
La technique du ganglion sentinelle en pratique libérale

V Vaini-Elies

Correspondance :
Dr Véronique Vaini-Elies
Immeuble «Le Grand angle»
4, place Barthélémy Niollon
13100 AIX-EN-PROVENCE
Tel :04 42 91 30 52
Fax : 04 42 91 62 54
Email : dr.vve@wanadoo.fr

Résumé

L'expérience d'une équipe de médecins libéraux fédérés (Cercle sainte Agathe) est rapportée ici pour la mise en place de la détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. Le souci constant était la démarche qualité à chaque étape de la procédure.

Il est démontré la faisabilité de la procédure, dans de très bonnes conditions malgré l'éloignement du centre de médecine nucléaire.

Cette technique nécessite « une courbe d'apprentissage » de toute l'équipe (médecins nucléaires, chirurgiens, anatomo-pathologistes), véritable « filière sentinelle ».

Pratiquée en routine par de nombreux centres publics et privés, la technique n'est pourtant pas validée et comporte encore de nombreux points de doutes.

Doit-on attendre la fin des essais thérapeutiques pour la proposer en routine aux patientes porteuses de petites tumeurs, leur évitant ainsi la morbidité d'un curage axillaire le plus souvent négatif ?

Mots clés : Ganglion sentinelle / chirurgie / pratique libérale

Travailler en secteur libéral : est-ce un obstacle ?

Les patientes porteuses d'un cancer du sein ont toujours été largement traitées en médecine libérale.

Le principe a séduit immédiatement et a eu un effet détonnant en pratique libérale, alors comment « démarrer » une nouvelle technique carcinologique quand on travaille dans un centre privé ? Quelles sont nos difficultés et comment appliquer scrupuleusement les recommandations des référents ?

Si une technique est bonne, elle doit être reproductible.

Si elle nécessite un plateau technique important, à nous de nous adapter.

Abstract

Sentinel node biopsy in private practice

The experience of a French team of associated doctors (the "Saint Agatha Circle"), in setting up sentinel node biopsy for breast cancer is reported here.

There is a constant focus on quality excellence at each step of the procedure.

The feasibility of the procedure, in first-rate conditions despite the distance of nuclear medicine facilities, is demonstrated.

This technique requires a "learning curve" for all members of the team (nuclear specialists, surgeons, pathologists), who together constitute a real "sentinel process group".

The technique is routinely performed in many public and private centres, but has not been validated up to now and still includes areas of doubt.

The question is whether therapeutic trials have to be brought to a conclusion before the technique can be offered to patients presenting small tumours, thereby avoiding the trauma of axillary excision, knowing that it is most of the time negative?

Key words : Sentinel node biopsy / surgery / private practice

Notre souci constant est aussi d'assurer la démarche qualité par une évaluation personnelle rigoureuse.

Le principe est donc très séduisant et ne semble pas poser de difficultés majeures, cependant, **le risque de faux négatifs est bien réel**, selon les publications entre 0 et 20 % et ce dernier chiffre est inacceptable. Comme le cite le professeur Jean-Yves Bobin « cette apparente simplicité peut entraîner une mauvaise pratique médicale par des chirurgiens n'ayant qu'une vague éducation de la technique et surtout pour ceux dont l'intérêt et le recrutement dans le cancer du sein sont marginaux ».

Ce taux de faux-négatifs peut être maintenu très en dessous si les équipes qui pratiquent cette technique respectent une rigueur et **une démarche qualité scrupuleuse**

afin de ne pas sous-évaluer et occasionner une « perte de chances » à des patientes porteuses de tumeurs de très bon pronostic.

Pour assurer cette fiabilité, il est indispensable que cette technique se réalise dans le cadre d'un protocole rigoureux, élaboré en commun par les chirurgiens, les isotopistes, les anatomo-pathologistes et les oncologues médicaux.

C'est donc cette véritable « **filière sentinelle** » (1) que plusieurs centres privés ont mis au point depuis plusieurs mois. Le but de cette enquête est de rapporter l'expérience d'équipes travaillant en secteur libéral et ayant mis en place cette « filière sentinelle » et contrôlé les résultats de chacun des opérateurs.

