



Guillo E, Coutant C, Bézu C, Delpech Y, Marpeau O, Daraï E, Uzan S, Rouzier R. Mise au point sur le prélèvement du ganglion sentinelle dans le cancer invasif du sein en 2009. *J Med Liban* 2009 ; 57 (2) : 93-104.

Guillo E, Coutant C, Bézu C, Delpech Y, Marpeau O, Daraï E, Uzan S, Rouzier R. Sentinel lymph node biopsy in invasive breast cancer in 2009. Review. *J Med Liban* 2009 ; 57 (2) : 93-104.

**RÉSUMÉ** • Le prélèvement du ganglion sentinelle (GS) est devenu un standard dans la prise en charge des cancers invasifs du sein de petite taille comme alternative au curage axillaire (CA) malgré l'absence de résultats à long terme sur le risque de récurrence axillaire. Il permet non seulement de diminuer la morbidité liée au CA mais également de réaliser une ultrastadification avec la réalisation de coupes sériées et d'analyse immunohistochimique qui augmente la sensibilité de détection des métastases ganglionnaires. Des métastases de petite taille sont ainsi mises en évidence (micrométastases, cellules tumorales isolées). Cependant, leur valeur diagnostique et pronostique reste toujours un sujet de controverse.

La plupart des grands essais randomisés ont confirmé d'une part que la double détection (colorimétrique et isotopique) améliore le taux d'identification du GS et diminue le taux de faux négatifs par rapport à une détection reposant sur une seule méthode, et d'autre part que l'injection périaréolaire est aussi efficace voire supérieure à la voie péri-tumorale avec comme avantage majeur sa simplicité d'utilisation en cas de tumeur non palpable.

L'une des grandes problématiques actuelles du GS concerne l'élargissement de ces indications aux tumeurs de taille importante, à l'exploration axillaire avant ou après chimiothérapie néoadjuvante ou en cas d'antécédent de tumorectomie ou de chirurgie du sein, d'adénopathie palpable, ou encore de tumeur multifocale.

L'autre question actuellement débattue concerne la place du CA complémentaire en cas de GS métastatique car dans 40% à 70% des cas, les ganglions non sentinelles (GNS) sont indemnes. Plusieurs modèles prédictifs (nomogrammes, scores, modèles de partition récursive) ont été développés afin de prédire le statut des GNS en cas de métastases du GS. Ces modèles doivent être validés sur des populations indépendantes afin de permettre leur utilisation en routine et d'identifier les patientes pouvant ne pas bénéficier d'un CA secondaire en cas de GS métastatique.

**ABSTRACT** • Sentinel lymph node biopsy (SLNB) has become an alternative to axillary lymph node dissection (ALND) despite the limited recidive long-term results. SLNB can not only reduce ALND morbidity but also provide ultrastadification with serial sectioning and immunohistochemistry analysis which increase the sensitivity of detection of sentinel node (SN) metastasis. Micrometastasis or isolated tumor cells are frequently discovered. However, their diagnostic and prognostic values are still subject to controversy.

Most of large randomized trials have determined that double detection (colorimetric and isotopic) improved SN identification rate and decreased false negative rate ; and that periareolar injection was equally effective, even superior than peritumoral injection with the major advantage of its simplicity in non palpable tumors.

One of the unsolved problems of SLNB is to determine if its indications may be extended to larger tumors, to node sampling before or after neoadjuvant chemotherapy, or after previous lumpectomy or breast surgery, in case of palpable axillary node, and in case of multifocal tumor.

Another challenge is to determine if complementary ALND in case of SLND metastasis is necessary, because 40 to 70% of non sentinel nodes (NSN) are tumor-free. Several predictive models (nomograms, scores, partitioning recursive models) have been developed to predict non-SN status in SN-positive patients. These models must be validated in independent cohorts to enable their use in routine.

## INTRODUCTION

Le concept du prélèvement du ganglion sentinelle (GS) a été introduit par Cabanas en 1977 lorsqu'il identifiait le premier relais lymphatique dans le cancer de la verge [1]. D'après ce concept, s'il y a dissémination métastatique, les GS seront les premiers atteints, d'où l'idée de la lymphadénectomie sélective du GS après repérage de celui-ci par une technique colorimétrique (bleu vital) et/ou par une technique isotopique avec détection per opératoire, suivie d'un examen anatomopathologique extemporané puis postopératoire définitif de ces ganglions. Cette technique a été transposée dans le cancer du sein par Giuliano et al. au début des années

Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Tenon, APHP, CancerEst, Université Pierre et Marie Curie (Paris VI), Paris.

Auteur correspondant : Dr Roman Rouzier. Service de Gynécologie-Obstétrique. Hôpital Tenon. APHP. CancerEst. 4 rue de la Chine. 75020 Paris. France.

Tél. : +33 1 56016718 Fax : +33 1 56016708  
e-mail: [roman.rouzier@tnn.aphp.fr](mailto:roman.rouzier@tnn.aphp.fr)

1990 [2]. Leurs excellents résultats en terme de détection du GS ont initié une révolution dans la prise en charge chirurgicale du cancer du sein. Le prélèvement du GS a rapidement été adopté en routine à travers le monde comme alternative au curage axillaire (CA) malgré l'absence de résultats à long terme sur le risque de récurrence axillaire (RA). Il permet non seulement de diminuer la morbidité liée au CA mais également de réaliser une ultrastadification avec la réalisation de coupes sériées et d'analyse immunohistochimique (IHC) qui augmente la sensibilité de détection des métastases ganglionnaires. Des métastases de faible taille sont ainsi mises en évidence (micrométastases, cellules tumorales isolées) dont la valeur diagnostique et pronostique est toujours sujet à controverse.

Cependant, afin d'assurer sa fiabilité (taux d'identification et taux de faux négatifs), il est indispensable de réaliser cette procédure dans le cadre d'un protocole rigoureux de « filière sentinelle » incluant une standardisation de la technique (méthode combinée par détection isotopique et colorimétrique, site d'injection), une sélection rigoureuse des patientes, une formation des opérateurs (chirurgiens, médecins nucléaires et anatomopathologistes), et un suivi spécifique des patientes. Cet article a pour but de faire une mise au point des données actuelles concernant la procédure du GS. Dans une première partie, nous développerons les questions qui font l'objet de réponses consensuelles ou bien établies : indications de la procédure du GS, techniques d'identification (méthodes et site d'injection) et les risques de RA après GS. Dans une seconde partie nous aborderons les deux intérêts majeurs de la procédure du GS : diminution de la morbidité et l'ultrastadification. Pour ce dernier point, nous discuterons la valeur pronostique des micrométastases et des cellules isolées. Enfin dans une troisième partie, nous traiterons des questions actuellement débattues : d'une part l'élargissement des indications du GS (tumeur de plus de 2 cm, GS après antécédent de tumorectomie ou de chirurgie du sein, GS avant et après chimiothérapie néoadjuvante (CNA), GS en cas d'adénopathie palpable, GS en cas de tumeur multifocale) ; et d'autre part les modèles prédictifs d'envahissement des GNS en cas de GS métastatiques permettant d'identifier les patientes pouvant ne pas bénéficier d'un CA secondaire en cas de GS métastatique.

## PREMIÈRE PARTIE

### Recommandations actuelles

Les recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence proposent le prélèvement du GS en alternative au CA en cas :

- n De tumeur infiltrante cliniquement unifocale inférieure à 2 cm (évaluation préopératoire radio clinique) (grade A). Lorsque, après analyse histologique, la taille de la tumeur est légèrement supérieure, l'indication n'est pas modifiée (grade B).
- n Sans adénopathie palpable (grade A).

