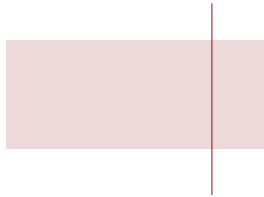


La biopsie des ganglions sentinelles dans le cadre du traitement du cancer du sein : aspects techniques

AGENCE D'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES
ET DES MODES D'INTERVENTION EN SANTÉ



La biopsie des ganglions sentinelles dans le cadre du traitement du cancer du sein : aspects techniques

Rapport préparé pour l'AETMIS par

Cathy Gosselin

Décembre 2009

Ce rapport a été adopté par l'Assemblée des membres de l'Agence lors de sa réunion du 12 juin 2009.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). Ce document ainsi que le résumé anglais, intitulé *Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Treatment: Technical Aspects* sont également offerts en format PDF dans le site Web de l'Agence : www.aetmis.gouv.qc.ca.

Équipe de projet

Auteure	Cathy Gosselin, M. Sc.
Direction scientifique	D ^{re} Alicia Framarin, M. Sc.
Conseiller scientifique	D ^r Jean-Marie Moutquin, FRCSC, M. Sc.
Recherche documentaire	Cathy Gosselin, M. Sc.
Soutien documentaire	Micheline Paquin

Édition

Responsable	Diane Guilbault
Révision linguistique	Suzie Toutant
Correction d'épreuves	Catherine Lavoie Suzie Toutant
Traduction	Jocelyne Lauzière
Vérification bibliographique	Denis Santerre
Coordination et graphisme	Jocelyne Guillot

L'Agence remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Pour citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La biopsie des ganglions sentinelles dans le cadre du traitement du cancer du sein : aspects techniques. Rapport préparé par Cathy Gosselin. ETMIS 2009;5(10): 1-87.

Renseignements

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369
aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
www.aetmis.gouv.qc.ca

Publié par le Service des communications, de l'édition et du transfert des connaissances

Dépôt légal
Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2009
Bibliothèque et Archives Canada, 2009
ISSN 1915-3082 ETMIS (imprimé)
ISSN 1915-3104 ETMIS (PDF)
ISBN 978-2-550-57736-2 (imprimé)
ISBN 978-2-550-57735-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2009.
La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.



Le présent document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié Choix environnemental, procédé sans chlore, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz.

L'AGENCE

L'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) est un organisme indépendant relevant du ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec. Sa mission est de conseiller le ministre et d'appuyer, au moyen de l'évaluation, les décideurs du milieu québécois de la santé et des services sociaux. Ses évaluations portent sur l'introduction, l'acquisition et l'utilisation de technologies en santé et en services sociaux, ainsi que sur les modalités de prestation et d'organisation des services. S'ajoutent aussi à cette mission de nouveaux mandats comme l'élaboration, avec la collaboration des partenaires, de guides de pratique multidisciplinaires et intersectoriels destinés à l'ensemble des intervenants du système de santé et de services sociaux concernés par le sujet. L'AETMIS doit aussi élaborer des outils permettant de procéder à l'évaluation de la performance clinique et organisationnelle du système de santé et de services sociaux, s'assurer qu'une telle évaluation est effectuée, et en diffuser les résultats.

LES MEMBRES

D^{re} Marie-Dominique Beaulieu, titulaire de la Chaire Docteur Sadok Besroun en médecine familiale, professeure titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal, et chercheure, Centre de recherche du CHUM, Montréal

D^{re} Sylvie Bernier, directrice, Organisation des services médicaux et technologiques, MSSS, Québec

D^r Serge Dubé, chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, et vice-doyen aux affaires professorales, Faculté de médecine, Université de Montréal

M. Roger Jacob, ingénieur, directeur, **Grandir en santé**, CHU Sainte-Justine, Montréal

D^r Michel Labrecque, professeur et chercheur clinicien, Unité de médecine familiale, Hôpital Saint-François d'Assise, CHUQ, Québec

M. A.-Robert LeBlanc, ingénieur, chercheur titulaire, Institut de génie biomédical, département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, et directeur adjoint, Recherche, Développement, Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

LA DIRECTION

D^r Juan Roberto Iglesias, président-directeur général

D^{re} Véronique Déry, directrice générale associée et chef des opérations

D^r Reiner Banken, directeur général adjoint au développement, partenariats et réseaux

D^{re} Alicia Framarin, directrice scientifique – évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

D^r Jean-Marie Moutquin, directeur scientifique – soutien à la pratique clinique

D^r Pierre Dagenais, directeur scientifique adjoint et responsable du soutien méthodologique

M. Jean-Marie R. Lance, conseiller scientifique principal

M. Jean-Pierre Duplantie, conseiller spécial – **services sociaux**

M. Philippe Glorieux, responsable de l'administration et des finances

M^{me} Diane Guilbault, responsable des communications, de l'édition et du transfert des connaissances

M^{me} Esther Leclerc, infirmière, directrice générale adjointe – affaires cliniques, Hôtel-Dieu du CHUM, Montréal

D^r Jean-Marie Moutquin, spécialiste en obstétrique-gynécologie, professeur titulaire et directeur du département d'obstétrique-gynécologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

D^r Réginald Nadeau, cardiologue, chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, et professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

M^{me} Johane Patenaude, éthicienne, professeure titulaire, département de chirurgie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, et chercheure boursière, FRSQ

D^r Simon Racine, spécialiste en santé communautaire, directeur général, Institut universitaire en santé mentale de Québec

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE	v
L'AVIS EN BREF	vi
REMERCIEMENTS.....	vii
RÉSUMÉ	viii
SUMMARY	xii
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xv
GLOSSAIRE.....	xviii
1 INTRODUCTION	1
2 CONTEXTE	2
2.1 Biopsie des ganglions sentinelles dans le cadre du traitement du cancer du sein.....	2
2.1.1 Technique colorimétrique	2
2.1.2 Technique isotopique.....	3
2.1.3 Points d'injection du traceur.....	3
2.1.4 Lymphoscintigraphie	3
2.1.5 Examen anatomopathologique des ganglions sentinelles.....	4
2.1.6 Examen extemporané des ganglions sentinelles.....	4
2.2 Curage axillaire	5
2.3 Évaluation du succès de la biopsie des ganglions sentinelles	5
3 MÉTHODE DE RECHERCHE.....	6
3.1 Objectifs	6
3.2 Recherche documentaire	7
3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	7
3.3.1 Participantes	7
3.3.2 Biopsie des ganglions sentinelles	7
3.3.3 Curage axillaire	7
3.3.4 Résultats cliniques	7
3.3.5 Plans de recherche	8
3.3.6 Langues de publication.....	8

3.4	Analyse.....	8
3.4.1	Qualité des études.....	8
3.4.2	Définition des mesures de faisabilité et d'exactitude	8
3.4.3	Logiciels	9
4	RÉSULTATS.....	10
4.1	Revue systématique disponibles	10
4.2	Nouvelles études originales.....	11
4.3	Aspects techniques de la biopsie des ganglions sentinelles	12
4.3.1	Type de traceur	12
4.3.2	Type de colloïde radioactif.....	15
4.3.3	Point d'injection du radio-isotope	16
4.3.4	Délai entre l'injection du radio-isotope et l'intervention chirurgicale	19
4.3.5	Type de colorant	21
4.3.6	Point d'injection du colorant	21
4.3.7	Lymphoscintigraphie préopératoire.....	23
4.3.8	Méthode d'analyse histologique.....	25
4.3.9	Examen extemporané des ganglions sentinelles.....	26
4.4	Expérience de l'équipe de travail.....	27
4.4.1	Recommandations des organismes concernés.....	27
4.4.2	Résultats des rapports d'agences d'évaluation des technologies de la santé.....	27
4.4.3	Nouvelles études originales.....	28
5	DISCUSSION	32
6	CONCLUSIONS	40
ANNEXE A	SCHÉMAS DE LA BIOPSIE DES GANGLIONS SENTINELLES.....	41
ANNEXE B	STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE	43
ANNEXE C	CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION DES ÉTUDES.....	46
ANNEXE D	RÉSUMÉ DES ÉTUDES INCLUSES	47
ANNEXE E	LISTE DES ÉTUDES EXCLUES	74
ANNEXE F	RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES.....	79
	RÉFÉRENCES	81

Liste des tableaux et des figures

Tableau 1	Fréquence globale de localisation et risque global de faux négatifs de la biopsie des ganglions sentinelles : résultats des méta-analyses.....	10
Tableau 2	Fréquence de localisation selon le type de traceur	12
Tableau 3	Risque de faux négatifs (1 - VPN) pour chaque type de traceur	14

Tableau 4	Fréquence de localisation et risque de faux négatifs selon le type de colloïde radioactif.....	16
Tableau 5	Fréquence de localisation selon le point d'injection du radio-isotope	16
Tableau 6	Risque de faux négatifs (1 - VPN) selon le point d'injection du radio-isotope.....	18
Tableau 7	Risque de faux négatifs (1 - sensibilité) selon le point d'injection du radio-isotope	19
Tableau 8	Fréquence de localisation selon le moment de l'injection du radio-isotope.....	20
Tableau 9	Risque de faux négatifs (1 - VPN) selon le moment de l'injection du radio-isotope.....	21
Tableau 10	Fréquence de localisation et risque de faux négatifs selon le type de colorant	21
Tableau 11	Fréquence de localisation selon le point d'injection du colorant	22
Tableau 12	Risque de faux négatifs (1 - VPN) selon le point d'injection du colorant.....	23
Tableau 13	Fréquence de localisation intraopératoire d'un ganglion sentinelle axillaire chez les patientes qui ont subi ou non une lymphoscintigraphie préopératoire.....	23
Tableau 14	Fréquence de localisation intraopératoire d'un ganglion sentinelle selon le résultat de la lymphoscintigraphie préopératoire	24
Tableau 15	Risque de faux négatifs (1 - sensibilité) chez les patientes qui ont subi ou non une lymphoscintigraphie préopératoire	25
Tableau 16	Risque de faux négatifs (1 - sensibilité) selon le résultat de la lymphoscintigraphie préopératoire.....	25
Tableau 17	Risque de faux négatifs (1 - VPN) selon la méthode d'analyse histologique	26
Tableau 18	Expérience du chirurgien comme facteur prédictif de la fréquence de localisation et du risque de faux négatifs.....	29
Tableau B-1	Stratégies de recherche documentaire dans les bases de données bibliographiques	43
Tableau C-1	Plans de recherche à inclure ou à exclure pour chacune des questions d'évaluation sur les aspects techniques	46
Tableau D-1	Résumé des revues systématiques incluses	47
Tableau D-2	Résumé des études originales incluses	50
Tableau E-1	Liste des études exclues.....	74
Tableau F-1	Différence entre les fréquences de localisation et les risques de faux négatifs pour les divers aspects techniques : résultats du MSAC [2005].....	79
Tableau F-2	Risque de faux négatifs (1 - sensibilité) pour chaque type de traceur	80
Tableau F-3	Risque de faux négatifs (1 - sensibilité) selon le point d'injection du colorant	80
Figure A-1	Les trois phases de la biopsie des ganglions sentinelles.....	41
Figure A-2	Le ou les ganglions sentinelles	42

PRÉFACE

Selon une estimation de la Société canadienne du cancer, environ 6 000 femmes recevront un diagnostic de cancer du sein en 2009 au Québec. Il s'agit du siège de cancer le plus fréquent chez la femme. Grâce à l'amélioration des techniques d'imagerie et au programme de dépistage par mammographie, les cancers du sein sont aujourd'hui découverts à des stades moins avancés, et les patientes sont ainsi plus souvent candidates à des chirurgies moins effractives.

Parmi les techniques chirurgicales moins effractives, on compte la biopsie des ganglions sentinelles. Dans certains cas de cancer du sein, elle peut remplacer le curage axillaire, technique traditionnellement utilisée pour établir le niveau d'atteinte cancéreuse des ganglions lymphatiques axillaires qui s'accompagne d'une morbidité non négligeable. La qualité de vie des patientes serait moins compromise avec la biopsie des ganglions sentinelles.

La biopsie des ganglions sentinelles est aujourd'hui préférée au curage axillaire pour la détermination du stade ganglionnaire dans les cas de cancer du sein de stade peu avancé sans adénopathie détectée cliniquement. Elle peut être effectuée de diverses manières, selon différents protocoles techniques, mais il n'y a pas de normes qui définissent la pratique optimale.

Dans ce contexte, et compte tenu de la forte incidence du cancer du sein, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a jugé important d'examiner cette question afin de mieux encadrer la pratique médicale québécoise dans ce domaine. Il a donc demandé à l'Unité d'évaluation en oncologie de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) d'examiner la validité des preuves scientifiques actuellement disponibles concernant les aspects techniques de la biopsie des ganglions sentinelles dans le cadre du traitement du cancer du sein.

Le présent rapport constitue une revue systématique de la faisabilité et de l'exactitude diagnostique de la biopsie des ganglions sentinelles au regard des aspects techniques suivants : le type de traceur, le point d'injection du traceur, le moment de l'injection, l'utilisation ou non de la lymphoscintigraphie préopératoire, l'utilisation ou non de l'immunohistochimie pour l'analyse histologique définitive et l'examen extemporané. Le nombre de biopsies des ganglions sentinelles à effectuer pour qu'un chirurgien ou une équipe soit apte à utiliser cette technique seule (sans curage axillaire subséquent) est également l'objet de l'évaluation.

Juan Roberto Iglesias, M.D., M. Sc.,
président-directeur général

L'AVIS EN BREF

La biopsie des ganglions sentinelles est aujourd'hui préférée au curage axillaire pour la détermination du stade ganglionnaire dans les cas de cancer du sein de stade peu avancé sans adénopathie détectée cliniquement. Lorsque les ganglions sentinelles sont exempts de métastases, cette seule intervention remplace généralement le curage axillaire, qui était traditionnellement effectué dans tous les cas de cancer du sein. La technique de la biopsie des ganglions sentinelles a fait ses preuves au chapitre de la faisabilité et de l'exactitude diagnostique. Entre des mains expérimentées, une fréquence élevée de localisation et un faible risque de faux négatifs (1 - valeur prédictive négative) sont généralement atteints. Certains aspects de la technique peuvent néanmoins influencer sur ces mesures de performance. Le présent rapport examine l'influence du type de traceur, du colloïde radioactif, du colorant, du point d'injection du traceur, du délai entre l'injection du radio-isotope et l'intervention chirurgicale, de la lymphoscintigraphie, de l'immunohistochimie, de l'examen extemporané et de l'expérience du chirurgien. Sur la base des données disponibles, l'AETMIS dégage les conclusions suivantes :

- Utilisé seul, le radio-isotope est meilleur que le colorant employé seul. L'association des deux traceurs offre la meilleure fréquence de localisation et le plus faible risque de faux négatifs. Cependant, la différence entre la technique combinée et la technique isotopique n'est pas nettement significative sur les plans statistique et clinique, ce qui amène à devoir considérer le risque de réaction allergique dans le choix de la technique à adopter.
- Les différents types de colorants et de colloïdes radioactifs modifient peu les résultats de la biopsie des ganglions sentinelles.
- L'injection superficielle du traceur (périaréolaire, sous-aréolaire, supratumorale par voie intradermique ou sous-cutanée) offre une plus grande chance de réussite de localisation d'un ganglion sentinelle que l'injection intraparenchymateuse. Cependant, le point d'injection n'influe pas sur le risque de faux négatifs.
- Le délai entre l'injection du radio-isotope et l'intervention chirurgicale importe peu si la dose est augmentée pour une injection la veille de l'intervention. Cependant, le risque de faux négatifs pourrait être légèrement plus important si l'injection est effectuée la veille de la chirurgie.
- La lymphoscintigraphie préopératoire ne semble pas améliorer la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle ni la sensibilité de la biopsie des ganglions sentinelles pour détecter un envahissement ganglionnaire axillaire.
- L'immunohistochimie utilisée en complément de l'analyse histologique standard (coloration à l'hématoxyline-éosine) donne des résultats très variables et ne semble pas diminuer le risque de faux négatifs de la biopsie des ganglions sentinelles. Son utilisation est pour le moment facultative. La valeur pronostique des micrométastases détectées uniquement par immunohistochimie est actuellement à l'étude.
- Malgré une faible sensibilité pour la détection des micrométastases, l'examen extemporané des ganglions sentinelles par cytologie d'apposition ou coupes à congélation offre la possibilité d'effectuer un curage axillaire immédiat en cas de résultat intraopératoire positif.

Enfin, l'expérience du chirurgien affecte la fréquence de localisation, mais son effet sur le risque de faux négatifs est moindre. La courbe d'apprentissage semble courte : un haut niveau de performance pourrait être atteint en moins de 20 biopsies effectuées sous la supervision d'un chirurgien qualifié. Par la suite, la fréquence de localisation pourra servir d'indicateur de performance.

REMERCIEMENTS

L'Agence remercie vivement les lecteurs externes pour leurs précieuses suggestions et leur contribution à la qualité générale et à la rigueur de ce document :

D^r Mathieu Charest

Spécialiste en médecine nucléaire, chef de service, Hôpital Général du Lakeshore de Montréal, Pointe-Claire, et membre associé, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal (Québec)

D^{re} Nicole Hébert-Croteau

Médecin-conseil, Institut national de santé publique du Québec

D^{re} Ginette Martin

Chirurgienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), Montréal (Québec)

D^r Francis Morin

Spécialiste en médecine nucléaire, chef du service de la médecine nucléaire et coordonnateur de la TEP du CHUQ, Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ) (Québec)

D^r Attila-Orhan Omeroglu

Anatomopathologiste, directeur du service de pathologie du sein, département de pathologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec)

D^{re} Louise Provencher

Chirurgienne, Hôpital du Saint-Sacrement (CHAUQ), Québec (Québec)

Les personnes suivantes ont aussi contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés, et en sont grandement remerciées :

D^r Normand Gervais

Chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage, Rivière-du-Loup (Québec)

D^r Lucas Sidéris

Chirurgien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, et professeur adjoint de chirurgie, Université de Montréal (Québec)

Les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Responsabilité

L'Agence assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

Divulgence de conflits d'intérêts

La D^{re} Nicole Hébert-Croteau est membre de l'équipe d'évaluation du Programme québécois de dépistage du cancer du sein à l'Institut national de santé publique du Québec.

RÉSUMÉ

Introduction

Au Québec, environ 6 000 femmes recevront un diagnostic de cancer du sein en 2009. Aujourd'hui, avec le dépistage de masse et l'amélioration des techniques d'imagerie, les cancers du sein sont diagnostiqués à des stades plus précoces et avec un risque d'envahissement ganglionnaire moindre, facteur pronostique le plus important du cancer du sein de stade peu avancé. Autrefois, le niveau d'atteinte ganglionnaire était systématiquement déterminé par curage axillaire, technique chirurgicale qui consiste à prélever environ une quinzaine de ganglions du creux axillaire en vue d'une analyse anatomopathologique. Cette technique est toutefois associée à une morbidité postchirurgicale non négligeable.

Il existe aujourd'hui une option moins effractive que le curage axillaire : la biopsie des ganglions sentinelles. Cette technique consiste à repérer chirurgicalement, après l'injection dans le sein d'un traceur radioactif ou coloré, le ou les premiers ganglions susceptibles d'être envahis par des métastases lors de la progression du cancer. L'analyse anatomopathologique de ces ganglions sentinelles fournit un bon indice de l'état des autres ganglions axillaires. En théorie, si les ganglions sentinelles ne sont pas envahis, les autres ganglions axillaires ne le sont pas. La biopsie des ganglions sentinelles permet donc d'éviter un curage axillaire aux patientes dont les ganglions sentinelles sont exempts de métastases.

Il existe plusieurs protocoles techniques qui permettent d'effectuer une biopsie des ganglions sentinelles, mais il n'y a pas de normes définissant la pratique optimale. Le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a donc demandé à l'AETMIS de réaliser une revue systématique sur la validité des preuves scientifiques actuellement disponibles concernant les aspects techniques de la biopsie des ganglions sentinelles pour le traitement du cancer du sein afin de mieux encadrer la pratique médicale québécoise dans ce domaine.

Méthode de recherche

Le présent document constitue une revue systématique de la littérature sur la faisabilité et l'exactitude diagnostique de la biopsie des ganglions sentinelles. Les deux principaux paramètres étudiés sont la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle ainsi que le risque de faux négatifs (1 - valeur prédictive négative). Pour l'analyse du risque de faux négatifs, toutes les patientes devaient avoir subi un curage axillaire. Les aspects techniques de la biopsie des ganglions sentinelles visés par l'évaluation sont : le type de traceur (radio-isotope, colorant, ou les deux), le type de colloïde radioactif (colloïdes sulfurés, colloïdes d'albumine, ou autres) et de colorant (bleu patenté, bleu isosulfan, bleu de méthylène, ou autre), le point d'injection du traceur (injection profonde ou superficielle et ses variantes), le délai entre l'injection et l'acte chirurgical, l'utilisation ou non de la lymphoscintigraphie préopératoire, la méthode d'analyse histologique (avec ou sans immunohistochimie) et l'examen extemporané. Le rôle de l'apprentissage de la technique fait également l'objet de l'évaluation.

Résultats

L'évaluation regroupe les résultats de 3 revues systématiques et de 32 études originales. D'après les résultats d'une méta-analyse regroupant 183 études, la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle est plus élevée avec la technique isotopique (94,3 %) qu'avec la technique colorimétrique (87,5 %). De même, deux méta-analyses, un essai clinique randomisé et trois nouvelles études de cohortes prospectives multicentriques ont montré la supériorité de la technique combinée (fréquence de localisation allant de 90 à 100 %) par rapport à la technique colorimétrique. La technique combinée offre un faible avantage par rapport à la technique isotopique, mais la différence (1,6 %, selon une méta-analyse) pourrait ne pas être cliniquement significative; aucun essai clinique randomisé n'a porté sur le sujet. Par ailleurs, sur un très large échantillon, le risque de faux négatifs pourrait être plus élevé avec la technique colorimétrique qu'avec la technique combinée.

D'après les résultats d'une méta-analyse, le type de colloïde radioactif et de colorant ne semble pas influencer significativement sur la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle ni sur le risque de faux négatifs.

La fréquence de localisation des ganglions sentinelles avec un colorant est systématiquement plus élevée lorsque l'injection est superficielle plutôt qu'intraparenchymateuse; une méta-analyse de 142 études a trouvé une différence significative entre l'injection péri-tumorale (93,2 %) et l'injection périaréolaire ou sous-aréolaire (96,5 %). Toutefois, cette différence significative n'a pas été relevée dans deux essais cliniques randomisés publiés après la méta-analyse. Le point d'injection n'influerait pas sur le risque de faux négatifs.

L'injection superficielle périaréolaire ou sous-aréolaire du radio-isotope donne une meilleure fréquence de localisation que l'injection profonde péri-tumorale (différence de 4,4 %). Ce résultat, issu d'une méta-analyse de 141 études, n'a pu être confirmé par deux essais cliniques randomisés portant sur de plus petits échantillons (moins de 500 patientes), mais a été confirmé par une étude de cohorte de grande envergure (plus de 4 000 patientes). Les résultats de la même méta-analyse indiquent que l'injection superficielle intradermique ou sous-cutanée au-dessus du siège tumoral offre une fréquence de localisation plus élevée que l'injection péri-tumorale (différence de 2,4 %), résultat confirmé par un essai clinique randomisé et une étude de cohorte prospective. Cependant, le point d'injection n'influerait pas sur le risque de faux négatifs.

Le moment de l'injection du radio-isotope (la veille ou le jour de l'intervention chirurgicale) n'affecte pas la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle (95,1 *versus* 94,3 %) lorsque la dose à administrer est ajustée en conséquence. Ces résultats ont été obtenus par méta-analyse de 112 études; 4 études additionnelles examinées, dont un essai clinique non randomisé, ne rapportent pas non plus de différence significative. Par contre, le risque de faux négatifs semble légèrement plus élevé si l'injection est effectuée la veille de l'acte chirurgical (5,7 *versus* 3,5 %).

La lymphoscintigraphie préopératoire est un examen complémentaire destiné à établir une cartographie ganglionnaire du creux axillaire et à repérer les ganglions sentinelles après l'administration du traceur radioactif. Selon un essai clinique non randomisé de petite taille et une étude de cohorte prospective multicentrique, la lymphoscintigraphie préopératoire n'augmente ni la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle ni la sensibilité de la biopsie des ganglions sentinelles pour détecter un envahissement ganglionnaire axillaire. Dans la majorité des cas (de 68 à 99 %) où aucun ganglion

sentinelle n'est repéré à la lymphoscintigraphie, un ganglion sentinelle est quand même localisé au moment de la chirurgie.

Par rapport aux résultats de l'analyse histopathologique des ganglions sentinelles prélevés, l'utilisation de l'immunohistochimie en complément de l'analyse histologique standard (coloration à l'hématoxyline-éosine) donne des résultats très variables : la fréquence de conversion d'un résultat négatif en résultat positif par l'addition d'un examen d'immunohistochimie variait de 0 à 52 % dans 31 études qui ont analysé 1 750 résultats négatifs d'analyses histologiques définitives. La fréquence de conversion indique la proportion des patientes qui ont eu un résultat négatif à l'analyse histologique faite avec la technique de coloration standard chez qui le test d'immunohistochimie a révélé des métastases. De plus, l'immunohistochimie ne semble pas augmenter la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle ni réduire le risque de faux négatifs.

L'examen histologique extemporané est pratiqué au moment même de l'intervention chirurgicale afin d'orienter la suite de l'intervention quant au curage axillaire. Deux techniques sont utilisées pour l'examen extemporané, soit les coupes à congélation et la cytologie d'apposition. Selon une méta-analyse de 31 études, par rapport aux résultats de l'analyse histologique définitive, la sensibilité de l'examen extemporané pour détecter la présence de métastases dans les ganglions sentinelles est faible (moyenne de 63 %). La sensibilité de l'examen extemporané est plus élevée pour la détection des macrométastases (moyenne de 81 %) que pour celle des micrométastases (moyenne de 22 %). La proportion de faux négatifs à l'examen extemporané associée à la présence de micrométastases est de 82 %. Les coupes à congélation ont probablement une meilleure sensibilité que la cytologie d'apposition (76 *versus* 62 %). Pour les deux techniques, la spécificité intraopératoire de l'examen extemporané est très élevée (99 %), ce qui signifie un faible risque de faux positifs.

L'expérience du chirurgien et de l'équipe influe sur la fréquence de localisation. Les chirurgiens acquièrent une performance adéquate en moins de 50 biopsies, et généralement en moins de 20. La fréquence élevée de localisation d'un ganglion sentinelle, prédictive d'un faible risque de faux négatifs et d'une sensibilité élevée, pourrait servir d'indicateur de performance.

Conclusions

La technique de la biopsie des ganglions sentinelles a fait ses preuves au chapitre de la faisabilité et de l'exactitude diagnostique. Entre des mains expérimentées, une fréquence élevée de localisation et un faible risque de faux négatifs (1 - valeur prédictive négative) sont généralement atteints. Certains aspects de la technique peuvent néanmoins influencer sur ces mesures de performance. Afin d'optimiser les chances de réussite, certains protocoles techniques peuvent être préconisés :

- Utilisé seul, le radio-isotope est meilleur que le colorant employé seul. L'association des deux traceurs offre la meilleure fréquence de localisation et le plus faible risque de faux négatifs. Cependant, la différence entre la technique combinée et la technique isotopique n'est pas nettement significative sur les plans statistique et clinique, ce qui amène à devoir considérer le risque de réaction allergique dans le choix de la technique à adopter.
- Les différents types de colorants et de colloïdes radioactifs modifient peu les résultats de la biopsie des ganglions sentinelles.

- L'injection superficielle du traceur (périaréolaire, sous-aréolaire, supratumorale par voie intradermique ou sous-cutanée) offre une plus grande chance de réussite de localisation d'un ganglion sentinelle que l'injection intraparenchymateuse. Cependant, le point d'injection n'influe pas sur le risque de faux négatifs.
- Le délai entre l'injection du radio-isotope et l'intervention chirurgicale importe peu si la dose est augmentée pour une injection la veille de l'intervention. Cependant, le risque de faux négatifs pourrait être légèrement plus important si l'injection est effectuée la veille de la chirurgie.
- La lymphoscintigraphie préopératoire ne semble pas améliorer la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle ni la sensibilité de la biopsie des ganglions sentinelles pour détecter un envahissement ganglionnaire axillaire.
- L'immunohistochimie utilisée en complément de l'analyse histologique standard (coloration à l'hématoxyline-éosine) donne des résultats très variables et ne semble pas diminuer le risque de faux négatifs de la biopsie des ganglions sentinelles. Son utilisation est pour le moment facultative. La valeur pronostique des micrométastases détectées uniquement par immunohistochimie est actuellement à l'étude.
- Malgré une faible sensibilité pour la détection des micrométastases, l'examen extemporané des ganglions sentinelles par cytologie d'apposition ou coupes à congélation offre la possibilité d'effectuer un curage axillaire immédiat en cas de résultat intraopératoire positif.

Enfin, l'expérience du chirurgien affecte la fréquence de localisation, mais son effet sur le risque de faux négatifs est moindre. La courbe d'apprentissage semble courte : un haut niveau de performance pourrait être atteint en moins de 20 biopsies effectuées sous la supervision d'un chirurgien qualifié. Par la suite, la fréquence de localisation pourra servir d'indicateur de performance.

SUMMARY

SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY IN BREAST CANCER TREATMENT: TECHNICAL ASPECTS

Introduction

In Québec, about 6000 women will be diagnosed with breast cancer in 2009. Currently, with population screening mammography and improved imaging techniques, breast cancer is diagnosed at earlier stages and with a lower risk of lymph node invasion, the most significant prognostic factor in early-stage breast cancer. The extent of lymphatic involvement used to be routinely determined by axillary lymph node dissection, also called axillary dissection, a surgical technique that involves removing 15 or so lymph nodes from the axilla for anatomical pathology examination. This technique is associated with non-negligible postoperative morbidity, however.

A less invasive option than axillary dissection currently exists: sentinel lymph node biopsy (SLNB), or sentinel node biopsy (SNB). This technique consists in injecting a radioactive tracer or blue dye into the breast to surgically detect the first lymph node(s) likely to harbour metastases if the cancer has spread. The anatomical pathology examination of these sentinel nodes is a good indicator of the status of the other axillary lymph nodes. Theoretically, if the sentinel nodes are free of metastases, so are the other axillary lymph nodes. Sentinel node biopsy therefore avoids axillary dissection in patients whose sentinel nodes are free of metastases.

Although several technical protocols for performing sentinel node biopsy exist, there are no standards defining best practices. The Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) therefore asked AETMIS to conduct a systematic review of the validity of current evidence on the technical aspects of sentinel node biopsy in breast cancer treatment with a view to providing appropriate guidance on this medical procedure in Québec.

Research Method

This report is a systematic literature review of the feasibility and diagnostic accuracy of sentinel node biopsy. The two main study parameters are sentinel node identification rate and risk of false negatives (1 - negative predictive value). For analysis of the false-negative risk, all the study patients had to have undergone axillary dissection. The technical aspects of sentinel lymph node biopsy assessed in this report include type of tracer (radioisotope or blue dye, or both); type of radioactive colloid (sulphur colloid, albumin colloid, or other); type of dye (patent blue, isosulfan blue, methylene blue, or other); tracer injection site (deep or superficial injection, and variants); time from injection to surgery; use of preoperative lymphoscintigraphy or not; histological examination method (with or without immunohistochemistry); and intraoperative examination. This report also addresses the role of the learning curve for this technique.

Results

This assessment pooled the results of 3 systematic reviews and 32 primary studies. The results of a meta-analysis of 183 studies showed that the sentinel node identification rate was higher with the isotope technique (94.3%) than with the blue dye technique (87.5%). Similarly, two meta-analyses, a randomized controlled trial and three new prospective multicentre cohort studies demonstrated that the combined technique (identification rate ranging from 90% to 100%) was superior to the blue dye technique. The combined technique offered a modest benefit over the isotope technique, but the difference (1.6%, according to one meta-analysis) may not be clinically significant. This variable has not been subjected to a randomized controlled trial. Furthermore, on a very large sample, the risk of false-negative findings may be higher with the blue dye technique than with the combined technique.

According to the results of a meta-analysis, the type of radioactive colloid and dye does not seem to significantly influence either the sentinel node identification rate or the risk of false negatives.

The sentinel node identification rate with a dye is routinely higher when the injection is superficial rather than intraparenchymal; a meta-analysis of 142 studies found a significant difference between peritumoural injections (93.2%) and periareolar or subareolar injections (96.5%). However, this significant difference was not reported in two randomized controlled trials (RCTs) published after the meta-analysis. The injection site may not affect the risk of false negatives.

Superficial periareolar or subareolar radioisotope injection yields better identification rates than deep peritumoural injection (4.4% difference). This result, derived from a meta-analysis of 141 studies, was not confirmed in two randomized controlled trials with smaller sample sizes (500 and fewer patients) but was confirmed in a large cohort study (more than 4000 patients). The results of the same meta-analysis indicate that superficial intradermal or subdermal injection above the tumour site yields a higher identification rate than peritumoural injection (2.4% difference), a result confirmed in a randomized controlled trial and a prospective cohort study. However, the injection site may not affect the risk of false negatives.

The timing of radioisotope injections (the day before or the day of the surgery) does not affect the sentinel node identification rate (95.1% vs 94.3%) when the administered dose is adjusted accordingly. These results were obtained from a meta-analysis of 112 studies; four additional studies, including a non-randomized controlled trial, did not report a significant difference. However, the risk of false negatives seems slightly higher if the injection is administered the day before surgery (5.7% vs 3.5%).

Preoperative lymphoscintigraphy is an additional examination designed to detect axillary sentinel lymph nodes after radiotracer injection. According to a small non-randomized controlled trial and a prospective multicentre cohort study, preoperative lymphoscintigraphy increased neither the sentinel node identification rate nor the sensitivity of sentinel node biopsy for detecting axillary lymphatic involvement. In the majority of cases

(68–99%) in which no sentinel lymph node was detected by lymphoscintigraphy, a sentinel lymph node was nonetheless identified during surgery.

Regarding the histopathological analysis of sentinel node specimens, the use of immunohistochemistry combined with standard histological analysis (hematoxylin-eosin staining) provided highly variable results: the conversion rate of negative results into positive results through the addition of an immunohistochemistry examination ranged from 0% to 52% in 31 studies that analyzed 1750 negative findings on definitive histological examination. The conversion rate indicates the proportion of patients who receive negative results on routine histological staining but positive results for metastasis detected by immunohistochemistry. Moreover, immunohistochemistry seems neither to increase the sentinel node identification rate nor to reduce the false-negative risk.

Intraoperative histological examination is performed during surgery to guide the decision whether or not to proceed with axillary dissection. Two intraoperative techniques are used: frozen section and touch imprint cytology. According to a meta-analysis of 31 studies, the sensitivity of intraoperative examination was lower (average of 63%) than that of definitive histological analysis for detecting the presence of sentinel lymph node metastasis. The sensitivity of intraoperative examinations was higher for detecting macrometastases (average of 81%) than micrometastases (average of 22%). The proportion of false negatives associated with micrometastases on intraoperative examination was 82%. The sensitivity of frozen-section examination is probably higher than that of touch imprint cytology (76% vs 62%). For both techniques, the specificity of the intraoperative examination was very high (99%), which means a low risk of false positives.