Les indispensables

S'assurer que sa mise en place sera possible avec tous les intervenants

En effet, cette technique concerne de nombreux spécialistes, les oncologues médicaux avec lesquels les dossiers sont discutés en UCPO, les radiologues, les médecins nucléaires et les anatomo-pathologistes. Tous ces intervenants doivent être avertis et motivés, condition sine qua non pour la réussite de cet apprentissage. Il s'agit d'un problème de cancérologie et non de chirurgie pure (6, 22).

Avoir un recrutement annuel minimal

Le taux de détection et de faux négatif étant étroitement « opérateur-dépendant » et reposant sur une procédure technique qui doit être parfaitement maîtrisée, chaque équipe doit acquérir progressivement sa courbe d'apprentissage. Ceci nécessite un débit annuel minimum pour assurer la régularité indispensable à la bonne formation. Cette dernière se déroulera de ce fait assez rapidement et permettra aussi de cibler convenablement les patientes pouvant en bénéficier. Les critères de sélection seront plus restreints et les résultats plus précis.

En étude multivariée (1), il apparaît que le facteur le plus important dans le score de faux négatifs est le nombre de dossiers traités par l'équipe.

Actuellement en France, 20 % seulement des centres privés ou hospitaliers opèrent une moyenne de 80 cancers du sein par an. Evidemment, un recrutement important n'est pas un garant de qualité mais il permet de faire rapidement sa courbe d'apprentissage.

Intérêt de la courbe d'apprentissage

Elle doit être effectuée par tous les intervenants (2, 3, 4).

Dans notre cas, chaque praticien est allé se former dans les centres pilotes, puis nous avons adapté cette technique à notre fonctionnement privé.

Il n'y a pas eu de précédent nécessitant une courbe d'apprentissage demandée de façon aussi stricte par les centres référents. Cette courbe est recommandée et non exigée dans l'état actuel de la médecine en France car, si elle

est exigée, elle doit être contrôlée, or personne n'est actuellement habilitée à le faire (différence importante par rapport au Royaume Uni).

Les centres de référence recommandent en France plus de 50 cas de biopsie de ganglion sentinelle suivis de curage axillaire dont 10 avec ganglions N+ pour que la détection soit de 90 % et le taux de faux négatifs inférieur à 3%.

L'avantage majeur de la courbe d'apprentissage est qu'elle permet à la technique de s'installer de façon plus précise. L'idéal est de débiter sa courbe d'apprentissage le plus tôt possible afin d'être prêt lorsque la technique sera autorisée en standard.

Le risque pour les retardataires est qu'avec le temps, les patientes, de plus en plus informées, ne voudront pas faire partie de cet apprentissage et se dirigeront vers un centre expert proposant déjà la technique en standard.

Un protocole pour l'information des patientes est-il nécessaire ?

Quelques-unes de nos équipes ont rédigé un protocole au CCPPRB dans le cadre d'une loi Huriet en vue de la protection des patientes, pour 50 procédures, afin de réaliser la courbe d'apprentissage dans un cadre rigoureux et irréprochable, indispensable pour un centre privé.

L'information des patientes mais aussi du personnel et des correspondants est indispensable: « le savoir-faire et le faire savoir »

L'information aux **patientes** revêt un caractère de la plus haute importance en secteur libéral.

Les patientes doivent être informées de la pratique du centre, courbe d'apprentissage, fixation d'une taille tumorale limite à partir de laquelle, il juge que le curage axillaire est à effectuer par rapport à la biopsie du ganglion sentinelle.

Les patientes ont apprécié d'avoir la confirmation de la néoplasie, elles avaient eu le temps d'intégrer les données précédentes et ont pu entendre plus calmement à nouveau les explications.

Toute une **équipe** nous permet de travailler et nous nous devons de l'informer pour une meilleure prise en charge des patientes.

Des réunions du personnel ont été nécessaires pour expliquer cette nouvelle approche du curage axillaire et surtout rassurer l'équipe quant à l'innocuité de la radioactivité.

Un courrier explicatif rédigé par les médecins nucléaires a été fourni dans les services de chirurgie et au bloc opératoire ainsi qu'un article référencé en Français sur la radio-protection.

Les seules mesures prises ont été de ne pas affecter les femmes enceintes à ces postes et la mise en place d'un système de stockage des compresses pendant 24 heures pour la décroissance de la radio-activité.