- n N'ayant eu aucun traitement préopératoire (chimiothérapie, hormonothérapie ou radiothérapie) (grade B).
- n N'ayant eu aucune chirurgie préalable au niveau du sein (grade B).
- n Après que le chirurgien et l'équipe aient validé leur courbe d'apprentissage (grade A).

### Technique d'identification (méthodes, sites et profondeur d'injection)

La première technique d'identification dans le cancer du sein a été décrite en 1993 par Krag et al. [3], par injection de technetium-99m, avec un taux d'identification (ID) de 82% et un taux de faux négatifs (FN) de 10%. Parallèlement, Giuliano et al. [2] rapportaient un taux d'ID de 66% et un taux de FN de 11% en utilisant une méthode colorimétrique (bleu patenté). Les techniques d'identification isotopique nécessitent une injection d'isotope la veille ou le jour même de l'intervention, une sonde de détection en per opératoire et il est recommandé de réaliser une lymphoscintigraphie. Cette dernière à l'avantage de mettre en évidence la présence de GS et précise leur nombre et leur localisation. La sonde de détection per opératoire facilite le geste chirurgical et permet surtout de vérifier l'absence de radioactivité du creux axillaire en fin de procédure.

L'identification colorimétrique se fait par injection per opératoire de bleu patenté (équipes européennes) ou de bleu isosulfan (équipes nord-américaines). Ces deux produits sont totalement équivalents. L'avantage majeur de cette technique est sa simplicité, son faible coût et la possibilité de suivre les canaux lymphatiques bleutés facilitant la dissection du creux axillaire. Son principal risque est représenté par les réactions allergiques estimé entre 1 et 3% (sans différence entre les deux produits utilisés) allant de la simple réaction cutanée au choc anaphylactique [4-7].

Plusieurs équipes ont proposé comme alternative l'utilisation du bleu de méthylène, non allergisant [8-9]. Simmons et al. [8] rapportaient un taux ID de 92,8% et une concordance de 95% avec la lymphoscintigraphie. Eldrageely et al. [10] ont comparé l'injection d'isosulfan (83 patients) versus bleu de méthylène (81 patients) et n'ont pas rapporté de différence significative (taux ID de 97,5%). Plus récemment, Varghese et al. [9] sur une série de 329 patientes rapportaient un taux d'ID de 97,6% avec un taux de FN de 3,9% confirmant que son utilisation était une alternative séduisante et pouvait être proposée chez les patientes ayant un antécédent allergique sévère.

La plupart des grands essais randomisés concluent à une amélioration du taux d'ID en associant les deux techniques. L'essai ALMANAC [11] a montré que le taux d'échec d'ID augmentait d'un facteur 3,6 (14,4% versus 4%) en cas de détection par une seule méthode. Le taux de FN augmentait de 2,5% en cas de bleu seul et de 4,3% en cas d'isotope seul. La supériorité de la double détection est donc actuellement admise. Le deuxième paramètre important concernant les techniques d'identification est le site et la profondeur d'injection de l'isotope ou du bleu.

## DEUXIÈME PARTIE : INTÉRÊT DU GS

L'injection peut se faire soit en péri-tumorale (PT), soit en péri-aréolaire (PA) et la profondeur d'injection peut être intraparenchymateuse, sous-dermique ou intradermique pour la voie PT et sous-dermique ou intradermique pour la voie PA. L'essai FRANSENODE [12] comparant les voies PA et PT sur une série de 449 patientes a montré la supériorité de la voie PA en terme de taux d'ID et de nombre de GS prélevés. Cependant, il n'y avait pas d'information sur le taux de FN.

La supériorité de la voie PA a été rapportée par d'autres études [13-18]. Kavallaris et al. [19] retrouvaient dans une étude comparant les voies PA et PT chez 214 patientes, une supériorité de la voie PA non seulement au niveau du taux d'ID (91,7% vs 80,7%  $p = 0,017$ ) mais aussi du taux de FN (3,6% vs 11,8%  $p = 0,032$ ). L'autre avantage de la voie PA est sa simplicité en cas de tumeur non palpable qui nécessiterait une injection échoguidée.

Les données actuelles de la littérature permettent de préconiser d'une part la double détection et d'autre part la voie PA.

### Risque de récurrence axillaire (RA) en cas de GS négatif

Lors de l'introduction de la procédure du GS, le risque de RA pouvait apparaître comme le principal écueil à la diffusion théorique de la procédure du GS. Les premières études rapportaient un taux de RA en cas de GS négatif variant de 0 à 1,6% avec un recul de 48 mois maximum. Ce risque n'était pas supérieur au 2% rapporté après CA dans la série historique de Rosen et al. [20] publiée en 1983.

L'essai randomisé européen ALMANAC (1999-2003) [11] comparant GS ( $n = 495$ ) versus CA ( $n = 496$ ) a rapporté 4 RA dans le groupe CA versus une seule RA dans le groupe GS. Cependant, deux remarques majeures relativisent ces résultats : le recul n'est que de 12 mois et le groupe CA comprend 25% de *four nodes sampling* c'est-à-dire de prélèvements au hasard de quatre ganglions. Il n'est pas précisé si les quatre cas de RA appartenaient à ce sous-groupe de patientes.

La procédure du GS a deux intérêts majeurs : la diminution de la morbidité et l'ultrastadification.

### Diminution de la morbidité

La morbidité du GS par rapport au CA a été évaluée dans la littérature (Tableau I) confirmant la faible morbidité de la biopsie du GS par rapport à un CA habituel tant sur le taux de lymphœdème (0 à 6% dans le groupe GS versus 20 à 30% dans le groupe CA) que sur la douleur (8 à 20% en cas de GS contre 23 à 53% en cas de CA) [21-26]. Ceci s'explique par une dissection moins importante et une préservation de la majorité des canaux lymphatiques. L'autre élément de discussion est la morbidité du CA différé après procédure du GS versus CA d'emblée. Celle-ci est moins bien documentée en cas de CA effectué secondairement après la découverte à l'examen histologique définitif d'une ou plusieurs métastases dans les GS. Ainsi, lors du 29th San Antonio Breast Cancer Symposium, Goyal et al. [11] de l'ALMANAC Trial ont comparé la morbidité du CA chez 373 patientes avec GS négatif dont le CA a été réalisé dans le même temps opératoire par rapport à 83 patientes ayant un GS métastatique pour lequel le CA a été différé. La morbidité était évaluée à 1, 2, 6 et 12 mois objectivement pour le lymphœdème et par un questionnaire validé. Le groupe de patientes avec CA différé était plus jeune ( $p = 0,004$ ), avec une lésion plus volumineuse ( $p < 0,001$ ) et de plus haut grade ( $p = 0,018$ ). Il n'existait aucune différence significative en terme de perte de la sensibilité du bras, de diminution de la mobilité du bras, de délai de convalescence, de durée d'hospitalisation et de risque de lymphœdème. Le seul élément significatif observé était la durée de la procédure dans le groupe CA différé (22 minutes versus 33 minutes,  $p = 0,01$ ). Au total, un CA secondaire n'est pas plus morbide qu'un CA immédiat contrairement à ce que l'on pouvait supposer, mais plus long et difficile à réaliser, probablement lié aux remaniements cicatriciels liés à la biopsie du GS.