Surgeon and team experience influence identification rates. Appropriate surgeon performance is achieved with 50 or fewer biopsies, and generally with fewer than 20 biopsies. A high sentinel node identification rate, predictive of a low risk of false negatives and a high sensitivity, could serve as a performance indicator.

Conclusions

Sentinel node biopsy is a proven technique in terms of feasibility and diagnostic accuracy. In experienced hands, it generally yields high identification rates and has a low risk of false negatives (1 - negative predictive value). Certain technical aspects nevertheless influence these performance measures. For maximum success rates, the following technical protocols are suggested:

- The use of radioisotope alone is better than the use of blue dye alone. Combining the two tracers achieves the best identification rates and the lowest risk of false-negative findings. The difference between the combined technique and the isotope technique alone is not statistically or clinically significant, so the potential risk of allergic reaction must be considered in selecting the technique to adopt.
- The different types of dyes and radioactive colloids do not substantially modify the results of sentinel node biopsy.
- Superficial injection of the tracer (periareolar, subareolar, supratumoural administered intradermally or subcutaneously) offers better success rates in identifying sentinel nodes than intraparenchymal injection. However, the injection site does not affect the risk of false negatives.
- The time from radioisotope injection to surgery is not meaningful if the dose is increased for injection administered the day before the procedure. However, the risk of false negatives may be slightly higher for injection given the day before surgery.
- Preoperative lymphoscintigraphy appears not to improve either sentinel node identification rates or the sensitivity of sentinel node biopsy for detecting axillary lymphatic invasion.
- Immunohistochemistry combined with standard histological examination (hematoxylin-eosin staining) achieves highly variable results and does not seem to reduce the risk of false negatives in sentinel node biopsy. Its use is optional at this time. The prognostic value of micrometastases detected solely through immunohistochemistry is currently under investigation.
- Despite low sensitivity for detecting micrometastases, intraoperative examination of sentinel nodes by imprint cytology or frozen section offers the possibility of immediate axillary dissection in the event of positive intraoperative findings.

Surgeon experience affects sentinel node identification rates but has a lesser impact on the risk of false negatives. The learning curve seems short: high performance levels may be achieved with as few as 20 biopsies under the supervision of a qualified surgeon. Sentinel node identification rate could subsequently serve as a performance indicator.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
ADN	Acide désoxyribonucléique
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (Québec)
ALMANAC	<i>Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance</i>
AMSTAR	<i>Assessment of multiple systematic reviews</i>
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, aujourd'hui Haute Autorité de Santé (France)
ARN	Acide ribonucléique
ASBS	American Society of Breast Surgeons
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BC	British Columbia
BGS	Biopsie des ganglions sentinelles
BNMS	British Nuclear Medicine Society
C	Étude de cohorte
CA	Curage axillaire
CAP	College of American Pathologists
CCIS	Carcinome canalaire <i>in situ</i>
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (Québec)
CHAUQ	Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (Québec)
CHUM	Centre hospitalier universitaire de Montréal (Québec)
CHUQ	Centre hospitalier universitaire de Québec (Québec)
CMI	Chaîne mammaire interne
CT	Chimiothérapie
EC	Essai clinique non randomisé
ECR	Essai clinique randomisé
FL	Fréquence de localisation
GS	Ganglion sentinelle
H&E	Hématoxyline-éosine
I+B	Isotope + bleu
IBCSG	<i>International Breast Cancer Study Group Trial</i>
IC	Intervalle de confiance
ID	Injection intradermique

IHC	Immunohistochimie
Intraop	Intraopératoire
IP	Injection intraparenchymateuse
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IT	Injection intratumorale
LSG	Lymphoscintigraphie
M	Étude multicentrique
MA	Méta-analyse
MBq	Mégabecquerel
μCi	Microcurie
μm	Micromètre
mCi	Millicurie
MSAC	Medical Services Advisory Committee (Australie)
N	Nombre de patientes (ou d'études/ensembles de données)
NBOCC	National Breast and Ovarian Cancer Centre (Australie)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (États-Unis)
NHS	National Health Service (Royaume-Uni)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence (Royaume-Uni)
nm	Nanomètre
NS	Valeur non significative
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
OQLF	Office québécois de la langue française
P	Plan prospectif
PA	Injection périaréolaire
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (réaction en chaîne de la polymérase)
pN	Stade pathologique du ganglion
pT	Stade pathologique de la tumeur
PT	Injection péritumorale
QUADAS	<i>A tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews</i>
R	Plan rétrospectif
RFN	Risque de faux négatifs
RS	Revue systématique
RT	Radiothérapie
RT-PCR	<i>Reverse-transcriptase PCR</i>

S	Valeur significative
SA	Injection sous-aréolaire
SC	Injection sous-cutanée
SCC	Société canadienne du cancer
Se	Sensibilité
SE	Étude de série de cas
s. o.	Sans objet
Sp	Spécificité
SPECT/CT	<i>Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography</i> (tomographie d'émission monophotonique couplée à la tomographie)
STARD	<i>Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy studies</i>
^{99m} Tc	Technétium radioactif
TEP	Tomographie par émission de positrons
TFN	Taux de faux négatifs
TNM	<i>Tumor, nodes, metastases</i> (tumeur, ganglions, métastases)
VPN	Valeur prédictive négative

GLOSSAIRE

Adénopathie

État pathologique d'un ganglion lymphatique.

Curage axillaire

Extirpation partielle ou entière des ganglions lymphatiques situés sous l'aisselle en vue de les examiner au microscope (afin de savoir si le cancer s'est répandu à ces structures).

Examen extemporané

Se dit d'un examen histologique pratiqué dès le prélèvement effectué pendant l'intervention chirurgicale et dont les résultats immédiats peuvent orienter la suite de cette intervention [OQLF, 1982].

Faux négatif

Résultat d'un test diagnostique qui se révèle négatif, bien que la maladie (ou un problème de santé) soit présente.

Faux positif

Résultat d'un test diagnostique qui se révèle positif, bien que la maladie (ou un problème de santé) soit absente.

Ganglion sentinelle

Ganglion lymphatique axillaire qui constitue le premier point de relais dans la propagation d'un cancer [du sein], dont l'examen fournit un bon indice de l'état du reste des ganglions axillaires [OQLF, 1999].

Immunohistochimie

Branche de l'histologie utilisant des techniques d'immunofluorescence ou de révélation des antigènes intracellulaires par des anticorps marqués par des enzymes (généralement la peroxydase) pour détecter des molécules définies à l'intérieur de cellules fixées [Kernbaum, 2008].

Lymphoscintigraphie

Technique permettant d'explorer les vaisseaux ou les ganglions lymphatiques après y avoir introduit un corps radioactif dont le cheminement et les éventuels foyers de fixation peuvent être repérés par scintigraphie [OQLF, 1999].

Moyenne pondérée

Mesure statistique moyenne ajustée en fonction de la taille de chacun des échantillons qui constituent la base du calcul.

Radio-isotope

Isotope instable d'un élément chimique donné [OQLF, 1999].

Réaction en chaîne de la polymérase

Procédé d'amplification enzymatique *in vitro* permettant de faire de multiples copies d'une courte séquence d'ARN ou d'ADN [OQLF, 2009].

Sensibilité

Critère de performance d'un test diagnostique mesurant sa capacité à détecter une maladie (ou un problème de santé) lorsqu'elle est vraiment présente. La sensibilité est la proportion de tous les malades dont le résultat du test est positif, calculée ainsi : $[\text{vrais positifs} \div (\text{vrais positifs} + \text{faux négatifs})]$.

Spécificité

Critère de performance d'un test diagnostique mesurant sa capacité à exclure une maladie (ou un problème de santé) lorsqu'elle est vraiment absente. La spécificité est la proportion de personnes saines dont le résultat du test est négatif, calculée ainsi : $[\text{vrais négatifs} \div (\text{vrais négatifs} + \text{faux positifs})]$.

Stéréotaxie

Méthode de repérage géométrique dans les trois dimensions de l'espace qui permet de déterminer avec précision à partir d'un point, par imagerie médicale, le volume et l'emplacement exact d'une région du corps, d'une masse tissulaire ou d'une structure anatomique à des fins diagnostiques ou thérapeutiques [OQLF, 2000].

Tomodensitométrie

Méthode d'imagerie médicale assistée par ordinateur qui permet d'étudier et de traiter les coupes tomographiques en utilisant un tomodensitomètre qui révèle les différences relatives de densité des divers tissus en fonction des variations d'absorption des rayons X [OQLF, 2003].

Tomographie d'émission monophotonique

Méthode d'imagerie médicale qui permet de préciser l'emplacement et surtout l'étendue des régions atteintes [Bureau de la traduction, 2003].

Traitement néo-adjuvant

Se dit d'un traitement auxiliaire administré avant une intervention chirurgicale dans le but de la rendre possible et (ou) de sauver la fonction de l'organe à opérer, ou d'améliorer le pronostic à la suite de la thérapie principale. Il peut s'agir d'un traitement de radiothérapie ou de chimiothérapie pour diminuer la taille d'une tumeur avant de l'opérer, par exemple.

Valeur prédictive négative

Probabilité qu'une personne ayant obtenu un résultat négatif à un test diagnostique ne soit pas malade ou ne présente pas de problème de santé, calculée ainsi : $[\text{vrais négatifs} \div (\text{vrais négatifs} + \text{faux négatifs})]$.

Vrai négatif

Résultat d'un test diagnostique qui se révèle négatif alors que la maladie (ou le problème de santé) n'est pas présente.

Vrai positif

Résultat d'un test diagnostique qui se révèle positif alors que la maladie (ou le problème de santé) est présente.

Selon une estimation de la Société canadienne du cancer, environ 6 000 femmes recevront un diagnostic de cancer du sein en 2009 au Québec. Il s'agit du siège de cancer le plus fréquent chez la femme [SCC, 2009a]. Cependant, les taux de mortalité par cancer du sein diminuent pour tous les groupes d'âge depuis au moins le milieu des années 1990 [SCC, 2009b]. Compte tenu de l'amélioration des techniques d'imagerie et de la sensibilisation des femmes au dépistage par mammographie, les cancers sont aujourd'hui diagnostiqués à des stades plus précoces. Les tumeurs sont plus petites et le risque d'envahissement ganglionnaire axillaire, facteur pronostique le plus important dans les cas de cancer du sein de stade peu avancé [Greenberg *et al.*, 2008; Lyman *et al.*, 2005], est plus faible [Lyman *et al.*, 2005]. Ainsi, plus de femmes sont maintenant candidates à des chirurgies moins effractives.

Auparavant, toutes les femmes atteintes d'un cancer du sein invasif devaient subir un curage axillaire pour permettre d'établir le niveau d'atteinte cancéreuse ganglionnaire du creux axillaire (stade N dans la classification TNM¹), de guider le choix du traitement adjuvant et de diminuer le risque de récurrence locale. Cette intervention s'accompagne bien souvent d'une morbidité non négligeable (lymphœdème chronique, troubles de la sensibilité, douleurs, raideur, limitation de la mobilité de l'épaule, etc.) qui peut compromettre la qualité de vie [Delaloye *et al.*, 2005]. En 1994, une nouvelle approche moins effractive est apparue : la biopsie des ganglions sentinelles [Giuliano *et al.*, 1994]. Cette technique permettrait de prédire l'atteinte ganglionnaire axillaire et d'éviter un curage axillaire chez environ 70 % des patientes présentant une tumeur de stade T1-2 [Pijpers *et al.*, 1997] et, par conséquent, de réduire la morbidité associée.

La biopsie des ganglions sentinelles est aujourd'hui préférée au curage axillaire pour la détermination du stade ganglionnaire dans les cas de cancer du sein de stade peu avancé sans adénopathie détectée cliniquement [NCCN, 2009; NICE, 2009]. Elle peut être effectuée de diverses manières, selon différents protocoles techniques, mais il n'y a pas de normes définissant la pratique optimale. Dans ce contexte, et compte tenu de la forte incidence du cancer du sein, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a jugé important d'examiner cette question afin de mieux encadrer la pratique médicale québécoise dans ce domaine. Il a donc demandé à l'Unité d'évaluation en oncologie de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) de réaliser, dans un premier temps, une revue systématique sur la validité des preuves scientifiques actuellement disponibles concernant les aspects techniques de la biopsie des ganglions sentinelles dans le cadre du traitement du cancer du sein. Les indications et contre-indications de la technique de biopsie des ganglions sentinelles ainsi que son efficacité et son innocuité seront couverts dans un deuxième temps et feront donc l'objet d'un second rapport de l'AETMIS.

1. TNM : *tumor, nodes, metastases* (tumeur, ganglions, métastases).

2.1 Biopsie des ganglions sentinelles dans le cadre du traitement du cancer du sein

Les ganglions sentinelles sont les premiers ganglions vers lesquels est directement drainé le liquide lymphatique en provenance d'une tumeur, et donc les premiers à être atteints par les cellules cancéreuses lors de la dissémination de la maladie [Borgstein *et al.*, 1997]. Théoriquement, si les ganglions sentinelles sont exempts de cellules cancéreuses, les autres ganglions situés en aval dans le creux axillaire seront également exempts de métastases.

La technique de la biopsie des ganglions sentinelles (voir la figure A-1 à l'annexe A) comporte une première étape qui consiste à injecter un traceur dans le sein, soit un colorant, soit un radio-isotope (colloïde radioactif), ou les deux. Le traceur parcourt le réseau lymphatique et se concentre dans un ganglion sentinelle. Il peut y avoir un seul ou plusieurs ganglions sentinelles (figure A-2, annexe A), mais on en repère généralement deux [Goyal *et al.*, 2006]. Par la suite, lors de la chirurgie, les ganglions sentinelles sont localisés, soit visuellement pour les ganglions sentinelles colorés, soit à l'aide d'une sonde à rayons gamma pour les ganglions sentinelles radioactifs (ou « chauds »). Ils sont ensuite prélevés chirurgicalement et transmis en anatomopathologie pour analyse. Le fait d'examiner seulement un ou deux ganglions permet de faire une analyse plus approfondie de chacun d'eux qu'avec un curage axillaire [Mittendorf et Hunt, 2007; Kim *et al.*, 2006; MSAC, 2005]. Si un ganglion sentinelle est atteint par le cancer, la patiente devra alors subir un curage axillaire. Cela peut se faire au cours de la même intervention chirurgicale si les ganglions sentinelles sont soumis à une analyse intraopératoire (examen extemporané).

2.1.1 Technique colorimétrique

Plusieurs colorants peuvent être utilisés : le bleu patenté, le bleu isosulfan et le bleu de méthylène [Masannat *et al.*, 2006; MSAC, 2005]. D'autres colorants tels que le carmin d'indigo et le vert d'indocyanine sont utilisés en Extrême-Orient, où le bleu isosulfan n'est pas commercialisé [Masannat *et al.*, 2006]. Au Québec, il semble que le bleu patenté et le bleu de méthylène soient les seuls colorants utilisés. L'injection a toujours lieu dans la salle d'opération peu de temps avant le début de la chirurgie [Goyal et Mansel, 2008]. L'utilisation d'un colorant peut entre autres s'accompagner d'une réaction allergique allant de la simple réaction cutanée à l'hypotension artérielle profonde, d'une nécrose ou d'une décoloration de la peau [Masannat *et al.*, 2006; MSAC, 2005]. D'après une revue systématique [MSAC, 2005], les études de séries de cas signalent une fréquence de réactions allergiques de 0 à 1,6 % (médiane de 1 %) avec le bleu isosulfan, et une fréquence de 0 à 0,8 % (médiane de 0 %) avec le bleu patenté; aucune réaction allergique n'aurait été signalée avec le bleu de méthylène, qui a été peu étudié dans les cas de biopsies des ganglions sentinelles. D'après cette même revue, une nécrose ou une décoloration de la peau associée au colorant bleu aurait été signalée dans 11 études.

2.1.2 Technique isotopique

Il existe une variété de colloïdes marqués au technétium radioactif (^{99m}Tc). Selon le pays, les colloïdes sulfurés (États-Unis et Canada), les colloïdes d'albumine (Europe, Royaume-Uni) et le sulfure d'antimoine (Australie) sont principalement utilisés [BNMS, 2009; MSAC, 2005]. Ils diffèrent surtout par leur taille. Les colloïdes peuvent être filtrés afin d'assurer une meilleure uniformité de la taille des particules.

La taille des colloïdes influera sur leur absorption et leur dépôt dans les ganglions sentinelles, ainsi que sur l'accumulation de la radioactivité au point d'injection. S'ils sont trop petits, les colloïdes pourraient migrer dans les ganglions axillaires secondaires, alors que s'ils sont trop gros, ils pourraient demeurer au point d'injection et créer un phénomène appelé *shine-through* [MSAC, 2005]. Ce phénomène se définit comme la détection de radioactivité d'une seconde source, soit le point d'injection plutôt qu'un ganglion sentinelle [Cox *et al.*, 2000a]. Il existe un consensus selon lequel les colloïdes mesurant entre 100 et 200 nm constituent le meilleur compromis entre un drainage rapide et une rétention optimale par les ganglions sentinelles [Buscombe *et al.*, 2007].

Le radio-isotope peut être injecté le jour même ou le jour précédant la chirurgie. Le choix est souvent une question de logistique et de préférence de l'établissement. Au cours de la chirurgie, la recherche des ganglions sentinelles se fait à l'aide d'une sonde à rayons gamma.

2.1.3 Points d'injection du traceur

Différents points d'injection peuvent être utilisés pour l'administration profonde ou superficielle du traceur. L'injection profonde (dans le parenchyme) peut être péritumorale ou intratumorale, mais cette dernière n'est pratiquement jamais utilisée. Il y a quatre types d'injections dites superficielles : intradermique, sous-cutanée, périaréolaire ou sous-aréolaire [Nieweg *et al.*, 2004]. Les injections intradermiques et sous-cutanées peuvent être effectuées au-dessus du siège tumoral [Kuehn *et al.*, 2005; Chagpar *et al.*, 2004] ou dans le quadrant où se situe la tumeur [Bajen *et al.*, 2006]. Quant à l'injection périaréolaire ou sous-aréolaire, le point d'injection est indépendant de l'emplacement de la tumeur. Pour l'injection sous-aréolaire, le traceur est administré directement sous le complexe mamelon-aréole (par voie sous-cutanée). Pour la technique périaréolaire, l'injection est réalisée par voie intradermique ou sous-cutanée autour de l'aréole [Rodier *et al.*, 2007].

En théorie, le parenchyme et la peau du sein, qui ont une origine embryonnaire commune, partagent un réseau lymphatique qui rejoint les mêmes ganglions axillaires [Mudun *et al.*, 2008; Rodier *et al.*, 2007]. Peu importe le point d'injection, le traceur devrait aboutir dans les mêmes ganglions sentinelles. Le réseau lymphatique de la peau serait cependant plus développé que celui du parenchyme, ce qui permettrait d'acheminer le traceur plus rapidement [Nieweg *et al.*, 2004] et en plus grande quantité vers les ganglions sentinelles [MSAC, 2005].

2.1.4 Lymphoscintigraphie

Lorsque la technique isotopique est utilisée, un examen complémentaire peut être effectué : la lymphoscintigraphie préopératoire. Dans le contexte du cancer du sein, la lymphoscintigraphie consiste en l'examen des ganglions axillaires et extra-axillaires par une gamma-caméra après l'administration du traceur radioactif. La lymphoscintigraphie a pour objectifs d'établir une cartographie ganglionnaire du creux axillaire, de guider

le geste d'exérèse chirurgicale et de déterminer le nombre de ganglions sentinelles à prélever. Le délai optimal entre l'injection et la lymphoscintigraphie dépend du point d'injection du traceur [Tulpin *et al.*, 2008].

2.1.5 Examen anatomopathologique des ganglions sentinelles

La technique usuelle pour analyser les ganglions sentinelles est la coloration à l'hématoxyline-éosine sur coupes histologiques sériées. Le ganglion est entièrement débité en tranches de 2 ou 3 mm, et pour chacune des tranches, des coupes histologiques sont colorées et analysées au microscope à la recherche de macrométastases (> 2 mm) et, plus rarement, de micrométastases (> 0,2 mm et ≤ 2 mm) [Le Bouëdec *et al.*, 2007; Kawase *et al.*, 2006; Delaloye *et al.*, 2005]. L'analyse immunohistochimique est parfois utilisée en complément, généralement lorsque la recherche de métastases s'avère négative à la coloration standard. Cet examen augmente la sensibilité de la coloration à l'hématoxyline-éosine en détectant la présence de micrométastases (> 0,2 mm et ≤ 2 mm) et de cellules tumorales isolées (≤ 0,2 mm) surexprimant les cytokératines [Delaloye *et al.*, 2005].

Cependant, la signification pronostique des métastases de moins de 2 mm n'est pas entièrement connue [Goyal et Mansel, 2008; Le Bouëdec *et al.*, 2007, Mittendorf et Hunt, 2007]. La prise en charge chirurgicale de la patiente lorsque des micrométastases (stade pN1mi) ou des cellules tumorales isolées (stade pN0[i+]) sont mises en évidence est toujours un sujet de controverse [Delaloye *et al.*, 2005]. Néanmoins, les patientes qui présentent uniquement des cellules tumorales isolées ne subissent généralement pas de curage axillaire [Greenberg *et al.*, 2008]. Deux études prospectives sont actuellement en cours pour apporter des réponses à cette question (ACOSOG Z0010 *trial* et IBCSG 23-01 *trial*) [Goyal et Mansel, 2008].

2.1.6 Examen extemporané des ganglions sentinelles

L'examen extemporané ou intraopératoire des ganglions sentinelles permet de déterminer s'il y a envahissement ou non de ceux-ci sans attendre le résultat de l'analyse histologique définitive. Il s'agit le plus souvent d'une cytologie d'apposition ou de grattage, ou de coupes à congélation [Teal *et al.*, 2007]. Une technique de biologie moléculaire (RT-PCR) peut également être utilisée, mais la valeur de ses résultats n'est pas encore reconnue dans le système de classification actuel [Singletary et Connolly, 2006].

L'intérêt de l'examen extemporané est de permettre de réaliser le curage axillaire dans le même temps opératoire en cas de découverte de métastases ou de micrométastases [Goyal et Mansel, 2008]. Par contre, lorsque le résultat s'avère négatif, les ganglions sentinelles doivent nécessairement faire l'objet d'un examen définitif sur coupes histologiques permanentes, puisque les faux négatifs sont fréquents à l'examen extemporané.

La cytologie d'apposition consiste à couper un ganglion sentinelle en deux et à apposer sur des lames les surfaces fraîchement coupées. Les lames seront ensuite fixées et colorées [Tew *et al.*, 2005]. Il est également possible de gratter les deux surfaces d'un ganglion sentinelle à l'aide d'une lame pour effectuer une cytologie de grattage. La cytologie a l'avantage d'être simple, rapide, non coûteuse, et de permettre de conserver l'intégralité du tissu ganglionnaire.

Les coupes à congélation sont moins populaires pour plusieurs raisons. Elles peuvent entraîner la perte de matière et ainsi compromettre un examen histologique définitif subséquent [Delaloye *et al.*, 2005]. La préparation des coupes à congélation demande également plus de temps et est plus coûteuse que la cytologie d'apposition.

2.2 Curage axillaire

Le curage axillaire est la norme de référence pour évaluer l'exactitude diagnostique de la biopsie des ganglions sentinelles [MSAC, 2005] et traiter les patientes chez qui un ganglion sentinelle est envahi par des métastases ou chez qui la biopsie des ganglions sentinelles a échoué [Lyman *et al.*, 2005]. On extrait en moyenne de 15 à 20 ganglions au cours d'un curage axillaire de niveau I et II [Mittendorf et Hunt, 2007].

Il est reconnu que cette intervention comporte un risque important d'effets indésirables. Certains, dont le lymphœdème, sont des séquelles à long terme [Fortunato *et al.*, 2008].

2.3 Évaluation du succès de la biopsie des ganglions sentinelles

Dans la littérature scientifique, la faisabilité et l'exactitude diagnostique de la biopsie des ganglions sentinelles sont mesurées, entre autres, par la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle et par le risque de faux négatifs. Ce sont les deux mesures reconnues par la communauté scientifique pour évaluer le succès d'une biopsie des ganglions sentinelles.

La fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle se définit comme la fréquence à laquelle au moins un ganglion sentinelle est localisé chirurgicalement lors de la biopsie des ganglions sentinelles dans une cohorte de patientes. Un échec de localisation nécessite un curage axillaire.

Un faux négatif correspond à un résultat de ganglion sentinelle négatif alors que le curage axillaire révèle un ou plusieurs ganglions axillaires positifs. Le risque de faux négatifs représente la probabilité pour une patiente dont les ganglions sentinelles sont négatifs d'avoir un ou plusieurs ganglions axillaires atteints (1 - valeur prédictive négative). Par contre, le risque de faux négatifs est également souvent mesuré comme la probabilité pour une patiente ayant un envahissement ganglionnaire axillaire d'obtenir un résultat négatif à la biopsie des ganglions sentinelles (1 - sensibilité) [Lyman *et al.*, 2005]. Malheureusement, les lignes directrices ne sont pas toujours claires en ce qui a trait à la définition du risque de faux négatifs. Même les lignes directrices de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) présentent des ambiguïtés.

On mesure le risque de faux négatifs en effectuant chez une cohorte de patientes des curages axillaires systématiques à la suite de biopsies des ganglions sentinelles. Même dans les cas où des métastases sont présentes seulement au niveau des ganglions sentinelles, c'est-à-dire que les résultats des autres ganglions axillaires se sont avérés négatifs, la patiente est considérée comme ayant un envahissement ganglionnaire axillaire. En théorie, le risque de faux positifs de la biopsie des ganglions sentinelles est considéré comme nul lorsque l'examen anatomopathologique est définitif et non extemporané.

Une équipe est généralement considérée comme qualifiée pour effectuer des biopsies des ganglions sentinelles lorsqu'elle obtient une fréquence de localisation supérieure ou égale à 85 % [ASBS, 2005; Lyman *et al.*, 2005], 90 % (critère de performance pour participer à certains essais cliniques) ou même 95 % [BNMS, 2009], selon les sources. Quant au risque de faux négatifs, il ne devrait jamais dépasser 5 % [BNMS, 2009; Lyman *et al.*, 2005].

3.1 Objectifs

La présente évaluation vise à déterminer la faisabilité et l'exactitude diagnostique de différents aspects techniques de la biopsie des ganglions sentinelles. On y analyse principalement, à l'aide d'une revue systématique, l'influence des éléments suivants sur la fréquence de localisation et sur le risque de faux négatifs de la biopsie des ganglions sentinelles :

- 1) le type de traceur (radio-isotope, colorant ou les deux);
- 2) le point d'injection du radio-isotope (point 1 : intraparenchymateux; point 2 : périaréolaire ou sous-aréolaire; point 3 : intradermique ou sous-cutané au-dessus de la tumeur);
- 3) le délai entre l'injection du radio-isotope et l'intervention chirurgicale (le jour précédant la chirurgie, le jour de la chirurgie ou après l'anesthésie);
- 4) le point d'injection du colorant (point 1 : intraparenchymateux; point 2 : périaréolaire ou sous-aréolaire; point 3 : intradermique ou sous-cutané au-dessus de la tumeur);
- 5) le fait d'effectuer ou non une lymphoscintigraphie préopératoire.

L'influence d'autres aspects techniques relatifs à l'exactitude diagnostique de la biopsie des ganglions sentinelles rapportée dans les méta-analyses disponibles est également présentée pour les éléments suivants :

- 1) type de colloïde radioactif (pour la fréquence de localisation et le risque de faux négatifs);
- 2) type de colorant (pour la fréquence de localisation et le risque de faux négatifs);
- 3) méthode d'analyse histologique (pour le risque de faux négatifs);
- 4) examen extemporané des ganglions sentinelles (sensibilité et spécificité par rapport aux résultats de l'analyse histologique définitive).

L'évaluation vise également à définir les critères d'apprentissage (nombre de biopsies initiales), de validation de l'expérience du chirurgien (fréquence de localisation et risque de faux positifs à atteindre) et du nombre d'interventions à réaliser (biopsies des ganglions sentinelles suivies d'un curage axillaire) chez les patientes ayant des métastases axillaires. Le nombre d'interventions nécessaires pour maintenir l'expertise sera aussi évalué. Les lignes directrices récentes ainsi que les résultats de deux revues systématiques [MSAC, 2005; ANAES, 2002] seront présentés, et une mise à jour des nouvelles études originales qui se sont penchées principalement sur le sujet sera effectuée.

Dans le domaine de l'évaluation des tests diagnostiques, il s'agit d'une étude de niveau II, c'est-à-dire d'une analyse de la performance diagnostique d'une technique diagnostique [Fryback et Thornbury, 1991], et non d'une analyse des répercussions de la technique diagnostique sur le choix thérapeutique, sur l'état de santé du patient ou sur la société. Les aspects économiques ne sont pas non plus abordés.

3.2 Recherche documentaire

La recherche d'articles scientifiques sur des études originales a été effectuée dans deux bases de données spécialisées en santé : MEDLINE par l'interface PubMed et The Cochrane Library 2009, issue 2. Les stratégies de recherche documentaire utilisées pour chacune des questions d'évaluation sont présentées à l'annexe B. Afin de repérer des lignes directrices, des consensus d'experts et des guides de pratique clinique, une recherche a également été effectuée dans la base de données MEDLINE et dans le Web (annexe B). Enfin, nous avons examiné la bibliographie des articles consultés pour relever d'autres références pertinentes.

3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les études originales incluses dans la revue systématique devaient satisfaire aux critères suivants.

3.3.1 Participantes

- Les études originales devaient inclure plus de 30 patientes atteintes d'un cancer du sein opérable et diagnostiqué.
- Les études originales exclues sont les études qui comprenaient des patientes présentant une adénopathie axillaire palpable ou suspecte, un cancer inflammatoire du sein, un cancer de stade clinique T4, un cancer récidivant, des patientes enceintes ou des patientes qui avaient subi antérieurement une dissection axillaire, une chirurgie non oncologique du sein ou une chimiothérapie néoadjuvante.

3.3.2 Biopsie des ganglions sentinelles

- Les études incluses portaient sur les biopsies des ganglions sentinelles effectuées à l'aide d'un colorant bleu et (ou) d'un radio-isotope. Les études portant sur les biopsies des ganglions sentinelles effectuées à l'aide d'agents fluorescents ont été exclues.
- Les études qui ont seulement utilisé une lymphoscintigraphie (sans sonde à rayons gamma) pour détecter les ganglions sentinelles ainsi que celles qui ont procédé à la détection des ganglions sentinelles à l'aide d'une méthode endoscopique ont été exclues.
- Pour la comparaison des types de traceurs, les groupes comparés devaient être indépendants; les comparaisons intrapatient ont été exclues.

3.3.3 Curage axillaire

- Les études étaient incluses si le curage axillaire était au moins de niveau I et II.
- Les études qui ont procédé à un curage axillaire par endoscopie axillaire ont été exclues.

3.3.4 Résultats cliniques

- Pour déterminer la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle, la localisation devait nécessairement être intraopératoire (et non préopératoire).
- Pour déterminer le risque de faux négatifs de la biopsie des ganglions sentinelles, toutes les patientes à l'étude (ou un sous-groupe prédéterminé) devaient avoir subi un curage axillaire confirmatoire.

3.3.5 Plans de recherche

- Les études incluses étaient publiées dans des revues scientifiques avec comité de lecture.
- Pour l'ensemble des questions d'évaluation, les revues systématiques, méta-analyses et essais cliniques randomisés ont eu priorité, dans la mesure du possible. Lorsque la qualité de ces études était insatisfaisante, nous avons évalué les autres études analytiques d'intervention et d'observation en commençant par les essais cliniques non randomisés, les études de cohortes prospectives multicentriques, suivies des études de cohortes prospectives monocentriques, pour terminer avec les études de cohortes rétrospectives. Les études de séries de cas (sauf pour le rôle de l'apprentissage), les résumés de conférence, les lettres à l'éditeur, les éditoriaux, les résumés et les études de cas ont été exclus d'emblée. Un tableau détaillé des plans de recherche des études retenues pour chacune des questions d'évaluation est fourni à l'annexe C.

3.3.6 Langues de publication

- Seuls les articles en anglais et en français ont été retenus.

3.4 Analyse

3.4.1 Qualité des études

L'évaluation de la qualité des études s'est inspirée de grilles d'analyse ou de lecture.

- Revues systématiques et méta-analyses : AMSTAR [Shea *et al.*, 2007];
- Études originales sur l'exactitude diagnostique : QUADAS [Whiting *et al.*, 2003].

3.4.2 Définition des mesures de faisabilité et d'exactitude

- La fréquence de localisation (FL) d'un ganglion sentinelle se définit comme la fréquence à laquelle un ganglion sentinelle est repéré lors de l'intervention chirurgicale de la biopsie des ganglions sentinelles (BGS).

$$FL = \frac{\text{Nombre de localisations réussies}}{\text{Nombre total de BGS tentées}} \times 100$$

- Le risque de faux négatifs (RFN) de la biopsie des ganglions sentinelles se définit comme la proportion de patientes ayant des ganglions sentinelles non métastatiques chez qui un envahissement ganglionnaire axillaire est décelé, soit lors de la chirurgie, soit à l'analyse des autres ganglions lymphatiques axillaires (1 - valeur prédictive négative)². Autrement dit, c'est la probabilité d'avoir des ganglions axillaires atteints lorsque les résultats de la biopsie des ganglions sentinelles se sont révélés négatifs.

2. Cette définition est tirée des lignes directrices de l'ASCO [Lyman *et al.*, 2005] et du rapport du MSAC [2005]. Toutefois, plusieurs auteurs calculent le RFN d'une façon différente : nombre de faux négatifs ÷ (nombre de vrais positifs + nombre de faux négatifs), c'est-à-dire 1 - sensibilité. Autrement dit, c'est la probabilité d'avoir un ganglion sentinelle négatif lorsque des ganglions axillaires sont atteints. Cette définition est jugée moins pertinente d'un point de vue clinique [MSAC, 2005]. Dans la mesure du possible, les données seront converties pour demeurer compatibles avec la définition du risque de faux négatifs présentée ci-dessus (dans le texte).

$$\text{RFN} = \frac{\text{Nombre de faux négatifs}}{\text{Nombre de faux négatifs} + \text{nombre de vrais négatifs}} \times 100$$

- La sensibilité (Se) intraopératoire de l'examen extemporané se définit comme la proportion de patientes ayant un résultat positif à l'examen extemporané des ganglions sentinelles parmi celles ayant un résultat positif à l'examen histologique définitif des ganglions sentinelles : vrais positifs ÷ (vrais positifs + faux négatifs).

$$\text{Se intraop} = \frac{\text{Nombre de vrais positifs}}{\text{Nombre de vrais positifs} + \text{nombre de faux négatifs}} \times 100$$

- La spécificité (Sp) intraopératoire de l'examen extemporané se définit comme la proportion de patientes ayant un résultat négatif à l'examen extemporané des ganglions sentinelles parmi celles ayant un résultat négatif à l'examen histologique définitif des ganglions sentinelles : vrais négatifs ÷ (vrais négatifs + faux positifs).

$$\text{Sp intraop} = \frac{\text{Nombre de vrais négatifs}}{\text{Nombre de vrais négatifs} + \text{nombre de faux positifs}} \times 100$$

3.4.3 Logiciels

Le logiciel SAS 9.2 a été utilisé pour effectuer certains tests du khi carré et tests exacts de Fisher. Le logiciel R³ a été utilisé pour les analyses de puissance.

