

# Place du vert d'indocyanine couplée à l'imagerie par fluorescence dans la recherche du ganglion sentinelle du cancer du sein

## Place of Indocyanine Green Coupled with Fluorescence Imaging in Research of Breast Cancer Sentinel Node

C Chauleur MD, PhD [1, 2] C Vermersch MD [1], T Raia Barjat MD [1, 2], M Perrot MD [1], Suzanne Lima MD [1]

1 Département d'obstétrique et gynécologie, CHU Saint Etienne Hôpital Nord avenue Albert Raimond 42270 Saint Priest en Jarez, France

2 EA 3065 Groupe de Recherche sur la Thrombose université Jean Monnet 42000 Saint Etienne France.

### Mots clés

- ◆ Cancer du sein
- ◆ Ganglion sentinelle
- ◆ Vert d'indocyanine
- ◆ Fluorescence

### Résumé

La technique du ganglion sentinelle est primordiale dans la prise en charge du cancer du sein. Il existe différentes techniques : la méthode isotopique, la méthode colorimétrique (bleu de patenté) et la méthode dite combinée : isotopique + colorimétrique. Beaucoup d'équipes utilisent aujourd'hui la méthode isotopique de façon isolée, ou pour les centres ne disposant pas de service de médecine nucléaire, la méthode colorimétrique, de façon isolée. Cependant avec un seul moyen de détection, les risques de faux négatifs et les taux d'échecs d'identification augmentent ; et le nombre de ganglions sentinelles détectés n'est pas satisfaisant. De plus, les traceurs actuellement utilisés présentent des inconvénients. Dans ce contexte, le développement de nouvelle technique est nécessaire. Le but de ce travail est de présenter une nouvelle méthode de détection, la méthode par vert d'indocyanine couplée à l'imagerie par fluorescence, de montrer qu'elle pourrait être sa place parmi les méthodes déjà existantes et quels en sont les avantages et inconvénients. La méthode combinée par fluorescence et isotopique est fiable, sûre, d'apprentissage rapide et pourrait constituer une bonne stratégie de détection. L'intérêt majeur est d'obtenir un nombre satisfaisant de ganglions sentinelles. Le bénéfice pourrait être encore plus important chez les patientes en surpoids. La fluorescence utilisée seule est pour l'instant non envisageable. Des études de plus grande ampleur sont donc indispensables. Les résultats de l'étude FLUOTECH, étude randomisée sur 100 patientes, qui compare la méthode isotopique à la double technique par isotope et fluorescence, est en cours pour confirmer ces données.

### Keywords

- ◆ Breast cancer
- ◆ Sentinel node
- ◆ Indocyanin green
- ◆ Fluorescence

### Abstract

Place of indocyanine green coupled with fluorescence imaging in research of breast cancer sentinel node The sentinel node has a fundamental role in the management of early breast cancer. Currently, the double detection of blue and radioisotope is recommended. But in common practice, many centers use a single method. However, with a single detection, the risk of false negatives and the identification failure rate increase to a significant extent and the number of sentinel lymph node detected and removed is not enough. Furthermore, the tracers used until now show inconveniences. The purpose of this work is to present a new method of detection, using the green of indocyanine coupled with fluorescence imaging, and to compare it with the already existing methods. The method combined by fluorescence and isotopic is reliable, sure, of fast learning and could constitute a good strategy of detection. The major interest is to obtain a satisfactory number of sentinel nodes. The profit could be even more important for overweight patients. The fluorescence used alone is at the moment not possible. Wide ranging studies are necessary. The FLUOTECH, randomized study of 100 patients, comparing the isotopic method of double isotope technique and fluorescence, is underway to confirm these data.

Avec 50 000 nouveaux cas en France en 2010, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Dans près de 80 % des cas, il est diagnostiqué précocement avec des formes localement peu évoluées. Aujourd'hui, le traitement standard du cancer du sein débutant commence par une étape chirurgicale, comportant l'exérèse de la lésion mammaire et la détection du ou des ganglions sentinelles (GS). La technique du ganglion sentinelle a pour but d'évaluer l'extension du cancer, permet de définir les indications de curage axil-

laire et d'améliorer le contrôle local de la maladie permettant de définir les traitements médicaux adjuvants par ce « staging » précis.