**TABLEAU I**  
COMPARAISON DE LA MORBIDITÉ DE LA PROCÉDURE DU GANGLION SENTINELLE AVEC LE CURAGE AXILLAIRE DANS LES CANCERS INVASIFS DU SEIN

AUTEURS	Recul (mois)	Nombre de patientes		Lymphœdème		Douleur bras	
		GS	CA	GS	CA	GS	CA
BARRANGER [26]	24	54	51	0	22%	20%	53%
BLANCHARD [25]	29	683	91	6%	34%	14%	38%
CRANE-OKADA [58]	57	119	68	2%	9%	9%	19%
DEL BIANCO [59]	24	335	339	3%	10%	8%	11%
GOLSHAN [24]	–	77	48	3%	27%	–	–
SCHIJVEN [23]	20	213	180	1%	7%	8%	23%
SENER [22]	24	303	117	3%	17%	–	–
VERONESI [21]	24	100	100	0	12%	8%	39%

GS : ganglion sentinelle CA : curage axillaire

### Ultrastadification

L'analyse histologique du GS associe à la méthode standard d'analyse des ganglions axillaires utilisée en cas de CA l'analyse en HES (hématéine éosine safran) et IHC de coupes sériées. Cette ultrastadification permet d'augmenter la sensibilité de détection des métastases dans les GS. Une patiente considérée comme pN0 en cas de CA peut en fait être pN+. Par définition, on distingue les macrométastases (taille de la métastase supérieure à 2 mm), les micrométastases (pNmic ; taille comprise entre 0,2 et 2 mm) et les cellules isolées (pNic ; taille inférieure à 0,2 mm). Cependant, la valeur diagnostique et pronostique des cellules isolées est toujours un sujet de controverse.

#### Valeur pronostique des micrométastases

La valeur pronostique des micrométastases peut être évaluée sur trois paramètres : le taux de survie, le taux de RA et le taux d'envahissement des GNS (Tableau II).

Chen et al. [27] ont montré que la survie globale à 5 ans et à 10 ans des patientes dont le GS contenait une micrométastase était plus faible que celui des patientes pN0 (90% en cas de pN0 versus 86% en cas de pNmic [ $p < 0,001$ ] à 5 ans et 76% en cas de pN0 versus 71% en cas de pNmic [ $p < 0,001$ ] à 10 ans). Par contre, le taux de survie globale était meilleur en cas de micrométastases versus macrométastase (pN1) : 82% en cas de pN1 versus 86% en cas de pNmic ( $p < 0,001$ ) à 5 ans et 65% en cas de pN1 versus 71% en cas de pNmic ( $p < 0,001$ ) à 10 ans. Ces résultats ont également été retrouvés pour les sous-groupes des tumeurs pT1, pT2. Par contre, il n'y avait pas de différence significative en terme de survie entre les patientes pN0 et pN1 en cas de tumeur pT3. Ces auteurs considèrent donc la présence de micrométastases comme un stade intermédiaire entre les patientes pN0 et pN1. Kuijt et al. [28] ont également retrouvé dans leur étude un taux de survie globale inférieur pour les patientes pNmic versus pN0. Cependant cette différence n'était significative que chez les patientes sans chimiothérapie adjuvante. Susnik et al. [29] rapportaient une augmentation du risque de métastases à 15 ans en cas de micrométastases.

Concernant l'impact des micrométastases sur le taux de RA, Langer et al. [30] n'ont pas mis en évidence d'augmentation de ce risque chez les patientes pNmic versus pN0 (avec un recul de 42 mois).

Certains auteurs ont proposé d'étudier le risque d'envahissement des GNS comme méthode pronostique des micrométastases. Le taux d'envahissement des GNS en cas de micrométastases dans le GS était significativement plus faible qu'en cas de macrométastases et variait selon les auteurs de 7 à 26 % [31]. Viale et al. [32], dans une étude portant sur 1228 patientes ayant au moins un GS métastatique, retrouvaient un taux d'envahissement des GNS de 21% en cas de micrométastases contre 50% en cas de macrométastases.

#### Valeur pronostique des cellules isolées

La valeur pronostique des cellules isolées est bien plus controversée. Dans la nouvelle classification AJCC (American Joint Committee on Cancer), la présence de

cellules tumorales isolées est assimilée à une absence d'envahissement métastatique du ganglion [33] (pNic = pN0). Cependant, dans une revue de la littérature, Coutant et al. ont montré que le taux d'envahissement des GNS en cas de cellules isolées n'était pas nul et variait de 0 à 27% avec un taux moyen de 15,3% [31] (Tableau II). Ceci justifie pour la plupart des équipes la réalisation d'un CA systématique chez ces patientes.

## TROISIÈME PARTIE

### QUESTIONS ACTUELLEMENT DÉBATTUES

#### Élargissement des indications du GS

##### Le prélèvement du GS après tumorectomie

Actuellement il n'est pas recommandé de réaliser une technique de prélèvement de GS après tumorectomie. Certains auteurs ont supposé qu'il pouvait y avoir une perturbation dans le drainage lymphatique. Estourgie et al. [34] retrouvaient sur une série de 25 patientes ayant bénéficié d'une tumorectomie avec lymphoscintigraphie pré et postopératoire, une différence dans le drainage lymphatique notamment dans le creux axillaire.

Cependant, Heuts et al. [35] n'observaient aucun cas de FN du GS après avoir réalisé un GS suivi d'un CA chez 88 patientes ayant une tumorectomie préalablement pour un cancer invasif du sein. Le délai moyen entre la tumorectomie et le prélèvement du GS était de 19 jours (10-85 jours). De même, Haigh et al. [36] retrouvaient un taux d'ID du GS de 83% dans une série de 183 patientes ayant eu une procédure du GS une à huit semaines après une tumorectomie. Les auteurs ne mettaient pas en évidence de différence significative entre le délai séparant la tumorectomie de la procédure du GS (variant de 1 à 8 semaines) et le taux d'ID du GS. Ce taux d'ID était de 81% (avec des taux d'ID qui étaient respectivement de 81%, 78%, 91%, et 82% pour des délais entre la tumorectomie et la procédure du GS de 0 à 2 semaines, 2 à 4 semaines, 4 à 8 semaines et supérieur à 8 semaines) et la valeur prédictive positive était de 98%. La procédure du GS après une tumorectomie ne semble donc pas affecter la fiabilité de la technique tant au niveau du taux d'ID que du taux de FN.

Cette question est importante avec l'émergence de nouvelles techniques d'exérèse radio interventionnelles à visée non seulement diagnostique mais également thérapeutique tel le système Intact® réalisant de véritables tumorectomies. Ces nouvelles techniques en permettant l'exérèse de tumeurs de petite taille pourraient éviter un geste chirurgical complémentaire si l'exérèse est *in sano* avec des marges saines suffisantes. En cas de diagnostic histologique de cancer, l'impossibilité de réaliser un GS secondaire diminuerait considérablement l'intérêt clinique de ces systèmes. Il convient alors de valider sur de larges séries la fiabilité du prélèvement du GS après tumorectomie par ces techniques radio interventionnelles ou chirurgicales afin de recommander la pratique du GS en routine après tumorectomie.

**TABLEAU II**  
**TAUX D'ENVAHISSEMENT DES GANGLIONS NON SENTINELLES**  
**EN FONCTION DE LA TAILLE DE LA MÉTASTASE DANS LE GANGLION SENTINELLE DANS LES CANCERS INVASIFS DU SEIN\***