4.1 Revues systématiques disponibles

Deux revues systématiques ont porté sur l'exactitude diagnostique de la biopsie des ganglions sentinelles. La première a été menée par le Medical Services Advisory Committee [MSAC, 2005], l'agence australienne d'évaluation des technologies de la santé. La période de publication visée par cette revue systématique s'arrête en décembre 2003. Dans la vaste majorité (94,3 %) des 228 ensembles de données inclus (192 études), la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle s'est élevée au-dessus de 80 %, mais n'a été supérieure à 95 % que dans 42,1 % des ensembles de données. À l'aide d'une méta-analyse bayésienne (méthode à effets aléatoires), le MSAC a calculé une fréquence globale de localisation d'un ganglion sentinelle, toutes techniques confondues, de 94,1 % (IC à 95 % : de 93,3 à 95,0 %). L'hétérogénéité des résultats des études individuelles s'est avérée très importante (tableau 1).

Dans une autre revue systématique couvrant la littérature scientifique publiée jusqu'en avril 2003, Kim et ses collaborateurs [2006] ont évalué les études qui portaient sur l'exactitude diagnostique de la biopsie des ganglions sentinelles chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade peu avancé. Il y a eu localisation d'un ganglion sentinelle chez 96,4 % des 8 059 patientes qui ont subi la biopsie (moyenne de 89 %, médiane de 92 % et étendue de 41 à 100 %). Dans 55 % des 69 études incluses, la fréquence de localisation était d'au moins 90 %. Kim et ses collègues [2006] n'ont trouvé aucune corrélation entre la taille des études et la fréquence de localisation relevée. Par contre, ils ont signalé que la fréquence de localisation augmente avec la qualité de l'étude ($p = 0,017$), passant de 78 % dans les études de moindre qualité à 93 % dans les études de plus grande qualité.

TABLEAU 1

Fréquence globale de localisation et risque global de faux négatifs de la biopsie des ganglions sentinelles : résultats des méta-analyses			
ÉTUDE	FRÉQUENCE DE LOCALISATION	RISQUE DE FAUX NÉGATIFS	
		1 - VPN	1 - Se
MSAC, 2005	94,1 (93,3-95,0)*	4,7 (4,0-5,4)†	7,4 (6,5-8,5)
Kim <i>et al.</i> , 2006	96,4 (7 765/8 059)	4,6 (3,8-5,4)‡	7,0 (5,2-8,8)§

Abréviations : MSAC : Medical Services Advisory Committee; Se : sensibilité; VPN : valeur prédictive négative.

Note : La fréquence de localisation et le risque de faux négatifs sont présentés en pourcentage avec, entre parenthèses, les nombres réels ou leur intervalle de confiance.

* Test d'hétérogénéité, $p \leq 0,0001$; $I^2 = 89,3$ %.

† Test d'hétérogénéité, $p < 0,0002$; $I^2 = 34,0$ %.

‡ Statistique Q = 72,87, $p = 0,29$; $I^2 = 8,1$ %.

§ Statistique Q = 212,8, $p < 0,0001$; $I^2 = 68,5$ %.

De plus, la revue systématique du MSAC [2005] a pu calculer un risque global de faux négatifs sur 130 études comprenant 136 ensembles de données; dans la méta-analyse de Kim et ses collaborateurs [2006], un risque global de faux négatifs a pu être calculé sur 69 études. Chacune des études originales évaluées avait effectué un curage axillaire de confirmation sans égard au résultat de la biopsie des ganglions sentinelles (critère d'inclusion).

Le risque de faux négatifs a été calculé de deux façons différentes. La première consistait à utiliser comme dénominateur le nombre total de patientes ayant des ganglions sentinelles négatifs, ce qui équivaut à la formule 1 - valeur prédictive négative (VPN); la deuxième consistait à utiliser comme dénominateur le nombre total de patientes ayant un envahissement ganglionnaire axillaire, ce qui correspond à la formule 1 - sensibilité. Les deux méta-analyses [Kim *et al.*, 2006; MSAC, 2005] ont obtenu des risques de faux négatifs semblables, et dans les deux cas, le risque de faux négatifs était plus élevé avec la formule 1 - sensibilité (> 5 %) qu'avec la formule 1 - VPN (< 5 %) (tableau 1). Elles ont également indiqué que les deux risques de faux négatifs ont une corrélation inverse avec la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle, c'est-à-dire que plus la fréquence de localisation est élevée dans un échantillon, plus faible est le risque de faux négatifs. De plus, Kim et ses collaborateurs [2006] ont établi une corrélation inverse significative entre les risques de faux négatifs (1 - VPN ou 1 - sensibilité) et la qualité de l'étude.

D'après le MSAC [2005], le risque de faux négatifs calculé sur le nombre total de patientes ayant un ganglion sentinelle négatif (formule 1 - VPN) était inférieur à 15 % dans la majorité (79,4 %) des ensembles de données disponibles, mais il n'était inférieur à 5 % que dans 36 % des cas (médiane de 4,6 % et étendue de 0 à 25 %). Il augmentait avec la prévalence dans l'échantillon d'un envahissement ganglionnaire axillaire, qui variait de 17 à 74 % (médiane de 42 %). Le MSAC [2005] a également signalé une hétérogénéité moyenne dans les risques de faux négatifs des différentes études (tableau 1). À l'inverse, Kim et ses collaborateurs [2006] ont trouvé que l'hétérogénéité était peu importante (tableau 1). Cependant, ils ont aussi trouvé une corrélation significative entre le risque de faux négatifs et la proportion de ganglions lymphatiques métastatiques détectés au curage axillaire.

Quant à la proportion de faux négatifs chez les patientes ayant un envahissement ganglionnaire axillaire (1 - sensibilité), elle présenterait une forte hétérogénéité interétudes (tableau 1) [Kim *et al.*, 2006]. Elle était supérieure à 10 % dans 36,2 % des études évaluées par Kim et ses collègues [2006] (médiane de 7,1 % et étendue de 0 à 29,4 %).

Chacune de ces deux revues systématiques est résumée au tableau D-1 (annexe D). La qualité de ces deux études évaluée à l'aide de la grille AMSTAR est élevée et est présentée dans leur résumé respectif à l'annexe D. Le présent rapport a également tenu compte des résultats d'une troisième revue systématique [Tew *et al.*, 2005]. Ces derniers seront présentés à la section 4.3.9 sur l'examen extemporané.

Finalement, les résultats exposés dans la présente section reflètent l'exactitude diagnostique de la biopsie des ganglions sentinelles dans son ensemble, toutes techniques confondues. L'hétérogénéité des résultats s'explique en partie par les différences de prévalence des ganglions positifs dans les échantillons des études, mais aussi par divers facteurs techniques, qui seront présentés dans les sections suivantes.

4.2 Nouvelles études originales

La recherche des nouvelles études originales a permis de repérer 620 études dont 81, potentiellement pertinentes, ont été retenues pour une lecture approfondie. Trente-deux études originales ont satisfait aux critères d'inclusion, alors que 49 ont été exclues. Ces dernières sont énumérées au tableau E-1 (annexe E) avec les motifs d'exclusion.

Pour chacune des questions d'évaluation, des tableaux présentent d'abord les revues systématiques en ordre chronologique décroissant, suivies des études originales présentées en ordre de niveau de preuve (selon le plan de recherche), en débutant par le

plus élevé, aussi en ordre chronologique décroissant. Chacune des études originales dont les résultats sont présentés sous forme de tableau est résumée à l'annexe D (tableau D-2).

4.3 Aspects techniques de la biopsie des ganglions sentinelles

4.3.1 Type de traceur

4.3.1.1 Fréquence de localisation

Dans l'ensemble, la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle tend à être plus élevée si l'on utilise une technique isotopique que si l'on utilise une technique colorimétrique. Si les deux techniques sont combinées (radio-isotope + colorant), la fréquence de localisation s'accroît davantage. Plusieurs études, dont deux méta-analyses, ont cherché à savoir si ces différences sont statistiquement significatives. Les études présentées au tableau 2 constituent les meilleures preuves disponibles.

Technique combinée versus technique colorimétrique

La comparaison des techniques combinée et colorimétrique seule est la plus souvent traitée dans la littérature et la seule à avoir fait l'objet d'essais cliniques randomisés. D'abord, deux méta-analyses [Kim *et al.*, 2006; MSAC, 2005] ont indiqué que la technique combinée permet d'obtenir une meilleure fréquence de localisation que la technique colorimétrique (valeurs de *p* de 0,006 et < 0,0001, respectivement; tableau 2).

TABEAU 2

Fréquence de localisation selon le type de traceur						
ÉTUDE	PLAN	N	RADIO-ISOTOPE + COLORANT	RADIO-ISOTOPE	COLORANT	VALEUR DE <i>p</i>
Kim <i>et al.</i> , 2006	MA	(68)	91,9	89,2	83,1	0,007* 0,006†
MSAC, 2005	MA	(183)	95,8 (94,8-96,7)	94,3 (92,6-95,7)	87,5 (83,9-90,6)	< 0,0001†‡ 0,08§
Varghese <i>et al.</i> , 2007	ECR	329	98,7 (154/156)	s. o.	96,5 (167/173)	0,354
Hung <i>et al.</i> , 2005	ECR	118	100 (61/61)	s. o.	86,0 (49/57)	0,002
Nathanson <i>et al.</i> , 2007	C, P, M	1 199	95,8 (574/599)	s. o.	89,3 (536/600)	< 0,0001
Chagpar <i>et al.</i> , 2005b	C, P, M	4 131	94,4 (3 661/3 877)	s. o.	87,0 (221/254)	< 0,001
Kuehn <i>et al.</i> , 2004	C, P, M	1 124	90,1 (616/684)	83,5 (157/188)	73,4 (185/252)	< 0,001* < 0,0001† 0,012‡ 0,012§
Bines <i>et al.</i> , 2008	C, R	375	95,8 (160/167)	93,8 (195/208)	s. o.	NS

Abréviations : C : étude de cohorte; ECR : essai clinique randomisé; M : étude multicentrique; MA : méta-analyse; MSAC : Medical Services Advisory Committee; N : nombre de patientes (ou d'études/ensembles de données) incluses; NS : valeur non significative; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif; s. o. : sans objet.

Note : Les fréquences de localisation sont présentées en pourcentage avec, entre parenthèses, les nombres réels ou leur intervalle de confiance à 95 %; le grisé indique une méta-analyse.

* Différence entre les trois techniques.

† Différence entre les techniques combinée et colorimétrique.

‡ Différence entre les techniques isotopique et colorimétrique.

§ Différence entre les techniques combinée et isotopique.

|| Test du khi carré effectué par l'auteur du présent rapport.

Deux essais cliniques randomisés (ECR) monocentriques [Varghese *et al.*, 2007; Hung *et al.*, 2005] et trois études de cohortes prospectives multicentriques [Nathanson *et al.*, 2007; Chagpar *et al.*, 2005b; Kuehn *et al.*, 2004] non inclus dans les deux méta-analyses ont comparé la technique combinée avec la méthode colorimétrique seule. L'ECR le plus récent [Varghese *et al.*, 2007] est la seule de ces cinq études à n'avoir trouvé aucune différence significative entre les fréquences de localisation des deux techniques. Les autres études ont toutes relevé ou permis de démontrer statistiquement une fréquence de localisation supérieure avec l'approche combinée (tableau 2). Il faut toutefois noter que, dans les études de cohortes, le choix du traceur revenait aux chirurgiens ou à l'établissement, ce qui introduit un biais de sélection par rapport à l'allocation aléatoire du traceur. Néanmoins, deux des études de cohortes [Nathanson *et al.*, 2007; Chagpar *et al.*, 2005b] ont trouvé une différence en faveur de la technique combinée comparativement à la technique colorimétrique seule, indépendamment de l'expérience du chirurgien.

Technique isotopique versus colorimétrique

D'après le MSAC [2005], la technique isotopique seule offrirait également une fréquence de localisation supérieure à la technique colorimétrique ($p < 0,0001$; tableau 2). Dans leur étude multicentrique de cohorte prospective, Kuehn et ses collaborateurs [2004] n'ont pas effectué de comparaisons multiples même s'il y avait une différence significative entre les trois techniques. Nous avons donc conduit cette analyse, en ajustant le seuil de signification par la méthode de Bonferroni⁴ ($\alpha = 0,0167$). La différence entre les techniques isotopique et colorimétrique est significative (83,5 % versus 73,4 %; $p = 0,012$).

Technique combinée versus isotopique

Quant à la supériorité de la technique combinée par rapport à la technique isotopique seule, elle n'a pas été démontrée par le MSAC [2005]. Même si la différence approchait la signification statistique ($p = 0,08$), elle demeurait faible (1,6 %; tableaux 2 et F-1). De plus, l'analyse rétrospective de 375 dossiers médicaux réalisée par Bines et ses collaborateurs [2008] n'a pas non plus permis d'établir une différence statistiquement significative entre les fréquences de localisation de ces deux techniques (95,8 % versus 93,8 %, respectivement; tableau 2). Toutefois, cette étude de cohorte rétrospective était de très faible qualité (peu de détails sur les critères d'inclusion et la méthode d'échantillonnage, et caractéristiques des patientes non indiquées).

Par contre, une étude multicentrique de cohorte prospective [Kuehn *et al.*, 2004] a pu montrer un avantage de la technique combinée par rapport à l'utilisation unique d'un radio-isotope. Cependant, les auteurs n'avaient pas effectué de comparaison multiple, et nous avons donc mené des tests du khi carré pour comparer la technique combinée avec la technique isotopique plus spécifiquement. Après ajustement du niveau de signification par la méthode de Bonferroni, la différence dans les fréquences de localisation s'est avérée significative (tableau 2). Néanmoins, cette étude a toujours des fréquences de localisation inférieures à celles des autres études pour les trois techniques, ce qui amène à s'interroger sur l'expertise des centres participants. En fait, seulement 7 des 22 centres avaient effectué plus de 50 interventions.

4. Lors de comparaisons multiples, la correction de Bonferroni permet de calculer un nouveau seuil de probabilité pour juger une corrélation individuelle comme significative afin de conserver un taux d'erreur global de 5 %. La valeur alpha de 5 % est ainsi divisée par le nombre total de comparaisons à exécuter [Moyé, 2003].

Nombre de ganglions radioactifs *versus* colorés

Par ailleurs, le MSAC [2005] a mentionné dans sa revue que deux études ont localisé un nombre plus élevé de ganglions sentinelles avec le radio-isotope qu'avec le colorant. Les deux ECR présentés au tableau 2 ont également dénombré les ganglions sentinelles localisés avec la technique combinée et avec la technique colorimétrique. Effectivement, le nombre moyen de ganglions sentinelles localisés par patiente avec la technique combinée était plus élevé dans les deux études. Cependant, un seul ECR [Hung *et al.*, 2005] a effectué un test statistique, et la différence s'est avérée non significative.

4.3.1.2 Risque de faux négatifs

Dans deux méta-analyses [Kim *et al.*, 2006; MSAC, 2005], le risque global de faux négatifs (1 - VPN; tableau 3) ou (1 - sensibilité; tableau F-2) décroissait lorsqu'on utilisait une technique combinée (radio-isotope plus colorant) plutôt qu'une technique à traceur unique, et lorsqu'on utilisait seulement un radio-isotope plutôt qu'un colorant seul. Les risques globaux de faux négatifs (1 - VPN) obtenus avec l'injection d'un radio-isotope seul ou d'un colorant seul dépassaient le seuil maximal escompté de 5 % (tableau 3).

TABEAU 3

Risque de faux négatifs (1 - VPN) pour chaque type de traceur						
ÉTUDE	PLAN	N	RADIO-ISOTOPE + COLORANT	RADIO-ISOTOPE	COLORANT	VALEUR DE p
Kim <i>et al.</i> , 2006	MA	(68)	4,8	5,7	7,4	0,106
MSAC, 2005	MA	(106)	3,7 (2,6-4,9)	5,2 (3,9-6,8)	6,6 (4,9-8,7)	0,005* 0,084† 0,25‡
Varghese <i>et al.</i> , 2007	ECR	321	4,1 (5/122)	s. o.	3,7 (5/136)	0,882
Hung <i>et al.</i> , 2005	ECR	110	0 (0/28)	s. o.	3,6 (1/28)	1,000§
Radovanovic <i>et al.</i> , 2004	ECR	150	4,7 (2/43)	s. o.	13,0 (3/23)	0,333§
Schirrmeyer <i>et al.</i> , 2004	C, P, M	684	4,3	3,0	3,0	s. o.

Abréviations : C : étude de cohorte; ECR : essai clinique randomisé; M : étude multicentrique; MA : méta-analyse; MSAC : Medical Services Advisory Committee; N : nombre de patientes (ou d'études/ensembles de données) incluses dans l'étude; P : plan prospectif; VPN : valeur prédictive négative; s. o. : sans objet.

Note : Les risques de faux négatifs sont présentés en pourcentage avec, entre parenthèses, les nombres réels ou leur intervalle de confiance à 95 %; le grisé indique une méta-analyse.

* Différence entre les techniques combinée et colorimétrique.

† Différence entre les techniques combinée et isotopique.

‡ Différence entre les techniques isotopique et colorimétrique.

§ Test exact de Fisher effectué par l'auteur du présent rapport.

Technique combinée *versus* technique colorimétrique

Le MSAC indique que le risque de faux négatifs obtenu avec la technique combinée (3,7 %) est inférieur à celui de la méthode colorimétrique (6,6 %; $p = 0,005$; tableau 3). Par la suite, trois ECR monocentriques ont également évalué s'il y avait une différence entre les risques de faux négatifs de l'approche combinée et de la méthode

colorimétrique. Varghese et ses collaborateurs [2007], qui ont regroupé le plus grand échantillon de patientes ayant un ganglion sentinelle non métastatique ($n = 258$), n'ont pas trouvé de différence significative entre les deux techniques, pas plus que Hung et ses collègues [2005], qui n'ont obtenu qu'un seul faux négatif. Quant à Radovanovic et ses collaborateurs [2004], ils soutenaient dans un ECR de très faible qualité (voir les détails au tableau D-2, annexe D) que la valeur prédictive négative différait de manière significative entre les techniques combinée et colorimétrique. Les auteurs faisaient visiblement erreur en indiquant une valeur de p de 0,033 sur un si petit nombre de faux négatifs. Nous avons donc reconduit un test exact de Fisher et trouvé qu'il n'y avait aucune différence significative dans les risques de faux négatifs (4,7 % *versus* 13,0 %; $p = 0,333$).

Technique combinée *versus* technique isotopique

Enfin, le MSAC a comparé le risque de faux négatifs de la technique combinée avec celui de la technique isotopique. La différence de 1,6 % ne fait que s'approcher de la signification statistique ($p = 0,084$; tableaux 3 et F-1). Par contre, l'intervalle de confiance du risque de faux négatifs de la technique isotopique inclut le seuil critique de 5 % (tableau 3). Aucune autre étude analytique, quel qu'en soit le plan, ne semble avoir comparé adéquatement le risque de faux négatifs des techniques combinée et isotopique.

4.3.1.3 Concordance entre le radio-isotope et le colorant

La concordance entre le radio-isotope et le colorant se définit comme le pourcentage de ganglions axillaires localisés simultanément par les deux traceurs. Dans la présente évaluation, ce paramètre ne fait pas l'objet d'une revue systématique. Néanmoins, il apparaît intéressant de présenter les résultats du MSAC [2005]. La concordance variait de 21,1 à 97,6 % dans 33 études. Le MSAC mentionne que les différences pourraient être attribuables à l'effet d'apprentissage de la technique.

Par ailleurs, parmi les études présentées aux tableaux 2 et 3, celle de Schirrmeister et ses collègues [2004] a évalué la concordance entre le radio-isotope et le colorant pour la technique combinée. Les chercheurs ont constaté que seulement 69,9 % des 455 ganglions sentinelles localisés étaient à la fois colorés et radioactifs. Un ganglion sentinelle était uniquement coloré ou uniquement radioactif chez 6,6 % et 23,5 % des patientes, respectivement. De plus, Bines et ses collaborateurs [2008] ont fait état d'une concordance de 86 %, sans plus de détails.

4.3.2 Type de colloïde radioactif

D'après le MSAC [2005], il y aurait peu de différence dans les fréquences de localisation obtenues avec les différents radio-isotopes (tableau 4). Même si le risque de faux négatifs (1 - VPN) du colloïde sulfuré est plus faible (moyenne pondérée de 3,5 %) que celui du colloïde d'albumine (moyenne pondérée de 4,8 %), le MSAC a considéré que la différence n'était pas cliniquement importante, et aucun test de comparaison multiple n'a donc été effectué.

TABLEAU 4

Fréquence de localisation et risque de faux négatifs selon le type de colloïde radioactif						
ÉTUDE	PLAN	COLLOÏDE RADIOACTIF	N	FRÉQUENCE DE LOCALISATION	N	RISQUE DE FAUX NÉGATIFS (1 - VPN)
MSAC, 2005	MA	Colloïde sulfuré	70	94,5 (93,1-95,8)	36	3,5 (2,5-4,7)
		Colloïde d'albumine sérique	53	95,2 (93,6-96,5)	33	4,8 (3,5-6,3)
		Autre	36	95,1 (93,0-96,7)	19	4,8 (3,1-6,8)

Abréviations : MA : méta-analyse; MSAC : Medical Services Advisory Committee; N : nombre d'ensembles de données inclus; VPN : valeur prédictive négative.

Note : Les fréquences de localisation et les risques de faux négatifs sont présentés en pourcentage avec leur intervalle de confiance à 95 % entre parenthèses.

4.3.3 Point d'injection du radio-isotope

4.3.3.1 Fréquence de localisation

En règle générale, les fréquences de localisation d'un ganglion sentinelle obtenues avec une injection superficielle (périaréolaire, sous-aréolaire, intradermique ou sous-cutanée) du radio-isotope sont plus élevées que celles obtenues avec une injection intraparenchymateuse (péritumorale ou intratumorale) (tableau 5).

TABLEAU 5

Fréquence de localisation selon le point d'injection du radio-isotope						
ÉTUDE	PLAN	N	INTRAPARENCHYMATEUX (POINT 1)	PÉRIARÉOLAIRE OU SOUS-ARÉOLAIRE (POINT 2)	SUPRATUMORAL PAR VOIE INTRADERMIQUE OU SOUS-CUTANÉE (POINT 3)	VALEUR DE p
MSAC, 2005	MA	(141)	PT : 93,8 (92,4-95,0)	PA ou SA : 98,1 (96,0-99,3)	ID ou SC : 96,2 (94,4-97,5)	< 0,001* 0,020† 0,070‡
Rodier <i>et al.</i> , 2007	ECR, M	449	PT : 96,0 (215/224)	PA : 98,2 (221/225)	s. o.	0,16
Povoski <i>et al.</i> , 2006	ECR	400	90,3 (121/134)§	SA : 94,7 (126/133)	ID : 100 (133/133)	0,168* < 0,001† 0,014‡ 0,002
Chagpar <i>et al.</i> , 2005b	C, P, M	4 131	PT : 91,0 (1 321/1 451)	PA ou SA : 97,0 (358/369)	ID ou SC : 96,7 (1 875/1 938)	< 0,001* < 0,001† 0,786‡
Schirrmeister <i>et al.</i> , 2004	C, P, M	814	PT : 78,6**	s. o.	SC†† : 84,6**	s. o.

Abréviations : C : étude de cohorte; ECR : essai clinique randomisé; ID : injection intradermique; M : étude multicentrique; MA : méta-analyse; MSAC : Medical Services Advisory Committee; N : nombre de patientes (ou d'ensemble de données) incluses; P : plan prospectif; PA : injection périaréolaire; PT : injection péritumorale; SA : injection sous-aréolaire; SC : injection sous-cutanée; s. o. : sans objet.

Note : Le grisé indique une méta-analyse; les fréquences de localisation sont présentées en pourcentage avec, entre parenthèses, les nombres réels ou leur intervalle de confiance à 95 %.

* Différence entre les points 1 et 2.

† Différence entre les points 1 et 3.

‡ Différence entre les points 2 et 3.

§ Point d'injection non précisé.

|| Différence entre le point 1 *versus* les points 2 et 3 combinés; test du khi carré effectué par l'auteur du présent rapport.

** Fréquence de localisation de 96,8 % lorsque les deux points d'injection (sous-cutanée et péritumorale) sont utilisés lors d'une même biopsie des ganglions sentinelles; la différence entre cette approche et l'injection sous-cutanée seule ou l'injection péritumorale seule est statistiquement significative ($p < 0,001$).

†† Il n'est pas précisé si l'injection a été faite au-dessus de la tumeur, autour de l'aréole ou sous l'aréole.

Injection périaréolaire ou sous-aréolaire *versus* intraparenchymateuse

Selon le MSAC [2005], la technique isotopique offre une meilleure fréquence de localisation lorsque l'injection est sous-aréolaire ou périaréolaire plutôt qu'intraparenchymateuse (98,1 % *versus* 93,8 %, respectivement); la différence entre les fréquences de localisation moyennes est statistiquement significative ($p < 0,001$; tableaux 5 et F-1).

Par contre, l'essai clinique randomisé multicentrique FRANSENODE, qui a permis de comparer les fréquences de localisation avec les injections périaréolaire (98,2 %) et péri-tumorale (96,0 %) du radio-isotope, n'a pas permis de trouver de différence statistiquement significative entre les deux points d'injection ($p = 0,16$) [Rodier *et al.*, 2007]. L'essai n'avait pas une puissance suffisante pour détecter une si petite différence⁵. Néanmoins, les conclusions des auteurs sont en faveur de l'injection périaréolaire. Dans cet ECR, un colorant était injecté au même endroit que le radio-isotope. Bien que la fréquence de localisation avec la technique combinée ait été la même pour les deux points d'injection (99,1 %), la concordance⁶ entre le radio-isotope et le colorant semblait plus élevée avec l'injection périaréolaire qu'avec l'injection péri-tumorale (95,6 % *versus* 91,5 %; $p = 0,08$).

Un deuxième ECR n'est pas non plus parvenu à détecter une différence statistiquement significative entre les injections sous-aréolaire et intraparenchymateuse (fréquence de localisation de 94,7 % *versus* 90,3 %; $p = 0,168$) [Povoski *et al.*, 2006] (tableau 5). Encore une fois, cet ECR manquait de puissance. D'après notre analyse, la probabilité de détecter une différence significative si cette différence existe vraiment n'était que de 21 %.

D'ailleurs, une grande étude de cohorte prospective multicentrique comprenant 4 131 patientes a, comme le MSAC, trouvé une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) entre la fréquence de localisation avec l'injection sous-aréolaire ou périaréolaire (97 %) et avec l'injection péri-tumorale (91 %; tableau 5). Cependant, cette étude comportait plusieurs biais potentiels, notamment le fait que le choix du point d'injection revenait aux chirurgiens et (ou) à l'établissement. Les 336 chirurgiens qui ont participé à l'étude avaient peu d'expérience et pouvaient changer leur technique en cours d'étude.

Injection intradermique ou sous-cutanée *versus* intraparenchymateuse

D'après le MSAC [2005], l'injection intradermique ou sous-cutanée du radio-isotope permet également d'obtenir une meilleure fréquence de localisation (96,2 %) que l'injection péri-tumorale (93,8 %), avec une différence statistiquement significative de 2,4 % ($p = 0,02$; tableaux 5 et F-1). L'ECR de Povoski et ses collègues [2006] et l'étude de cohorte prospective multicentrique de Chagpar et ses collaborateurs [2005b] arrivent aux mêmes conclusions ($p < 0,001$; tableau 5).

Par ailleurs, Schirrmeyer et ses collègues [2004] avancent dans leur étude de cohorte prospective multicentrique que la fréquence de localisation est meilleure si les points d'injection sous-cutanée et péri-tumorale sont combinés (96,8 %) lors d'une même intervention qu'avec un point d'injection unique (sous-cutanée ou péri-tumorale) ($p < 0,001$). Toutefois, les fréquences de localisation avec les injections sous-cutanées

5. Notre analyse de puissance révèle que la probabilité de trouver une différence, si cette différence existe vraiment, n'était que de 25 %. Une puissance suffisante est généralement égale ou supérieure à 80 %.

6. La concordance entre le radio-isotope et le colorant se définit comme le pourcentage de ganglions axillaires localisés simultanément par les deux traceurs.

(84,6 %) et péri-tumorales (78,6 %) ne semblent pas avoir été comparées entre elles dans cette étude (tableau 5).

Injection intratumorale

L'injection intratumorale a fait l'objet de peu d'études, de telle sorte que l'intervalle de confiance de la fréquence de localisation moyenne (94,2 % [IC à 95 % : de 86,1 à 98,3 %]) est très large [MSAC, 2005]. Ce point d'injection n'a donc pas été comparé aux autres.

Injection périaréolaire ou sous-aréolaire *versus* intradermique ou sous-cutanée

Dans la méta-analyse du MSAC [2005], la différence entre les fréquences de localisation moyennes des points d'injection sous-aréolaire (98,1 %) et intradermique (96,2 %) approche la signification statistique ($p = 0,07$; tableaux 5 et F-1). En revanche, l'ECR de Povoski et ses collègues [2006] a obtenu une fréquence de localisation plus élevée avec l'injection intradermique qu'avec l'injection sous-aréolaire (100 % *versus* 94,7 %; $p = 0,014$; tableau 5). Chagpar et ses collègues [2005b] n'ont cependant pas relevé de différence entre les deux points d'injection dans leur étude de cohorte prospective multicentrique (97 % pour les deux points). Par ailleurs, dans une précédente publication, Chagpar et ses collaborateurs [2004] avaient trouvé que l'injection sous-aréolaire offrait une meilleure fréquence de localisation (99,3 %) que l'injection périaréolaire (95,6 %; $p = 0,004$). De plus, la fréquence de localisation avec l'injection intradermique était plus élevée (97,4 %) qu'avec l'injection sous-cutanée (95,5 %; $p = 0,03$).

4.3.3.2 Risque de faux négatifs

Dans sa revue systématique, le MSAC [2005] conclut que les différences dans les risques de faux négatifs (1 - VPN) moyens avec les différents points d'injection du radio-isotope ne sont pas statistiquement significatives : péri-tumorale *versus* sous-aréolaire ou périaréolaire (1,3 %; $p = 0,70$), péri-tumorale *versus* intradermique ou sous-cutanée (1,7 %; $p = 0,17$) et sous-aréolaire ou périaréolaire *versus* intradermique ou sous-cutanée (0,4 %; $p = 0,76$; tableaux 6 et F-1). Aucune autre étude analytique ne semble avoir comparé les risques de faux négatifs (1 - VPN) obtenus chez des patientes systématiquement soumises à un curage axillaire, indépendamment du résultat de la biopsie des ganglions sentinelles avec différents points d'injection.

TABLEAU 6

Risque de faux négatifs (1 - VPN) selon le point d'injection du radio-isotope						
ÉTUDE	PLAN	N	INTRAPARENCHYMEUX (POINT 1)	PÉRIARÉOLAIRE OU SOUS-ARÉOLAIRE (POINT 2)	SUPRATUMORAL PAR VOIE INTRADERMIQUE OU SOUS-CUTANÉE (POINT 3)	VALEUR DE p
MSAC, 2005	MA	79	PT : 3,6 (2,8-4,7) IT : 3,0 (0,5-9,0)	4,9 (1,5-11,1)	5,3 (3,2-8,1)	0,70* 0,17† 0,76‡

Abréviations : IT : injection intratumorale; MA : méta-analyse; MSAC : Medical Services Advisory Committee; N : nombre d'ensembles de données inclus; PT : injection péri-tumorale; VPN : valeur prédictive négative.

Note : Les risques de faux négatifs sont présentés en pourcentage avec leur intervalle de confiance à 95 % entre parenthèses.

* Différence entre le point péri-tumoral et le point 2.

† Différence entre le point péri-tumoral et le point 3.

‡ Différence entre les points 2 et 3.

Par contre, une étude de cohorte prospective multicentrique [Martin *et al.*, 2005] a examiné, pour différents points d'injection, le risque de faux négatifs défini comme la proportion de patientes ayant un envahissement ganglionnaire axillaire au curage axillaire et un résultat négatif à l'analyse des ganglions sentinelles (formule 1 - sensibilité). Les auteurs ont effectué un test statistique (khi carré) pour déterminer si la technique d'injection (injection d'un colorant seul, injection intraparenchymateuse, périaréolaire/sous-aréolaire ou intradermique/sous-cutanée d'un radio-colloïde) était associée au risque de faux négatifs; ils n'ont pas trouvé de différence significative ($p = 0,67$; tableau 7). Même si un test statistique était conduit pour comparer uniquement les trois points d'injection (péritumorale, périaréolaire/sous-aréolaire ou intradermique/sous-cutanée), il est fort probable que la différence ne serait pas statistiquement significative.

TABEAU 7

Risque de faux négatifs (1 - sensibilité) selon le point d'injection du radio-isotope						
ÉTUDE	PLAN	N	INTRAPARENCHYMATEUX (POINT 1)	PÉRIARÉOLAIRE OU SOUS-ARÉOLAIRE (POINT 2)	SUPRATUMORAL PAR VOIE INTRADERMIQUE OU SOUS-CUTANÉE (POINT 3)	VALEUR DE p
Martin <i>et al.</i> , 2005	C, P, M	4 117	PT : 8,6 (41/478)	7,3 (9/123)	7,4 (48/645)	0,67*

Abréviations : C : étude de cohorte; M : étude multicentrique; N : nombre de patientes incluses; P : plan prospectif; PT : injection péritumorale.

Note : Les risques de faux négatifs sont présentés en pourcentage, avec les nombres réels entre parenthèses.

* Différence entre quatre techniques d'injection (injection péritumorale d'un colorant seul [94 %], injection péritumorale, périaréolaire/sous-aréolaire et intradermique/sous-cutanée d'un radio-colloïde).

4.3.4 Délai entre l'injection du radio-isotope et l'intervention chirurgicale

4.3.4.1 Fréquence de localisation

D'après le MSAC [2005], le fait que le radio-isotope soit injecté le jour précédant ou le jour même de l'intervention chirurgicale n'influe pas sur la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle (différence de 0,7 %; $p = 0,46$; tableaux 8 et F-1). Cette conclusion est appuyée par les résultats de deux des trois études analytiques incluses dans leur méta-analyse; l'autre étude analytique a relevé une fréquence de localisation plus élevée lorsque l'injection avait lieu le jour de la chirurgie. Cependant, il n'est pas mentionné si les fréquences de localisation examinées par le MSAC concernent les ganglions radioactifs seulement ou les ganglions radioactifs et (ou) colorés lorsqu'une technique combinée était utilisée.

