano AE. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Cancer J Clin* 2000;50:279-91.
- [55] Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE. Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance (ALMANAC) Trialists Group. Clinical relevance of multiple sentinel nodes in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2005;92:438-42.
- [56] Turner RR, Hansen NM, Stern SL. Intraoperative examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging. *Ann J Clin Pathol* 1999;112:627-34.
- [57] Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1997;349:1668-9.

- [58] Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998;186:275-83.
- [59] Fitzgibbons PL, Livolsi VA. Recommendations for handling radioactive specimens obtained by sentinel lymphadenectomy. Surgical Pathology Committee of the College of American Pathologists, and the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1549-51.
- [60] Kollias J, Gill G, Chatterton B et al. Sentinel-node biopsy in breast cancer: recommendations for surgeons, pathologists, nuclear physicians and radiologists in Australia and New-Zealand. *Aust NZI Surg* 2000;70:132-6.
- [61] Law M, Chow LW, Kwong A et al. Sentinel lymph node technique for breast cancer; radiation safety issues. *Semin Oncol* 2004;31:298-303.
- [62] Arnaud S, Houvenaeghel G, Moutardier V, Butarelli M, Martino M et al. Patients and surgeons perspectives on axillary surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:735-43.
- [63] Hitten G, Arvy L. Remarques sur le drainage lymphatique de la glande mammaire humaine. *Bull Assoc Anat* 1973;57:879-86.
- [64] Johnson N, Soot N, Nelson, Franzini D, Vea H et al. Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg* 2000;179:386-8.
- [65] Vrancken-Peeters MJT, Boutkan H, Lagaay MB. Anaphylaxis to patent blue during sentinel node biopsy. *Eur j Surg Oncol* 2000;26:431.
- [66] Celliers L, Mann GB. Alternative sites of injection for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Anz J Surg* 2003;73:600-4.
- [67] Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ et al. 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.
- [68] Chagpar A, Martin RC 3rd, Chao C et al. Validation of surareolar and periareolar injection technique for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004;139:614-8.
- [69] Ellis RL, Seifert PJ, Neal CE, et al. Periareolar injection for localization of sentinel nodes in breast cancer patients. *Breast J* 2004;10:94-100.
- [70] Kuehn T, Bembenek A, Decker T et al. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005;103:451-61.
- [71] Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, et al. The sentinel node in breast cancer: a multidisciplinary validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
- [72] McMasters KM, Wong SL Tuttle TM et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve ability to identify sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000;231:724-31.
- [73] Valdes ORA, Horfnagel CA, Niewey OE et al. Lymphoscintigraphy in oncology. A rediscovered challenge. *Eur J Nucl Med* 1999;26:suppl 10.
- [74] Govaert GAM, Oostenbroek RJ, Plaisier PW. Prolonged skin staining after intradermal use of patent blue in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:373-5.
- [75] Chao C, Abell T, Martin RC 2nd, McMasters KM. Intraoperative frozen section of sentinel nodes: a formal decision analysis. *Am Surg* 2004;70:215-20.
- [76] Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N et al. European Working Group for Breast Screening Pathology. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39:1654-67.
- [77] Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK et al. The results of frozen section, touch preparation and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: a study in 133 breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2005;12(2):173-80.
- [78] Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL. Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am J Clin Pathol* 2000;113:259-65.

- [79] 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.
- [80] Hansen NM, Ye X, Grube BJ, Giuliano AE. Manipulation of the primary breast tumor and the incidence of sentinel node metastases from invasive breast cancer. *Arch Surg* 2004;139:634-9.
- [81] Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH et al. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.
- [82] 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.
- [83] Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M. Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. *Can Med Assoc J* 2001;165: 166-73.
- [84] McCready. Recommandations de la Société canadienne d'oncologie chirurgicale. *Can J Surg* 1999;42:406-7.
- [85] Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunnicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999;84:138-42.
- [86] Bobin JY, Carrier P, Constaninesco A et al. Recommandations pour le marquage lymphatique et la biopsie du GS dans le cancer du sein T0 T1 T2 N0 M0. In: *Nouvelles techniques, nouvelles thérapeutiques: nouvelles stratégies, XXV^{es} Journées nationales de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire*. Ed Springer-Verlag France.
- [87] Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF et al. Axillary recurrence after sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005;12(1):34-40.
- [88] Naik AM, Fey J, Gemignani M et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004;240:462-8.
- [89] Van Der Vegt B, Dotting MHE, Jager PL, Wesseling J. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:715-20.
- [90] Barth A, Craig PH, Silverstein MJ. Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer* 1997;79:1918-22.
- [91] Kader HA, Jackson J, Mates D et al. Tubular carcinoma of the breast; a population-based study of nodal metastases at presentation and of patterns of relapse. *Breast J* 2001;7:8-13.
- [92] Mendez JE, Fey JV, Cody M, Borgen PP. Can sentinel lymph node biopsy be omitted in patients with favorable breast cancer histology? *Ann Surg Oncol* 2005;12(1):24-8.
- [93] International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastasis from breast cancer. *Lancet* 1991;335:1565-8.
- [94] Anaes. Technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. Rapport d'étape. *Études d'évaluation économiques et études d'évaluation technologiques*. Octobre 2002.
- [95] Anaes. The technique of sentinel node for breast cancer: interim report of the ANAES. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;3:567-71.
- [96] Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001;193:593-600.
- [97] Cserni G. Complete sectioning of axillary sentinel nodes in patients with breast cancer. Analysis of two different step sectioning and immunohistochemistry protocols in 246 patients. *J Clin Pathol* 2002;55:926-31.
- [98] Cserni G, Gregori D, Merletti F, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004;91:1245-52.
- [99] Kennedy RJ, Kollias J, Gill PG et al. Removal of two sentinel nodes accurately stages the axilla in breast cancer. *Br J Surg* 2003;90:1349-53.

- [100] Klimberg VS, Rubio IT, Henry R et al. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999;229:860-4.
- [101] Kuehn T, Vogel FD, Helms G, Pueckler SV. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results form a large prospective german multi-institutional trial. *EJSO* 2004;30:252-9.
- [102] Langer I, Marti WR, Guller U et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastasis; prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005;241:152-8.
- [103] Levenback C. History of lymphatic mapping: a gynecologic perspective. In: Levenback C, van der Zee AGJ, Coleman RL eds. *Clinical lymphatic mapping in gynecologic cancers*. London: Martin Dunitz 2004:1-13.
- [104] McCarter MD, Yeung H, Fey J et al. The breast cancer patient with multiple sentinel nodes: when to stop? *J Am Coll Surg* 2001;192:692-7.
- [105] McMasters KM, Wong SL, Chao C et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001;234:292-9.
- [106] Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative Lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
- [107] Zogakis TG, Wetherille RE, Christensen RD, Ose KJ. Intraoperative subareolar injection of 99m Tc-labeled sulfur colloid results in consistent sentinel lymph node identification. *Ann surg Oncol* 2005;12(2):167-72.