Nous avons réalisé des réunions d'information pour nos **correspondants** afin d'exposer la technique, la nouvelle

prise en charge des tumeurs et ceci leur a permis de répondre aux questions de leurs patientes (tatouage bleu du seins, coloration verte des urines...).

Un livret explicatif et détaillé de la technique avec iconographie leur a été remis.

Un investissement temps des équipes, un investissement financier de l'établissement.

Certaines directions de cliniques ont aidé dans ce projet en acceptant l'achat de la sonde de détection. Le choix entre les différentes sondes s'est fait après prêt pour quelques procédures.

D'autres praticiens ont financé eux-même leur achat.

C'est à nous à prouver que la sonde de détection pour le ganglion sentinelle dans le cancer du sein a autant d'intérêt et permettra à l'établissement, dans un avenir proche de continuer à prendre en charge les cancers du sein.

A la lecture des publications, il nous est apparu que la méthode combinée donnait le nombre le plus élevé de détection et le plus faible de faux négatifs; toujours dans ce souci de démarche qualité, nous avons opté pour cette technique plus difficile et plus coûteuse mais incontestablement plus performante et plus sûre.

L'éloignement du centre de médecine nucléaire est-il un obstacle ?

Quels moyens les médecins nucléaires ont-ils mis en œuvre pour instaurer la procédure avec qualité ?

Leur motivation était réelle et la pratique du GAS a permis de découvrir la médecine nucléaire qui jusque là était une spécialité sans relation avec la chirurgie.

La collaboration entre l'équipe chirurgicale et isotopiste doit être étroite. C'est elle qui nous a permis de réaliser de manière parfaitement régulière la technique isotopique le matin même de l'opération. Nous réalisons de façon indifférente la procédure en protocole un ou deux jours.

Ces confrères ayant déjà un service saturé, ont du trouver une pièce à l'écart pour expliquer et préparer les patientes, leur redonner des informations, en trouvant un créneau horaire compatible avec un service de chirurgie et parfois des contraintes de repérage radiologique.

Le site d'injection ainsi que la quantité de produit à injecter sont actuellement des problèmes non résolus. Chaque équipe a le choix de son site essayant d'être le plus en accord avec la littérature actualisée.

Comment les médecins nucléaires ont-ils pu contrôler leur démarche qualité ?

Les images lymphoscintigraphiques ont été maintenues permettant de vérifier la présence d'un drainage et de confronter les résultats avec ceux du chirurgien. Cette vérification a peut-être un coût trop élevé, cependant seule l'imagerie nous renseigne sur les vitesses de drainage en fonction des patientes, nous donne une cartographie précise, nous renseigne sur les drainages extra-axillaires, sur le nombre de ganglions à prélever et enfin, peut avoir un intérêt médico-légal.

Un comptage des instruments et compresses en post-opératoire a été effectué 1 heure et 1 jour après la procédure, la détection radioactive était très faible.

Quelles difficultés ont rencontré les médecins nucléaires ?

Les patientes bien que très informées leur ont fait part de toutes leurs interrogations et angoisses face à cette procédure.

Des douleurs à l'injection du produit (3 cas / 60 procédures), ont nécessité un ralentissement de l'injection mais non l'arrêt de l'injection.

Des absences de drainage visible (11 cas / 60 procédures) :

- 1 cas de non-marquage (perte de liaison entre le sulfure de Rhénium et le technétium),
- dans les 10 autres cas: retard de drainage (allongement du temps de transit de la molécule marquée en particulier dans les seins volumineux et adipeux); mauvaise détection scintigraphique (atténuation des ganglions peu fixant à travers des seins denses).

Peut-être faudrait-il adapter le protocole aux types de patientes ? par exemple, injecter la veille et faire des clichés le lendemain ?

Quel coût pour les médecins nucléaires ?

Zn 150 + Pra 150 + K2 + K2 = 325 €

Zn = Zn des actes d'imagerie de médecine nucléaire (1 Zn = 1,53 €)

Pra = Produit radioactif (1 Pra = 0,44 €) K2 = Injection (3,81 €)

Cette cotation a été acceptée par la Sécurité Sociale sauf protocole d'étude.