TABLEAU 8

Fréquence de localisation selon le moment de l'injection du radio-isotope					
ÉTUDE	PLAN	N	LE JOUR PRÉCÉDANT LA CHIRURGIE	LE JOUR DE LA CHIRURGIE	VALEUR DE p
MSAC, 2005	MA	(112)	95,1 (93,6-96,3)	94,3 (92,5-95,8)	0,46
Gutman <i>et al.</i> , 2006	EC	99	98,7 (75/76)	95,7 (22/23)	NS
Yen <i>et al.</i> , 2007	C, P (?)	213	97,7 (129/132)*	96,3 (78/81)*	0,676 [†]
Van Esser <i>et al.</i> , 2009	C, R	123	91,1 (51/56) [‡]	85,1 (57/67) [‡]	0,311
Gray <i>et al.</i> , 2004	C, R	546	99,0 (192/194)*	97,2 (342/352)*	0,17
			100 (194/194) [‡]	98,9 (348/352) [‡]	0,14

Abréviations : C : étude de cohorte; EC : essai clinique non randomisé; MA : méta-analyse; MSAC : Medical Services Advisory Committee; N : nombre de patientes (ou d'ensembles de données) incluses; NS : valeur non significative; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif.

Note : Les fréquences de localisation sont présentées en pourcentage avec, entre parenthèses, les nombres réels ou leur intervalle de confiance à 95 %; le grisé indique une méta-analyse.

* Fréquence de localisation des ganglions radioactifs seulement.

[†] Test exact de Fisher effectué par l'auteur du présent rapport.

[‡] Fréquence de localisation des ganglions radioactifs et (ou) colorés.

Cinq nouvelles études prospectives (trois) ou rétrospectives (deux) non incluses dans la revue systématique du MSAC [2005] ont été publiées sur le sujet. Quatre ont comparé les fréquences de localisation avec une injection effectuée le jour précédant la chirurgie et le jour de la chirurgie [Van Esser *et al.*, 2009; Yen *et al.*, 2007; Gutman *et al.*, 2006; Gray *et al.*, 2004] (tableau 8), alors que la dernière a comparé la fréquence de localisation avec une injection administrée plus de 12 heures et moins de 12 heures avant la chirurgie [Bergkvist et Frisell, 2005] (n'apparaît pas au tableau 8).

Deux études ont utilisé un colloïde sulfuré filtré marqué au ^{99m}Tc (taille de 0,10 ou 0,22 μ m) [Yen *et al.*, 2007; Gray *et al.*, 2004], indépendamment du moment de l'injection, alors que les trois autres ont utilisé un nanocolloïde d'albumine [Van Esser *et al.*, 2009; Gutman *et al.*, 2006; Bergkvist et Frisell, 2005]. Trois études qui ont évalué la fréquence de localisation avec une injection administrée le jour précédant la chirurgie ont soit doublé, soit triplé ou quadruplé la dose de radio-isotope par rapport à l'injection effectuée le jour de la chirurgie; une seule a maintenu la même dose pour les deux groupes de patientes [Gutman *et al.*, 2006]. Plus de détails sont disponibles dans les résumés fournis à l'annexe D.

Un essai clinique non randomisé, une étude de cohorte probablement prospective et deux études de cohortes rétrospectives n'ont trouvé aucune différence dans les fréquences de localisation selon le moment de l'injection (le jour avant la chirurgie *versus* le jour de la chirurgie) (tableau 8). Seule l'étude multicentrique de cohorte prospective de Bergkvist et Frisell [2005] a relevé une fréquence de localisation significativement plus élevée avec une injection effectuée moins de 12 heures avant la chirurgie (96,5 %) qu'avec une injection effectuée plus de 12 heures avant (92,5 %; $p = 0,028$). Cependant, les résultats et la méthode employée dans cette étude (incluant la dose de radioactivité) sont peu explicites, ce qui en fait une étude de qualité discutable.

4.3.4.2 Risque de faux négatifs

Le MSAC [2005] a montré qu'en moyenne, le risque de faux négatifs (1 - VPN) de la biopsie des ganglions sentinelles serait plus élevé lorsque le radio-isotope est injecté le jour précédant la chirurgie que lorsqu'il est injecté le jour même (5,7 % *versus* 3,5 %;

$p = 0,046$; tableau 9). Encore une fois, il n'est pas mentionné si les risques de faux négatifs examinés par le MSAC concernent les ganglions radioactifs seulement ou les ganglions radioactifs et (ou) colorés lorsqu'une technique combinée était utilisée.

Aucune autre étude analytique ne semble avoir indiqué les risques de faux négatifs (1 - VPN) obtenus chez des patientes systématiquement soumises à un curage axillaire, indépendamment du résultat de la biopsie des ganglions sentinelles. Par contre, une étude de cohorte prospective multicentrique a mentionné qu'il n'y avait pas d'association entre le risque de faux négatifs (1 - sensibilité) et le moment de l'injection, mais sans fournir de détails sur le seuil choisi pour cette analyse [Bergkvist et Frisell, 2005].

TABLEAU 9

Risque de faux négatifs (1 - VPN) selon le moment de l'injection du radio-isotope					
ÉTUDE	PLAN	N	LE JOUR PRÉCÉDANT LA CHIRURGIE	LE JOUR DE LA CHIRURGIE	VALEUR DE p
MSAC, 2005	MA	62	5,7 (4,0-7,6)	3,5 (2,4-4,8)	0,046

Abréviations : MA : méta-analyse; MSAC : Medical Services Advisory Committee; N : nombre d'ensembles de données inclus; VPN : valeur prédictive négative.

Note : Les risques de faux négatifs sont présentés en pourcentage avec leur intervalle de confiance à 95 % entre parenthèses.

4.3.5 Type de colorant

La méta-analyse du MSAC [2005] a déterminé que la fréquence de localisation et le risque de faux négatifs (1 - VPN) ne diffèrent pas selon le type de colorant utilisé (bleu patenté, bleu isosulfan ou bleu de méthylène) (tableaux 10 et F-1). Cependant, le bleu de méthylène a été utilisé dans seulement huit et trois études incluses dans les analyses de la fréquence de localisation et du risque de faux négatifs, respectivement. L'analyse pourrait manquer de puissance, mais les différences ne sont probablement pas importantes cliniquement. Ces conclusions sont compatibles avec les résultats de deux études analytiques non randomisées incluses dans la méta-analyse. Aucune mise à jour de la littérature n'a été effectuée.

TABLEAU 10

Fréquence de localisation et risque de faux négatifs selon le type de colorant						
ÉTUDE	PLAN	COLORANT	N	FRÉQUENCE DE LOCALISATION	N	RISQUE DE FAUX NÉGATIFS (1 - VPN)
MSAC, 2005	MA	Bleu patenté	56	93,6 (91,6-95,2)	37	4,9 (3,6-6,5)
		Bleu isosulfan	75	95,0 (93,6-96,1)	38	3,5 (2,5-4,8)
		Bleu de méthylène	8	94,3 (88,9-97,7)	3	5,6 (1,7-12,9)
		Autre	18	92,4 (87,9-95,7)	10	5,2 (3,0-8,4)

Abréviations : MA : méta-analyse; MSAC : Medical Services Advisory Committee; N : nombre d'ensembles de données inclus; VPN : valeur prédictive négative.

Note : Les fréquences de localisation et les risques de faux négatifs sont présentés en pourcentage avec leur intervalle de confiance à 95 % entre parenthèses.

4.3.6 Point d'injection du colorant

4.3.6.1 Fréquence de localisation

Dans les études présentées au tableau 11, les fréquences de localisation d'un ganglion sentinelle obtenues avec une injection superficielle (périaréolaire, sous-aréolaire,

intradermique ou sous-cutanée) du colorant sont systématiquement plus élevées que celles obtenues avec une injection intraparenchymateuse (péritumorale ou intratumorale).

TABLEAU 11

Fréquence de localisation selon le point d'injection du colorant						
ÉTUDE	PLAN	N	INTRAPARENCHYMATEUX (POINT 1)	PÉRIARÉOLAIRE OU SOUS-ARÉOLAIRE (POINT 2)	SUPRATUMORAL PAR VOIE INTRADERMIQUE OU SOUS-CUTANÉE (POINT 3)	VALEUR DE p
MSAC, 2005	MA	(142)	PT : 93,2 (91,8-94,5)	PA ou SA : 96,5 (94,0-98,2)	ID ou SC : 95,1 (92,8-96,9)	0,026* 0,11† 0,34‡
Rodier <i>et al.</i> , 2007	ECR, M	449	PT : 93,8 (210/224)	PA : 95,6 (215/225)	s. o.	0,24
Povoski <i>et al.</i> , 2006	ECR	399	61,9 (83/134)§	SA : 68,4 (91/133)	ID : 70,5 (93/132)	0,304

Abréviations : ECR : essai clinique randomisé; ID : injection intradermique; M : étude multicentrique; MA : méta-analyse; MSAC : Medical Services Advisory Committee; N : nombre de patientes (ou d'ensembles de données) incluses; PA : injection périaréolaire; PT : injection péritumorale; SA : injection sous-aréolaire; SC : injection sous-cutanée; s. o. : sans objet.

Note : Les fréquences de localisation sont présentées en pourcentage avec, entre parenthèses, les nombres réels ou leur intervalle de confiance à 95 %; le grisé indique une méta-analyse.

* Différence entre les points 1 et 2.

† Différence entre les points 1 et 3.

‡ Différence entre les points 2 et 3.

§ Point d'injection intraparenchymateux non précisé.

Selon le MSAC [2005], la fréquence de localisation est significativement plus élevée lorsque l'injection du colorant est sous-aréolaire ou périaréolaire (96,5 %) que lorsque le colorant est injecté en périphérie de la tumeur (93,2 %; $p = 0,026$; tableau 11). Par contre, l'ECR multicentrique FRANSENODE n'est pas arrivé à la même conclusion : Rodier et ses collaborateurs [2007] n'ont pas trouvé de différence significative entre la fréquence de localisation avec l'injection périaréolaire (95,6 %) et avec l'injection intraparenchymateuse (93,8 %; $p = 0,24$; tableau 11). De même, Povoski et ses collègues [2006] n'ont pas trouvé de différence notable entre les trois différents points d'injection (intraparenchymateux, sous-aréolaire et intradermique) ($p = 0,304$; tableau 11). Cependant, cette dernière étude comportait des effectifs relativement faibles dans chacun des groupes et a obtenu des fréquences de localisation anormalement basses.

Enfin, le MSAC a repéré trop peu d'études (cinq) pour comparer la fréquence de localisation moyenne avec le point d'injection intratumoral (91,1 % [IC à 95 % : de 81,9 à 96,5 %]) et les autres points d'injection.

4.3.6.2 Risque de faux négatifs

Le MSAC [2005] indique que le point d'injection du colorant n'influe pas sur le risque de faux négatifs (1 - VPN) de manière statistiquement significative : injection péritumorale *versus* sous-aréolaire ou périaréolaire (1,3 %; $p = 0,41$), péritumorale *versus* intradermique ou sous-cutanée (0,8 %; $p = 0,58$) et sous-aréolaire ou périaréolaire *versus* intradermique ou sous-cutanée (2,1 %; $p = 0,32$; tableaux 12 et F-1).

À la suite de la méta-analyse du MSAC [2005], une étude de cohorte rétrospective a été publiée. Kavallaris et ses collègues [2008] ont comparé les risques de faux négatifs obtenus avec l'injection périumorale et sous-aréolaire du bleu. D'après les résultats fournis, l'injection périumorale produirait davantage de faux négatifs (risque de 14,3 % *versus* 4,9 %; $p = 0,0777$; tableau 12). Cependant, la période pendant laquelle ces injections périumorales ont été administrées précédait celle des injections sous-aréolaires. Il pourrait donc y avoir, entre autres, un effet d'apprentissage. La proportion des faux négatifs chez les patientes ayant un envahissement ganglionnaire axillaire (1 - sensibilité) est également présentée au tableau F-3 de l'annexe F.

TABLEAU 12

Risque de faux négatifs (1 - VPN) selon le point d'injection du colorant						
ÉTUDE	PLAN	N	INTRAPARENCHYMEUX (POINT 1)	PÉRIARÉOLAIRE OU SOUS-ARÉOLAIRE (POINT 2)	SUPRATUMORAL PAR VOIE INTRADERMIQUE OU SOUS-CUTANÉE (POINT 3)	VALEUR DE p
MSAC, 2005	MA	(81)	PT : 4,4 (3,4-5,6) IT : 3,5 (0,6-10,7)	3,1 (0,6-8,3)	5,2 (3,2-7,8)	0,41* 0,58† 0,32‡
Kavallaris <i>et al.</i> , 2008	C, R	214	PT : 14,3 (9/63)	SA : 4,9 (4/81)	s. o.	0,077§

Abréviations : C : étude de cohorte; IT : injection intratumorale; MA : méta-analyse; MSAC : Medical Services Advisory Committee; N : nombre de patientes (ou d'ensembles de données) incluses; PT : injection périumorale; R : plan rétrospectif; SA : injection sous-aréolaire; s. o. : sans objet; VPN : valeur prédictive négative.

Note : Les risques de faux négatifs sont présentés en pourcentage avec, entre parenthèses, les nombres réels ou leur intervalle de confiance à 95 %; le grisé indique une méta-analyse.

* Différence entre le point d'injection périumoral et le point 2.

† Différence entre le point d'injection périumoral et le point 3.

‡ Différence entre les points 2 et 3.

§ Test exact de Fisher effectué par l'auteur du présent rapport.

4.3.7 Lymphoscintigraphie préopératoire

4.3.7.1 Fréquence de localisation

Deux études seulement ont comparé la fréquence de localisation intraopératoire d'un ganglion sentinelle axillaire chez des patientes qui ont subi une lymphoscintigraphie préopératoire avec celle de patientes qui n'en n'ont pas subi. Aucune n'a trouvé de différence entre les deux groupes (tableau 13).

TABLEAU 13

Fréquence de localisation intraopératoire d'un ganglion sentinelle axillaire chez les patientes qui ont subi ou non une lymphoscintigraphie préopératoire					
ÉTUDE	PLAN	N	AVEC LSG	SANS LSG	VALEUR DE p
Burak <i>et al.</i> , 1999	EC	50	91,7 (22/24)	88,5 (23/26)	1,00
Chagpar <i>et al.</i> , 2005a	C, P, M	4 131	94,1 (2 067/2 196)	93,9 (1 816/1 935)	0,710*

Abréviations : C : étude de cohorte; EC : essai clinique non randomisé; LSG : lymphoscintigraphie; M : étude multicentrique; N : nombre de patientes incluses; P : plan prospectif.

Note : Les fréquences de localisation sont présentées en pourcentage avec, entre parenthèses, les nombres réels.

* Test du khi carré effectué par l'auteur du présent rapport.

7. Test exact de Fisher effectué par l'auteur du présent rapport.

Ensuite, plusieurs études ont comparé la fréquence de localisation auprès de patientes chez qui la lymphoscintigraphie a permis de visualiser un ganglion sentinelle et auprès de patientes chez qui la lymphoscintigraphie n'a permis de visualiser aucun ganglion sentinelle. Étant donné le nombre important d'études, seulement celles qui incluaient plus de 500 patientes ont été retenues (tableau 14).

Toutes les études sauf une grande étude de cohorte rétrospective ont montré, en cas de résultat positif à la lymphoscintigraphie préopératoire, une augmentation significative de la fréquence de localisation intraopératoire d'un ganglion sentinelle, évaluée entre 98 et 100 %. Cependant, dans 68 à 99 % des cas où le résultat de la lymphoscintigraphie était négatif, il y avait tout de même localisation intraopératoire d'un ganglion sentinelle (tableau 14).

TABLEAU 14

Fréquence de localisation intraopératoire d'un ganglion sentinelle selon le résultat de la lymphoscintigraphie préopératoire					
ÉTUDE	PLAN	N	LSG POSITIVE*	LSG NÉGATIVE†	VALEUR DE <i>p</i>
Goyal <i>et al.</i> , 2005	C, P, M‡	823	98,0 (581/593) 95§	90 68§	< 0,001 < 0,001§
Bergkvist et Frisell, 2005	C, P, M	642	98,4 (541/550)	69,6 (64/92)	< 0,001
Dupont <i>et al.</i> , 2001	C, P (?), M	516	100 (335/335)¶	84,5 (153/181)¶	< 0,0001**
Chagpar <i>et al.</i> , 2005a	C, P, M	2 196	97,8 (1 645/1 682) 98,4 (1 616/1 642)¶	82,1 (422/514) 81,4 (451/554)¶	< 0,0001**
Soran <i>et al.</i> , 2007	C, R	1 500	99,6 (1 361/1 366)¶	99,3 (133/134)¶	0,5
Wang <i>et al.</i> , 2007	C, R	636	99,6 (535/537)¶	90,9 (90/99)¶	< 0,001

Abréviations : C : étude de cohorte; LSG : lymphoscintigraphie; M : étude multicentrique; N : nombre de patientes incluses; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif.

Note : Les fréquences de localisation sont présentées en pourcentage avec, entre parenthèses, les nombres réels.

* Un résultat positif à la lymphoscintigraphie signifie qu'un ganglion sentinelle axillaire ou extra-axillaire a pu être visualisé à la gamma-caméra.

† Un résultat négatif à la lymphoscintigraphie signifie qu'aucun ganglion sentinelle axillaire ou extra-axillaire n'a pu être visualisé à la gamma-caméra.

‡ Résultats de la phase de validation (prérandomisation) de l'ECR *Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance* (ALMANAC), qui a comparé les résultats de la biopsie des ganglions sentinelles avec ceux du curage axillaire.

§ Fréquence de localisation intraopératoire à l'aide de la sonde à rayons gamma uniquement.

¶ Le succès de la lymphoscintigraphie dépend uniquement de la visualisation d'au moins un ganglion sentinelle axillaire (ganglions extra-axillaires exclus).

** Test du khi carré ou test exact de Fisher effectué par l'auteur du présent rapport.

Par contre, la majorité des études présentées aux tableaux 13 et 14 ne permettent pas de connaître simplement l'effet de la lymphoscintigraphie préopératoire sur la réussite de la localisation intraopératoire d'un ganglion sentinelle radioactif; comme la technique combinée a été utilisée, les chances de localiser un ganglion sentinelle demeurent, même en l'absence de ganglion sentinelle radioactif. La seule étude qui a présenté des résultats sur la localisation intraopératoire à l'aide de la sonde à rayons gamma uniquement est celle de Goyal et ses collaborateurs [2005] (tableau 14).

4.3.7.2 Risque de faux négatifs

Seulement deux études, dont un petit essai clinique non randomisé, ont comparé le risque de faux négatifs (1 - sensibilité) chez des patientes qui ont passé une lymphoscintigraphie

préopératoire et chez des patientes qui n'en ont pas passé. Aucune n'a trouvé de différence entre les deux groupes (tableau 15).

De même, deux études ont comparé le risque de faux négatifs (1 - sensibilité) auprès de patientes chez qui la lymphoscintigraphie a permis de visualiser un ganglion sentinelle et chez qui la lymphoscintigraphie n'a permis de visualiser aucun ganglion sentinelle. Les risques étaient semblables (tableau 16).

TABLEAU 15

Risque de faux négatifs (1 - sensibilité) chez les patientes qui ont subi ou non une lymphoscintigraphie préopératoire						
ÉTUDE	PLAN	N	STADE N+	AVEC LSG	SANS LSG	VALEUR DE p
Burak <i>et al.</i> , 1999	EC	50	14	0	0	s. o.
McMasters <i>et al.</i> , 2000	C, P (?), M	588	s. o.	8,7	1,6	NS

Abréviations : C : étude de cohorte; EC : essai clinique non randomisé; LSG : lymphoscintigraphie; M : étude multicentrique; N : nombre de patientes incluses; NS : valeur non significative; P : plan prospectif; s. o. : sans objet.

Note : Les risques de faux négatifs sont présentés en pourcentage.

TABLEAU 16

Risque de faux négatifs (1 - sensibilité) selon le résultat de la lymphoscintigraphie préopératoire						
ÉTUDE	PLAN	N	STADE N+	LSG POSITIVE	LSG NÉGATIVE	VALEUR DE p
Goyal <i>et al.</i> , 2005	C, P, M*	823	275	I+B : 6,8 (13/192)	I+B : 7,2 (6/83)	0,89
Wang <i>et al.</i> , 2007	C, R	246	94	14,9 (11/74)	20,0 (4/20)	0,731

Abréviations : C : étude de cohorte; I+B : isotope + bleu (technique combinée); LSG : lymphoscintigraphie; M : étude multicentrique; N : nombre de patientes incluses; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif.

Note : Les risques de faux négatifs sont présentés en pourcentage avec, entre parenthèses, les nombres réels.

* Résultats de la phase de validation (prérandomisation) de l'ECR ALMANAC, qui a comparé les résultats de la biopsie des ganglions sentinelles avec ceux du curage axillaire.

4.3.8 Méthode d'analyse histologique

Le MSAC [2005] a comparé le risque de faux négatifs (1 - VPN) relevé dans 130 études qui ont effectué et qui n'ont pas effectué un test d'immunohistochimie en complément de l'analyse histologique définitive (analyse finale des ganglions sentinelles effectuée en laboratoire par l'anatomopathologiste). La différence dans les fréquences de localisation moyennes n'était pas statistiquement significative (0,4 %; $p = 0,61$; tableaux 17 et F-1). Aucune comparaison n'a été effectuée pour les autres méthodes d'analyse histologique, puisque le MSAC a jugé que cela n'apporterait aucune information additionnelle pertinente. Aucune mise à jour des résultats du MSAC n'a donc été réalisée dans le présent rapport.

Pour 31 études, le MSAC [2005] a pu calculer une fréquence de conversion. Celle-ci est définie comme la proportion de patientes ayant un résultat négatif à l'analyse histologique définitive des ganglions sentinelles (coloration à l'hématoxyline-éosine) chez qui un test d'immunohistochimie a révélé la présence de métastases dans un ganglion sentinelle. Les fréquences de conversion ont varié de 0 à 52 %. Cette analyse incluait un total de 1 750 résultats négatifs d'analyses histologiques définitives (médiane de 33 par étude; étendue de 7 à 304).

TABLEAU 17

Risque de faux négatifs (1 - VPN) selon la méthode d'analyse histologique						
ÉTUDE	PLAN	N	ANALYSE HISTOLOGIQUE DÉFINITIVE SANS IHC	ANALYSE HISTOLOGIQUE DÉFINITIVE AVEC IHC CHEZ TOUTES LES PATIENTES	ANALYSE HISTOLOGIQUE DÉFINITIVE AVEC IHC CHEZ CERTAINES PATIENTES	AUTRES*
MSAC, 2005	MA	130	4,8 (3,6-6,1)	4,5 (3,1-6,1)	4,3 (3,2-5,6)	6,2 (3,9-9,3)

Abréviations : IHC : immunohistochimie; MA : méta-analyse; MSAC : Medical Services Advisory Committee; N : nombre d'études incluses; VPN : valeur prédictive négative.

Note : Les risques de faux négatifs sont présentés en pourcentage avec leur intervalle de confiance à 95 % entre parenthèses.

* Coupes à congélation, IHC seulement, ou méthode non spécifiée ou imprécise.

4.3.9 Examen extemporané des ganglions sentinelles

Le MSAC [2005] a pu calculer dans 17 études le risque intraopératoire de faux négatifs⁸ avec un examen extemporané par coupes à congélation ou par cytologie d'apposition. Les risques de faux négatifs oscillaient entre 0 et 54 %, et il y a eu au moins un faux positif, ce qui met en doute la fiabilité de l'examen extemporané usuel pour connaître le statut ganglionnaire à l'aisselle. Cependant, le MSAC mentionne qu'il peut y avoir un certain nombre de facteurs associés à l'opérateur qui aurait pu contribuer à la variabilité des résultats.

Une autre méta-analyse a également été publiée en 2005 par Tew et ses collaborateurs. Elle portait principalement sur la sensibilité et la spécificité de la cytologie d'apposition par rapport aux résultats de l'analyse histologique définitive sur coupes paraffinées.

Dans les 31 études incluses dans cette méta-analyse, la sensibilité variait de 34 à 95 % (moyenne pondérée de 63 % [IC à 95 % : de 57 à 69 %]), et la spécificité, de 94 à 100 % (moyenne pondérée de 99 % [IC à 95 % : de 98 à 99 %]). Il y a hétérogénéité pour la sensibilité, mais pas pour la spécificité. Dans 11 études, les données sur la sensibilité pouvaient être séparées pour les macrométastases et les micrométastases : les moyennes pondérées obtenues sont de 81 % (IC à 95 % : de 74 à 86 %) et de 22 % (IC à 95 % : de 14 à 33 %), respectivement. La proportion de faux négatifs associés à la présence de micrométastases est de 82 % (IC à 95 % : de 75 à 88 %).

La méta-analyse regroupe également les résultats (sous forme de moyennes pondérées) de quatre études qui ont comparé la cytologie d'apposition avec les coupes à congélation. Trois des quatre études comparatives ont trouvé que les coupes à congélation ont une meilleure sensibilité que la cytologie d'apposition. Globalement, la sensibilité de la cytologie d'apposition et des coupes à congélation de ces quatre études était de 62 % (IC à 95 % : de 53 à 70 %) et de 76 % (IC à 95 % : de 65 à 84 %), respectivement. Quant à la spécificité, elle était de 99 % (IC à 95 % : de 97 à 99 %) et de 99 % (IC à 95 % : de 98 à 100 %), respectivement [Tew *et al.*, 2005].

8. Le risque intraopératoire de faux négatifs se définit comme la proportion de patientes ayant un envahissement des ganglions sentinelles à l'analyse histologique définitive chez qui l'examen extemporané des ganglions sentinelles s'était révélé négatif.

4.4 Expérience de l'équipe de travail

4.4.1 Recommandations des organismes concernés

En 2005, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) appuyait fortement les lignes directrices de l'American Society of Breast Surgeons (ASBS) révisées en 2003. L'ASBS recommandait d'atteindre une fréquence de localisation de 85 % et un risque de faux négatifs d'au plus 5 % avant de renoncer à un curage axillaire. Cet organisme soutenait également qu'un minimum de 20 biopsies des ganglions sentinelles en association avec un curage axillaire ou effectuées sous la supervision d'un mentor était nécessaire pour réduire au minimum le risque de faux négatifs [Lyman *et al.*, 2005].

En décembre 2005, l'ASBS a révisé ses recommandations consensuelles. Elle maintient qu'un chirurgien devrait effectuer 20 biopsies des ganglions sentinelles validées par curage axillaire (ou encadrées par un collègue expérimenté) avant de procéder seul aux biopsies. Cette recommandation repose sur des données rétrospectives, qui constituaient la meilleure preuve disponible à ce moment. Cependant, l'association mentionne que la courbe d'apprentissage pourrait ne pas être aussi longue : des données prospectives récentes montrent que, pour des chirurgiens qui utilisent une technique bien standardisée, la courbe d'apprentissage pourrait être beaucoup plus courte, et que la plupart des échecs surviennent dans les premières biopsies [ASBS, 2005].

Par ailleurs, l'ASCO croit que le volume opératoire et l'expérience sont des déterminants importants de réussite, mais elle croit également qu'il n'existe pas de données suffisantes pour recommander un volume opératoire précis nécessaire pour maintenir la compétence. Cependant, sa revue systématique indiquait que la fréquence de localisation représente le plus grand facteur prédictif du risque de faux négatifs, et pourrait donc servir comme indicateur de qualité de l'intervention [Lyman *et al.*, 2005].

4.4.2 Résultats des rapports d'agences d'évaluation des technologies de la santé

Dans son rapport, l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) de France, aujourd'hui la Haute Autorité de santé (HAS), a présenté les résultats de quatre études [McMasters *et al.*, 2001, Tafra *et al.*, 2001, Kollias *et al.*, 2000, Morrow *et al.*, 1999] qui ont examiné le rôle de l'apprentissage sur l'exactitude diagnostique de la biopsie des ganglions sentinelles. Les paramètres majeurs étudiés étaient la fréquence de localisation et le risque de faux négatifs. Entre autres, Tafra et ses collaborateurs [2001] ont indiqué qu'une expérience d'au moins 30 biopsies était nécessaire pour atteindre une fréquence de localisation supérieure à 90 % et un risque de faux négatifs inférieur à 5 %. La synthèse des auteurs est la suivante :

« ...toutes les études concordaient pour affirmer que l'apprentissage était un facteur majeur dans le succès de l'identification du GS. Deux études analysaient le TFN⁹ en fonction de l'apprentissage. Les études récentes ne confirmaient pas de façon claire que la technique colorimétrique était plus difficile à apprendre que la technique isotopique. Le site d'injection dermique et sous-dermique de l'isotope demanderait un apprentissage moindre, mais il ne s'agissait que d'une tendance, la différence observée n'était pas significative. »

9. Dans le présent rapport, le taux de faux négatifs (TFN) est appelé risque de faux négatifs (RFN).

Ultérieurement, le MSAC [2005] s'est également fixé comme objectif de déterminer l'influence de l'expérience du chirurgien et de son équipe sur la fréquence de localisation et le risque de faux négatifs (1 - VPN) avec la biopsie des ganglions sentinelles. Il n'a repéré aucune étude qui ait directement évalué cette question. Cependant, le MSAC a mené par la suite une analyse de sensibilité afin d'évaluer la contribution potentielle d'une courbe d'apprentissage et d'évaluer le raffinement de la biopsie des ganglions sentinelles depuis ses débuts.

Il a d'abord procédé à une méta-analyse cumulative basée sur l'année de publication; une seconde analyse consistait à exclure les études (ou sous-groupes) de moins de 50 patientes. Le but était de déterminer si la fréquence de localisation et le risque de faux négatifs (1 - VPN) étaient influencés par l'expérience internationale cumulative de biopsies des ganglions sentinelles ou par le nombre d'interventions effectuées par les équipes. Ces deux paramètres sont considérés comme des mesures indirectes de l'influence de l'expérience du chirurgien et de l'équipe.

L'analyse cumulative basée sur l'année de publication a montré que la fréquence de localisation s'est améliorée chaque année de 1998 à 2003, quoique l'hétérogénéité interétudes soit demeurée constante. Quant au risque de faux négatifs (1 - VPN), on a constaté une augmentation dans le temps de l'hétérogénéité interétudes. Le risque de faux négatifs a légèrement augmenté de 1998 à 2000, puis est demeuré relativement stable jusqu'en 2003, avec une moyenne cumulative de 4,5 à 5,0 %. Une fois les études (ou ensembles de données) de moins de 50 patientes exclues de l'analyse, ni la fréquence de localisation ni le risque de faux négatifs (1 - VPN) n'avaient changé significativement au cours du temps.

4.4.3 Nouvelles études originales

4.4.3.1 Effet de l'expérience sur la fréquence de localisation et le risque de faux négatifs

Cinq études ont évalué si l'expérience du chirurgien et de l'équipe était un facteur prédictif de la localisation réussie d'un ganglion sentinelle et du risque de faux négatifs avec la biopsie des ganglions sentinelles. Toutes ont trouvé que l'expérience influait sur la fréquence de localisation. D'après une étude de cohorte prospective multicentrique, la localisation d'un ganglion sentinelle à l'aide de la technique colorimétrique exige probablement davantage d'expérience que la technique combinée [Nathanson *et al.*, 2007] (tableau 18).

TABLEAU 18

Expérience du chirurgien comme facteur prédictif de la fréquence de localisation et du risque de faux négatifs						
ÉTUDE	PLAN	N	EXPÉRIENCE	FRÉQUENCE DE LOCALISATION	RISQUE DE FAUX NÉGATIFS (1 - SENSIBILITÉ)	VALEUR DE p
Nathanson <i>et al.</i> , 2007	C, P, M	599*	< 100 biopsies > 100 biopsies	94,2 (163/173)* 96,5 (411/426)*	s. o.	0,277
		600†	< 100 biopsies > 100 biopsies	78,5 (117/149)† 92,9 (419/451)†	s. o.	< 0,0001‡
Chagpar <i>et al.</i> , 2005b	C, P, M	4 098	< 10 biopsies ≥ 10 biopsies	92,2 (1 924/2 086) 95,8 (1 927/2 012)	s. o.	< 0,001
Kuehn <i>et al.</i> , 2004	C, P, M	1 224	< 10 biopsies 11-25 biopsies 26-50 biopsies 51-100 biopsies 101-150 biopsies > 150 biopsies	78,9 77,6 82,5 91,0 90,6 94,5	7,8 11,1 7,9 4,4 11,8 8,3	FL : S RFN : 0,713
Martin <i>et al.</i> , 2005	C, P, M	3 869	< 4 biopsies ≥ 4 biopsies	s. o.	11,6 (32/276) 7,0 (75/1 071)	0,016
Straalman <i>et al.</i> , 2008	C, P	731	1-10 biopsies 11-20 biopsies > 20 biopsies	73,9 85,0 91,6	s. o.	< 0,001

Abréviations : C : étude de cohorte; FL : fréquence de localisation; M : étude multicentrique; N : nombre de patientes incluses; P : plan prospectif; RFN : risque de faux négatifs; S : valeur significative; s. o. : sans objet.

Note : Les fréquences de localisation et les risques de faux négatifs sont présentés en pourcentage avec les nombres réels entre parenthèses.

* Avec la technique combinée.

† Avec la technique colorimétrique.

‡ Test du khi carré effectué par l'auteur du présent rapport.

Une grande étude de cohorte prospective multicentrique montre qu'une fréquence de localisation supérieure à 90 % peut être obtenue par des chirurgiens qui ont effectué moins de 10 biopsies des ganglions sentinelles [Chagpar *et al.*, 2005b] (tableau 18). Une autre étude prospective multicentrique montre cependant que cette fréquence n'est atteinte que par les équipes qui ont pratiqué plus de 50 biopsies [Kuehn *et al.*, 2004]. Enfin, une étude prospective récente [Straalman *et al.*, 2008] montre qu'il faut avoir effectué de 11 à 20 biopsies pour atteindre une fréquence de localisation de 85 %, et plus de 20 pour atteindre une fréquence de localisation de 90 % (tableau 18).

Par ailleurs, une étude a montré que l'expérience du chirurgien influait sur le risque de faux négatifs (1 - sensibilité) [Martin *et al.*, 2005], alors qu'une autre a conclu qu'il y a des faux négatifs indépendamment de l'expérience [Kuehn *et al.*, 2004] (tableau 18). Cependant, dans l'ensemble, cette dernière étude avait obtenu des résultats inférieurs à ceux des autres publications.

4.4.3.2 Phase d'apprentissage des essais cliniques

Cette section expose de façon narrative la méthodologie employée par trois grands essais cliniques sur la biopsie des ganglions sentinelles et leurs conclusions sur la phase d'apprentissage nécessaire.