Taille de la métastase dans le GS (mm)	Cellules isolées		Micrométastases				Macrométastases			
	≤ 0,2 mm		< 1 mm		≥ 1 mm		≤ 2 mm		> 2 mm	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ABDESSALAM [60]	–	–	–	–	–	–	6/30	20%	34/65	51%
BARRANGER [26]	0/8	0%	–	–	–	–	5/36	14%	14/35	40%
CHANGSRI [61]	6/22	27%	–	–	–	–	–	–	–	–
CHU [62]	–	–	–	–	–	–	–	7%	–	55%
DABBS [63]	7/63	11%	–	–	–	–	–	–	–	–
FARSHID [64]	0/7	0%	–	–	–	–	6/25	24%	32/57	56%
GOYAL [11]	–	–	–	–	–	–	1/14	7%	27/75	38%
HOUVENAEGHEL [65]	30/187	16%	28/153	18%	15/145	10%	–	–	–	–
HWANG [51]	–	–	–	–	–	–	5/30	17%	44/92	48%
JOSEPH [66]	–	–	5/34	15%	–	–	–	–	–	–
KAMATH [67]	–	–	–	–	–	–	7/46	15%	32/55	58%
KRAUTH [68]	5/19	26%	–	–	–	–	9/43	23%	–	–
MARIN [69]	–	–	5/17	30%	3/12	25%	–	–	–	–
OZMEN [70]	–	–	–	–	–	–	2/18	11%	73/130	56%
RAHUSEN [71]	–	–	8/30	27%	31/63	49%	–	–	–	–
REYNOLDS [72]	–	–	–	–	–	–	6/27	22%	22/33	67%
SACHDEV [73]	–	–	3/18	17%	18/37	49%	–	–	–	–
SAIDI [52]	–	–	4/20	20%	6/14	43%	–	–	–	–
SCHRENK [74]	–	–	–	–	–	–	24/122	18%	121/237	51%
Soni [55]	0/11	0%	–	–	–	–	3/26	11%	33/73	45%
TURNER [75]	–	–	–	–	–	–	24/93	26%	64/101	63%
VIALE [32]	17/116	15%	36/212	16%	32/106	32%	68/318	21%	399/794	50%
WEISER [76]	–	–	–	–	–	–	–	18%	–	45%
Yu [77]	–	–	–	–	–	–	5/70	7%	183/216	85%
<b>Total % (extrêmes)</b>	<b>65/426</b>	<b>15,3% (0-27%)</b>	<b>89/484</b>	<b>18,4% (15-30%)</b>	<b>105/377</b>	<b>27,9% (10-49%)</b>	<b>103/580</b>	<b>17,8% (7-26%)</b>	<b>1078/1963</b>	<b>54,9% (38-85%)</b>

\*Publié par Charles Coutant dans *Gynecol Obstet Fertil* [Sentinel node biopsy in invasive breast cancer in 2007. *Gynecol Obstet Fertil* 2007; 35 (9): 731-42.]

### **Le prélèvement du GS dans les cancers du sein de plus de 20 mm**

Les recommandations internationales de consensus sur le GS de l'American Society of Clinical Oncology de 2005 [37] propose 50 mm comme limite de taille pour la réalisation du GS (c'est-à-dire les tumeurs T1 et T2). Par contre, les recommandations actuelles de Saint-Paul-de-Vence limitent le prélèvement du GS aux tumeurs de moins de 20 mm. Cependant, Lelièvre et al. [38] ont montré dans cette série incluant plus de 150 patientes la faisabilité de cette procédure dans les cancers invasifs supérieurs à 30 mm après double détection où les taux d'ID étaient de 97% et de FN de seulement 4%. Dans cette étude, la taille tumorale moyenne était de 42 mm (30-200 mm) et le taux d'envahissement des GS était de 67% (99/148). Bédrosian et al. [39] ont cependant émis une réserve en démontrant que 20 seulement de leurs 70 patientes ont pu éviter un CA. Dans cette étude, 57% des patientes avaient une tumeur T2 (87/103) et 17% une tumeur T3 (17/103) et le taux d'envahissement des GS était de 56% (58/103). Le risque de GS positif étant élevé, un CA était indiqué dans plus de la moitié des cas ce qui limite la diffusion de la procédure dans ce groupe de

patientes. Cependant, l'ultrastadification du GS pourrait avoir un intérêt à la fois pronostique et thérapeutique, en particulier pour poser les indications de la radiothérapie des aires ganglionnaires sus-claviculaires ou modifier les protocoles de chimiothérapie (indication des taxanes).

### **GS avant chimiothérapie néoadjuvante**

L'évaluation du prélèvement du GS avant chimiothérapie néoadjuvante (CNA) a plusieurs intérêts. Il pourrait permettre d'éviter un CA chez les patientes dont le GS était négatif, d'évaluer la stérilisation du creux axillaire chez les patientes dont le GS était positif et d'en apprécier la valeur pronostique, et enfin de connaître le statut ganglionnaire avant une éventuelle stérilisation du creux axillaire par la chimiothérapie et ainsi poser les indications des traitements adjuvants, en particulier la radiothérapie des aires sus-claviculaires.

Cox et al. [40] ont récemment évalué la valeur pronostique du statut ganglionnaire avant CNA. Ils ont comparé un premier groupe de patientes (n = 42) présentant une adénopathie palpable suspecte et/ou une échographie axillaire suspecte et dont l'atteinte ganglionnaire métastatique était confirmée cytologiquement avant la CNA avec un deuxième groupe (n = 47) concernant des

patientes sans adénopathie palpable qui ont toutes bénéficié d'un prélèvement du GS avant la CNA. Parmi ces patientes, 85% (40/47) avaient au moins un GS métastatique et ont toutes eu un CA au terme de la chimiothérapie alors que les sept patientes ayant leur GS indemnes n'ont pas eu de CA. Il y avait 27% de réponse histologique axillaire complète dans le groupe 1 versus 33% des 40 patientes du groupe 2. Cependant, il nous paraît difficile de comparer ces deux groupes en terme de réponse histologique axillaire puisque si le ganglion métastatique n'était pas analysé chez les patientes du groupe 1 permettant réellement d'évaluer cette réponse histologique, le GS métastatique prélevé chez les patientes du groupe 2 pouvait être le seul atteint et ainsi faussement considérer une réponse histologique axillaire complète dans ce groupe. Par contre, aucune des sept patientes sans envahissement des GS n'ont présenté de RA avec un recul de 25 mois. De plus, la survie sans récurrence à 25 mois était statistiquement meilleure chez les patientes ayant une réponse histologique axillaire complète. De même, Van Rijk et al. [41] ont, dans leur série de 25 patientes ayant bénéficié d'un prélèvement du GS avant chimiothérapie, retrouvé 14 patientes dont les GS étaient négatifs et qui n'ont pas eu de CA complémentaire. Aucune de ces patientes n'a présenté de RA avec un recul de 18 mois. Schrenk et al. [42] n'ont retrouvé aucun ganglion positif dans les CA des 19 patientes qui avaient un GS négatif avant CNA. Cox et al. [40] ont également montré la valeur pronostique du statut ganglionnaire avant CNA : la survie sans récurrence à 25 mois était statistiquement meilleure chez les patientes ayant une réponse histologique axillaire complète.

**TABLEAU III**

TAUX D'IDENTIFICATION ET TAUX DE FAUX NÉGATIFS DU PRÉLÈVEMENT DU GANGLION SENTINELLE DANS LES CANCERS INVASIFS DU SEIN MULTICENTRIQUES OU MULTIFOCAUX

AUTEURS	Patientes Nombre	Taux	
		Identification (%)	Faux négatifs (%)
FERRARI [78]	31	100	7,1
GOYAL [79]	75	94,6	8,8
KIM [45]	5	100	nd
KNAUER [43]	150	nd	4,1
KUMAR [80]	59	93,5	0
KUMAR [81]	10	100	0
MANSEL [82]	75	95	8
MERTZ [83]	16	98	0
OZMEN [84]	21	85,7	11,3
SCHRENK [46]	19	100	0
TOUSIMIS [85]	70	95,9	8

nd : donnée non disponible

### GS après chimiothérapie néoadjuvante

La plupart des études rapportent des taux de FN élevés allant jusqu'à 25% contre-indiquant cette technique en pratique courante. Des études sont encore en cours pour évaluer l'intérêt du GS dans cette situation.