En pratique, en France, il existe différentes techniques pour la recherche du ganglion sentinelle, dans le cancer du sein : la méthode isotopique, la méthode colorimétrique (bleu de patenté) et la méthode dite combinée : isotopique et colorimétrique. Ces trois stratégies présentent des avantages avec une diminution des faux négatifs pour la méthode combinée

### Correspondance :

Céline Chauleur, Département de gynécologie-obstétrique - CHU de Saint Etienne Hôpital Nord - Avenue Albert Raimond - 42270 Saint Priest en Jarez.  
Tél : 04 77 82 86 11 - E-mail : celine.chauleur@chu-st-etienne.fr

et des inconvénients : cout pour la méthode isotopique et choc anaphylactique et tatouage prolongé pour le bleu. Nous avons développé une nouvelle méthode de détection, la méthode par vert d'indocyanine (ICG) couplée à l'imagerie par fluorescence et nous essayerons de décrire par ces avantages et inconvénients la place qu'elle pourrait occuper parmi les méthodes déjà existantes.

## La technique par fluorescence (vidéos 1 et 2)

Le vert d'indocyanine (Indocyanine green ou ICG) est un colorant dont le spectre d'absorption présente un maximum aux alentours de 805 nm avec réémission à 835 nm. Actuellement l'ICG est utilisé en pratique courante depuis longtemps dans : l'évaluation du débit cardiaque, dans l'exploration de la fonction hépatique et des vaisseaux choroïdiens. L'ICG est aujourd'hui utilisé en chirurgie oncologique où la détection de la fluorescence à l'aide d'une caméra multi spectrale peut améliorer la sensibilité et la spécificité du geste chirurgical en améliorant la visualisation de la vascularisation. Concernant son utilisation en chirurgie mammaire, après injection de l'ICG en péri-aréolaire, en début d'intervention, une source de lumière blanche éclaire le champ opératoire et une diode laser fournit une lumière d'une longueur d'onde souhaitée pour l'excitation de la sonde fluorescente. Les faisceaux sont détectés par des caméras CCD sensibles. L'image obtenue découle de la stimulation par la source infrarouge du colorant fluorescent, lequel va réémettre une lumière d'une longueur d'onde légèrement différente permettant de mettre en évidence les canaux lymphatiques et des ganglions devenus fluorescents.

## Principaux intérêts de la fluorescence

### Coûts, intérêt d'une étude médico-économique

1 ampoule d'ICG coûte 45 euros et impose qu'une caméra mais qui peut être utilisée dans de nombreuses disciplines autres que la sénologie et la caméra HD peut être utilisée en chirurgie coelioscopique garantissant des images d'une grande qualité.

### Peu d'effets indésirables

Un des avantages majeurs de l'ICG est la sécurité avec laquelle on peut l'injecter. Il expose à la survenue de réactions allergiques dans moins de 1/10 000 cas, ce qui est nettement inférieur aux effets indésirables constatés avec le bleu de patente. Si le tatouage par le bleu du sein de la patiente concerne jusqu'à 30 % des patientes et cela pendant plusieurs mois, le tatouage par l'ICG est décrit mais reste rare et disparaît en 2 semaines.

### Visualisation des vaisseaux lymphatiques au cours de l'intervention chirurgicale

Le bénéfice de la visualisation des lymphatiques pendant l'intervention permet une incision précise, une dissection facile et un apprentissage de la technique rapide.

### Courbe d'apprentissage rapide

S'agissant d'une méthode visuelle, la courbe d'apprentissage est rapide. La méthode par fluorescence semble s'acquérir beaucoup plus rapidement que la méthode par radioisotope,

qui elle nécessite entre 30 et 50 procédures pour être autonome. D'après notre étude de faisabilité, la méthode est acquise après 10 patientes opérées par cette technique.