Clarke et ses collaborateurs [2004] ont décrit la courbe d'apprentissage lors de la phase initiale de l'étude ALMANAC (*Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance*), un ECR multicentrique comprenant 14 *Breast Units*¹⁰ au Royaume-Uni. Lors de cette phase de validation, les 13 chirurgiens ont procédé à des biopsies des ganglions sentinelles systématiquement suivies d'un curage axillaire chez 40 patientes consécutives (total de 520 patientes). Chaque chirurgien avait suivi un programme obligatoire de formation. Les chirurgiens qui atteignaient une fréquence de localisation d'au moins 90 % et un risque de faux négatifs¹¹ d'au plus 5 % (c'est-à-dire ≤ 2 faux négatifs pour les 40 biopsies) étaient autorisés à participer à la phase de randomisation. Les 13 chirurgiens ont réussi la phase de validation. Il n'y a pas eu de courbe d'apprentissage statistiquement significative. Néanmoins, la première biopsie des ganglions sentinelles effectuée par un chirurgien sans mentor semble plus susceptible d'échec, surtout de faux négatifs. Aucune tendance ne se dessine dans les échecs suivant la première intervention. L'étude a montré qu'avec un programme de formation standardisé incluant un cours théorique et un entraînement par mentorat, les chirurgiens devraient être en mesure d'atteindre une fréquence de localisation et un risque de faux négatifs acceptables bien avant d'avoir réalisé 40 biopsies.

Harlow et ses collaborateurs [2005] ont publié les résultats de leur étude sur la phase d'apprentissage requise pour participer à la phase de randomisation de l'étude B-32 du *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP). La phase d'apprentissage comprenait un manuel de formation, une visite du centre et un minimum de 5 biopsies des ganglions sentinelles suivies d'un curage axillaire; 226 chirurgiens y ont participé. Parmi eux, 187 chirurgiens ont terminé leur formation et obtenu l'autorisation d'entrer dans la phase de randomisation; 70,6 % (132/187) ont obtenu l'autorisation après les 5 biopsies obligatoires, et 29,4 % ont eu besoin de réaliser plus de biopsies. Les critères d'admissibilité à la phase de randomisation ne sont pas clairement spécifiés dans l'article. Au total, 815 biopsies ont été effectuées lors de la phase d'apprentissage. La fréquence de localisation était de 96,2 %, et le risque de faux négatifs¹², de 6,7 %.

Posther et ses collègues [2005] ont publié les résultats relatifs à la qualification des chirurgiens qui ont participé à l'essai prospectif multicentrique Z0010 de l'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) lancé en 1999. Le protocole exigeait de consigner les résultats des 20 ou 30 premières biopsies des ganglions sentinelles. L'hypothèse voulait que les chirurgiens atteignent une fréquence de localisation d'au moins 85 % et une sensibilité d'au moins 95 % avec ces 20 ou 30 biopsies des ganglions sentinelles suivies d'un curage axillaire. Les chirurgiens qui étaient titulaires d'un *fellowship* ou qui avaient reçu une formation sur la biopsie des ganglions sentinelles au cours de leur résidence étaient exemptés de cette période de qualification. Aucune technique spécifique n'était exigée, le choix étant laissé au chirurgien. Les résultats de 5 237 patientes et 198 chirurgiens de 126 établissements étaient disponibles pour l'analyse. La majorité des chirurgiens (64,6 %) se sont qualifiés avec 30 biopsies, 22,2 % se sont qualifiés avec 20 biopsies, et 13,1 % ont été exemptés de la période de qualification. On a observé une fréquence d'échec plus élevée chez les chirurgiens qui ont effectué 50 biopsies des ganglions sentinelles ou moins (0,7 % *versus* 2,2 %; $p \leq 0,0001$). Étant donné que le nombre de patientes était très grand, cette différence est statistiquement significative, mais la signification clinique est pratiquement nulle, puisque les fréquences d'échec sont faibles dans les deux cas.

10. Les *Breast Units* sont des regroupements de spécialistes du cancer du sein.

11. Dans cette étude, le risque de faux négatifs a été calculé en divisant le nombre de faux négatifs par le nombre total de biopsies des ganglions sentinelles effectuées.

12. Non défini dans l'article.

4.4.3.3 Autres études sur la courbe d'apprentissage

East et ses collaborateurs [2009] ont mené une étude prospective afin de déterminer le nombre de biopsies des ganglions sentinelles à effectuer pour atteindre une fréquence de localisation de 85 % avec une technique colorimétrique (injection sous-aréolaire). Deux chirurgiens spécialisés en chirurgie du sein ont procédé à une biopsie des ganglions sentinelles chez 24 patientes consécutives. La fréquence de localisation de chaque chirurgien a été portée sur un tableau des sommes cumulées (*tabular cumulative sum chart*). L'analyse a révélé que la courbe d'apprentissage de la biopsie des ganglions sentinelles avec le bleu de méthylène est stabilisée après huit localisations consécutives réussies.

Lerch et ses collaborateurs [2007] ont tenté de déterminer si la performance du chirurgien pour effectuer une biopsie des ganglions sentinelles variait dans le temps. Ils ont examiné rétrospectivement l'expérience de 13 chirurgiens canadiens qui ont effectué un total de 765 biopsies des ganglions sentinelles (méthode isotopique ou combinée) et 579 curages axillaires concomitants sur une période de 6 ans (de juin 1999 à avril 2005). Le risque de faux négatifs, correspondant ici à la formule $1 - \text{sensibilité}$, a été évalué par individu et pour trois groupes de chirurgiens définis par le volume opératoire (< 50 biopsies, 50-100 biopsies et > 100 biopsies). La performance dans le temps a été analysée par la méthode des sommes cumulées. La fréquence de localisation et le risque de faux négatifs ont varié dans le temps pour chaque chirurgien, mais indépendamment du volume opératoire. Des performances acceptables ont été maintenues par les chirurgiens à faible, moyen et grand volumes opératoires, ce qui porte à croire que d'autres indicateurs que le volume opératoire pourraient avoir une plus grande influence sur l'assurance de la qualité de la biopsie des ganglions sentinelles.

Sanidas et ses collaborateurs [2005] ont étudié la courbe d'apprentissage de trois chirurgiens. Pendant la période allant de novembre 1997 à avril 2003, les chirurgiens ont effectué 138 biopsies des ganglions sentinelles à l'aide des techniques colorimétrique, isotopique ou combinée. Après 10 biopsies des ganglions sentinelles, les trois chirurgiens avaient atteint des fréquences de localisation de 90 %, 90 % et 100 %. Après 20 biopsies des ganglions sentinelles, leur fréquence de localisation était de 95 %, 95 % et 100 %, respectivement. Après 20 tentatives de biopsies des ganglions sentinelles, le premier chirurgien avait cumulé un risque de faux négatifs ($1 - \text{VPN}$) de 8,3 %; le deuxième, de 0 %; et le troisième, de 14,3 %. Ils avaient également atteint un risque de faux négatifs calculé sur le nombre de patientes ayant un envahissement ganglionnaire axillaire ($1 - \text{sensibilité}$) de 16,6 %, 0 % et 10 %, respectivement. Les auteurs concluent que la localisation d'un ganglion sentinelle n'est pas difficile et que des fréquences de localisation élevées peuvent être atteintes après 10 ou 20 biopsies. Néanmoins, les échecs peuvent survenir à n'importe quel moment. Pour la période d'apprentissage, les auteurs recommandent d'effectuer autant de biopsies nécessaires pour atteindre un minimum de 20 cas présentant un envahissement ganglionnaire axillaire.

Dans l'étude de **Cox et ses collaborateurs [2001]**, 16 chirurgiens qui avaient suivi une formation de 2 jours ont ensuite effectué 2 255 biopsies des ganglions sentinelles à l'aide de la technique combinée. La relation entre le volume opératoire, c'est-à-dire le nombre de biopsies effectuées en 30 jours, et la fréquence d'échec de localisation d'un ganglion sentinelle a été modélisée à l'aide d'une régression logistique. Les chirurgiens qui effectuaient moins de 3 biopsies des ganglions sentinelles par mois, de 3 à 6 et plus de 6 ont obtenu des fréquences de localisation de 86,2 %, 88,7 % et 97,8 %, respectivement.

La biopsie des ganglions sentinelles est aujourd'hui préférée au curage axillaire pour la détermination du stade ganglionnaire dans les cas de cancer du sein de stade peu avancé sans adénopathie détectée cliniquement [NCCN, 2009; NICE, 2009]. Lorsque les ganglions sentinelles sont exempts de métastases, cette seule intervention remplace généralement le curage axillaire, qui était traditionnellement effectué dans tous les cas de cancer du sein.

La biopsie des ganglions sentinelles a maintenant fait ses preuves sur le plan de la faisabilité et de l'exactitude diagnostique. Depuis les débuts de la biopsie des ganglions sentinelles, l'expertise internationale s'est accrue, et les meilleures équipes arrivent maintenant à obtenir des fréquences élevées de localisation d'un ganglion sentinelle ainsi que des risques de faux négatifs (1 - VPN) en deçà des balises fixées par la communauté internationale : fréquence de localisation supérieure ou égale à 85 ou 90 %, et risque de faux négatifs inférieur ou égal à 5 %¹³. Cependant, un risque de faux négatifs de moins de 5 % calculé sur le nombre total de patientes ayant un envahissement ganglionnaire axillaire (1 - sensibilité) est plus difficilement atteint.

De plus, il y a des variations dans les résultats de la biopsie des ganglions sentinelles, et elles sont parfois attribuables aux nombreuses variations dans les protocoles techniques ou l'expérience des équipes. Le présent rapport tente de déterminer les aspects techniques qui influent sur l'exactitude diagnostique de la biopsie des ganglions sentinelles. Cette évaluation comporte certaines limites. D'abord, l'abondance de la littérature nous a obligés à faire des choix. Nous nous sommes restreints aux études qui représentaient les meilleurs choix méthodologiques. Néanmoins, pour certains aspects, les seules études disponibles étaient de simples études de cohortes.

Type de traceur

La technique isotopique donne une meilleure fréquence de localisation que la technique colorimétrique, mais c'est l'association des deux méthodes qui permet d'atteindre les fréquences de localisation les plus élevées et les risques de faux négatifs les plus faibles. La supériorité de la technique combinée pour localiser un ganglion sentinelle par rapport à la technique colorimétrique seule est statistiquement démontrée dans la littérature scientifique.

Cependant, la supériorité de la technique combinée par rapport à l'utilisation d'un radio-isotope seul l'est moins. Le gain pourrait être minime, et les rares études analytiques qui ont montré un gain statistiquement significatif dans la fréquence de localisation ont obtenu des résultats inférieurs à l'ensemble des autres études. Quant au risque de faux négatifs, la différence entre les deux techniques n'est pas démontrée statistiquement.

Néanmoins, le National Health Service (NHS) du Royaume-Uni recommande la technique combinée [NICE, 2009]. Quant aux lignes directrices de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), elles ne recommandent pas de technique particulière,

13. Il existe une ambiguïté sur la définition du risque de faux négatifs, parfois calculé sur le nombre total de patientes ayant un ganglion sentinelle négatif, parfois sur le total de patientes qui ont un envahissement des ganglions axillaires, et ce, même dans les lignes directrices. Cette distinction est importante, puisque le risque de faux négatifs calculé sur le nombre total de patientes ayant un envahissement ganglionnaire axillaire (formule 1 - sensibilité) aura tendance à être légèrement plus élevé (voir le tableau 1).

mais elles mentionnent que les fréquences de localisation les plus élevées et les risques de faux négatifs les plus faibles ont été obtenus dans les études qui ont utilisé à la fois un radio-isotope et un colorant [Lyman *et al.*, 2005]. L'American Society of Breast Surgeons [ASBS, 2005] soutient également que le succès d'une biopsie des ganglions sentinelles est maximisé et que le risque de faux négatifs est minimisé avec l'utilisation de la technique combinée. Enfin, le National Breast and Ovarian Cancer Centre [NBOCC, 2008] d'Australie recommande d'utiliser la technique combinée dans la mesure du possible, mais il reconnaît les techniques à traceur unique comme des options appropriées. Au Canada, la technique combinée est utilisée par 78 % des chirurgiens qui effectuent des biopsies des ganglions sentinelles, alors que 18 % et 4 % utilisent le radio-isotope seul et le colorant seul, respectivement [Quan *et al.*, 2008]. Toutefois, dans le contexte actuel de pénurie mondiale d'isotopes médicaux, la proportion de biopsies des ganglions sentinelles effectuées uniquement à l'aide du colorant risque fort d'augmenter.

Par contre, il ne faudrait pas négliger le fait que l'utilisation d'un colorant amène un risque supplémentaire, celui d'une réaction allergique grave (choc anaphylactique), ce qui incite certains chirurgiens à n'utiliser le colorant qu'en dernier recours, c'est-à-dire lorsque aucun ganglion sentinelle n'est détecté avec la sonde à rayons gamma dans la salle d'opération. D'après une revue systématique [MSAC, 2005], trois études de séries de cas ont fait état d'un risque d'hypotension artérielle profonde associé au bleu isosulfan de 0,2 % [Cox *et al.*, 2000b], 0,4 % [Montgomery *et al.*, 2002] et 1,1 % [Albo *et al.*, 2001]. Cependant, aucun décès n'a été signalé à la suite de l'utilisation d'un colorant bleu [MSAC, 2005]. L'innocuité de la technique colorimétrique est un enjeu majeur à considérer dans la formulation de lignes directrices sur la biopsie des ganglions sentinelles. Cet aspect sera évalué dans un deuxième rapport de l'AETMIS.

Type de colloïde radioactif et type de colorant

La réussite d'une biopsie des ganglions sentinelles semble peu influencée par le type de colloïde ou de colorant utilisé, quoique le bleu patenté soit le colorant recommandé au Royaume-Uni [Masannat *et al.*, 2006]. Nous n'avons pas trouvé d'autres recommandations sur le type de colorant ailleurs dans le monde.

Point d'injection du traceur

L'injection superficielle du traceur (périaréolaire, sous-aréolaire, intradermique et sous-cutanée) tend à donner une meilleure fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle que l'injection intraparenchymateuse. Sur de très grands échantillons, les différences peuvent être statistiquement significatives. Par contre, il ne semble pas y avoir de différence significative dans les risques de faux négatifs avec les différents points d'injection, indépendamment du type de traceur.

L'injection péri-tumorale a été la première technique utilisée et est donc la plus étudiée dans la littérature [Rodier *et al.*, 2007]. Elle requiert au préalable la localisation de la tumeur par ultrasons ou stéréotaxie. Ses partisans l'appuient parce qu'elle est la seule à permettre de détecter, à l'aide de la lymphoscintigraphie préopératoire, un drainage dans la chaîne mammaire interne.

Contrairement au parenchyme du sein, la peau qui le recouvre possède un vaste réseau lymphatique qui permet un acheminement rapide du traceur vers le ou les ganglions sentinelles. L'injection intradermique ou sous-cutanée requiert donc une plus petite dose de traceur, ce qui préviendrait le phénomène *shine-through* et produirait moins de douleur. Elle ne nécessite pas non plus d'expertise particulière (échographie ou stéréotaxie) [MSAC, 2005]. Cependant, l'injection intradermique du colorant a pour

fâcheuse conséquence de tatouer la peau pendant plusieurs mois [Masannat *et al.*, 2006; Delaloye *et al.*, 2005].

Lorsque l'injection est périaréolaire ou sous-aréolaire, elle comporte plusieurs avantages. Techniquement, elle est facile à réaliser, spécialement pour les tumeurs non palpables ou multicentriques [Yen *et al.*, 2007] et, dans le cas des tumeurs situées dans le quadrant supérieur externe, elle préviendrait le phénomène *shine-through* en permettant de respecter la distance nécessaire entre le point d'injection et les ganglions axillaires. Un ECR mentionnait également que le niveau de radioactivité *in vivo* et *ex vivo* détecté après une injection périaréolaire était significativement plus élevé qu'avec une injection péri-tumorale, ce qui facilite l'apprentissage de la technique, surtout pour les cliniciens qui possèdent moins d'expérience [Rodier *et al.*, 2007]. L'injection sous-aréolaire engendrerait cependant une douleur considérable [Ellis *et al.*, 2004], mais qui serait moindre que celle causée par l'injection péri-tumorale [Rodier *et al.*, 2007].

En 2005, l'ASCO considérait que l'injection péri-tumorale du radio-isotope était devenue quelque peu controversée. L'association indiquait que la localisation d'un ganglion sentinelle était significativement plus fréquente avec une injection intradermique ou périaréolaire [Lyman *et al.*, 2005]. Par contre, le consensus d'experts de l'European Association of Nuclear Medicine Oncology and Dosimetry stipule que l'injection sous-cutanée n'est pas suffisante pour les tumeurs profondes. Pour ces dernières, l'injection péri-tumorale est alors recommandée [Buscombe *et al.*, 2007]. Enfin, la British Nuclear Medicine Society privilégie l'injection intradermique [BNMS, 2009].

Par ailleurs, certains centres associent plus d'un point d'injection, péri-tumoral et périaréolaire, par exemple. Cependant, le présent rapport n'a pas évalué les combinaisons de différents points d'injection, car elles sont traitées moins fréquemment dans la littérature et il est difficile d'en tirer des conclusions.

Délai entre l'injection du radio-isotope et l'intervention chirurgicale

Que le radio-isotope soit injecté le jour précédant ou le jour même de l'intervention chirurgicale n'influe pas sur la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle si la dose de radio-isotope est ajustée en conséquence. Certains doublent, triplent, ou même quadruplent la dose lorsque l'injection est effectuée le jour précédant la biopsie. Par exemple, la British Nuclear Medicine Society [BNMS, 2009] recommande d'injecter une dose de radioactivité de 15, 25 et 40 MBq pour un délai entre l'injection et la chirurgie de 4, 8 et 18 heures, respectivement. Il faut une activité résiduelle d'au moins 10 MBq lors de l'examen d'imagerie. Par contre, le risque de faux négatifs (1 - VPN) pourrait être légèrement plus élevé et supérieur à 5 % si l'on procède à l'injection le jour précédant l'intervention [MSAC, 2005].

L'injection du radio-isotope le jour même de la chirurgie comporte des avantages : une seule visite et une dose réduite de radioactivité pour la patiente [Van Esser *et al.*, 2009]. Ce protocole requiert toutefois une bonne coordination entre le service de médecine nucléaire et la salle d'opération. Autrement, des délais peuvent survenir, particulièrement lorsqu'on souhaite effectuer une lymphoscintigraphie préopératoire. De plus, il est difficile de planifier le premier cas de la journée lorsque l'injection est administrée le matin de la chirurgie [Dauphine *et al.*, 2006; Gray *et al.*, 2004]. Néanmoins, 86 % des chirurgiens canadiens disent pratiquer une injection le jour de l'acte chirurgical [Quan *et al.*, 2008].

Certains auteurs ont également obtenu une bonne fréquence de localisation avec une injection effectuée immédiatement après l'induction de l'anesthésie [Dixon *et al.*, 2009; Dauphine *et al.*, 2006], mais un tel protocole est encore à l'étude.

Lymphoscintigraphie préopératoire

L'utilité de la lymphoscintigraphie préopératoire est controversée. En pratique courante, cet examen n'est pas systématiquement réalisé [Tulpin *et al.*, 2008]. D'abord, les résultats de quelques rares études analytiques non randomisées montrent que la lymphoscintigraphie n'a pas d'effet significatif sur l'augmentation de la fréquence de localisation ou sur la réduction du risque de faux négatifs (1 - sensibilité) [Chagpar *et al.*, 2005a; McMasters *et al.*, 2000; Burak *et al.*, 1999].

Toutefois, les résultats de la présente évaluation ont montré que le succès d'une lymphoscintigraphie préopératoire pour visualiser un ganglion sentinelle prédit souvent le succès d'une localisation intraopératoire. Si un ganglion sentinelle accumule suffisamment de radio-isotope pour être visualisé à la gamma-caméra, il devrait être facilement localisé à l'aide de la sonde opératoire. Néanmoins, même si aucun ganglion sentinelle n'est visualisé à la lymphoscintigraphie, dans la majorité des cas, un ganglion sentinelle axillaire est tout de même localisé à la chirurgie. L'exérèse des ganglions sentinelles doit donc être tentée, même en cas de résultat négatif à la lymphoscintigraphie.

Cependant, un résultat négatif à la lymphoscintigraphie pourrait justifier dans une certaine mesure l'ajout d'un colorant qui ne serait pas systématiquement employé dans un établissement, l'injection d'une seconde dose de radio-isotope ou une lymphoscintigraphie tardive, 12 heures plus tard, par exemple. Par contre, cette dernière approche est difficile à appliquer, puisqu'il faut reporter au lendemain l'intervention chirurgicale [Tulpin *et al.*, 2008].

Par ailleurs, l'argument en faveur de la lymphoscintigraphie préopératoire le plus souvent invoqué est le fait qu'elle constitue l'examen qui offre la meilleure performance pour détecter les ganglions sentinelles extra-axillaires, notamment ceux de la chaîne mammaire interne (CMI) [Tulpin *et al.*, 2008]. Cependant, l'exérèse de ces ganglions est largement controversée à cause des risques qui y sont associés (pneumothorax, hémorragie, etc.) et de leur valeur pronostique [MSAC, 2005]. En effet, il n'est pas prouvé que l'exérèse des ganglions sentinelles de la CMI, ni même l'irradiation de la CMI augmentent la survie des patientes. De plus, la découverte d'un ganglion sentinelle métastatique de la CMI ne modifierait pas l'indication d'une chimiothérapie adjuvante. Enfin, le risque de métastases ganglionnaires de la CMI sans métastase ganglionnaire axillaire est faible [Tulpin *et al.*, 2008]. En pratique, la plupart des chirurgiens n'effectuent pas d'exérèse des ganglions de la chaîne mammaire interne [Chagpar *et al.*, 2005a].

Même si 41 % des chirurgiens canadiens qui effectuent des biopsies des ganglions sentinelles disent utiliser régulièrement la lymphoscintigraphie [Quan *et al.*, 2008], son utilité reste encore à confirmer. Compte tenu de la complexité de l'intervention, du temps nécessaire pour l'effectuer et de son coût, certains croient que la lymphoscintigraphie devrait probablement n'être réalisée que dans un cadre de recherche [Tulpin *et al.*, 2008]. Cependant, comme la lymphoscintigraphie peut guider le geste chirurgical et ainsi potentiellement réduire la morbidité associée à la biopsie des ganglions sentinelles, elle pourrait aussi être justifiée en cours d'apprentissage de la technique.

Au Québec, certains chirurgiens apprécient grandement de pouvoir disposer d'une cartographie du drainage lymphatique de la tumeur avant d'entrer en salle d'opération¹⁴. À cet effet, la technique récente de tomographie d'émission monophotonique couplée à la tomodensitométrie (SPECT/CT) semble plus intéressante que les images planaires classiques utilisées dans les études incluses dans le présent rapport. Elle permet de fusionner les images de l'accumulation du traceur radioactif avec celles des structures morphologiques, ce qui facilite la localisation anatomique des ganglions sentinelles [Van der Ploeg *et al.*, 2008; Husarik et Steinert, 2007].

Enfin, l'évaluation de l'utilité de la lymphoscintigraphie préopératoire devrait non seulement tenir compte des paramètres de faisabilité et d'exactitude présentés dans le présent rapport, mais aussi de son rôle dans la diminution du temps de chirurgie et de la morbidité associée ainsi que dans la modification du plan de traitement. Cependant, ces éléments ne faisaient pas partie des objectifs de la présente évaluation.

Méthode d'analyse histologique

Il n'y a pas de consensus international sur le protocole d'anatomopathologie à adopter pour l'examen des ganglions sentinelles [Bolster *et al.*, 2006; Viale *et al.*, 2006]. De l'avis du NHS et du Royal College of Pathologists du Royaume-Uni, de l'ASCO et du College of American Pathologists (CAP), le rôle de l'immunohistochimie dans l'analyse courante des ganglions sentinelles demeure incertain [Ellis *et al.*, 2005; Lyman *et al.*, 2005; Fitzgibbons *et al.*, 2000]. De plus, le National Comprehensive Cancer Network [NCCN, 2009] soutient que l'immunohistochimie peut être utilisée lorsque le résultat de la coloration standard est douteux, mais que son utilisation systématique est controversée. La German Society of Senology croit qu'elle peut faciliter l'analyse anatomopathologique des ganglions sentinelles dans les cas douteux, spécialement pour les carcinomes lobulaires invasifs, mais elle ne recommande pas son utilisation systématique à cause de son rapport coût/efficacité élevé [Kuehn *et al.*, 2005]. Par contre, le National Breast and Ovarian Cancer Centre [NBOCC, 2008] d'Australie recommande l'immunohistochimie. Au Canada, 69 % des chirurgiens indiquent qu'une analyse immunohistochimique est systématiquement effectuée lors de l'analyse histologique définitive des ganglions sentinelles dans leur établissement [Quan *et al.*, 2008]. Par ailleurs, une enquête révèle qu'en Europe, 71 % des laboratoires (165/234) réalisent un test immunohistochimique lorsque les ganglions sentinelles sont négatifs, alors que 25 % – dont un laboratoire qui effectue le test systématiquement pour les carcinomes lobulaires – réservent cette analyse aux cas douteux [Cserni *et al.*, 2004].

Il est bien connu que l'immunohistochimie a une meilleure sensibilité que la coloration standard à l'hématoxyline-éosine pour détecter la présence de métastases de moins de 2 mm [Chao, 2004]. Cependant, les résultats d'une méta-analyse montrent que l'utilisation de l'immunohistochimie en complément de la coloration standard à l'hématoxyline-éosine ne réduit pas le risque de faux négatifs (1 - VPN) qui, en moyenne, se situe déjà sous la barre de 5 %. De plus, les fréquences de conversion¹⁵ varient énormément d'une étude à l'autre [MSAC, 2005]. Cela pourrait s'expliquer par les nombreuses variations dans les protocoles d'anatomopathologie (intervalle entre les blocs et entre les coupes, nombres de coupes examinées, anticorps utilisé, etc.) et par les variations dans la définition des micrométastases que l'on retrouve dans la littérature.

14. D^r Mathieu Charest, nucléiste, communication personnelle, 14 août 2009.

15. La fréquence de conversion est la proportion de patientes ayant un résultat négatif à l'analyse histologique définitive du ou des ganglions sentinelles (coloration à l'hématoxyline-éosine) chez qui un test d'immunohistochimie a révélé la présence de métastases dans un ganglion sentinelle.

Il est probable qu'on ne pourra éclaircir la controverse concernant le rôle de l'immunohistochimie qu'en examinant les résultats cliniques des patientes qui présentent uniquement un envahissement micrométastatique des ganglions sentinelles. D'ailleurs, un consensus d'experts stipule que l'utilisation de l'immunohistochimie devrait être déconseillée jusqu'à ce que les résultats des études prospectives en cours pour déterminer la signification pronostique des métastases d'au plus 2 mm (micrométastases et cellules tumorales isolées) soient disponibles [Silverstein *et al.*, 2005]. Bien que la classification de l'American Joint Committee on Cancer (6^e édition) [Singletary et Connolly, 2006] considère la présence de micrométastases ($> 0,2$ mm et ≤ 2 mm) comme un envahissement ganglionnaire (stade pN1mi), peu importe la méthode d'analyse histologique utilisée, la majorité des experts du consensus [Silverstein *et al.*, 2005] croient que le curage axillaire n'est pas indiqué systématiquement chez les patientes qui ont un envahissement minimal des ganglions sentinelles. Les options de rechange offertes sont la radiothérapie au niveau de l'aisselle ou l'observation. L'état des connaissances à ce sujet sera évalué dans un deuxième rapport de l'AETMIS.

Examen extemporané

La pertinence de l'examen extemporané des ganglions sentinelles ne fait pas consensus [ANAES, 2002]. Son but est pourtant d'éviter à la patiente l'inconvénient, le stress et la morbidité associés à une deuxième intervention chirurgicale advenant la découverte de métastases dans un ganglion sentinelle. De plus, en effectuant le curage axillaire dans le même temps opératoire que la biopsie des ganglions sentinelles, des coûts sont épargnés au système de santé [Tew *et al.*, 2005].

Toutefois, les principaux arguments à l'encontre de l'examen extemporané sont le fait qu'il exige la disponibilité d'un anatomopathologiste et qu'il allonge le temps d'intervention, c'est-à-dire que le chirurgien doit attendre le résultat de l'examen anatomopathologique alors que sa patiente est toujours sous anesthésie [Fortunato *et al.*, 2008; Goyal et Mansel, 2008]. Certains proposent de contrer cet inconvénient en effectuant la biopsie des ganglions sentinelles sous anesthésie locale [Bouquier *et al.*, 2008] et, au besoin, d'amorcer ensuite le curage axillaire sous anesthésie générale.

Par ailleurs, le fait que les faux négatifs soient fréquents avec l'examen extemporané joue également en sa défaveur [Goyal et Mansel, 2008]. Cela pourrait d'ailleurs avoir un effet psychologique défavorable sur la patiente [Chicken *et al.*, 2007]. En effet, la sensibilité de la cytologie d'apposition n'est que d'environ 63 %, mais elle grimpe à 81 % pour la détection des macrométastases. Or, la grande majorité des faux négatifs est attribuable à la présence de micrométastases [Tew *et al.*, 2005]. La sensibilité des coupes à congélation est légèrement plus élevée que celle de la cytologie d'apposition, soit de l'ordre de 76 %. Cependant, ses inconvénients font d'elle une technique moins populaire : risque potentiel de perte du matériel nécessaire à l'examen définitif, et préparation plus longue et plus coûteuse que la cytologie d'apposition [Fortunato *et al.*, 2008; Tew *et al.*, 2005].

Néanmoins, l'efficacité de l'examen extemporané par cytologie d'apposition pour la détermination de tous les cas de cancer de stade T, et particulièrement pour celle des grosses tumeurs (T3-4), a été mise en évidence dans une publication de Jeruss et ses collègues [2006]. Enfin, certains croient que même si l'examen extemporané ne peut être exigé, un tel examen devrait être réalisé, surtout si un ganglion sentinelle est macroscopiquement suspect [Delaloye *et al.*, 2005]. Au Canada, 64 % des chirurgiens ont recours à l'examen extemporané, et 55 % d'entre eux utilisent les coupes à congélation [Quan *et al.*, 2008]. En Europe, 60 % des établissements effectueraient un

examen extemporané, le plus souvent à l'aide des coupes à congélation [Cserni *et al.*, 2004].

Apprentissage de la technique

Le succès d'une biopsie des ganglions sentinelles n'est pas uniquement tributaire du chirurgien, mais il relève de l'effort commun d'une équipe multidisciplinaire (nucléiste, chirurgien, anatomopathologiste). Les lignes directrices recommandent que les équipes de travail atteignent une fréquence de localisation d'au moins 85 % (idéalement 90 %) et un risque de faux négatifs maximal de 5 %. La courbe d'apprentissage de la biopsie des ganglions sentinelles semble courte (< 20 cas) lorsque les chirurgiens sont encadrés et utilisent un protocole standardisé. De plus, au Canada, 10 % des chirurgiens qui effectuent des biopsies des ganglions sentinelles sans curage axillaire systématique en cas de résultat négatif ont abandonné le curage axillaire après moins de 10 interventions, 52 % après 10 à 29 interventions, et 38 % après 30 interventions ou plus [Quan *et al.*, 2008].

Compte tenu des bénéfices potentiels qu'apporte la biopsie des ganglions sentinelles au regard de la morbidité, il devient de moins en moins éthique de procéder systématiquement à des curages axillaires pour seul motif de formation. Or, on a trouvé que le risque de faux négatifs (1 - VPN ou 1 - sensibilité) était inversement corrélé à la fréquence de localisation, c'est-à-dire que plus une équipe obtient des fréquences de localisation élevées, plus faibles sont ses chances d'obtenir des faux négatifs [Kim *et al.*, 2006; Lyman *et al.*, 2005; MSAC, 2005]. La fréquence de localisation serait en fait le plus grand facteur prédictif du risque de faux négatifs. C'est pourquoi l'ASCO a suggéré que la fréquence de localisation serve d'indicateur d'assurance de la qualité [Lyman *et al.*, 2005]. Pour ce faire, il semble néanmoins que la fréquence de localisation à atteindre devrait dépasser 90 %, voire même 95 %.

Par ailleurs, les lignes directrices de l'ASCO [Lyman *et al.*, 2005] suggèrent entre autres que les chirurgiens : 1) suivent un cours sur la technique, avec contenu didactique et pratique; 2) aient un mentor expérimenté; et 3) gardent une trace des résultats individuels, de la fréquence de localisation et des risques de faux négatifs. Celles du NHS au Royaume-Uni [NICE, 2009] suggèrent que la biopsie des ganglions sentinelles soit effectuée uniquement par des équipes qui ont validé leur technique, selon la définition du programme de formation *New Start* du Royal College of Surgeons of England¹⁶. Ce programme inclut : 1) une journée de présentations et d'ateliers qui ont lieu dans des centres régionaux, avec des occasions de discuter de problèmes locaux; 2) une séance de formation de un ou deux jours de l'équipe de l'hôpital dirigée par des chirurgiens qui ont de l'expérience en biopsie des ganglions sentinelles, au cours de laquelle 5 biopsies doivent être effectuées; 3) 25 autres biopsies des ganglions sentinelles doivent ensuite être pratiquées et vérifiées.

Enfin, d'autres [Cox *et al.*, 2001] ont avancé que le maintien de la compétence se concrétise par un certain nombre de chirurgies par mois. Un chirurgien pourrait devoir effectuer un minimum de 3 biopsies des ganglions sentinelles par mois pour maintenir une fréquence de localisation supérieure à 85 %, alors que plus de 6 biopsies des ganglions sentinelles par mois suffiraient à maintenir une fréquence de localisation supérieure à 95 %.

16. Royal College of Surgeons of England. (New Start) Sentinel Lymph Node Biopsy Training Programme. Disponible à : http://www.rcseng.ac.uk/education/courses/new_start.html (consulté le 21 juillet 2009).

En résumé, plusieurs variables devraient être prises en compte pour assurer la compétence des chirurgiens : un nombre minimal de biopsies à effectuer au départ et un volume opératoire à maintenir. Le nombre de biopsies à réaliser au départ varie d'un auteur à l'autre, mais il y a consensus sur le fait que 20 ou 30 biopsies suffisent pour atteindre une fréquence de localisation supérieure à 85 % ou 90 % [NICE, 2009; ASBS, 2005; Lyman *et al.*, 2005]. Quant au volume opératoire requis pour maintenir la compétence, il y a encore trop peu de données pour se prononcer.