### GS en cas de ganglion palpable

La procédure du GS est contre-indiquée en cas de ganglion axillaire palpable, y compris en cas d'adénopathie non suspecte cliniquement. Des critères échographiques d'envahissement ganglionnaire axillaire ont été rapportés dans la littérature mais leur sensibilité et leur spécificité sont décevantes. Cependant, de plus en plus d'équipes proposent de réaliser une cytoponction ganglionnaire échoguidée afin d'élargir les indications du GS chez ces patientes. Si le résultat de la cytoponction est interprétable et négatif, une procédure du GS semble pouvoir être réalisée. Cependant, des études évaluant la procédure du GS en cas d'adénopathie palpable devraient confirmer sa faisabilité. En Amérique du Nord, la procédure du GS n'est pas contre-indiquée en cas de ganglion axillaire palpable mais en cas de ganglion suspect. Cette différence de terminologie est majeure en pratique courante.

### GS dans les tumeurs multifocales et multicentriques (Tableau III)

Dans le cadre des cancers invasifs multifocaux (et multicentriques) du sein, l'application de la procédure du GS est actuellement activement débattue. En effet, récemment certaines équipes européennes et américaines proposent d'étendre l'indication de la procédure du GS aux cancers multifocaux afin d'éviter un CA négatif et associé à une morbidité plus importante que celle du GS [43-46]. Plusieurs auteurs soutiennent l'hypothèse que le GS représente la première unité lymphatique où se draine la glande mammaire. Le GS ne draine donc pas une tumeur mais l'organe tout entier.

Une analyse de la littérature montre que le taux ID du GS en cas de tumeurs multifocales varie de 86 à 100% avec des taux de FN qui varient de 7 à 11% (Tableau III). Lors du 29th San Antonio Breast Cancer Symposium, une série portant sur 127 patientes ayant un cancer du sein multicentrique a été comparée à 751 patientes avec un cancer du sein unifocal. Cette étude a montré que la procédure du GS n'est pas associée à un risque plus élevé de faux négatifs (7,9%) par rapport aux cancers du sein unifocaux (8,6%) [13]. Cependant, la procédure a été réalisée après une simple détection isotopique. Les sites d'injection étaient variables selon les quatre études citées soit PT, soit PA. Toute la question est de savoir si ce taux de FN est acceptable ou non pour élargir l'indication de la biopsie du GS.

L'autre élément de discussion concerne les découvertes de multifocalité en postopératoire après procédure du GS lorsque celui-ci est négatif. Actuellement, il est recommandé de réaliser un CA. Malheureusement, à notre connaissance aucune étude n'a rapporté le taux de FN du GS dans ces situations pourtant loin d'être marginales.

**TABLEAU IV**  
**NOMOGRAMMES PRÉDICTIFS DE L'ENVAHISSEMENT DES GANGLIONS NON SENTINELLES**  
**EN CAS DE MÉTASTASE DU GANGLION SENTINELLE DANS LES CANCERS INVASIFS DU SEIN\***

Nomogrammes	MSKCC	Mayo	Cambridge	Stanford
<b>VARIABLES</b>				
Age		-0,08		
Taille de la tumeur		0,19		0,16 <sup>d</sup>
<b>Masse palpable</b>				
Type de la tumeur	X			
Grade histologique			0,61	
LVI	X			1,56 <sup>c</sup>
Multifocalité	X			
Statut des récepteurs hormonaux	X			
<b>Nombre de GS prélevés</b>				
Nombre de GS négatifs	X	-0,2		
Nombre de GS métastatiques	X	0,68		
Rupture capsulaire		1,72 <sup>a</sup>		
Taille de la métastase dans le GS	X	0,09	0,11 <sup>b</sup>	1,56 <sup>c</sup> 0,16 <sup>d</sup>
Méthode de détection de la métastase dans le GS	X			
Ratio entre le nombre de GS métastatiques et le nombre total de GS prélevés			2,15	

\*Les odds ratios sont donnés lorsqu'ils sont disponibles

**LVI** : embolies lympho-vasculaires

**GS** : ganglion sentinelle

**a** : Nb de GS positifs en fonction de la présence ou de l'absence d'une rupture capsulaire

**b** : Taille de la métastase dans le GS en mm

**c** : Variable composée : LVI x taille de la métastase dans le GS

**d** : Variable composée : taille de la tumeur x (taille de la métastase dans le GS)<sup>2</sup>.

### Modèles prédictifs d'envahissement des GNS en cas de GS métastatique

Actuellement, lorsque le GS présente un envahissement métastatique, il est recommandé de réaliser un CA complémentaire afin de connaître le statut des ganglions non sentinelles (GNS) et d'améliorer le contrôle local de la maladie au niveau axillaire. Cependant, dans 40% à 70% des cas, il n'y a pas d'autre métastase ganglionnaire et seul(s) le ou les GS est(sont) atteint(s) [14-17].

Les facteurs prédictifs indépendants d'envahissement des GNS en cas de GS métastatiques ont été clairement définis par plusieurs analyses multivariées. Il s'agit essentiellement de la taille de la tumeur, de la taille de la métastase dans le GS, du nombre de GS métastatiques, du ratio entre le nombre de GS métastatiques sur le nombre total de GS prélevés, de l'existence d'une rupture capsulaire ou encore de la méthode de détection de la métastase dans le GS. Cependant, Coutant et al. [31] ont rapporté dans une revue de la littérature que la proportion de GNS métastatiques en cas de GS métastatiques était de 8,3% pour une tumeur de moins de 10 mm et de 15% pour une tumeur de 11 à 20 mm. Même lorsque le GS ne contenait que des cellules isolées, le risque de GNS métastatiques était de 15%. Il était de 18,4% et 27,9% en cas de micrométastases de moins de 1 mm et de 1 à 2 mm respectivement. Ainsi, la prise en compte d'un seul de ces critères, y compris en cas de cellules isolées ou de tumeurs de moins de 10 mm, ne permet pas d'isoler un sous-groupe de

patientes pour lesquelles le risque d'envahissement des GNS serait très faible et ainsi permettre de surseoir à un CA.

C'est dans ce contexte que se sont développés depuis plusieurs années des modèles mathématiques combinant les différents facteurs prédictifs et permettant de prédire plus efficacement le risque d'envahissement des GNS. Trois types de modèles existent : les nomogrammes, les scores et les modèles de partition récurrente.

En 2003, Van Zee et al. ont été les premiers à proposer un nomogramme (MSKCC [Memorial Sloan-Kettering Cancer Center] nomogram) [47]. Depuis, huit autres modèles ont été publiés : trois autres nomogrammes développés par Degnim et al. (le nomogramme de la Mayo clinique) [48], par Pal et al. (le nomogramme de Cambridge) [49], et par Kohrt et al. (le nomogramme de Stanford) [50] (Tableau IV); trois scores (le score de Tenon [26], le score du M.D. Anderson Cancer Center (MDA score) [51], et le score proposé par Saidi et al. [52] (Tableau V); et deux modèles de partitions récurrentes développés par Kohrt et al. [50] (Tableau VI).