Le remboursement s'effectue même si les patientes doivent avoir une scintigraphie osseuse.

En tant que chirurgien libéral, quelles sont les difficultés ?

Une fiche de réponse standardisée où sont notées les caractéristiques des patientes, les constantes techniques et les résultats afin d'exploiter au mieux les dossiers, circule entre les divers médecins et est remplie de façon très régulière.

Tous les centres travaillent en collaboration avec le CAC ou le CHU le plus proche pour confronter les techniques, les difficultés et les résultats.

L'investissement temps est important et doit être bien défini et intégré avant tout début d'apprentissage.

La technique du ganglion sentinelle utilisant la méthode combinée nécessite une biopsie tumorale préalable ce qui entraîne une organisation avec nos confrères radiologues.

De plus en plus les correspondants adressent les patientes en service de radiologie et nous les voyons avec le résultat de leur biopsie.

Pour les tumeurs infra-cliniques l'emploi du temps se complique avec la nécessité de réaliser le repérage avant d'aller au centre de médecine nucléaire.

En ce qui concerne la technique chirurgicale proprement dite, le temps d'intervention a été doublé, mais toute l'équipe, bien informée au préalable, a été très intéressée par ce nouveau procédé.

Comme pour le technétium, le site d'injection du bleu patent n'est pas défini.

La tumorectomie première est réalisée évitant une section des canaux lymphatiques.

Les terrains atopiques où les allergies au bleu Patent sont une contre-indication.

Les injections de bleu ne sont effectuées que lorsque les patientes sont intubées et ventilées.

Beaucoup de minutie et de patience sont les garants d'une procédure réussie.

Par contre, il ne nous a pas semblé nécessaire que les médecins scintigraphistes soient au bloc opératoire pour aider le chirurgien à la détection des ganglions sentinelles, le marquage cutané étant suffisant.

Nous prélevons tous les ganglions marqués. La recherche au doigt de gros ganglions a un intérêt en standard.

La coloration bleue des ganglions est vérifiée par le médecin anatomo-pathologiste.

Le coût

Tumorectomie-curage axillaire dans le même temps: Kc 100 (1 Kc = 2,09 €) soit 209 €

Curage axillaire isolé réalisé en première intention ou en reprise : Kc 60 = 125 €

Exérèse d'une adénopathie isolée : Kc 20 = 42 €

2 ampoules de bleu Patent = 1,6 €

1 sonde de détection = 9147 € à 20 886 €

Il est nécessaire d'aller discuter avec les Médecins Conseil chefs de la Caisse Primaire de Sécurité Sociale pour expliquer cette nouvelle technique, étant donné que cette cotation n'est pas à la nomenclature actuelle des actes médicaux pour coter l'ablation d'un ou plusieurs ganglions sentinelles comme un curage classique et non l'exérèse d'une adénopathie.

La reprise du curage en cas de positivité du ganglion sentinelle pourra aussi bénéficier de la cotation du curage axillaire.

L'équipe des anatomo-pathologistes

Ils réalisent avec de plus en plus de facilité et de fiabilité les examens extemporanés sur les ganglions, évitant ainsi de réduire le nombre d'interventions si le ganglion sentinelle est positif.

Leurs difficultés : aucun protocole n'est clairement défini quant au nombre de coupes à réaliser, l'investissement temps est donc considérable au bloc opératoire et au laboratoire.

Le coût

Le prix de l'examen extemporané est le même quel que soit le nombre d'examens effectués : 76,22 €

La technique d'immuno-histochimie : 60,98 €

Pour certains laboratoires libéraux, le ratio coût/rentabilité entraîne des difficultés financières.

Les efforts consentis par les patientes ?

Les patientes se rendent elles-mêmes dans le service de médecine nucléaire sauf cas particuliers (difficultés de déplacement, âge avancé ...). Le transport est remboursé car ces patientes sont en affection de longue durée ALD.

Elles acceptent facilement les biopsies préalables, les déplacements, la courbe d'apprentissage mais la difficulté reste les réinterventions pour compléter le curage axillaire en cas de positivité du ganglion sentinelle.

Alors que faire après ? Qu'en est-il du standard ? A-t-on suffisamment d'arguments pour omettre le curage axillaire ?