## Inconvénients

### Contamination du champ opératoire par l'ICG

Une fois un premier ganglion fluorescent prélevé, le vert d'indocyanine peut se déverser dans le champ opératoire et rendre alors la procédure plus longue et fastidieuse. Ce type de difficultés est décrit dans la littérature. Des auteurs proposent de lier les vaisseaux lymphatiques visibles. Les vaisseaux sont fluorescents et donc bien visibles. Il est donc facile de les lier.

### Dose et concentration à injecter

Il n'existe aucun consensus concernant la dose et la concentration à injecter. *Nous avons choisi d'injecter 2 ml d'ICG dose qui était la plus utilisée.*

## Quelles sont les différentes stratégies d'utilisation de la méthode par fluorescence ?

### Associer à la méthode isotopique

Une double détection semble préférable car elle permet d'obtenir un nombre optimal de ganglions sentinelles à prélever et de diminuer le taux de faux négatif. Cela s'explique par la haute sensibilité de l'imagerie par fluorescence, ainsi que par le faible poids moléculaire de l'ICG qui lui permettrait de migrer facilement dans les ganglions. Les dernières recommandations de l'HAS de 2011 précisent que le nombre de ganglions à prélever se situe entre 2 et 4. Avec la méthode isotopique, le nombre moyen de ganglions analysés est de 1,4 à 2,6 (moyenne à 1,95). Un nombre de ganglions prélevés insuffisants pourrait conduire à augmenter les taux de faux négatifs et à sous-traiter une patiente. La méthode de détection par fluorescence pourrait donc avoir toute sa place dans la technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein, afin de respecter les recommandations de l'HAS. Dans ce sens, nous avons mené une étude unicentrique, prospective et randomisée : étude FLUOTECH. Elle a pour but d'étudier l'intérêt de la technique par fluorescence associée à la méthode isotopique et a comparé le nombre de patientes avec moins de deux ganglions détectés dans le groupe ICG + isotopique versus isotopique seul. Les résultats sont en cours de publications. Par ailleurs compte tenu du coût de la technique isotopique, une méthode médico-économique comparant la détection radioisotopique +/- bleu versus fluorescence +/- bleu pourrait aussi être d'une grande utilité mais le bleu de patente étant abandonné dans de nombreux centres la réalisation de ces études semble compromise compte tenu des effets indésirables de cette molécule.

### Méthode isolée de détection

Quelques auteurs ont publié des études sur la faisabilité de la technique par fluorescence seule. Hirche et al. en 2010 puis 2012 retrouvent un taux d'identification de 98 % une sensibilité à 94,4 % et un taux de faux négatif à 5,6 %. Ces taux sont comparables à la recherche du ganglion sentinelle par double

détection technétium et bleu. Son utilisation seule semble néanmoins prématurée.

## Conclusions

La technique du ganglion sentinelle est primordiale dans la prise en charge du cancer du sein. La méthode par fluorescence est une technique d'apprentissage rapide. Dès 10 patientes, la méthode semble acquise. La fluorescence utilisée seule est pour l'instant non envisageable. La méthode par fluorescence associée à la méthode isotopique est une méthode fiable et sûre et pourrait constituer une bonne stratégie de détection. L'intérêt majeur serait d'obtenir un nombre satisfaisant de ganglions sentinelles. Des études de plus grande ampleur sont indispensables. Les résultats de l'étude Fluotech, étude randomisée sur 100 patientes, qui compare la méthode isotopique à la double technique par isotope et fluorescence, est en cours de publication pour confirmer ces données.

## Vidéos

Vidéo 1. Préparation de l'ICG.

Vidéo 2. Méthode de détection du ganglion sentinelle par l'ICG couplé à la fluorescence dans le cancer du sein.

## Bibliographie

L'article a été publié dans le bulletin du cancer :  
C Vermersch, T Raia Barjat, M Perrot, S Lima, C Chaleur. Place du vert d'indocyanine couplée à l'imagerie par fluorescence dans la recherche du ganglion sentinelle du cancer du sein. Bulletin du Cancer. 2016 ; 103 : 381-88.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455116000369>

## Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.