Un modèle doit être validé au mieux sur une population indépendante (validation externe). A défaut, une validation interne peut être effectuée (*cross validation*, *bootstrap*). Les critères de validation importants sont d'une part la discrimination et la calibration, et d'autre part l'intérêt clinique du modèle basé non seulement sur les taux de FN, sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative (VPN) et

positive (VPP) mais également sur l'efficacité du modèle, c'est-à-dire sa capacité à sélectionner un nombre suffisant de patientes. Seulement quatre des neuf modèles ont été évalués sur des populations indépendantes (Tableau VII). Le nomogramme du MSKCC a été évalué par 17 équipes avec des AUC (aire sous la courbe ROC) qui varient de 0,58 à 0,86. Il a été validé par douze équipes (AUC > 0,7), et non validé par quatre autres équipes. Deux auteurs ont rapporté des AUC comprises entre 0,6 et 0,7. Quatre de ces équipes seulement ont étudié la calibration de ce modèle sur leur population (Van Zee et al. sur la validation externe de son modèle sur 373 patientes, Ponzzone et al. [53], Degnim et al. [48] et Alran et al. [54]). Seulement trois de ces équipes ont rapporté leur taux de FN pour une probabilité inférieure ou égale à 10% (Ponzzone et al. [53], Degnim et al. [48] et Soni et al. [55], avec des taux de FN de 0%, 14% et 16% respectivement). De plus, le nomogramme du MSKCC n'a pas été validé sur le sous-groupe de patientes dont le GS ne contient que des micrométastases ou des cellules isolées et ainsi son intérêt clinique en est très nettement diminué [54]. Dauphine et al. [56], ont évalué le nomogramme du MSKCC, le score du MDA et le score de Tenon, et n'ont pas trouvé de différence significative, avec des AUC de 0,63 ; 0,68 ; et 0,7 respectivement. La population de validation n'était que de 48 patientes dont seulement 39 avait eu un CA complémentaire. La validation des modèles peut être difficile du fait d'une hétérogénéité des populations de validation. En effet, une première limite concerne la différence de taille des tumeurs entre les populations d'origine et les populations de validation. Dans l'étude de Dauphine et al. [56], la taille histologique de la tumeur était de 25 mm (1,7-40 mm) et 60% de leurs patientes avaient une tumeur de plus de 20 mm. Dans les séries de Van Zee et al. [47] et de Coutant et al. [57], la proportion de tumeurs de moins de 20 mm

**TABLEAU VI**  
MODÈLES DE PARTITIONS RÉCURSIVES  
PRÉDICTIVES DE L'ENVAHISSEMENT  
DES GANGLIONS NON SENTINELLES EN CAS  
DE MÉTASTASE DU GANGLION SENTINELLE  
DANS LES CANCERS INVASIFS DU SEIN

Modèles de partition réursive	RP-ROC	CART
<b>VARIABLES</b>		
Taille de la tumeur	X	X
LVI	X	X
Taille de la métastase dans le GS*	X	X
LVI : embolies lympho-vasculaires GS : ganglion sentinelle *Macrométastases (oui/non), cellules isolées (oui/non)		

était respectivement de 65,5 et 87,3%. Il est classiquement recommandé que les populations de constitution de score et de validation aient des caractéristiques similaires. La deuxième limite réside dans les différences au niveau de l'analyse histopathologique des GS. C'est ce qui explique les différences retrouvées par plusieurs auteurs ayant évalué le nomogramme du MSKCC où la taille de la métastase dans le GS n'est pas prise en compte mais la méthode de détection de la métastase. En effet l'assimilation de la taille des métastases dans le GS avec la méthode de détection ne peut être fiable que si les méthodes de détection sont les mêmes que celles du MSKCC.

Sur une validation prospective indépendante de 226 patientes du score de Tenon, Coutant et al. [57] ont par contre rapporté d'excellents résultats tant en terme de discrimination (AUC = 0,82) que d'utilité clinique en sélectionnant près de la moitié des patientes avec un taux de FN inférieur à 5%.

Il convient à présent de valider sur une large popula-

**TABLEAU V**  
SCORES PRÉDICTIFS DE L'ENVAHISSEMENT DES GANGLIONS NON SENTINELLES  
EN CAS DE MÉTASTASE DU GANGLION SENTINELLE DANS LES CANCERS INVASIFS DU SEIN

Scores	Score du MDA (-2 à 4)	Score de TENON (0 à 7)	Score de Saidi (0 à 4)
Seuil	≤ 0	≤ 3,5	≤ 2
<b>VARIABLES</b>			
Taille de la tumeur	0 pt si ≤ 10 mm 1 pt si > 10 mm	0 pt si < 10 mm, 1,5 pt si ]10 à 20] 3 pts si > 20 mm	2 pts si > 10 mm 1 pt sinon
Masse palpable			1 pt, 0 sinon
LVI	1 pt, 0 sinon		1 pt, 0 sinon
Nombre de GS prélevés	-2 pts si ≥ 3		
Rupture capsulaire			1 pt, 0 sinon
Taille de la métastase dans le GS	2 pts si macrométastases	2 pts si macrométastases	
Ratio entre le nombre de GS métastatiques et le nombre total de GS prélevés		0 pt si < 0,5 1 pt si [0,5-1[ 2 pts si = 1	

LVI : embolies lympho-vasculaires GS : ganglion sentinelle

**TABLEAU VII**  
 REVUE DE LA LITTÉRATURE • VALIDATION DES MODÈLES PRÉDICTIFS D'ENVAHISSEMENT DES GANGLIONS  
 NON SENTINELLES EN CAS DE GANGLION SENTINELLE MÉTASTATIQUE CHEZ LES PATIENTES AYANT UN CANCER DU SEIN\*

AUTEURS	Années	Nombre de patientes GS+	AUC							
			MSKCC nomogram	Mayo nomogram	Cambridge nomogram	Stanford nomogram	Score de Tenon	Score du MDA	Score de RP-ROC Saidi	
VAN ZEE et al. [47]	2003	373	0,76							
Kocsis et al. [86]	2004	140	non validé							
SONI et al. [55]	2005	149	0,75							
DEGNIM et al. [48]	2005									
Mayo clinics dataset		462	0,72	0,77 <sup>b</sup>						
Michigan dataset		69	0,86							
SMIDT et al. [87]	2005	222	0,71							
SPECHT et al. [88]	2005	33	0,72							
LAMBERT et al. [89]	2005	200	0,71							
CRIFE et al. [90]	2006	92	0,82							
DAUPHINE et al. [56]	2007	39	0,63				0,68	0,7		
ALRAN et al. [54]	2007	588	0,72							
		213 <sup>a</sup>	0,54							
PONZONE et al. [53]	2007	186	0,71						non validé	
BEVILACQUA et al. [91]	2007	1545	0,75							
ZGAJNAR et al. [92]	2007	276	0,72							
PAL et al. [49]	2008	118	0,68		0,84 <sup>b</sup>					
COUTANT et al. [57]	2008	226					0,82			
KLAR et al. [93]	2008	98	0,58							
KOVRT et al. [50]	2008	171	0,77				0,85 <sup>b</sup>		0,8 <sup>b</sup>	0,8 <sup>b</sup>
		77	0,62				0,74			

\*Publié par Charles Coutant en anglais dans *Breast Cancer Res Treat* [Validation of the Tenon breast cancer score for predicting non-sentinel node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis: a prospective multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2008].

GS : ganglion sentinelle

MSKCC : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

MDA : M.D. Anderson Cancer Center

AUC : aire sous la courbe ROC (receiver operating characteristics)

a : Sous-groupe de patientes ayant des GS micrométastatiques

b : Validation interne

tion les neuf modèles mathématiques publiés à ce jour avec une méthodologie rigoureuse (discrimination, calibration, taux de FN et intérêt clinique). En attendant le résultat de ces études, un CA est toujours la règle en cas de GS métastatique.