La technique de la biopsie des ganglions sentinelles a fait ses preuves au chapitre de la faisabilité et de l'exactitude diagnostique. Entre des mains expérimentées, une fréquence élevée de localisation et un faible risque de faux négatifs (1 - VPN) sont généralement atteints. Certains aspects de la technique peuvent néanmoins influencer sur ces mesures de performance. Afin d'optimiser les chances de réussite, certains protocoles techniques peuvent être préconisés :

- Utilisé seul, le radio-isotope est meilleur que le colorant employé seul. L'association des deux traceurs offre la meilleure fréquence de localisation et le plus faible risque de faux négatifs. Cependant, la différence entre la technique combinée et la technique isotopique n'est pas nettement significative sur les plans statistique et clinique, ce qui amène à devoir considérer le risque de réaction allergique dans le choix de la technique à adopter.
- Les différents types de colorants et de colloïdes radioactifs modifient peu les résultats de la biopsie des ganglions sentinelles.
- L'injection superficielle du traceur (périaréolaire, sous-aréolaire, supratumorale par voie intradermique ou sous-cutanée) offre une plus grande chance de réussite de localisation d'un ganglion sentinelle que l'injection intraparenchymateuse. Cependant, le point d'injection n'influe pas sur le risque de faux négatifs.
- Le délai entre l'injection du radio-isotope et l'intervention chirurgicale importe peu si la dose est augmentée pour une injection la veille de l'intervention. Cependant, le risque de faux négatifs pourrait être légèrement plus important si l'injection est effectuée la veille de la chirurgie.
- La lymphoscintigraphie préopératoire ne semble pas améliorer la fréquence de localisation d'un ganglion sentinelle ni la sensibilité de la biopsie des ganglions sentinelles pour détecter un envahissement ganglionnaire axillaire.
- L'immunohistochimie utilisée en complément de l'analyse histologique standard (coloration à l'hématoxyline-éosine) donne des résultats très variables et ne semble pas diminuer le risque de faux négatifs de la biopsie des ganglions sentinelles. Son utilisation est pour le moment facultative. La valeur pronostique des micrométastases détectées uniquement par immunohistochimie est actuellement à l'étude.
- Malgré une faible sensibilité pour la détection des micrométastases, l'examen extemporané des ganglions sentinelles par cytologie d'apposition ou coupes à congélation offre la possibilité d'effectuer un curage axillaire immédiat en cas de résultat intraopératoire positif.

Enfin, l'expérience du chirurgien affecte la fréquence de localisation, mais son effet sur le risque de faux négatifs est moindre. La courbe d'apprentissage semble courte : un haut niveau de performance pourrait être atteint en moins de 20 biopsies effectuées sous la supervision d'un chirurgien qualifié. Par la suite, la fréquence de localisation pourra servir d'indicateur de performance.

ANNEXE A

SCHÉMAS DE LA BIOPSIE DES GANGLIONS SENTINELLES

FIGURE A-1

Les trois phases de la biopsie des ganglions sentinelles

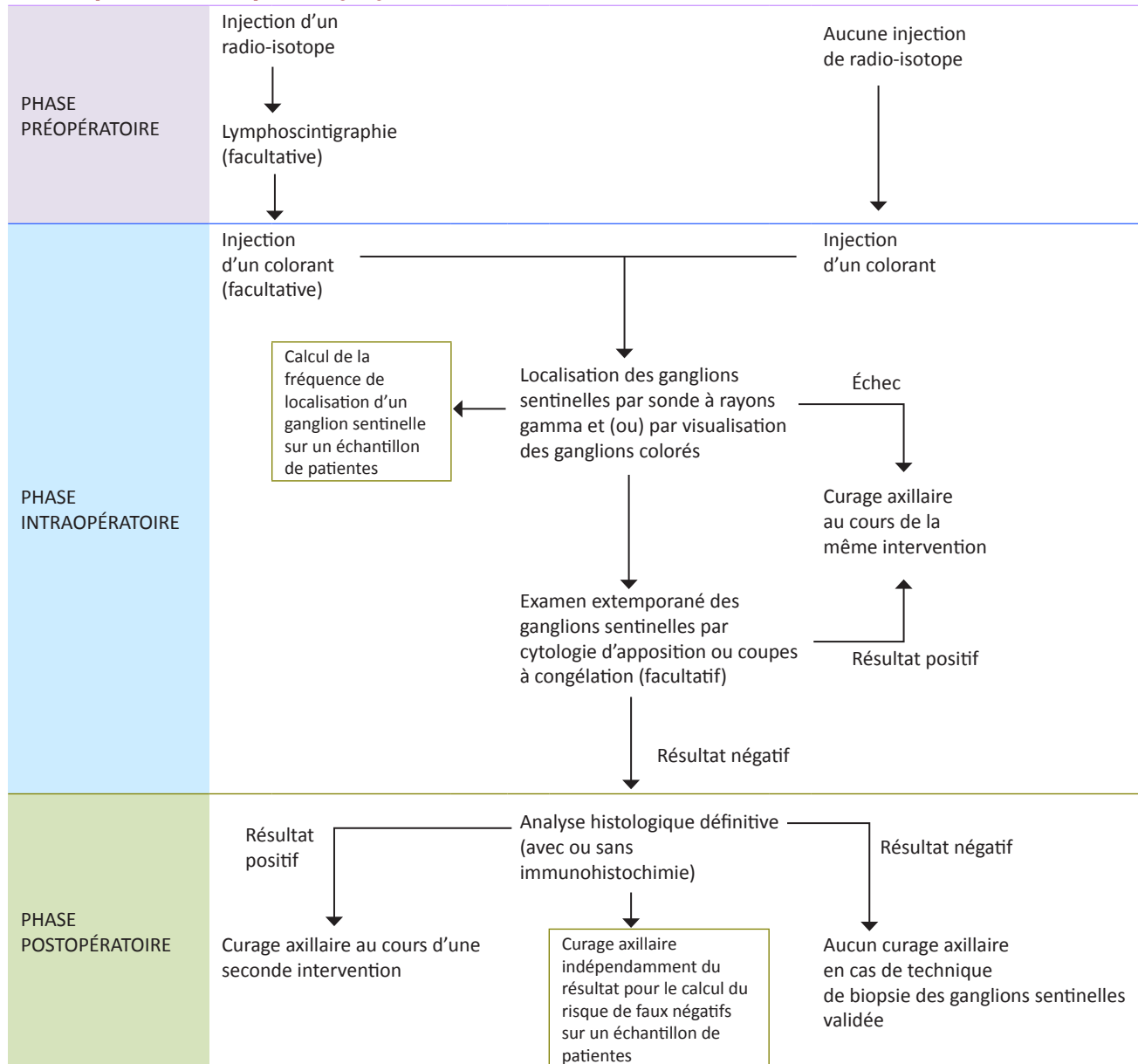


Figure illustrant les trois phases de la biopsie des ganglions sentinelles. Les encadrés indiquent dans quel contexte peuvent être calculées les mesures de faisabilité et d'exactitude.

FIGURE A-2

Le ou les ganglions sentinelles

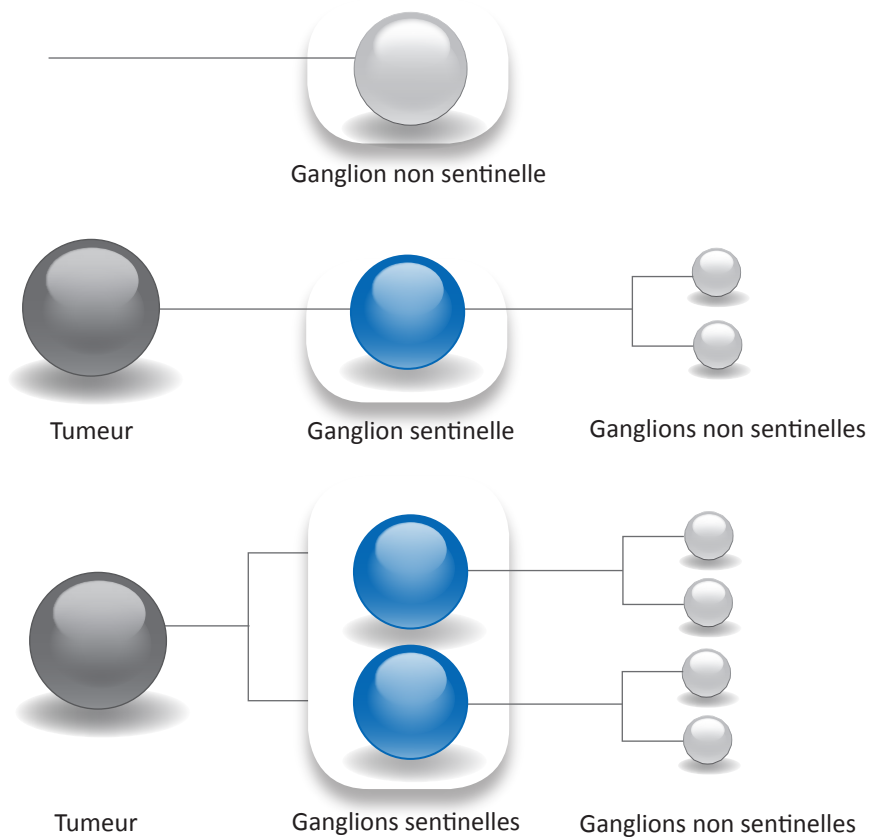


Illustration du concept des ganglions sentinelles, qui représentent les premiers ganglions lymphatiques rejoints directement par le drainage lymphatique de la tumeur.

ANNEXE B

STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Bases de données bibliographiques

TABLEAU B-1

Stratégies de recherche documentaire dans les bases de données bibliographiques	
MEDLINE, à partir de l'interface PubMed	
<u>Stratégie pour le type de traceur, le type de colloïde radioactif, le délai entre l'injection du radio-isotope et l'intervention chirurgicale, le point d'injection du radio-isotope et du colorant, le rôle de l'apprentissage, le type de colorant, la méthode d'analyse histologique et l'examen extemporané</u>	
Dernière recherche effectuée le 16 avril 2009	
Limite : de novembre 2003 à avril 2009 (mise à jour de la revue systématique du MSAC [2005])	
#1	breast neoplasms[MESH] OR (breast AND (cancer OR carcinoma))
#2	sentinel lymph node biopsy[MESH] OR SLN* OR SNB OR (sentinel AND (biopsy OR dissection OR lymphadenectomy OR mapping)) OR "lymphatic mapping"
#3	sensitivity and specificity[MESH] OR sensitiv* OR specific* OR accura* OR efficacy OR predictive value of tests[MESH] OR "predictive value" OR "predictive values" OR "false negative" OR "false positive" OR "true negative" OR "true positive" OR diagnostic errors[MESH] OR feasibility OR localization OR localisation OR detection OR identification OR success* OR failure
#4	#1 AND #2 AND #3
#5	(radiotracer OR radiocolloid OR ((radioactive OR radiolabeled OR radiolabelled) AND (colloid* OR tracer* OR isotope*)) OR isotope labeling[MESH] OR isotope* OR radiopharmaceuticals[MESH] OR technetium compounds[MESH] OR technetium OR organotechnetium compounds [MESH] OR "lymph nodes/radionuclide imaging"[MESH] OR radioisotopes[MESH] OR radioisotope* OR colloid* OR nanocolloid*) AND (coloring agents[MESH] OR blue OR dye* OR colorimetric)
#6	technetium compounds/diagnostic use[MESH] OR organotechnetium compounds/diagnostic use[MESH] OR particle size[MESH] OR "particle size" OR "molecule size" OR time factors[MESH] OR radiopharmaceuticals/administration and dosage[MESH] OR technetium compounds/administration and dosage[MESH] OR organotechnetium compounds/administration and dosage[MESH]
#7	drug administration routes[MESH] OR injections[MESH] OR "injection site" OR "injection sites" OR "injection technique" OR "injection techniques" OR "injection route" OR "injection routes" OR radiopharmaceuticals/administration and dosage[MESH] OR radioisotopes/administration and dosage[MESH] OR technetium compounds/administration and dosage[MESH] OR organotechnetium compounds/administration and dosage[MESH] OR coloring agents/administration and dosage[MESH]
#8	clinical competence[MESH] OR competence OR learning OR education[MESH] OR education OR training OR "case volume" OR "case-load" OR "high-volume" OR "low-volume" OR "surgical experience" OR "surgeon experience" OR "surgeon performance"
#9	#4 AND (#5 OR #6 OR #7 OR #8)
#10	coloring agents[MESH] OR blue OR dye* OR colorimetric
#11	immunohistochemistry[mh]
#12	(imprint* AND (cytology OR cytologic OR cytological)) OR (touch AND (prep OR preparation)) OR frozen sections[MESH] OR "frozen sections" OR "frozen section" OR intraoperative period[MESH] OR intraoperative care[MESH]

#13 ((review* OR search*) AND (systematic OR systematically)) OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis OR metaanalysis OR meta-regression

#14 #4 AND (#10 OR #11 OR #12) AND #13

#15 #9 OR #14

Stratégie pour la lymphoscintigraphie

Dernière recherche effectuée le 16 avril 2009

Limite : de mai 2002 à avril 2009 (mise à jour du rapport de l'ANAES [2002])

#1 breast neoplasms[MESH] OR (breast AND (cancer OR carcinoma))

#2 sentinel lymph node biopsy[MESH] OR SLN* OR SNB OR (sentinel AND (biopsy OR dissection OR lymphadenectomy OR mapping)) OR "lymphatic mapping"

#3 sensitivity and specificity[MESH] OR sensitiv* OR specific* OR accura* OR efficacy OR predictive value of tests[MESH] OR "predictive value" OR "predictive values" OR "false negative" OR "false positive" OR "true negative" OR "true positive" OR diagnostic errors[MESH] OR feasibility OR localization OR localisation OR detection OR identification OR success* OR failure

#4 lymphoscintigraph*[ti] OR scintigraph*[ti] OR ((lymphoscintigraph*[tiab] OR scintigraph*[tiab]) AND (lymph nodes/radionuclide imaging[MESH] OR radionuclide imaging[MESH] OR axilla/radionuclide imaging[MESH] OR breast neoplasms/radionuclide imaging[MESH] OR preoperative care/methods[MESH]))

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

Stratégie pour les lignes directrices, consensus d'experts et guides de pratique clinique

Dernière recherche effectuée le 16 avril 2009

Limite : de janvier 2005 à avril 2009

#1 breast neoplasms[MESH] OR (breast AND (cancer OR carcinoma))

#2 sentinel lymph node biopsy[MESH] OR SLN* OR SNB OR (sentinel AND (biopsy OR dissection OR lymphadenectomy OR mapping)) OR "lymphatic mapping"

#3 guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR guideline* OR consensus OR recommendations

#4 #1 AND #2 AND #3

The Cochrane Library 2009, issue 2

Dernière recherche effectuée le 26 juin 2009

Limite : aucune

#1 breast neoplasms"[mh] AND "sentinel lymph node biopsy"[mh]

Recherche dans le Web

Les recherches les plus récentes ont été effectuées le 26 juin 2009.

Les sites Web dans le domaine du cancer, de l'évaluation des technologies de la santé et des guides de pratique clinique ont été explorés, notamment ceux des organismes suivants :

- American Society of Clinical Oncology
- American Society of Breast Surgeons
- Alberta Cancer Board
- BC Cancer Agency
- Cancer Care Ontario
- Centre for Reviews and Dissemination
- Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer
- Haute Autorité de santé
- Infobanque AMC : guides de pratique
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment
- National Breast Cancer Centre
- National Comprehensive Cancer Network
- National Guidelines Clearinghouse
- NHS Guidelines Finder
- National Institute for Health and Clinical Evidence
- NHS Evidence – National Library of Guidelines
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network

ANNEXE C

CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION DES ÉTUDES

TABEAU C-1

Plans de recherche à inclure ou à exclure pour chacune des questions d'évaluation sur les aspects techniques						
QUESTION	SOUS-GROUPE 1	SOUS-GROUPE 2	FRÉQUENCE DE LOCALISATION		RISQUE DE FAUX NÉGATIFS	
			INCLUSION	EXCLUSION	INCLUSION	EXCLUSION
Type de traceur	Radio-isotope + colorant	Radio-isotope	RS, ECR, EC et C	SE	RS, ECR, EC et C	SE
	Radio-isotope + colorant	Colorant	RS, ECR, EC et C/P/Multi	C/P/Mono, C/R et SE	RS, ECR, EC et C/P/Multi	C/P/Mono, C/R et SE
	Isotope	Colorant	RS, ECR, EC et C/P/Multi	C/P/Mono, C/R et SE	RS, ECR, EC et C	SE
Point d'injection du radio-isotope	Intraparenchymateux	Périaréolaire ou sous-aréolaire	RS, ECR, EC, C/P/Multi	C/P/Mono, R et SE	RS, ECR, EC et C	SE
	Intraparenchymateux	Supratumoral par voie intradermique ou sous-cutanée	RS, ECR, EC, C/P/Multi	C/P/Mono, R et SE	RS, ECR, EC et C	SE
	Périaréolaire ou sous-aréolaire	Supratumoral par voie intradermique ou sous-cutanée	RS, ECR, EC, C/P/Multi	C/P/Mono, R et SE	RS, ECR, EC et C	SE
Moment d'injection du radio-isotope	Le jour de la chirurgie	Le jour précédant la chirurgie	RS, ECR, EC et C	SE	RS, ECR, EC et C	SE
Type de colorant	Bleu patenté	Bleu isosulfan	RS	ECR, EC, C et SE	RS	ECR, EC, C et SE
	Bleu patenté	Bleu de méthylène	RS	ECR, EC, C et SE	RS	ECR, EC, C et SE
	Bleu isosulfan	Bleu de méthylène	RS	ECR, EC, C et SE	RS	ECR, EC, C et SE
Point d'injection du colorant	Péritumoral	Sous-aréolaire ou périaréolaire	RS, ECR, EC et C/P/Multi	C/P/Mono, C/R et SE	RS, ECR, EC et C	SE
	Péritumoral	Supratumoral par voie intradermique ou sous-cutanée	RS, ECR, EC et C/P/Multi	C/P/Mono, C/R et SE	RS, ECR, EC et C	SE
	Sous-aréolaire ou périaréolaire	Supratumoral par voie intradermique ou sous-cutanée	RS, ECR, EC et C/P/Multi	C/P/Mono, C/R et SE	RS, ECR, EC et C	SE
LSG	Avec	Sans	RS, ECR, EC et C	SE	RS, ECR, EC et C	SE
Méthode d'analyse histologique	Coloration à l'H&E	Coloration à l'H&E + IHC	s. o.	s. o.	RS	ECR, EC, C et SE

Abréviations : C : étude de cohorte; EC : essai clinique non randomisé; ECR : essai clinique randomisé; H&E : hématoxyline-éosine; IHC : immunohistochimie; LSG : lymphoscintigraphie; Mono : étude monocentrique; Multi : étude multicentrique; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif; RS : revue systématique; SE : étude de série de cas (non comparative).

ANNEXE D

RÉSUMÉ DES ÉTUDES INCLUSES

TABLEAU D-1

Résumé des revues systématiques incluses		
ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Kim <i>et al.</i>, 2006</p> <p>Plan de recherche : revue systématique avec méta-analyse</p> <p>Nombre de patientes : 8 059</p> <p>Nombre d'études : 69</p> <p>Période de l'étude : de janvier 1970 à avril 2003</p> <p>Pays : États-Unis</p> <p>Critères d'inclusion : études incluant au moins un sous-groupe défini de patientes qui ont subi un curage axillaire après la BGS, sans égard au résultat de celle-ci</p> <p>Critères d'exclusion : articles qui ont publié en double les résultats d'un même groupe de patientes</p>	<p>Méthodologie :</p> <p><u>Langues</u> : aucune limite de langue</p> <p><u>Bases de données</u> : The Cochrane Library, Best Evidence (American College of Physicians Journal Club and Evidence-Based Medicine), DARE, Dissertation Abstracts, Pre-MEDLINE et MEDLINE</p> <p><u>Autres recherches</u> : recherche parmi les publications de 12 investigateurs chefs de file, examen des références des articles repérés, recherche exhaustive des études pertinentes dans les résumés et les lettres à l'éditeur</p> <p><u>Mots clés</u> : "sentinel lymph node", "sentinel lymph node biopsy" et "lymphatic mapping"</p> <p><u>Extraction des données</u> : par deux investigateurs indépendants; à l'aide d'un formulaire d'extraction élaboré prospectivement; évaluation de la qualité des études par deux évaluateurs indépendants</p> <p><u>Objectifs primaires</u> : risque de faux négatifs (1 - sensibilité et 1 - VPN), rapport de cotes diagnostiques, fréquence de localisation d'un GS</p>	<p>Revue systématique visant à évaluer la littérature portant sur la BGS chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade peu avancé et à explorer les causes de l'hétérogénéité interétudes des résultats.</p> <p>D'après l'outil d'évaluation de la qualité des revues systématiques AMSTAR :</p> <p>Un plan de recherche établi <i>a priori</i> est fourni.</p> <p>La sélection des études et l'extraction des données ont été faites par au moins deux personnes.</p> <p>La recherche documentaire est exhaustive.</p> <p>Le type de publication semble avoir été un critère d'inclusion.</p> <p>La liste des études incluses est fournie, mais pas celle des études exclues.</p> <p>Les caractéristiques des études incluses sont indiquées.</p> <p>La qualité scientifique des études incluses a été évaluée.</p> <p>La qualité scientifique des études incluses dans la revue a été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions.</p> <p>Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont appropriées.</p> <p>La probabilité d'un biais de publication n'a pas été évaluée.</p> <p>La présence ou l'absence de conflits d'intérêts n'ont pas été déclarées.</p>

TABLEAU D-1 (suite)

Résumé des revues systématiques incluses		
ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>MSAC, 2005</p> <p>Plan de recherche : revue systématique avec méta-analyse bayésienne</p> <p>Nombre de patientes : non précisé</p> <p>Nombre d'études : 220 (exactitude diagnostique)</p> <p>Période de l'étude : jusqu'en décembre 2003</p> <p>Pays : Australie (Medical Services Advisory Committee)</p> <p>Critères d'inclusion : patients (hommes et femmes) ayant un cancer du sein opérable diagnostiqué; pour l'évaluation du risque de faux négatifs : patientes qui ont subi un curage axillaire de niveau I, II ou III</p> <p>Critères d'exclusion : patientes ayant subi une dissection axillaire antérieure, patientes enceintes, patientes chez qui la recherche des GS a été effectuée uniquement par lymphoscintigraphie ou par endoscopie</p>	<p><u>Langues</u> : études publiées en anglais seulement</p> <p><u>Bases de données</u> : MEDLINE, EMBASE, Current Contents, Cochrane Library, Clinical Trials Database, NHS Centre for Research and Dissemination, NHS Health Technology Assessment, National Research Register, EORTC Protocols Database et CancerLit (États-Unis)</p> <p><u>Autres recherches</u> : examen des références des articles repérés</p> <p><u>Mots clés</u> : liste exhaustive de mots clés dans chacune des bases de données consultées</p> <p><u>Extraction des données</u> : recherche des études par deux investigateurs indépendants, mais extraction par un seul avec vérification par un autre</p> <p><u>Objectifs (volet exactitude diagnostique)</u> : déterminer la fréquence de localisation d'un GS et le risque de faux négatifs de la BGS, déterminer l'influence de l'expérience du chirurgien et de l'équipe sur la fréquence de localisation, déterminer l'influence des variations dans les protocoles et les caractéristiques des patientes/tumeurs sur l'exactitude diagnostique de la BGS</p>	<p>Revue systématique visant principalement à évaluer si la BGS permet de détecter les patientes pour qui un curage axillaire n'est pas indiqué (sans envahissement ganglionnaire axillaire) sans augmenter la fréquence des récidives et sans compromettre la survie à long terme. L'évaluation de l'exactitude diagnostique constituait un objectif secondaire.</p> <p>D'après l'outil d'évaluation de la qualité des revues systématiques AMSTAR :</p> <p>Un plan de recherche établi <i>a priori</i> est fourni.</p> <p>La sélection des études a été faite par deux personnes; l'extraction des données a été faite par une personne, mais vérifiée par une autre.</p> <p>La recherche documentaire est exhaustive.</p> <p>Le type de publication était un critère d'inclusion.</p> <p>La liste des études incluses et exclues est fournie.</p> <p>Les caractéristiques des études incluses sont indiquées.</p> <p>La qualité scientifique des études incluses a été évaluée.</p> <p>La qualité scientifique des études incluses dans la revue est utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions.</p> <p>Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont appropriées.</p> <p>La probabilité d'un biais de publication n'a pas été évaluée.</p> <p>La présence ou l'absence de conflits d'intérêts n'ont pas été déclarées.</p>

TABLEAU D-1 (suite)

Résumé des revues systématiques incluses		
ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Tew <i>et al.</i>, 2005</p> <p>Plan de recherche : revue systématique avec méta-analyse</p> <p>Nombre de patientes : non précisé</p> <p>Nombre d'études : 31</p> <p>Période de l'étude : de janvier 1966 à juin 2004</p> <p>Pays : Australie (Prince of Wales Hospital, Randwick, School of Public Health, University of Sydney et University of New South Wales, Kensington, Nouvelle-Galles du Sud)</p> <p>Critères d'inclusion : études qui ont fourni les données permettant de reconstituer un tableau deux par deux (résultats de la cytologie d'apposition <i>versus</i> ceux des coupes paraffinées comme test de référence)</p> <p>Critères d'exclusion : études n'ayant pas spécifié un des facteurs prédictifs à analyser par méta-régression; les études qui ont comparé les coupes à congélation à la cytologie d'apposition devaient avoir procédé systématiquement aux deux analyses</p>	<p>Méthodologie :</p> <p><u>Langue</u> : anglais</p> <p><u>Bases de données</u> : Medline et EMBASE</p> <p><u>Autres recherches</u> : examen des références des articles repérés</p> <p><u>Mots clés</u> : mentionnés</p> <p><u>Extraction des données</u> : un seul évaluateur a sélectionné les articles et extrait les données; évaluation de la qualité des études à l'aide de la grille STARD; les auteurs des études ont été joints lorsque des incohérences ont été repérées</p> <p><u>Objectifs primaires</u> : regrouper les résultats sur la sensibilité et la spécificité de la cytologie d'apposition.</p> <p><u>Objectifs secondaires</u> : analyser les facteurs prédictifs de la sensibilité et de la spécificité de la cytologie d'apposition par méta-régression et comparer les résultats des coupes à congélation avec ceux de la cytologie d'apposition.</p>	<p>Revue systématique visant à passer en revue les études originales portant sur l'examen extemporané par cytologie d'apposition.</p> <p>Pour le calcul de la sensibilité et de la spécificité, on a utilisé les données par patient, et non par ganglion.</p> <p>Aucun test d'hétérogénéité n'a été mené, puisque la revue visait à évaluer des facteurs prédictifs (déterminés <i>a priori</i>) par méta-régression : année de publication, série consécutive ou non, coupes sériées ou non, avec ou sans IHC, taille de la tumeur, prévalence des métastases, proportion de micrométastases et proportion de carcinomes lobulaires.</p> <p>D'après l'outil d'évaluation de la qualité des revues systématiques AMSTAR :</p> <p>Un plan de recherche établi <i>a priori</i> est fourni.</p> <p>La sélection des études et l'extraction des données ont été faites par une seule personne.</p> <p>La recherche documentaire est suffisamment exhaustive.</p> <p>Le type de publication ne semble pas avoir été un critère d'inclusion.</p> <p>La liste des études incluses et exclues est fournie.</p> <p>Les caractéristiques des études incluses sont indiquées.</p> <p>La qualité scientifique des études incluses a été évaluée.</p> <p>La qualité scientifique des études incluses dans la revue a été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions.</p> <p>La méthode utilisée pour combiner les résultats des études est probablement appropriée. Même si l'hétérogénéité des études n'a pas été évaluée, un modèle à effets aléatoires a été utilisé pour regrouper les résultats.</p> <p>La probabilité d'un biais de publication n'a pas été évaluée.</p> <p>La présence ou l'absence de conflits d'intérêts n'ont pas été déclarées.</p>

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; GS : ganglion sentinelle; IHC : immunohistochimie; MSAC : Medical Services Advisory Committee; VPN : valeur prédictive négative.

Résumé des études originales incluses

ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Bergkvist et Frisell, 2005 Plan de recherche : étude de cohorte prospective multicentrique Nombre de patientes : 675 Nombre de BGS : 675 Période de l'étude : de mars 1998 à décembre 2001 Pays : Suède (20 hôpitaux; Swedish Breast Cancer Group et Swedish Society of Breast Surgeons) Critères d'inclusion : cancers du sein de stade T1 à T3, tumeurs palpables, sans adénopathie axillaire palpable à l'examen clinique Critères d'exclusion : tumeurs multicentriques diagnostiquées à la mammographie, patientes chez qui le diagnostic a été fait par biopsie, patientes ayant subi antérieurement une réduction mammaire ou une CT néo-adjuvante, femmes enceintes et patientes ayant une allergie connue au colorant ou à l'isotope</p>	<p>Type de traceur : radio-isotope + colorant Radio-isotope Type : nanocolloïde d'albumine marqué au ^{99m}Tc Filtration : donnée non précisée Taille : non précisée Dose : généralement 40 MBq Point d'injection : non précisé Moment de l'injection : < 12 h ou > 12 h avant la chirurgie Colorant Type : bleu patenté V (Guerbet) Quantité : de 1 à 2 ml Point d'injection : non précisé Moment de l'injection : non précisé LSG préopératoire : chez la plupart des patientes Chirurgie Chirurgien : les 36 chirurgiens devaient avoir effectué au préalable au moins 10 BGS suivies d'un curage axillaire Curage axillaire : de niveau I et II chez toutes les patientes Définition d'un GS : bleu et (ou) radioactif Analyse histologique des GS Extemporaneé : donnée non précisée Coupes : GS > 4 mm coupés en deux; ≥ 3 coupes histologiques par moitié Définitive : coloration à l'H&E + IHC si le résultat de la coloration était négatif Analyse histologique des ganglions axillaires : coloration classique selon le protocole de chaque établissement</p>	<p>Étude visant à valider la BGS pour la détermination du stade ganglionnaire axillaire après une phase initiale d'apprentissage et à analyser les facteurs associés à un faux négatif. Il s'agit d'une série consécutive de patientes. Certaines caractéristiques des patientes sont indiquées, telles que l'âge, la taille de la tumeur et le stade pN. Les méthodes d'application de la BGS ne sont pas suffisamment détaillées pour en permettre la reproduction. Il n'est pas mentionné si l'interprétation des résultats du curage axillaire a été faite dans l'ignorance des résultats de la BGS.</p>

TABLEAU D-2 (suite)

Résumé des études originales incluses	ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Bines <i>et al.</i>, 2008 Plan de recherche : étude de cohorte rétrospective Nombre de patientes : 392 Nombre de BGS : 375 Période de l'étude : d'août 1999 à août 2004 Pays: États-Unis (Rush University Medical Center, Chicago, IL) Critères d'inclusion : patientes ayant un cancer du sein de stade I et II Critères d'exclusion : non précisés</p>	<p>Type de traceur <u>Radio-isotope seul</u> : n = 208 <u>Radio-isotope + colorant</u> : n = 167 Radio-isotope Type : colloïde sulfuré filtré marqué au technétium <u>Filtration</u> : filtre de 0,2 micron <u>Taille</u> : non précisée <u>Dose</u> : 1 000 millicuries (1 ml) <u>Point d'injection</u> : en majorité sous-aréolaire par voie sous-cutanée (4 quadrants); à l'incision par voie sous-cutanée; ou intraparenchymateux (n = 9) <u>Moment de l'injection</u> : le matin de la chirurgie Colorant Type : bleu isosulfan à 1 % <u>Quantité</u> : non précisée <u>Point d'injection</u> : le même que le radio-isotope <u>Moment de l'injection</u> : dans la salle d'opération LSG préopératoire : chez la majorité des patientes Chirurgie <u>Chirurgicalien</u> : donnée non précisée <u>Curage axillaire</u> : donnée non précisée <u>Définition d'un GS</u> : donnée non précisée Analyse histologique des GS <u>Extemporaneé</u> : donnée non précisée <u>Coupes</u> : de 2 mm <u>Définitive</u> : coloration à l'H&E Analyse histologique des ganglions axillaires : donnée non précisée</p>	<p>Étude visant à examiner si l'addition du colorant bleu à la technique isotopique améliore suffisamment la performance de la BGS pour justifier le risque de réaction allergique associé au colorant. Peu de détails sont fournis sur les critères d'inclusion et d'exclusion. Il n'est pas mentionné s'il s'agit d'une série consécutive de patientes. Dix-sept patientes ont été exclues de l'analyse pour avoir reçu du colorant bleu seulement (7) ou à cause d'un manque de données (10). Les caractéristiques des patientes ne sont pas mentionnées.</p>	

Résumé des études originales incluses		
ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Burak <i>et al.</i>, 1999</p> <p>Plan de recherche : essai clinique non randomisé</p> <p>Nombre de patientes : 50</p> <p>Nombre de BGS : 50</p> <p>Groupe avec LSG : n = 24</p> <p>Groupe sans LSG : n = 26</p> <p>Période de l'étude : non précisée</p> <p>Pays: États-Unis (James Cancer Hospital and Research Institute, Ohio State University Comprehensive Cancer Center, Columbus)</p> <p>Critères d'inclusion : patientes atteintes d'un cancer du sein invasif diagnostiqué par analyse histologique ou cytologique qui devaient subir un curage axillaire</p> <p>Critères d'exclusion : tumeurs multifocales, patientes enceintes, patientes ayant une adénopathie axillaire palpable, cancers inflammatoires, patientes ayant subi une CT néo-adjuvante</p>	<p>Type de traceur : radio-isotope + colorant</p> <p>Radio-isotope</p> <p><u>Type</u> : colloïde sulfuré filtré marqué au ^{99m}Tc</p> <p><u>Filtration/taille</u> : filtre de 0,22 µm</p> <p><u>Dose</u> : total de 400 µCi (4 ml)</p> <p><u>Point d'injection</u> : intraparenchymateux (4 quadrants ou un seul)</p> <p><u>Moment de l'injection</u> : non précisé</p> <p>Colorant</p> <p><u>Type</u> : bleu isosulfan à 1 %</p> <p><u>Quantité</u> : de 4 à 5 ml</p> <p><u>Point d'injection</u> : intraparenchymateux (4 quadrants ou un seul)</p> <p><u>Moment de l'injection</u> : de 5 à 10 min avant l'incision</p> <p>LSG préopératoire</p> <p><u>Moment</u> : 30 min et au moins 2 h après l'injection</p> <p>Chirurgie</p> <p><u>Chirurgien</u> : donnée non précisée</p> <p><u>Curage axillaire</u> : de niveau I et II; chez toutes les patientes</p> <p><u>Définition d'un GS</u> : bleu (ou alimenté par un vaisseau lymphatique bleu) ou présentant un niveau de radioactivité supérieur à celui du bruit de fond</p> <p>Analyse histologique des GS</p> <p><u>Extemporaneé</u> : donnée non précisée</p> <p><u>Coupes</u> : donnée non précisée</p> <p><u>Définitive</u> : coloration à l'H&E</p> <p>Analyse histologique des ganglions axillaires : coloration à l'H&E</p>	<p>Étude visant à vérifier l'influence de la LSG sur le succès et l'exactitude de la BGS.</p> <p>Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien décrits, mais la période de recrutement des patientes n'est pas mentionnée.</p> <p>Une LSG a été effectuée systématiquement chez les 24 premières patientes.</p> <p>On a comparé certaines caractéristiques des patientes entre les deux groupes.</p> <p>Les méthodes d'application de la LSG et de la BGS sont assez bien détaillées pour en permettre la reproduction.</p> <p>Il n'est pas mentionné si l'interprétation des résultats du curage axillaire a été faite dans l'ignorance des résultats de la BGS.</p>

TABLEAU D-2 (suite)