La technique de détection du ganglion sentinelle a passé le cap de la crédibilité et tous les promoteurs de cette technique savent que dans un avenir proche, correspondants et malades fréquenteront exclusivement les sites où cette procédure sera proposée.

Les études tendent à montrer qu'elle est une technique fiable et reproductible.

Elle deviendra bientôt le standard pour les cancers du sein de petite taille (5).

Les centres privés traitent 50 % des cancers du sein et, avec la mise en place du dépistage, le nombre de prise en charge des petites tumeurs ne va que croître.

Les centres privés, comme nous essayons de le démontrer, réalisent un travail de qualité.

Des certitudes existent : meilleurs résultats avec le double marquage, courbe d'apprentissage recommandée, mais beaucoup d'incertitudes demeurent :

- Indications et contre-indications précises ?
- Le meilleur site d'injection péri-aréolaire ou péri-tumoral ?
- Le nombre d'injections ?
- La procédure histologique ?
- Les drainages extra-axillaires ?
- Que faire des micro-métastases ?
- Et après tumorectomie ?
- Quel est le meilleur traitement de l'aisselle après découverte d'une micro-métastase en IHC ?

Si les indications de non-poursuite du curage axillaire reposent sur l'absence d'envahissement histologique du ganglion sentinelle, les séries sur le sujet sont peu nombreuses et ont toutes un recul limité, ne permettant pas de dégager des conclusions en terme d'impact sur la survie des malades ainsi traitées (1, 25).

La série de Giuliano (1) porte sur 133 malades, 54 % ont eu un ganglion sentinelle exclusif sans curage axillaire complémentaire.

Aucune récurrence axillaire n'est rapportée avec un recul moyen de 39 mois.

Véronési (2) sur une série de 285 patientes n'a aucune récurrence à 36 mois (25).

Cependant, les résultats des études randomisées (GS versus curage axillaire) n'ont toujours pas été publiés et cette technique commence à être largement diffusée.

Qu'attendons-nous des experts à savoir les CAC et les hospitaliers, et plus généralement des centres publics ou privés ayant publié leur démarche qualité et leurs résultats ?

- Des recommandations nationales de bonnes pratiques pour chaque intervenant ;
- Une validation de la courbe d'apprentissage par une visite au site et une aide pour les centres n'arrivant pas à atteindre les objectifs fixés en matière de taux de détection et de faux négatifs ;
- Une aide pour mettre en place une procédure adaptée à notre exercice quotidien, incitant tous les privés à effectuer leur courbe d'apprentissage pour être prêts dès que le standard sera accepté ;
- Une liste des centres experts ;
- Nous permettre d'intégrer un protocole national d'essai.

En ce qui nous concerne, poursuivant la démarche qualité, la plupart de nos équipes vont intégrer l'essai national français du professeur Jean-Yves Bobin.

En attendant, pour des cas bien ciblés (petites tumeurs), nous avons effectué l'ablation unique du ganglion sentinelle sans avoir l'impression de trahir les patientes ou la médecine

Il en est de même pour d'autres centres privés ayant terminé leur courbe d'apprentissage et attendant d'intégrer un essai (6, 7, 8,9)

En ce qui concerne les centres privés, il est nécessaire de se fédérer afin d'établir des protocoles communs, de se regrouper par site pour l'achat des sondes et d'exploiter nos résultats.

La technique de détection du ganglion sentinelle semble une technique très prometteuse, à nous de la réaliser avec qualité et honnêteté de façon à ne pas la faire sombrer dans le discrédit.

REMERCIEMENTS AUX CO-AUTEURS :

ALFONSI J.P., UDRIN O., AUTRANT E., HASTE A., LAVE H., COHEN M., COSTANTOPOULOS P., ELEST A., FLIPO B., GIOANNI G., UILLARD Y., LAURENT J.C., MEURETTE J., PAYAN R.