#### CONCLUSION

La procédure du GS est une méthode diagnostique dont la place dans la prise en charge du cancer du sein est indiscutable. Il permet non seulement de diminuer la morbidité lié au CA mais également de permettre une ultrastadification avec la réalisation de coupes sériées et d'analyse immunohistochimique qui augmente la sensibilité de détection des métastases ganglionnaires. Des métastases de petite taille sont ainsi mises en évidence (micrométastases, cellules tumorales isolées). Cependant, leur valeur diagnostique et pronostique est toujours sujet à controverse. Les enjeux actuels concernent les élargissements des indications du GS, en particulier en cas de tumeurs étendues, après tumorectomie ou encore en cas de tumeurs multifocales. Il semblerait que la procédure du GS ne permette pas de diminuer de manière significative le taux de

CA chez les patientes ayant des tumeurs de plus de 20 mm. Par contre, la réalisation d'un GS avant CNA pourrait avoir un double intérêt : éviter un CA chez les patientes GS négative, et connaître le statut ganglionnaire du creux axillaire avant une éventuelle stérilisation par la chimiothérapie. La fiabilité de la procédure du GS après tumorectomie est toujours débattue. Cependant, cette question est importante avec l'émergence de nouvelles techniques d'exérèse radio interventionnelles à visée non seulement diagnostique mais également thérapeutique tel le système Intact® réalisant de véritables tumorectomies. Ces nouvelles techniques en permettant l'exérèse de tumeurs de petite taille pourraient éviter un geste chirurgical complémentaire si l'exérèse est *in sano* avec des marges saines suffisantes. En cas de diagnostic histologique de cancer, l'impossibilité de réaliser un GS secondaire diminuerait considérablement l'intérêt clinique de ces systèmes. Il convient alors de valider sur de larges séries la fiabilité du prélèvement du GS après tumorectomie par ces techniques radio interventionnelles ou chirurgicales afin de recommander la pratique du GS en routine après tumorectomie.

Enfin, les études évaluant la procédure du GS dans les tumeurs multifocales retrouvent un taux de FN trop impor-

tant pour permettre sa pratique en routine.

La réalisation d'un CA complémentaire en cas de GS métastatique fait l'objet de débats et de controverses bien que le CA reste recommandé. En effet, le défi actuel est de sélectionner les patientes pouvant ne pas justifier d'un CA ou d'un traitement axillaire complémentaire. Des modèles prédictifs d'invasissement des GNS en cas de GS métastatique se développent (nomogrammes, scores, modèles de partition récursive). Actuellement, ces modèles sont en cours de validation sur des populations indépendantes afin de permettre leur utilisation en routine.

#### RÉFÉRENCES

1. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977 ; 39 (2) : 456-66.
2. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994 ; 220 (3) : 391-8 ; discussion : 398-401.
3. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993 ; 2 (6) : 335-9 ; discussion : 340.
4. Albo D, Wayne JD, Hunt KK et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001 ; 182 (4) : 393-8.
5. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy – a common event. *Surgery* 2001 ; 130 (3) : 439-42.
6. Leong SP, Donegan E, Heffernon W, Dean S, Katz JA. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2000 ; 7 (5) : 361-6.
7. Beenen E, de Roy van Zuidewijn DB. Patients blue on patent blue : an adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol* 2005 ; 14 (4) : 151-4.
8. Simmons R, Thevarajah S, Brennan MB, Christos P, Osborne M. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Ann Surg Oncol* 2003 ; 10 (3) : 242-7.
9. Varghese P, Abdel-Rahman AT, Akberali S, Mostafa A, Gattuso JM, Carpenter R. Methylene blue dye – a safe and effective alternative for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2008 ; 14 (1) : 61-7.
10. Eldrageely K, Vargas MP, Khalkhali I et al. Sentinel lymph node mapping of breast cancer : a case-control study of methylene blue tracer compared to isosulfan blue. *Am Surg* 2004 ; 70 (10) : 872-5.
11. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – Results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* 2006 ; 99 (2) : 203-8.
12. Rodier JF, Veltin M, Wilt M et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures : FRANSSENODE trial. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (24) : 3664-9.
13. Bauer TW, Spitz FR, Callans LS et al. Subareolar and peritumoral injection identify similar sentinel nodes for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002 ; 9 (2) : 169-76.
14. Beitsch PD, Clifford E, Whitworth P, Abarca A. Improved lymphatic mapping technique for breast cancer. *Breast J* 2001 ; 7 (4) : 219-23.
15. Klimberg VS, Rubio IT, Henry R, Cowan C, Colvert M, Korourian S. Subareolar versus peritumoral injection for location of the sentinel lymph node. *Ann Surg* 1999 ; 229 (6) : 860-4 ; discussion : 864-5.
16. Lin KM, Patel TH, Ray A et al. Intradermal radioisotope is superior to peritumoral blue dye or radioisotope in identifying breast cancer sentinel nodes. *J Am Coll Surg* 2004 ; 199 (4) : 561-6.
17. Linehan DC, Hill AD, Tran KN et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: unfiltered radioisotope is superior to filtered. *J Am Coll Surg* 1999 ; 188 (4) : 377-81.
18. Mudun A, Sanli Y, Ozmen V et al. Comparison of different injection sites of radionuclide for sentinel lymph node detection in breast cancer: single institution experience. *Clin Nucl Med* 2008 ; 33 (4) : 262-7.
19. Kavallaris A, Camara O, Runnebaum IB. Subareolar blue dye only injection sentinel lymph node biopsy could reduce the numbers of standard axillary lymph node dissection in environments without access to nuclear medicine. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008 ; 134 (6) : 667-72.
20. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg* 1983 ; 197 (3) : 276-83.
21. 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 (6) : 546-53.
22. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH et al. Lymphedema after sentinel lymphadenectomy for breast carcinoma. *Cancer* 2001 ; 92 (4) : 748-52.
23. Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2003 ; 29 (4) : 341-50.
24. Golshan M, Martin WJ, Dowlatshahi K. Sentinel lymph node biopsy lowers the rate of lymphedema when compared with standard axillary lymph node dissection. *Am Surg* 2003 ; 69 (3) : 209-11 ; discussion : 212.
25. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003 ; 138 (5) : 482-7 ; discussion : 487-8.
26. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005 ; 91 (2) : 113-19.
27. Chen SL, Hoehne FM, Giuliano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer : a SEER population-based analysis. *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 (12) : 3378-84.
28. Kuijt GP, Voogd AC, van de Poll-Franse LV, Scheijmans LJ, van Beek MW, Roumen RM. The prognostic significance of axillary lymph-node micrometastases in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005 ; 31 (5) : 500-5.
29. Susnik B, Frkovic-Grazio S, Bracko M. Occult micrometastases in axillary lymph nodes predict subsequent distant metastases in stage I breast cancer : a case-control study with 15-year follow-up. *Ann Surg Oncol* 2004 ; 11 (6) : 568-72.