Résumé des études originales incluses		
ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Chagpar <i>et al.</i>, 2005a Plan de recherche : étude de cohorte prospective multicentrique Nombre de patientes : 4 131 Nombre de BGS : 4 131 Période de l'étude : de mai 1998 à août 2004 Pays : États-Unis (étude de l'University of Louisville, KY) Critères d'inclusion : patientes ayant un cancer du sein de stade clinique T1-2 N0 Critères d'exclusion : non précisés</p>	<p>Type de traceur : non précisé LSG préopératoire : chez 2 196 patientes; effectuée ou non au choix du chirurgien ou de l'établissement Chirurgie Chirurgien : > 300 chirurgiens généralistes, la plupart sans grande expérience de la BGS Curage axillaire : de niveau I et II chez toutes les patientes Définition d'un GS : donnée non précisée Analyse histologique : donnée non précisée</p>	<p>Étude visant à déterminer la fréquence à laquelle les chirurgiens effectuent une biopsie des GS de la chaîne mammaire interne et si la biopsie des GS axillaires est justifiable dans les cas sans apparence de drainage axillaire à la LSG. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont insuffisamment décrits, et il n'est pas mentionné s'il y a eu des données exclues à l'analyse. Il n'est pas mentionné s'il s'agit d'une série consecutive de patientes. Les caractéristiques des patientes sont bien décrites. Les méthodes d'application de la LSG et de la BGS ne sont pas suffisamment détaillées pour en permettre la reproduction.</p>
<p>Chagpar <i>et al.</i>, 2005b Plan de recherche : étude de cohorte prospective multicentrique Nombre de patientes : 4 131 Nombre de BGS : 4 131 Période de l'étude : de novembre 1996 à juillet 2004 Pays : États-Unis (étude de l'University of Louisville, KY) Critères d'inclusion : patientes ayant un cancer du sein infiltrant Critères d'exclusion : non précisés</p>	<p>Type de traceur Radio-isotope + colorant : n = 3 877 Colorant seul : n = 254 Radio-isotope Type : non précisé Filtration : donnée non précisée Taille : non précisée Dose : non précisée Point d'injection : péritumoral, sous-aréolaire/périaréolaire, ou intradermique/sous-cutané; au choix du chirurgien et de l'établissement Moment de l'injection : non précisé Colorant Type : bleu Quantité : non précisée Point d'injection : au choix du chirurgien et de l'établissement Moment de l'injection : non précisé LSG préopératoire : donnée non précisée Chirurgie Chirurgien : 336 chirurgiens, la plupart ayant peu d'expérience de la BGS (médiane de 9 BGS par chirurgien; étendue de 1 à 89) Curage axillaire : chez toutes les patientes Définition d'un GS : bleu, le plus radioactif ou présentant un niveau de radioactivité $\geq 10\%$ à celui du ganglion le plus radioactif Analyse histologique : donnée non précisée</p>	<p>Étude visant à déterminer les facteurs prédictifs d'un échec de localisation d'un GS et à déterminer les techniques qui optimisent la fréquence de localisation. Les critères d'inclusion sont peu décrits, les critères d'exclusion ne sont pas indiqués, et il n'est pas mentionné s'il s'agit d'une série consecutive de patientes. Certaines caractéristiques des patientes sont indiquées, telles que l'âge, le stade pT, le type histologique, la palpabilité et le siège de la tumeur. Les méthodes d'application de la BGS ne sont pas suffisamment détaillées pour en permettre la reproduction. Les chirurgiens pouvaient changer de point d'injection en cours d'étude; leur expérience pourrait avoir influencé ce choix [Chagpar <i>et al.</i>, 2004].</p>

Résumé des études originales incluses

ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Dupont <i>et al.</i>, 2001</p> <p>Plan de recherche : étude de cohorte (prospective?) multicentrique</p> <p>Nombre de patientes : 516</p> <p>Nombre de BGS : 516</p> <p>Période de l'étude : de juillet 1997 à janvier 1999</p> <p>Pays : États-Unis (étude de la Défense nationale menée par le H. Lee Moffitt Cancer Center de l'University of South Florida; 41 centres)</p> <p>Critères d'inclusion : patientes atteintes d'un cancer du sein invasif</p> <p>Critères d'exclusion : femmes enceintes ou patientes ayant une adénopathie détectée à l'examen clinique</p>	<p>Type de traceur : radio-isotope + colorant</p> <p>Radio-isotope</p> <p><u>Type</u> : colloïde sulfuré filtré marqué au ^{99m}Tc</p> <p><u>Filtration/taille</u> : filtre de 0,22 µm</p> <p><u>Dose</u> : 450 µCi</p> <p><u>Point d'injection</u> : péritumoral (6 aliquotes)</p> <p><u>Moment de l'injection</u> : non précisé</p> <p>Colorant</p> <p><u>Type</u> : bleu isosulfan</p> <p><u>Quantité</u> : 5 ml</p> <p><u>Point d'injection</u> : péritumoral (plusieurs aliquotes)</p> <p><u>Moment de l'injection</u> : non précisé</p> <p>LSG préopératoire</p> <p><u>Moment</u> : amorcée 15 min après l'injection</p> <p>Chirurgie</p> <p><u>Chirurgien</u> : chirurgiens formés au Moffitt Cancer Center</p> <p><u>Curage axillaire</u> : de niveau I et II; chez la plupart des patientes</p> <p><u>Définition d'un GS</u> : donnée non précisée</p> <p>Analyse histologique : donnée non précisée</p>	<p>Étude visant à déterminer le rôle de la LSG et si on peut définir un sous-groupe de patientes qui ont un drainage multidirectionnel ou qui n'ont pas de drainage axillaire du tout et n'ont pas besoin de curage axillaire.</p> <p>Il n'est pas clairement indiqué si l'analyse était prospective ou rétrospective, mais les données provenaient d'une banque de données recueillies prospectivement.</p> <p>La méthode de sélection et les critères d'inclusion étaient insuffisamment décrits.</p> <p>Il n'est pas mentionné s'il s'agit d'une série consécutive de patientes.</p> <p>Les caractéristiques des patientes ne sont pas décrites.</p> <p>Les méthodes d'application de la LSG et de la BGS sont suffisamment détaillées pour en permettre la reproduction, sauf pour l'analyse histologique des ganglions.</p>

TABLEAU D-2 (suite)

ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Goyal et al., 2005 Plan de recherche : étude de cohorte prospective, multicentrique (phase de prérandomisation de l'ECR ALMANAC) Nombre de patientes : 823 Nombre de BGS : 823 Période de l'étude : de février 1998 à décembre 2001 Pays : Royaume-Uni (University of Wales College of Medicine) Critères d'inclusion : non précisés Critères d'exclusion : patientes enceintes, tumeurs multicentriques, patientes ayant antérieurement subi une chirurgie au même sein ou à la même région axillaire</p>	<p>Type de traceur : radio-isotope + colorant Radio-isotope Type : nanocolloïde d'albumine marqué au ^{99m}Tc Filtration : donnée non précisée Taille : non précisée Dose : 40 MBq (le jour précédant la chirurgie) ou 20 MBq (le jour de la chirurgie); 2 ml Point d'injection : 4 points péritumoraux Moment de l'injection : le jour précédant ou le jour même de la chirurgie Colorant Type : bleu patenté V (Guerbet) Quantité : 2 ml Point d'injection : péritumoral Moment de l'injection : après l'induction de l'anesthésie, de 3 à 5 min avant l'incision LSG préopératoire Moment : 3 h après l'injection du radio-isotope Chirurgie Chirurgien : chirurgiens ayant suivi un cours sur la BGS Curage axillaire : chez toutes les patientes Définition d'un GS : bleu et (ou) présentant un niveau de radioactivité > 10 fois supérieur à celui du bruit de fond Analyse histologique des GS Extemporaneé : aucune Coupes : ganglions coupés en deux si < 5 mm et à intervalles de 3 mm si > 5 mm Définitive : coloration à l'H&E Analyse histologique des ganglions axillaires : coloration à l'H&E</p>	<p>Étude visant à déterminer l'influence de la LSG préopératoire sur la fréquence de localisation et le risque de faux négatifs. Les patientes chez qui un GS a pu être visualisé à la LSG ont été comparées à celles chez qui aucun GS n'a pu être visualisé. Les critères d'inclusion et la méthode d'échantillonnage ne sont pas bien décrits. Les caractéristiques des patientes chez qui un GS a pu être visualisé à la LSG ont été comparées avec celles des patientes chez qui aucun GS n'a pu être visualisé. Les patientes qui avaient un résultat négatif à la LSG étaient plus âgées, avaient un indice de masse corporelle plus élevé, une tumeur de plus grande taille, plus souvent située dans le quadrant supérieur externe. Les méthodes d'application de la BGS et de la LSG sont suffisamment détaillées pour en permettre la reproduction. Il n'est pas mentionné si l'interprétation des résultats du curage axillaire a été faite dans l'ignorance des résultats de la BGS.</p>

Résumé des études originales incluses	ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Gray et al., 2004 Plan de recherche : étude de cohorte rétrospective Nombre de patientes : 546 Nombre de BGS : 546 Période de l'étude : d'août 2000 à août 2003 Pays : États-Unis (clinique Mayo, Scottsdale, Arizona) Critères d'inclusion : patientes atteintes d'un carcinome invasif, sans adénopathie détectée cliniquement, patientes atteintes d'un CCIS ayant un diagnostic présumé de micro-invasion à la biopsie au trocart ou traitées par mastectomie Critères d'exclusion : non précisés</p>	<p>Type de traceur : radio-isotope + colorant Radio-isotope <u>Type</u> : colloïde sulfuré filtré marqué au ^{99m}Tc <u>Filtration/taille</u> : filtre de 0,100 µm <u>Dose</u> : 0,5 mCi (1,5 ml) le jour de la chirurgie; ou 2,0 mCi (1 ml) le jour précédant la chirurgie <u>Point d'injection</u> : intradermique/sous-cutané (83,9 %) ou sous-aréolaire (16,1 %), selon la multifocalité et le siège de la tumeur <u>Moment de l'injection</u> : le jour précédant la chirurgie, c'est-à-dire de 16 à 33 h avant la chirurgie (n = 352), ou le jour de la chirurgie, c'est-à-dire de 1 à 10 h avant la chirurgie (n = 194) Colorant <u>Type</u> : bleu isosulfan (n = 539) ou bleu de méthylène (n = 7) <u>Quantité</u> : non précisée <u>Point d'injection</u> : sous-cutané (68,9 %) ou sous-aréolaire (31,1 %), selon la préférence du chirurgien <u>Moment de l'injection</u> : 5 min avant l'incision LSG préopératoire : chez toutes les patientes avant janvier 2003 Chirurgie <u>Chirurgien</u> : donnée non précisée <u>Curage axillaire</u> : chez les patientes qui avaient un GS positif <u>Définition d'un GS</u> : ganglion bleu, ou alimenté par un vaisseau lymphatique bleu, avec un niveau de radioactivité ≥ 10 % à celui du GS le plus radioactif et 4 fois supérieur à celui du bruit de fond, ou ganglion palpable Analyse histologique des GS <u>Extemporaneé</u> : donnée non précisée <u>Coupes</u> : GS coupés à 2-3 mm d'épaisseur et fixés; coupes sériées à intervalles de 50 µm (coupes de 4 µm) <u>Définitive</u> : coloration à l'H&E (niveaux de coupe 1, 2 et 4) + IHC (niveau de coupe 3) Analyse histologique des ganglions axillaires : donnée non précisée</p>	<p>Étude visant à déterminer si le moment de l'injection d'un colloïde sulfuré marqué au ^{99m}Tc influe sur la fréquence de localisation d'une BGS. Il s'agit d'une série consecutive de patientes. Aucun critère d'exclusion n'est mentionné. Le moment de l'injection était principalement choisi en fonction de l'horaire et de la préférence de la patiente. Les caractéristiques des patientes et des tumeurs, notamment l'âge, le stade T et le type histologique, étaient semblables dans les deux groupes.</p>	

TABLEAU D-2 (suite)

Résumé des études originales incluses		
ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Gutman et al., 2006 Plan de recherche : essai clinique non randomisé Nombre de patientes : 99 Nombre de BGS : 99 Groupe 1 : 76 Groupe 2 : 23 Période de l'étude : de janvier 2000 à janvier 2003 Pays : France (Centre Henri Becquerel, Rouen) Critères d'inclusion : tumeurs mammaires de moins de 15 mm, sans adénopathie axillaire palpable Critères d'exclusion : cancers du sein multifocaux et patientes qui avaient subi une chirurgie du sein antérieurement</p>	<p>Type de traceur : radio-isotope seul Radio-isotope <u>Type</u> : nanocolloïde d'albumine marqué au ^{99m}Tc <u>Filtration</u> : donnée non précisée <u>Taille</u> : non précisée <u>Dose</u> : 74 MBq <u>Point d'injection</u> : périaréolaire par voie intradermique (4 points) <u>Moment de l'injection</u> : le jour précédant la chirurgie (groupe 1) ou le matin de la chirurgie (groupe 2) LSG préopératoire <u>Moment</u> : 1 h après l'injection (et 18 h après l'injection pour le groupe 1) Chirurgie <u>Chirurgien</u> : donnée non précisée <u>Curage axillaire</u> : donnée non précisée <u>Définition d'un GS</u> : donnée non précisée Analyse histologique : donnée non précisée</p>	<p>Étude visant à effectuer une comparaison intra-individuelle des fréquences de détection d'un GS par LSG le jour précédant et le jour même de la chirurgie, et à comparer un protocole d'un jour à un protocole de deux jours entre deux groupes de patientes. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont indiqués, mais il n'est pas mentionné s'il s'agit d'une série consécutive de patientes. L'allocation dans chacun des groupes a été faite en fonction de l'horaire et de la faisabilité. Certaines caractéristiques des patientes telles que l'âge, la taille et le type histologique de la tumeur sont décrites pour les deux groupes, mais elles n'ont pas été comparées à l'aide d'un test statistique. Les méthodes d'application de la BGS sont suffisamment détaillées pour en permettre la reproduction.</p>

Résumé des études originales incluses		
ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Hung <i>et al.</i>, 2005 Plan de recherche : essai clinique randomisé Nombre de patientes : 123 Nombre de BGS : 123 (118 analysées) Période de l'étude : non précisée Pays : Hong Kong (Kwong Wah Hospital, Kowloon) Critères d'inclusion : femmes ayant un cancer du sein de stade peu avancé (tumeur < 3 cm) Critères d'exclusion : présence d'une adénopathie axillaire palpable, femmes âgées de plus de 70 ans, femmes enceintes ayant un cancer multicentrique ou qui avaient subi une chirurgie axillaire ou mammaire antérieurement</p>	<p>Type de traceur (répartition aléatoire) <u>Colorant seul</u> : n = 57 <u>Radio-isotope + colorant</u> : n = 61 Radio-isotope <u>Type</u> : colloïde sulfuré non filtré marqué au technétium <u>Taille</u> : 500 nm (en moyenne) <u>Dose</u> : non précisée <u>Point d'injection</u> : sous-cutané <u>Moment de l'injection</u> : environ 4 h avant la chirurgie Colorant <u>Type</u> : bleu patenté <u>Quantité</u> : 1 ml <u>Point d'injection</u> : sous-cutané <u>Moment de l'injection</u> : après l'induction de l'anesthésie LSG préopératoire <u>Moment</u> : 2 h après l'injection du radio-isotope Chirurgie <u>Chirurgien</u> : BGS effectuées ou supervisées par un des deux spécialistes en chirurgie du sein chevronnés ayant une expérience de plus de 50 BGS <u>Curage axillaire</u> : de niveaux I et II, chez toutes les patientes <u>Définition d'un GS</u> : bleu et (ou) radioactif Analyse histologique des GS <u>Extemporaneé</u> : coupes à congélation colorées à l'H&E <u>Définitive</u> : lorsque le résultat de l'examen extemporané était négatif : coupes sériées colorées à l'H&E + IHC Analyse histologique des ganglions axillaires : donnée non précisée</p>	<p>Étude visant à comparer la technique colorimétrique avec la technique combinée (radio-isotope + colorant) pour la fréquence de localisation d'un GS et l'exactitude du résultat de la BGS. La période de recrutement n'est pas mentionnée. La taille de l'échantillon a été établie <i>a priori</i>, mais en fonction d'une différence plus grande que celle observée. La puissance statistique des différences observées n'a pas été estimée pour les résultats négatifs. La randomisation a été effectuée à l'aide d'une table générée par ordinateur. Les motifs d'exclusion de l'analyse de certaines patientes randomisées sont mentionnés : trois CCIS ou deux dérogations au protocole (point d'injection). Les caractéristiques des patientes, notamment l'âge, le stade pN, la taille et le siège de la tumeur étaient similaires dans les deux groupes. Il n'est pas mentionné si l'interprétation des résultats du curage axillaire a été faite dans l'ignorance des résultats de la BGS.</p>

TABLEAU D-2 (suite)

Résumé des études originales incluses		
ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Kavallaris <i>et al.</i>, 2008</p> <p>Plan de recherche : étude de cohorte rétrospective</p> <p>Nombre de patientes : 214</p> <p>Nombre de BGS : 214</p> <p>Période de l'étude : d'octobre 1997 à août 2004</p> <p>Pays : Allemagne (Friedrich Schiller University of Jena)</p> <p>Critères d'inclusion : patientes ayant reçu un diagnostic récent de cancer du sein unifocal de stade T1 ou T2 (tumeur jusqu'à 3 cm) qui ont subi une BGS suivie d'un curage axillaire</p> <p>Critères d'exclusion : patientes ayant une adénopathie axillaire détectée cliniquement (par palpation, ultrasons ou mammographie); tumeurs multicentriques ou multifocales; patientes ayant un cancer du sein bilatéral visualisé à la mammographie et (ou) à l'IRM; patientes chez qui la présence de ganglions positifs a été diagnostiquée pendant la chirurgie</p>	<p>Type de traceur : colorant seul</p> <p>Colorant</p> <p>Type : bleu patenté V (Guerbet)</p> <p>Quantité : 2 ml</p> <p>Point d'injection : sous-aréolaire (n = 120) ou périumoral (n = 94)</p> <p>Moment de l'injection : 10 min avant la biopsie</p> <p>Chirurgie</p> <p>Chirurgien : 3 chirurgiens expérimentés</p> <p>Curage axillaire : de niveau I et II; chez toutes les patientes</p> <p>Définition d'un GS : bleu</p> <p>Analyse histologique des GS</p> <p>Extemporaneé : donnée non précisée</p> <p>Coupes : donnée non précisée</p> <p>Définitive : coloration à l'H&E</p> <p>Analyse histologique des ganglions axillaires : coloration à l'H&E</p>	<p>Étude visant à comparer la fréquence de localisation et le risque de faux négatifs d'une BGS effectuée par injection sous-aréolaire et périumoral d'un colorant bleu.</p> <p>Il s'agit d'une analyse rétrospective de données recueillies prospectivement.</p> <p>Il s'agit d'une série consécutive de patientes.</p> <p>Les caractéristiques des patientes sont bien décrites. Il n'y avait pas de différence intergroupes pour l'âge, le stade pT, le type histologique et le siège de la tumeur.</p> <p>Il n'est pas mentionné si l'interprétation des résultats du curage axillaire a été faite dans l'ignorance des résultats de la BGS.</p> <p>La période des injections périumorales a précédé celle des injections sous-aréolaires.</p> <p>La fréquence de localisation d'un GS était plus élevée avec l'injection sous-aréolaire qu'avec l'injection périumorale ($p = 0,017$).</p> <p>Dans l'article, le risque de faux négatifs correspond au nombre de faux négatifs sur le nombre de BGS réussies; nous avons converti les risques de faux négatifs selon la formule $1 - \text{VPN}$ et conduit un test du khi carré pour les comparer.</p>

Résumé des études originales incluses	ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Kuehn <i>et al.</i>, 2004 Plan de recherche : étude de cohorte prospective multicentrique Nombre de patientes : 1 124 Nombre de BGS : 1 124 Période de l'étude : de juillet 1997 à mars 2001 Pays : Allemagne et Italie (22 centres) Critères d'inclusion : nouveaux cas de cancer du sein (tumeur < 5 cm) pour lesquels une chirurgie était planifiée Critères d'exclusion : patientes ayant un cancer multicentrique ou des ganglions lymphatiques axillaires nettement atteints</p>	<p>Type de traceur : au choix du chirurgien Radio-isotope seul : n = 188 Colorant seul : n = 252 Radio-isotope + colorant : n = 684 Radio-isotope Type : nanocolloïde d'albumine Filtration : donnée non précisée Taille : non précisée Dose : non précisée Point d'injection : intradermique et (ou) péritumoral Moment de l'injection : de 4 à 18 h avant la chirurgie Colorant Type : bleu isosulfan ou patenté Quantité : de 1 à 6 ml Point d'injection : péritumoral Moment de l'injection : après l'administration de l'anesthésie générale LSG préopératoire : effectuée Chirurgie Chirurgien : 89 chirurgiens d'expérience variable Curage axillaire : de niveaux I et II (III optionnel) chez toutes les patientes Définition d'un GS : bleu (ou alimenté par un vaisseau lymphatique bleu) et (ou) radioactif Analyse histologique des GS Extemporaneé : coupes à congélation sur avis de l'anatomopathologiste, en fonction de la taille du GS Coupes : donnée non précisée Définitive : coloration à l'H&E + IHC sur ≥ 10 coupes si coloration négative Analyse histologique des ganglions axillaires : coloration à l'H&E</p>	<p>Étude visant à analyser les facteurs potentiellement prédictifs du succès d'une BGS et à examiner l'influence de l'expérience du chirurgien. Le processus de sélection des patientes est mal décrit. Il n'est pas mentionné s'il s'agit d'une série consecutive de patientes ni combien de patientes ont été exclues. Les caractéristiques des patientes sont bien décrites. Les méthodes d'application de la BGS ne sont pas suffisamment détaillées pour en permettre la reproduction. Il n'est pas mentionné si l'interprétation des résultats du curage axillaire a été faite dans l'ignorance du résultat de la BGS. Sept centres ont effectué plus de 50 interventions.</p>	

TABLEAU D-2 (suite)

Résumé des études originales incluses	ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Martin et al., 2005</p> <p>Plan de recherche : étude de cohorte (prospective?) multicentrique</p> <p>Nombre de patientes : 4 116</p> <p>Nombre de BGS : non précisé</p> <p>Période de l'étude : d'août 1997 à mai 2004</p> <p>Pays : États-Unis (étude de l'University of Louisville, Kentucky)</p> <p>Critères d'inclusion : patientes ayant un cancer du sein invasif de stade cT1-2 (confirmé par biopsie) cN0; patientes ayant un stade T3 à l'examen anatomopathologique définitif incluses dans l'analyse</p> <p>Critères d'exclusion : non précisés</p>	<p>Type de traceur : radio-isotope seul, colorant seul ou radio-isotope + colorant; au choix du chirurgien</p> <p>Radio-isotope</p> <p>Type : colloïde sulfuré marqué au technétium</p> <p>Filtration : donnée non précisée</p> <p>Taille : non précisée</p> <p>Dose : 0,5 mCi</p> <p>Point d'injection : intradermique, sous-cutané, péritumoral, périaréolaire ou sous-aréolaire</p> <p>Moment de l'injection : avant la chirurgie</p> <p>Colorant</p> <p>Type : bleu isosulfan</p> <p>Quantité : 5 ml</p> <p>Point d'injection : péritumoral (94 %)</p> <p>Moment de l'injection : au moment de la chirurgie</p> <p>LSG préopératoire : optionnelle</p> <p>Chirurgie</p> <p>Chirurgien : > 300 chirurgiens (généralistes pour la plupart) peu expérimentés (pour la plupart, 1^{er} expérience de BGS)</p> <p>Curage axillaire : de niveaux I et II; chez toutes les patientes, indépendamment du résultat de la BGS</p> <p>Définition d'un GS : donnée non précisée</p> <p>Analyse histologique des GS</p> <p>Extemporaneé : donnée non précisée</p> <p>Coupes : maximum de 2 mm d'intervalle</p> <p>Définitive : coloration à l'H&E avec ou sans IHC (au choix de l'établissement)</p> <p>Analyse histologique des ganglions axillaires : coloration à l'H&E</p>	<p>Étude visant à déterminer les facteurs prédictifs d'un faux négatif lors d'une BGS.</p> <p>Le plan de recherche n'est pas clairement indiqué, mais il est probablement prospectif.</p> <p>Aucun critère d'exclusion n'est spécifié, et il n'est pas mentionné s'il y a eu des données exclues de l'analyse.</p> <p>Les caractéristiques des patientes ne sont pas disponibles pour l'ensemble des patientes, mais uniquement pour celles qui avaient un envahissement ganglionnaire axillaire.</p> <p>Il n'est pas mentionné si l'interprétation des résultats du curage axillaire a été faite dans l'ignorance des résultats de la BGS.</p> <p>Des analyses univariées et multivariées ont été effectuées pour déterminer les facteurs prédictifs de faux négatifs.</p> <p>Variabes exploratoires : nombre de biopsies effectuées par le chirurgien, âge, taille, palpabilité, sous-type histologique et siège de la tumeur, type de biopsie, type de chirurgie, nombre de GS positifs, utilisation de l'IHC et type d'injection.</p> <p>Le risque de faux négatifs correspond à la formule 1 - sensibilité; données non convertibles (1 - VPN).</p>	

Résumé des études originales incluses		
ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>McMasters et al., 2000</p> <p>Plan de recherche : étude de cohorte (prospective?) multicentrique</p> <p>Nombre de patientes : 588</p> <p>Nombre de BGS : 588</p> <p>Période de l'étude : d'août 1997 à juin 1999</p> <p>Pays : États-Unis (étude de l'University of Louisville, Kentucky)</p> <p>Critères d'inclusion : patientes atteintes d'un cancer du sein de stade cT1-2 (confirmé par biopsie) cN0</p> <p>Critères d'exclusion : patientes ayant reçu uniquement du colorant</p>	<p>Type de traceur : au choix du chirurgien</p> <p>Radio-isotope seul : n = 28</p> <p>Radio-isotope + colorant : n = 560</p> <p>Radio-isotope</p> <p>Type : colloïde sulfuré filtré marqué au ^{99m}Tc</p> <p>Filtration/taille : filtre de 0,22 µm</p> <p>Dose : 0,5 mCi (6 ml)</p> <p>Point d'injection : péritumoral</p> <p>Moment de l'injection : en moyenne, 4 h 10 avant la chirurgie (étendue de 24 min à 29 h)</p> <p>Colorant</p> <p>Type : bleu isosulfan</p> <p>Quantité : 5 ml</p> <p>Point d'injection : péritumoral</p> <p>Moment de l'injection : non précisé</p> <p>LSG préopératoire : chez 344 patientes (59 %); effectuée ou non au choix du chirurgien et de l'établissement</p> <p>Chirurgie</p> <p>Chirurgien : 99 chirurgiens</p> <p>Curage axillaire : de niveau I et II, chez toutes les patientes</p> <p>Définition d'un GS : donnée non précisée</p> <p>Analyse histologique des GS</p> <p>Extemporaneé : donnée non précisée</p> <p>Coupes : à intervalle minimal de 2 mm</p> <p>Définitive : coloration à l'H&E + IHC dans certains établissements</p> <p>Analyse histologique des ganglions axillaires : donnée non précisée</p>	<p>Étude visant à évaluer si la LSG améliore la fréquence de localisation et réduit le risque de faux négatifs de la BGS.</p> <p>Il n'est pas clairement indiqué si l'analyse était prospective ou rétrospective.</p> <p>Les critères d'inclusion et d'exclusion sont peu détaillés.</p> <p>Il n'est pas mentionné s'il s'agit d'une série consécutive de patientes.</p> <p>Les caractéristiques des patientes qui ont eu une LSG sont semblables à celles qui n'en ont pas eu.</p> <p>Les méthodes d'application de la LSG et de la BGS ne sont pas clairement décrites. Les auteurs mentionnent ce que les lignes directrices recommandent, et non ce qui a été fait.</p> <p>Il n'est pas mentionné si l'interprétation des résultats du curage axillaire a été faite dans l'ignorance des résultats de la BGS.</p>

TABLEAU D-2 (suite)

Résumé des études originales incluses	
ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE
<p>Nathanson <i>et al.</i>, 2007</p> <p>Plan de recherche : étude de cohorte prospective</p> <p>Nombre de patientes : 1 187</p> <p>Nombre de BGS : 1 199</p> <p>Période de l'étude : d'avril 1995 à décembre 2005</p> <p>Pays : États-Unis (un centre hospitalier universitaire de Détroit et trois grandes cliniques satellites de la banlieue du Michigan)</p> <p>Critères d'inclusion : patientes ayant eu un diagnostic de cancer du sein, sans adénopathie axillaire à l'examen clinique</p> <p>Critères d'exclusion : non précisés</p>	<p>COMMENTAIRES</p> <p>Étude visant à déterminer si les chirurgiens qui ont un volume opératoire élevé obtiennent les mêmes fréquences de localisation d'un GS que les chirurgiens ayant un faible volume opératoire. Le processus de sélection n'est pas très bien décrit. Il n'est pas indiqué si les patientes ont été sélectionnées de façon consecutive. Aucun critère d'exclusion n'est mentionné.</p> <p>Certaines caractéristiques des patientes sont fournies telles que l'âge, la taille et le siège de la tumeur. Deux patientes ont reçu une CT néo-adjuvante, mais elles représentaient 0,17 % de l'échantillon. L'étude a donc été retenue.</p> <p>Le choix du type de traceur dépendait de l'établissement et de la disponibilité de la sonde.</p> <p>On a cherché à savoir si certaines caractéristiques des patientes telles que l'âge, le siège et la taille de la tumeur influent sur la fréquence de localisation.</p>
<p>Type de traceur</p> <p><u>Colorant seul</u> : n = 600</p> <p><u>Radio-isotope + colorant</u> : n = 599</p> <p>Radio-isotope</p> <p><u>Type</u> : colloïde sulfuré filtré marqué au ^{99m}Tc</p> <p><u>Filtration/taille</u> : filtre de 0,22 µm</p> <p><u>Dose</u> : 500 µCi (0,3-0,4 ml)</p> <p><u>Point d'injection</u> : intradermique (3 points) au-dessus de la tumeur ou périaréolaire (tumeurs non palpables)</p> <p><u>Moment de l'injection</u> : le jour de la chirurgie</p> <p>Colorant</p> <p><u>Type</u> : bleu isosulfan</p> <p><u>Quantité</u> : 5 ml</p> <p><u>Point d'injection</u> : intraparenchymateux et sous-aréolaire</p> <p><u>Moment de l'injection</u> : non précisé</p> <p>LSG préopératoire : seulement avant juillet 2003</p> <p>Chirurgie</p> <p><u>Chirurgien</u> : 21 chirurgiens : 4 à volume opératoire élevé (> 100 BGS) et 17 à faible volume opératoire (< 100 BGS)</p> <p><u>Curage axillaire</u> : systématiquement chez les 300 premières patientes, ensuite lorsqu'un GS était positif ou lorsqu'un GS n'était pas localisé</p> <p><u>Définition d'un GS</u> : bleu (ou alimenté par un vaisseau lymphatique bleu) ou radioactif</p> <p>Analyse histologique des GS</p> <p><u>Extemporaneé</u> : donnée non précisée</p> <p><u>Coupes</u> : de 4 à 6 coupes de 4 µm d'épaisseur, à différentes profondeurs</p> <p><u>Définitive</u> : coloration à l'H&E; pas d'IHC</p> <p>Analyse histologique des ganglions axillaires : coloration à l'H&E</p>	

Résumé des études originales incluses	ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Povoski et al., 2006</p> <p>Plan de recherche : essai clinique randomisé</p> <p>Nombre de patientes : 414</p> <p>Nombre de BGS : 400</p> <p>Groupe ID : 133</p> <p>Groupe IP : 134</p> <p>Groupe SA : 133</p> <p>Période de l'étude : d'août 2002 à novembre 2005</p> <p>Pays : États-Unis (Arthur G. James Cancer Hospital, Richard J. Solove Research Institute and Comprehensive Cancer Center, The Ohio State University, Columbus, Ohio)</p> <p>Critères d'inclusion : femmes d'au moins 18 ans, ayant un cancer du sein (invasif ou non) diagnostiqué par biopsie au trocart, biopsie-exérèse ou cytoponction et un stade clinique <i>T</i>_{1s}, T1 N0 M0, ou T2 N0 M0; patientes ayant un CCIS qui devaient subir une mastectomie en raison d'un carcinome multifocal (mais non multicentrique) ou présentant un CCIS diagnostiqué par biopsie au trocart avec diagnostic présomptif d'invasion à l'examen histologique ou clinique</p> <p>Critères d'exclusion : patientes enceintes ou qui allaitent, ayant un diagnostic clinique ou histologique de cancer inflammatoire du sein, avec diagnostic présomptif d'adénopathie axillaire ipsilatérale à l'examen clinique, qui ont subi une CT néo-adjuvante, qui avaient des antécédents de cancer du sein ipsilatéral traité, de chirurgie axillaire ipsilatérale, de RT du sein ou de la région axillaire ipsilatérale ou d'implant ipsilatéral prépectoral ou sous-pectoral</p>	<p>Type de traceur :</p> <p><u>Radio-isotope + colorant</u> : n = 399</p> <p><u>Radio-isotope seul</u> : n = 1</p> <p>Radio-isotope</p> <p><u>Type</u> : colloïde sulfuré filtré marqué au ^{99m}Tc</p> <p><u>Filtration/taille</u> : filtre de 0,20 à 0,22 micron</p> <p><u>Dose</u> : 400 µCi; ID : 0,4 ml, IP et SA : 4 ml</p> <p><u>Point d'injection</u> : intradermique (ID), intraparenchymateux (IP) ou sous-aréolaire (SA) (selon la randomisation)</p> <p><u>Moment de l'injection</u> : le jour de la chirurgie; généralement administrée par le chirurgien, mais dans certains cas sélectionnés, par un médecin spécialiste en médecine nucléaire ou un radiologiste</p> <p>Colorant</p> <p><u>Type</u> : bleu isosulfan à 1 % (97 % des patientes) ou bleu de méthylène à 1 % (3 % des patientes)</p> <p><u>Quantité</u> : médiane de 5 ml (étendue de 2,5 à 5 ml)</p> <p><u>Point d'injection</u> : intraparenchymateux</p> <p><u>Moment de l'injection</u> : après la LSG et avant l'incision</p> <p>LSG préopératoire : pour toutes les patientes sauf deux</p> <p>Chirurgie</p> <p><u>Chirurgien</u> : sept chirurgiens</p> <p><u>Curage axillaire</u> : effectué immédiatement après la BGS si le résultat de l'examen extemporané était positif</p> <p><u>Définition d'un GS</u> : bleu et (ou) radioactif (avec un niveau de radioactivité ≥ 10 % à celui du GS le plus radioactif)</p> <p>Analyse histologique des GS</p> <p><u>Extemporane</u> : coupes à congélation colorées à l'H&E</p> <p><u>Définitive</u> : coupes sériées, coloration à l'H&E + IHC</p> <p>Analyse histologique des ganglions axillaires : donnée non précisée</p>	<p>Étude visant à comparer les fréquences de localisation par LSG et intraopératoire avec les points d'injection intradermique, intraparenchymateux et sous-aréolaire.</p> <p>La randomisation a été effectuée avant la date prévue de la chirurgie par un centre universitaire de biostatistique. Elle a été stratifiée par chirurgien.</p> <p>Les groupes sont équivalents (âge, stade T, palpabilité et siège de la tumeur).</p> <p>L'analyse a été effectuée selon l'intention de traiter sur les patientes randomisées chez qui la BGS a été tentée.</p> <p>Les raisons des abandons postrandomisation ont été mentionnées.</p> <p>La taille de l'échantillon a été établie <i>a priori</i>, et un ajustement de l'erreur de type I (α) pour les comparaisons multiples a été fait.</p>	