Références

1. Department of Surgery, the Marshfield Clinic, Wis: The learning curve for sentinel node biopsy in breast cancer: practical considerations. Arch Surg 1999; 134 (7): 764-1103
2. VERONESI U, PAGANELLI G, VIALE G et al. : Sentinel node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. Natl Cancer Inst 1999; 91: 368-73
3. RODIER J.F; CLOUGH K.B, MIGNOTTE H, LESUR A (Groupe d'étude du ganglion sentinelle de la FNCLCC): Le ganglion sentinelle dans les cancers opérables du sein. La lettre du Sénologie 1999 ; 4 : 14-17
4. NOS C, BOURGEOIS D, FRENEAUX P, ZAFRANI B, SALMON R.J, CLOUGH K.B : Identification du ganglion sentinelle dans le cancer du sein ; Expérience de l'Institut Curie. Bull Cancer 1999 ; 86 : 580-8
5. E.BARRANGER, E. DARAI, S. UZAN : Le ganglion sentinelle dans le cancer du sein
6. La lettre du gynécologue 2001 ; 31-3
7. BOBIN J.Y., ZINZINDOHOUE C., FAURE VIRELIZIER C., ISAAC S. (2001) : L'évidement cellulo lymphatique axillaire et biopsie du ganglion sentinelle après marquage lymphatique : rationnel, évaluation, contrôle de qualité. In : Renaud R, Bellocq JP, Bergerat J. P. Les preuves ou l'épreuve de la qualité en sénologie. Arnette (eds) Rueil-Malmaison, pp.157-72.
8. SILVERSTEIN M.J., GIERSON E.D, WAISMAN J.R., COLBRUN W.J., GAMAGANI P. (1995) Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the breast using a combination of T category and palpability. J Am Coll Surg 180: 700-4

Commentaire

JD Picard

Je tiens à rappeler les trois questions posées à V Vaini-Elies, car les deux premières justifient mes commentaires :

- Observez-vous des résorptions pathologiques lors des injections de bleu ?
- Rencontrez-vous dans cette chirurgie mammaire des canalicules lymphatiques colorés à distance des ganglions ?
- Voyez-vous des accidents consécutifs à ces injections ?

Il est sans doute logique de répondre non à la première question puisque l'auteur précise que cette technique du ganglion sentinelle est réservée aux petites tumeurs, celles qui probablement ont l'avantage de ne pas présenter d'envahissement ganglionnaire. En effet, l'épreuve au bleu pathologique que nous avons présentée ici même en 1971, lors de la présidence de notre Maître Alain Mouchet, se rencontrait essentiellement dans les cancers du sein pseudo inflammatoires, les cancers avec « peau d'orange », cancers que nous avons appelés lymphoedémateux.

A l'aide de quelques diapositives nous rappelons ce qu'est une épreuve au bleu pathologique dans les lymphoedèmes des membres et la similitude dans les cancers du sein. Ce sont des cancers en stase lymphatique, par envahissement ganglionnaire massif. Probablement de tous les territoires d'extension des lymphatiques du sein.

Néanmoins, il existe des stases lymphatiques découvertes par l'épreuve au bleu au niveau des membres, à un stade pré-clinique alors qu'il n'existe pas encore d'œdème.

Nous avons constaté le même phénomène au niveau du sein, dans les cancers sans infiltration, dans des seins en apparence normaux, bien entendu sans « peau d'orange ». Cette éventualité, certes très rare, expliquerait que vous ayez eu peu de raisons de la rencontrer.

Si vous l'observiez, il serait intéressant de réaliser des lymphographies directes à point de départ mammaire, lymphographies viscérales comme bien des auteurs et nous-même en avons pratiqué in vivo avec succès, en partant des testicules avec J Jomain, de l'intestin avec J Loygue, mais avec échec en partant du sein avec M Garbay et de la langue chez le chien avec M Hayem, ou en post mortem chez le singe en partant de l'encéphale.

De telles lymphographies permettraient d'observer les lympho-détournements qui existent obligatoirement en cas d'envahissement ganglionnaire massif, éventualité qui existe même si le ganglion envahi est de petite taille. La caractéristique d'un tel envahissement est d'exclure le ganglion de la circulation lymphatique.

En conclusion, je me permettrai d'insister sur le fait que la technique du ganglion sentinelle n'a de signification que pour les petits cancers. Je tiens à ajouter que les procédés nouveaux de chirurgie dans le cancer du sein n'en ont guère simplifié la pratique. J'ose dire qu'il s'agit d'une évolution et non pas d'une révolution. D'aucuns diront même peut-être le contraire !