30. Langer I, Marti WR, Guller U et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases : prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005 ; 241 (1) : 152-8.
31. Coutant C, Morel O, Antoine M, Uzan S, Barranger E. [Is axillary lymph node dissection always necessary in breast cancer patients with a positive sentinel node?] *J Chir (Paris)* 2007 ; 144 (6) : 492-501.
32. Viale G, Maiorano E, Pruner G et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005 ; 241 (2) : 319-25.
33. Singletary SE, Allred C, Ashley P et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 (17) : 3628-36.
34. Estourgie SH, Valdes Olmos RA, Nieweg OE, Hoefnagel CA, Rutgers EJ, Kroon BB. Excision biopsy of breast lesions changes the pattern of lymphatic drainage. *Br J Surg* 2007 ; 94 (9) : 1088-91.
35. Heuts EM, van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Hulsewe KW, Hoofwijk AG. Results of sentinel node biopsy not affected by previous excisional biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2006 ; 32 (3) : 278-81.
36. Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000 ; 7 (1) : 21-7.
37. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (30) : 7703-20.
38. Lelievre L, Houvenaeghel G, Buttarelli M et al. Value of the sentinel lymph node procedure in patients with large size breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 (2) : 621-6.
39. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000 ; 88 (11) : 2540-5.
40. Cox CE, Cox JM, White LB et al. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 (4) : 483-90.
41. van Rijk MC, Nieweg OE, Rutgers EJ et al. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy spares breast cancer patients axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 (4) : 475-9.
42. Schrenk P, Tausch C, Wolf S, Bogner S, Fridrik M, Wayand W. Sentinel node mapping performed before pre-operative chemotherapy may avoid axillary dissection in breast cancer patients with negative or micrometastatic sentinel nodes. *Am J Surg* 2008 Aug ; 196 (2) : 176-83.
43. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A et al. Multicentric breast cancer : a new indication for sentinel node biopsy – a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (21) : 3374-80.
44. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004 ; 30 (5) : 475-9.
45. Kim HJ, Lee JS, Park EH et al. Sentinel node biopsy in patients with multiple breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008 ; 109 (3) : 503-6.
46. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001 ; 357 (9250) : 122.
47. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003 ; 10 (10) : 1140-51.
48. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaitya G et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients : assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005 ; 190 (4) : 543-50.
49. Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg* 2008 ; 95 (3) : 302-9.
50. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008 ; 8 : 66.
51. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003 ; 10 (3) : 248-54.
52. Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg* 2004 ; 70 (2) : 101-5 ; discussion : 105.
53. Ponzzone R, Maggiorotto F, Mariani L et al. Comparison of two models for the prediction of nonsentinel node metastases in breast cancer. *Am J Surg* 2007 ; 193 (6) : 686-92.
54. Alran S, De Rycke Y, Fourchette V et al. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 (8) : 2195-201.
55. Soni NK, Carmalt HL, Gillett DJ, Spillane AJ. Evaluation of a breast cancer nomogram for prediction of non-sentinel lymph node positivity. *Eur J Surg Oncol* 2005 ; 31 (9) : 958-64.
56. Dauphine CE, Haukoos JS, Vargas MP, Isaac NM, Khalkhali I, Vargas HI. Evaluation of three scoring systems predicting non sentinel node metastasis in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 (3) : 1014-9.
57. Coutant C, Rouzier R, Fondrinier E et al. Validation of the Tenon breast cancer score for predicting non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node metastasis : a prospective multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Feb ; 113 (3) : 537-43.
58. Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D, Giuliano AE. Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008 ; 15 (7) : 1996-2005.
59. Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients : results of the sentinella-GIVOM Italian randomized clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 2008 ; 34 (5) : 508-13.
60. Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M et al. Predictors of positive axillary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am J Surg* 2001 ; 182 (4) : 316-20.
61. Changsri C, Prakash S, Sandweiss L, Bose S. Prediction of additional axillary metastasis of breast cancer following sentinel lymph node surgery. *Breast J* 2004 ; 10 (5) : 392-7.
62. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Giuliano AE. Sentinel node metastasis in patients with

- breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable nonsentinel node metastasis. *Ann Surg Oncol* 1999 ; 6 (8) : 756-61.
63. Dabbs DJ, Fung M, Landsittel D, McManus K, Johnson R. Sentinel lymph node micrometastasis as a predictor of axillary tumor burden. *Breast J* 2004 ; 10 (2) : 101-5.
  64. Farshid G, Pradhan M, Kollias J, Gill PG. A decision aid for predicting non-sentinel node involvement in women with breast cancer and at least one positive sentinel node. *Breast* 2004 ; 13 (6) : 494-501.
  65. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H et al. Micro-metastases in sentinel lymph node in a multicentric study : predictive factors of nonsentinel lymph node involvement – Groupe des Chirurgiens de la Fédération des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 (12) : 1814-22.
  66. Joseph KA, El-Tamer M, Komenaka I, Troxel A, Dittkoff BA, Schnabel F. Predictors of nonsentinel node metastasis in patients with breast cancer after sentinel node metastasis. *Arch Surg* 2004 ; 139 (6) : 648-51.
  67. Kamath VJ, Giuliano R, Dauway EL et al. Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla : a study to evaluate the need for complete axillary lymph node dissection. *Arch Surg* 2001 ; 136 (6) : 688-92.
  68. Krauth JS, Charitansky H, Isaac S, Bobin JY. Clinical implications of axillary sentinel lymph node 'micrometastases' in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006 ; 32 (4) : 400-4.
  69. Marin C, Mathelin C, Neuville A et al. [Sentinel lymph node biopsy with micrometastases in breast cancer : histological data and surgical implications. About a series of 201 axillary dissections after peroperative sentinel node identification.] *Bull Cancer* 2003 ; 90 (5) : 459-65.
  70. Ozmen V, Karanlik H, Cabioglu N et al. Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006 ; 95 (1) : 1-6.
  71. Rahusen FD, Torrengra H, van Diest PJ et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001 ; 136 (9) : 1059-63.
  72. Reynolds C, Mick R, Donohue JH et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis : can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer ? *J Clin Oncol* 1999 ; 17 (6) : 1720-6.
  73. Sachdev U, Murphy K, Derzie A, Jaffer S, Bleiweiss IJ, Brower S. Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Am J Surg* 2002 ; 183 (3) : 213-7.
  74. Schrenk P, Hatzl-Griesenhofer M, Shamiyeh A, Waynad W. Follow-up of sentinel node negative breast cancer patients without axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2001 ; 77 (3) : 165-70.
  75. Turner RR, Chu KU, Qi K et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000 ; 89 (3) : 574-81.
  76. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK et al. Lympho-vascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001 ; 8 (2) : 145-9.
  77. Yu JC, Hsu GC, Hsieh CB, Sheu LF, Chao TY. Prediction of metastasis to non-sentinel nodes by sentinel node status and primary tumor characteristics in primary breast cancer in Taiwan. *World J Surg* 2005 ; 29 (7) : 813-8 ; discussion : 818-19.
  78. Ferrari A, Dionigi P, Rovera F et al. Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World J Surg Oncol* 2006 ; 4 : 79.
  79. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, Mansel RE. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2004 ; 40 (11) : 1731-7.
  80. Kumar R, Jana S, Heiba SI et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003 ; 44 (1) : 7-10.
  81. Kumar R, Potenta S, Alavi A. Sentinel lymph node biopsy in multifocal and multicentric breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004 ; 198 (4) : 674-6.
  82. Mansel RE, Goyal A. European studies on breast lymphatic mapping. *Semin Oncol* 2004 ; 31 (3) : 304-10.
  83. Mertz L, Mathelin C, Marin C et al. [Subareolar injection of 99m-Tc sulfur colloid for sentinel nodes identification in multifocal invasive breast cancer.] *Bull Cancer* 1999 ; 86 (11) : 939-45.
  84. Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N et al. Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multi-focal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002 ; 76 (3) : 237-44.
  85. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg* 2003 ; 197 (4) : 529-35.
  86. Kocsis L, Svebis M, Boross G et al. Use and limitations of a nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after a positive sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Am Surg* 2004 ; 70 (11) : 1019-24.
  87. Smidt ML, Kuster DM, van der Wilt GJ, Thunnissen FB, Van Zee KJ, Strobbe LJ. Can the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram predict the likelihood of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients in the Netherlands ? *Ann Surg Oncol* 2005 ; 12 (12) : 1066-72.
  88. Specht MC, Kattan MW, Gonen M, Fey J, Van Zee KJ. Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer : clinicians versus nomogram. *Ann Surg Oncol* 2005 ; 12 (8) : 654-9.
  89. Lambert LA, Ayers GD, Hwang RF et al. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 (3) : 310-20.
  90. Cripe MH, Beran LC, Liang WC, Sickle-Santanello BJ. The likelihood of additional nodal disease following a positive sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients : validation of a nomogram. *Am J Surg* 2006 ; 192 (4) : 484-7.
  91. Bevilacqua JL, Kattan MW, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node ? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 (24) : 3670-9.
  92. Zgajnar J, Perhavec A, Hocevar M et al. Low performance of the MSKCC nomogram in preoperatively ultrasonically negative axillary lymph node in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2007 ; 96 (7) : 547-53.
  93. Klar M, Jochmann A, Foeldi M et al. The MSKCC nomogram for prediction the likelihood of non-sentinel node involvement in a German breast cancer population. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Dec ; 112 (3) : 523-31.