TABLEAU D-2 (suite)

Résumé des études originales incluses	ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Radovanovic et al., 2004 Plan de recherche : essai clinique randomisé Nombre de patientes : 150 Groupe A : 50 Groupe B : 100 Nombre de BGS : 150 Période de l'étude : de février 1999 à août 2003 Pays : Serbie (Institute of Oncology Sremska Kamenica, Novi Sad) Critères d'inclusion : femmes atteintes d'un cancer du sein de stade clinique T1-2 N0 M0 Critères d'exclusion : femmes enceintes, patientes ayant des ganglions axillaires palpables ou chez qui on soupçonnait un envahissement, qui avaient un cancer multicentrique, qui avaient subi antérieurement une chirurgie axillaire ou mammaire, une CT ou une RT néo-adjuvante</p>	<p>Type de traceur Colorant seul : n = 50 (groupe A) Radio-isotope + colorant : n = 100 (groupe B) Radio-isotope Type : sulfure d'antimoine marqué au ^{99m}Tc Filtration : donnée non précisée Taille : non précisée Dose : 11,1 MBq (0,3 mCi) Point d'injection : péritumoral Moment de l'injection : le jour précédant la chirurgie Colorant Type : bleu Patentblau V (Byk Gulden) Quantité : 2 ml Point d'injection : péritumoral Moment de l'injection : de 10 à 15 min avant l'incision LSG préopératoire : chez les 15 premières patientes seulement Chirurgie Chirurgien : deux chirurgiens Curage axillaire : de niveaux I et II, chez toutes les patientes Définition d'un GS : bleu et (ou) radioactif, ou alimenté par un vaisseau lymphatique bleu provenant directement de la tumeur Analyse histologique des GS Extemporaneé : coupes à congélation, sauf pour les 50 premiers cas Coupes : GS > 5 mm : disséqués en 2; 10 coupes pour chaque bloc Définitive : coloration à l'H&E + IHC Analyse histologique des ganglions axillaires : coloration à l'H&E</p>	<p>Étude visant à comparer la valeur de la technique colorimétrique seule et de la technique combinée (isotopique + colorimétrique). Certaines caractéristiques des patientes telles que l'âge, le stade pN, la taille et le type histologique de la tumeur sont décrites. Il n'est pas mentionné si la taille de l'échantillon a été établie <i>a priori</i>. Il n'est pas mentionné s'il y a eu des échecs de localisation d'un GS, des abandons ou des perdus de vue après la randomisation. La méthode de randomisation n'est pas indiquée; la validité du processus de randomisation non plus. Il n'est pas mentionné si l'interprétation des résultats du curage axillaire a été faite dans l'ignorance des résultats de la BGS. Dans les calculs d'exactitude diagnostique, les cas chez qui un GS était positif et aucun ganglion non sentinelle n'était positif ont été considérés comme des faux positifs, ce qui est erroné. Le risque de faux négatifs calculé par les auteurs correspond à la formule 1 - sensibilité; les résultats ont été convertis selon la formule 1 - VPn. Les auteurs soutiennent que la différence de VPn entre les deux groupes est statistiquement significative ($p = 0,033$); cette valeur de p pour le test exact de Fisher est visiblement erronée.</p>	

Résumé des études originales incluses		
ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Rodier et al., 2007</p> <p>Plan de recherche : essai clinique randomisé multicentrique (FRANSENODE)</p> <p>Nombre de patients : 459</p> <p>Nombre de BGS : 449</p> <p>Groupe PT : 224</p> <p>Groupe PA : 225</p> <p>Période de l'étude : d'octobre 2001 à janvier 2003</p> <p>Pays : France (10 centres : 7 centres de lutte contre le cancer; 2 hôpitaux de proximité, 1 clinique privée)</p> <p>Critères d'inclusion : cancers du sein confirmés par biopsie, de stades T0-T1, sans adénopathie détectée cliniquement</p> <p>Critères d'exclusion : grossesse, CCIS, tumeurs multicentriques, tumeurs inflammatoires rétroaréolaires, CT néo-adjuvante, cancers de stade métastatique</p>	<p>Type de traceur : radio-isotope + colorant</p> <p>Radio-isotope</p> <p><u>Type</u> : colloïde sulfuré non filtré marqué au ^{99m}Tc</p> <p><u>Taille</u> : de 31 à 180 nm (70 %)</p> <p><u>Dose</u> : de 11 à 30 MBq (0,2 ml)</p> <p><u>Point d'injection</u> : périaréolaire ou péri-tumoral (selon la randomisation)</p> <p><u>Moment de l'injection</u> : de 12 à 24 h avant la chirurgie</p> <p>Colorant</p> <p><u>Type</u> : bleu patenté (Guerbet)</p> <p><u>Quantité</u> : 2 ml</p> <p><u>Point d'injection</u> : périaréolaire ou péri-tumoral (selon la randomisation)</p> <p><u>Moment de l'injection</u> : de 10 à 20 min avant l'incision</p> <p>LSG préopératoire</p> <p><u>Moment</u> : de 30 min à 2 h après l'injection, et le jour suivant au besoin</p> <p>Chirurgie</p> <p><u>Chirurgicalien</u> : 10 chirurgiens ayant validé leur performance et opéré plus de 25 cas de cancer du sein par an</p> <p><u>Curage axillaire</u> : de niveaux I et II, effectué seulement après échec de la BGS ou si au moins un GS était positif (micrométastases ou macrométastases)</p> <p><u>Définition d'un GS</u> : bleu et (ou) présentant un niveau de radioactivité ≥ 2 fois le bruit de fond de l'aisselle; les GS radioactifs ont été excisés jusqu'à ce que le niveau de radioactivité de l'aisselle soit < 10 % à celui du GS prélevé le plus radioactif (<i>ex vivo</i>)</p> <p>Analyse histologique des GS</p> <p><u>Extemporaneé</u> : cytologie d'apposition ou coupes à congélation</p> <p><u>Définitive</u> : coloration à l'H&E + IHC si le résultat de la coloration était négatif</p> <p>Analyse histologique des ganglions axillaires : coloration à l'H&E</p>	<p>Étude visant à comparer les points d'injection péri-tumoral et périaréolaire du radio-isotope et du colorant.</p> <p>La randomisation a été effectuée le jour précédant la chirurgie par une méthode de permutation aléatoire par blocs à partir d'un centre d'appels centralisé; les patientes ont été stratifiées par centre participant.</p> <p>Il n'est pas mentionné si les patientes ont été sélectionnées de façon consécutive.</p> <p>Dix patientes ont été exclues de l'analyse en raison de problèmes techniques peropératoires avec la sonde à rayons gamma.</p> <p>Les caractéristiques des patientes telles que l'âge, le stade T, le type histologique et le siège de la tumeur étaient semblables dans les deux groupes.</p> <p>La taille de l'échantillon a été établie <i>a priori</i>, mais en fonction d'une différence plus grande que celle observée. La puissance statistique des différences observées n'a pas été estimée pour les résultats négatifs.</p>

TABLEAU D-2 (suite)

Résumé des études originales incluses	ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Schirrmester <i>et al.</i>, 2004 Plan de recherche : étude de cohorte prospective multicentrique Nombre de patientes : 814 (de 1 à 228 par centre) Nombre de BGS tentées : 814 Période de l'étude : non précisée Pays : Allemagne (probablement) Critères d'inclusion : femmes ayant reçu un diagnostic récent de cancer primitif du sein pour qui une chirurgie était prévue Critères d'exclusion : femmes âgées de moins de 18 ans, enceintes, ayant des antécédents de cancer du sein, de lymphœdème, ou atteintes d'un cancer du sein bilatéral, multicentrique ou inopérable</p>	<p>Type de traceur <u>Radio-isotope seul</u> : n = 137 <u>Colorant seul</u> : n = 169 <u>Radio-isotope + colorant</u> : n = 508 Radio-isotope <u>Type</u> : nanocolloïde marqué au technétium <u>Filtration</u> : donnée non précisée <u>Taille</u> : non précisée <u>Dose</u> : de 10 à 150 MBq <u>Point d'injection</u> : péritumoral ou sous-cutané <u>Moment de l'injection</u> : de 4 à 18 h avant la chirurgie Colorant <u>Type</u> : bleu patenté ou bleu isosulfan <u>Quantité</u> : de 1 à 6 ml <u>Point d'injection</u> : péritumoral <u>Moment de l'injection</u> : avant la chirurgie LSG préopératoire : effectuée Chirurgie <u>Chirurgien</u> : 80 chirurgiens (de 1 à 161 BGS chacun) <u>Curage axillaire</u> : de niveaux I et II, chez toutes les patientes <u>Définition d'un GS</u> : bleu et (ou) présentant un niveau de radioactivité très au-dessus de la normale (dans une zone distincte du point d'injection) Analyse histologique des GS <u>Extemporaneé</u> : coupes à congélation, effectuées en fonction de la taille du GS <u>Coupes</u> : ganglions < 5 mm : coupés en deux; les autres : coupés en tranches de 3 mm et enrobés dans la paraffine <u>Définitive</u> : coloration à l'H&E + IHC (si le résultat de la coloration était négatif; n = 374 patientes) Analyse histologique des ganglions axillaires : coloration à l'H&E</p>	<p>Étude visant à évaluer la fiabilité de la BGS et à analyser les facteurs qui pourraient influencer sur son succès. Cinq centres ont recruté plus de 50 patientes. Il n'est pas mentionné s'il y a eu des abandons en cours d'étude ou s'il y avait des résultats manquants. Les caractéristiques des patientes telles que l'âge, le stade pT, le stade pN et le type histologique de la tumeur sont décrites. Le choix du type de traceur et du point d'injection était laissé aux centres et aux chirurgiens; toutefois, il n'y avait pas de différence significative entre les centres et la taille des tumeurs ou les caractéristiques des patientes. Il n'est pas mentionné si l'interprétation des résultats du curage axillaire a été faite dans l'ignorance des résultats de la BGS.</p>	

Résumé des études originales incluses	ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Soran <i>et al.</i>, 2007 Plan de recherche : étude de cohorte rétrospective Nombre de patientes : 1 500 Nombre de BGS : 1 500 Période de l'étude : de janvier 1999 à août 2004 Pays : États-Unis (Magee-Womens Hospital of the University of Pittsburgh Medical Center) Critères d'inclusion : patientes atteintes d'un cancer du sein Critères d'exclusion : patientes ayant subi antérieurement une chirurgie du sein ou axillaire ou une CT néo-adjuvante, patientes présentant des signes cliniques d'adénopathie axillaire</p>	<p>Type de traceur : radio-isotope + colorant Radio-isotope <u>Type</u> : colloïde sulfuré filtré marqué au ^{99m}Tc <u>Filtration/taille</u> : filtre de 0,45 µm <u>Dose</u> : 18,5 MBq (0,35 ml) <u>Point d'injection</u> : intradermique <u>Moment de l'injection</u> : donnée non disponible Colorant <u>Type</u> : non précisé <u>Quantité</u> : non précisée <u>Point d'injection</u> : sous-aréolaire <u>Moment de l'injection</u> : intraopératoire LSG préopératoire <u>Moment</u> : 45 min après l'injection Chirurgie <u>Chirurgien</u> : donnée non précisée <u>Curage axillaire</u> : chez les patientes ayant un GS positif <u>Définition d'un GS</u> : donnée non précisée Analyse histologique : donnée non précisée</p>	<p>Étude visant à évaluer la relation entre l'échec de visualisation d'un GS à la LSG et l'envahissement ganglionnaire axillaire. La méthode de sélection et les critères d'inclusion sont insuffisamment décrits. Il n'est pas mentionné s'il s'agit d'une série consécutive de patientes. Les caractéristiques des patientes sont bien décrites et ont été comparées chez les patientes ayant un résultat positif et négatif à la LSG. Les méthodes d'application de la BGS et de la LSG ne sont pas suffisamment détaillées pour en permettre la reproduction.</p>	

TABLEAU D-2 (suite)

Résumé des études originales incluses	ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Straalman <i>et al.</i>, 2008 Plan de recherche : étude de cohorte prospective Nombre de patientes : 731 Nombre de BGS : 748 Période de l'étude : de janvier 2001 à août 2004 Pays : Danemark Critères d'inclusion : patientes atteintes d'un cancer du sein admises dans un seul hôpital et chez qui on a procédé à une BGS Critères d'exclusion : non précisés</p>	<p>Type de traceur : <u>Radio-isotope seul</u> : n = 10 <u>Radio-isotope + colorant</u> : n = 738 Radio-isotope Type : nanocolloïde d'albumine humaine marqué au ^{99m}Tc <u>Filtration</u> : donnée non précisée <u>Taille</u> : non précisée <u>Dose</u> : 2 x 15 MBq <u>Point d'injection</u> : péritumoral (deux points) <u>Moment de l'injection</u> : non précisé Colorant Type : bleu patenté V (n = 733) ou bleu de méthylène (n = 5) <u>Quantité</u> : de 0,5 à 1 ml <u>Point d'injection</u> : non précisé <u>Moment de l'injection</u> : non précisé LSG préopératoire : donnée non précisée Chirurgie <u>Chirurgicalien</u> : tous les chirurgiens sauf un avaient effectué de 20 à 25 BGS suivies d'un curage axillaire avant le début de l'étude. <u>Curage axillaire</u> : donnée non précisée <u>Définition d'un GS</u> : bleu (ou alimenté par un vaisseau lymphatique bleu) et (ou) radioactif (≥ 2 fois le niveau de radioactivité détecté au-dessus du foie) Analyse histologique : donnée non précisée</p>	<p>Étude visant à évaluer les facteurs de risque d'un échec de localisation d'un GS. Il s'agit d'une série consécutive de patientes. Aucun critère d'exclusion n'est mentionné. Certaines caractéristiques des patientes sont décrites, telles que l'âge, la taille, le type histologique et le siège de la tumeur. Les méthodes d'application de la BGS ne sont pas suffisamment détaillées pour en permettre la reproduction.</p>	

Résumé des études originales incluses

ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Van Esser et al., 2009 Plan de recherche : étude de cohorte rétrospective Nombre de patientes : 123 Nombre de BGS : 123 Période de l'étude : de juillet 2002 à juillet 2008 Pays : Pays-Bas (Medical Centre Utrecht) Critères d'inclusion : patientes ayant eu un diagnostic de tumeur mammaire primitive non palpable, qui ont subi une BGS suivie d'un curage axillaire Critères d'exclusion : récidence d'un cancer dans le même sein, femmes enceintes et tumeurs palpables</p>	<p>Type de traceur : radio-isotope + colorant Radio-isotope <u>Type</u> : nanocolloïde d'albumine humaine marqué au ^{99m}Tc <u>Filtration</u> : donnée non précisée <u>Taille</u> : ≤ 80 nm (95 %) <u>Dose</u> : protocole d'un jour : 80 MBq pour les 23 premières patientes et médiane de 120 MBq dans 0,5 cm³ d'eau (étendue de 80 à 220) pour les 44 suivantes; protocole de 2 jours : médiane de 370 MBq dans 0,5 cm³ d'eau (étendue de 80 à 520) <u>Point d'injection</u> : intratumoral; injection guidée par échographie ou stéréotaxie <u>Moment de l'injection</u> : le jour précédant la chirurgie ou le jour même de la chirurgie; groupes consécutifs Colorant <u>Type</u> : bleu patenté <u>Quantité</u> : non précisée <u>Point d'injection</u> : péritumoral, où le niveau de radioactivité était maximal <u>Moment de l'injection</u> : pendant la chirurgie LSG préopératoire <u>Moment</u> : protocole d'un jour : 10 min, 1 h et 2 h après l'injection; protocole de 2 jours : immédiatement après l'injection et le matin de la chirurgie Chirurgie <u>Chirurgien</u> : donnée non précisée <u>Curage axillaire</u> : en cas d'échec de localisation d'un GS <u>Définition d'un GS</u> : bleu et (ou) radioactif; axillaire ou non Analyse histologique des GS <u>Extemporaneé</u> : donnée non précisée <u>Coupes</u> : donnée non précisée <u>Définitive</u> : coloration à l'H&E + IHC Analyse histologique des ganglions axillaires : donnée non précisée</p>	<p>Étude visant à comparer la fréquence de localisation d'un GS avec un protocole d'un jour et avec un protocole de deux jours chez des patientes ayant une tumeur du sein non palpable. Il semble s'agir de deux cohortes consécutives, mais il n'est pas mentionné si les patientes de chacune des cohortes étaient consécutives. Les caractéristiques des patientes telles que l'âge, la taille et le siège de la tumeur étaient semblables dans les deux groupes, alors que le type histologique de la tumeur différait. Les méthodes d'application de la BGS ne sont pas suffisamment détaillées pour en permettre la reproduction. La dose de radio-isotope injectée pour le protocole d'un jour a changé dans le temps.</p>

TABLEAU D-2 (suite)

ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Varghese et al., 2007 Plan de recherche : essai clinique randomisé Nombre de patientes : 329 Nombre de BGS : 329 Groupe A : 173 Groupe B : 156 Période de l'étude : d'avril 2000 à janvier 2006 Pays : Royaume-Uni (St Bartholomew's Hospital, Queen Mary University of London) Critères d'inclusion : patientes ayant un cancer du sein opérable et une tumeur < 2 cm Critères d'exclusion : patientes présentant une tumeur > 2 cm et une adénopathie axillaire à l'examen clinique, qui ont subi une chirurgie mammaire ou axillaire antérieure ou ont reçu une CT néo-adjuvante</p>	<p>Type de traceur (répartition aléatoire) Colorant seul : n = 173 (groupe A) Radio-isotope + colorant : n = 156 (groupe B) Radio-isotope Type : nanocolloïde marqué au ^{99m}Tc (Sorin Biomedical, Italie) ou colloïde d'albumine sérique; selon le moment de l'injection Filtration : donnée non précisée Taille : < 80 nm (nanocolloïde) ou 200-100 nm Dose : 10 MBq (0,6 ml) ou 40 MBq; selon le moment de l'injection Point d'injection : sous-aréolaire et sous-cutané (?) Moment de l'injection : le jour même ou la veille de la chirurgie Colorant Type : bleu de méthylène à 1 % Quantité : 1 ml Point d'injection : sous-aréolaire et sous-cutané (?) Moment de l'injection : de 10 à 15 min avant l'incision LSG préopératoire : effectuée Chirurgie Chirurgien : cinq chirurgiens d'expérience Curage axillaire : de niveau III pour toutes les patientes Définition d'un GS : bleu et (ou) radioactif Analyse histologique des GS Extemporaneé : donnée non précisée Coupes : à intervalle de 2 mm Définitive : coloration à l'H&E; IHC non requise Analyse histologique des ganglions axillaires : coupes à intervalles de 2 mm, colorées à l'H&E</p>	<p>Étude visant à comparer l'exactitude et la fréquence de localisation de la BGS avec deux techniques : technique colorimétrique (bleu de méthylène) et technique combinée. Le processus de sélection n'est pas bien décrit et il n'est pas mentionné si les patientes ont été sélectionnées de façon consécutive. Les patientes ont été réparties dans les deux groupes par échantillonnage aléatoire simple, sans plus de détails. L'âge, la taille et le type histologique de la tumeur étaient semblables dans les deux groupes. Il n'est pas mentionné si l'interprétation des résultats du curage axillaire a été faite dans l'ignorance des résultats de la BGS. La taille de l'échantillon a été établie <i>a priori</i>, mais en fonction d'une différence plus grande que celle observée. La puissance statistique des différences observées n'a pas été estimée pour les résultats négatifs.</p>

Résumé des études originales incluses	ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	COMMENTAIRES
<p>Wang <i>et al.</i>, 2007</p> <p>Plan de recherche : étude de cohorte rétrospective</p> <p>Nombre de patientes : 636</p> <p>Nombre de BGS : 636</p> <p>Période de l'étude : de septembre 2000 à septembre 2006</p> <p>Pays : Chine (Breast Cancer Center of Shandong Cancer Hospital)</p> <p>Critères d'inclusion : patientes atteintes d'un cancer du sein sans adénopathie axillaire détectée cliniquement</p> <p>Critères d'exclusion : non précisés</p>	<p>Type de traceur : radio-isotope + colorant</p> <p>Radio-isotope</p> <p><u>Type</u> : colloïde sulfuré filtré marqué au ^{99m}Tc</p> <p><u>Filtration/taille</u> : filtre de 220 nm</p> <p><u>Dose</u> : de 7,2 à 37,0 MBq (de 0,5 à 2 ml)</p> <p><u>Point d'injection</u> : sous-cutané ou péritumoral</p> <p><u>Moment de l'injection</u> : le jour précédant la chirurgie ou au moins 4 h avant la chirurgie</p> <p>Colorant</p> <p><u>Type</u> : bleu patenté à 0,125 % ou bleu de méthylène à 1 %</p> <p><u>Quantité</u> : 4 ml</p> <p><u>Point d'injection</u> : sous-cutané ou péritumoral</p> <p><u>Moment de l'injection</u> : 10 min avant la chirurgie</p> <p>LSG préopératoire</p> <p><u>Moment</u> : juste avant la chirurgie</p> <p>Chirurgie</p> <p><u>Chirurgien</u> : donnée non précisée</p> <p><u>Curage axillaire</u> : chez 38,7 % des patientes, sans égard au résultat de la BGS (groupe de validation); pour 61,3 % des patientes : seulement lorsqu'un GS était positif</p> <p><u>Définition d'un GS</u> : ganglion directement alimenté par un vaisseau lymphatique bleu ou présentant un niveau de radioactivité > 10 % supérieur à celui du ganglion le plus radioactif, ou palpable et suspect</p> <p>Analyse histologique : donnée non précisée</p>	<p>Étude visant à déterminer la nécessité d'une LSG préopératoire en examinant la relation entre son résultat et la fréquence de localisation ainsi que le risque de faux négatifs de la BGS.</p> <p>Il s'agit d'une série consecutive de patientes.</p> <p>Peu de détails sont fournis sur les critères d'inclusion, et aucun critère d'exclusion n'est mentionné.</p> <p>Les caractéristiques des patientes sont bien décrites et ont été comparées chez les patientes ayant eu un résultat positif et un résultat négatif à la LSG.</p> <p>Les méthodes d'application de la LSG et de la BGS sont suffisamment détaillées pour en permettre la reproduction, mais pas la méthode d'analyse histologique.</p> <p>Il n'est pas mentionné si l'interprétation des résultats du curage axillaire a été faite dans l'ignorance du résultat de la BGS.</p>	

TABLEAU D-2 (suite)

Résumé des études originales incluses		COMMENTAIRES
ÉTUDE ET DESCRIPTIF	MÉTHODOLOGIE	
<p>Yen et al., 2007 Plan de recherche : étude de cohorte (prospective?) Nombre de patientes : 213 Nombre de BGS : 213 Période de l'étude : de novembre 2003 à novembre 2004 Pays : Taïwan (National Taiwan University Hospital) Critères d'inclusion : série consécutive de femmes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce (stades I et II) sans adénopathie palpable à l'examen clinique et qui n'ont reçu aucun traitement de chimiothérapie Critères d'exclusion : non précisés</p>	<p>Type de traceur : radio-isotope seul Radio-isotope <u>Type</u> : colloïde sulfuré filtré marqué au ^{99m}Tc <u>Filtration/taille</u> : filtre de 0,22 µm <u>Dose</u> : 2 mCi (protocole de deux jours) ou 1 mCi (protocole de un jour) <u>Point d'injection</u> : périaréolaire par voie intradermique dans le quadrant où se situait la tumeur <u>Moment de l'injection</u> : le jour précédant la chirurgie (de 16 à 20 h avant) (n = 132) ou le jour de la chirurgie (de 1 à 6 h avant) (n = 81) LSG préopératoire <u>Moment</u> : toutes les 30 min jusqu'à ce que la radioactivité atteigne l'aisselle; chez toutes les patientes Chirurgie <u>Chirurgien</u> : donnée non précisée <u>Curage axillaire</u> : de niveau I et II, chez 76,5 % des patientes <u>Définition d'un GS</u> : le plus radioactif ou présentant un niveau de radioactivité ≥ 10 % supérieur à celui du GS le plus radioactif Analyse histologique des GS <u>Extemporaneé</u> : donnée non précisée <u>Coupes</u> : une série de coupes <u>Définitive</u> : coloration à l'H&E + IHC Analyse histologique des ganglions axillaires : donnée non précisée</p>	<p>Étude visant à évaluer l'exactitude de la BGS radioguidée à l'aide d'une injection périaréolaire. Une sous-analyse a comparé les risques de faux négatifs pour les protocoles de un et de deux jours. Il s'agit d'une série consécutive de patientes. Aucun critère d'exclusion n'est mentionné. Les femmes plus âgées ont plus souvent subi une chirurgie le matin et ont donc plus souvent reçu l'injection le jour précédent. Certaines patientes n'avaient pas subi de curage axillaire. Néanmoins, les risques de faux négatifs n'étaient pas significativement différents entre les patientes qui avaient reçu une injection le jour même ou la veille de la chirurgie.</p>

Abréviations : ALMANAC : *Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance*; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CT : chimiothérapie; CCIS : carcinome canalaire *in situ*;

ECR : essai clinique randomisé; GS : ganglion sentinelle; h : heure; H&E : hématoxyline-éosine; ID : injection intradermique; IHC : immunohistochimie; IP : injection intraparenchymateuse; IRM : imagerie par résonance magnétique; LSG : lymphoscintigraphie; MBq : mégabecquerel; µCi : microcurie; µm : micromètre; mCi : millicurie; min : minute; ml : millilitre; mm : millimètre; n : nombre de patientes; nm : nanomètre; PA : injection périaréolaire; pN : stade pathologique du ganglion; pT : stade pathologique de la tumeur; PT : injection péritumorale; RT : radiothérapie; SA : injection sous-aréolaire; ^{99m}Tc : technétium radioactif; VPN : valeur prédictive négative.

ANNEXE E

LISTE DES ÉTUDES EXCLUES

TABLEAU E-1

Liste des études exclues							
ÉTUDE	TYPE DE TRACEUR	POINT D'INJECTION DU RADIO-ISOTOPE	DÉLAI ENTRE L'INJECTION ET LA CHIRURGIE	TYPE DE COLORANT	POINT D'INJECTION DU COLORANT	LSG	APPRENTISSAGE
Bajen <i>et al.</i> , 2006		Aucune donnée appropriée pour l'analyse				Aucune donnée appropriée pour l'analyse	
Chagpar <i>et al.</i> , 2004	Publication plus récente	Publication plus récente					
Chakera <i>et al.</i> , 2005			Aucune donnée appropriée pour l'analyse			Aucune donnée appropriée pour l'analyse	
Chao <i>et al.</i> , 2004							Publication multiple et données moins appropriées pour l'analyse
Chok <i>et al.</i> , 2007		Aucune donnée appropriée pour l'analyse			Aucune donnée appropriée pour l'analyse		
Dauphine <i>et al.</i> , 2006			Caractéristiques des patientes : stade T4				
Dede <i>et al.</i> , 2008			Aucune donnée appropriée pour l'analyse				
Delisky <i>et al.</i> , 2008					FL : plan de recherche inadéquat RFN : analyse histologique et test de référence		

TABLEAU E-1 (suite)

Liste des études exclues

ÉTUDE	TYPE DE TRACEUR	POINT D'INJECTION DU RADIO-ISOTOPE	DÉLAI ENTRE L'INJECTION ET LA CHIRURGIE	TYPE DE COLORANT	POINT D'INJECTION DU COLORANT	LSG	APPRENTISSAGE
D'Eredita <i>et al.</i> , 2006	FL : plan de recherche inadéquat RFN : CA non pratiqué sur toutes les patientes				FL : plan de recherche inadéquat RFN : CA non pratiqué sur toutes les patientes		
Ellis <i>et al.</i> , 2004		FL : plan de recherche inadéquat RFN : test de référence inadéquat					
Gallowitsch <i>et al.</i> , 2007						Aucune donnée appropriée pour l'analyse	
Giard <i>et al.</i> , 2005	Aucune donnée appropriée pour l'analyse						
Goyal <i>et al.</i> , 2006	Aucune donnée appropriée pour l'analyse					Publication en double	
Hutchinson <i>et al.</i> , 2005							Publication en double
Kawase <i>et al.</i> , 2006						Aucune donnée appropriée pour l'analyse	
Kesmodel <i>et al.</i> , 2006	Plan de recherche inadéquat et aucune donnée appropriée pour l'analyse	Plan de recherche inadéquat			Plan de recherche inadéquat		
Koukouraki <i>et al.</i> , 2009	Plan de recherche inadéquat						
Knox et Ley, 2002		FL : plan de recherche inadéquat RFN : CA non pratiqué sur toutes les patientes					Aucune donnée appropriée pour l'analyse

TABLEAU E-1 (suite)

Liste des études exclues

ÉTUDE	TYPE DE TRACEUR	POINT D'INJECTION DU RADIO-ISOTOPE	DÉLAI ENTRE L'INJECTION ET LA CHIRURGIE	TYPE DE COLORANT	POINT D'INJECTION DU COLORANT	LSG	APPRENTISSAGE
Krag <i>et al.</i> , 2007						Aucune donnée appropriée pour l'analyse	
Lawson <i>et al.</i> , 2004						Caractéristiques des patientes : thérapie néo-adjuvante	
Leidenius <i>et al.</i> , 2004						Taille de l'échantillon < 500	
Leikola <i>et al.</i> , 2006						Taille de l'échantillon < 500	
Lerman <i>et al.</i> , 2007						Taille de l'échantillon < 500 et aucune donnée appropriée pour l'analyse (corrélation avec le colorant seulement)	
Lerman <i>et al.</i> , 2006						Aucune donnée appropriée pour l'analyse	
Lin <i>et al.</i> , 2004	Aucune donnée appropriée pour l'analyse	Plan de recherche inadéquat					
Liu, 2007							CA non pratiqué sur toutes les patientes
Marchal <i>et al.</i> , 2006	Aucune donnée appropriée pour l'analyse	Aucune donnée appropriée pour l'analyse				Aucune donnée appropriée pour l'analyse	
Martel <i>et al.</i> , 2008	Aucune donnée appropriée pour l'analyse						
Masannat <i>et al.</i> , 2006				Revue narrative			

TABLEAU E-1 (suite)

Liste des études exclues

ÉTUDE	TYPE DE TRACEUR	POINT D'INJECTION DU RADIO-ISOTOPE	DÉLAI ENTRE L'INJECTION ET LA CHIRURGIE	TYPE DE COLORANT	POINT D'INJECTION DU COLORANT	LSG	APPRENTISSAGE
Mudun <i>et al.</i> , 2008		FL : aucune donnée appropriée pour l'analyse RFN : CA non pratiqué sur toutes les patientes					
Ogasawara <i>et al.</i> , 2008						Taille de l'échantillon < 500	
Pecking <i>et al.</i> , 2007						Aucune donnée appropriée pour l'analyse	
Peley <i>et al.</i> , 2004		Aucune donnée appropriée pour l'analyse	Aucune donnée appropriée pour l'analyse		Plan de recherche inadéquat		
Pelosi <i>et al.</i> , 2005		Aucune donnée appropriée pour l'analyse et plan de recherche inadéquat				Aucune donnée appropriée pour l'analyse	
Pelosi <i>et al.</i> , 2004		Aucune donnée appropriée pour l'analyse et plan de recherche inadéquat			Plan de recherche inadéquat		
Pritsivelis <i>et al.</i> , 2007						Taille de l'échantillon < 500	
Procaccini <i>et al.</i> , 2007							Aucune donnée appropriée pour l'analyse
Ratanachaikanont et Karalak, 2005							Caractéristiques des patientes : stade T4, CT néo-adjuvante et chirurgie mammaire
Rousseau <i>et al.</i> , 2005						Taille de l'échantillon < 500	

TABLEAU E-1 (suite)

Liste des études exclues

ÉTUDE	TYPE DE TRACEUR	POINT D'INJECTION DU RADIO-ISOTOPE	DÉLAI ENTRE L'INJECTION ET LA CHIRURGIE	TYPE DE COLORANT	POINT D'INJECTION DU COLORANT	LSG	APPRENTISSAGE
Rubio <i>et al.</i> , 2008						Aucune donnée appropriée pour l'analyse	
Sener <i>et al.</i> , 2004							Aucune donnée appropriée pour l'analyse
Shoher <i>et al.</i> , 2006						Taille de l'échantillon < 500	
Sutton <i>et al.</i> , 2002						Taille de l'échantillon < 500	
Syme <i>et al.</i> , 2005	Plan de recherche inadéquat						
Tanis <i>et al.</i> , 2002						Taille de l'échantillon < 500 (sans ré-injection)	
Teal <i>et al.</i> , 2005						Aucune donnée appropriée pour l'analyse	
Upponi <i>et al.</i> , 2002						Taille de l'échantillon < 500	
Wu <i>et al.</i> , 2003						Aucune donnée appropriée pour l'analyse	
Zavagno <i>et al.</i> , 2005					Plan de recherche inadéquat		

Abréviations : CA : curage axillaire; CT : chimiothérapie; FL : fréquence de localisation; LSG : lymphoscintigraphie; RFN : risque de faux négatifs.

ANNEXE F

RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

TABLEAU F-1

Différence entre les fréquences de localisation et les risques de faux négatifs pour les divers aspects techniques : résultats du MSAC [2005]						
SOUS-GROUPE	GROUPE 1	GROUPE 2	FRÉQUENCE DE LOCALISATION		RISQUE DE FAUX NÉGATIFS (1 - VPN)	
			DIFFÉRENCE	VALEUR DE p	DIFFÉRENCE	VALEUR DE p
Type de traceur	Isotope + colorant	Isotope	1,6 (- 0,2, 3,5)	0,08	- 1,6 (- 3,5, 0,2)	0,084
	Isotope + colorant	Colorant	8,5 (5,1, 12,2)	< 0,001	- 2,9 (- 5,3, 0,8)	0,005
	Isotope	Colorant	6,9 (3,2, 10,8)	< 0,001	- 1,4 (- 3,8, 1,0)	0,25
Point d'injection du radio-isotope	Péritumoral	Sous-aréolaire ou périaréolaire	- 4,4 (- 6,2, - 2,3)	< 0,001	- 1,3 (- 7,5, 2,3)	0,7
	Péritumoral	Intradermique ou sous-cutané	- 2,4 (- 4,3, - 0,5)	0,020	- 1,7 (- 4,5, 0,6)	0,17
	Sous-aréolaire ou périaréolaire	Intradermique ou sous-cutané	2,0 (- 0,3, 4,0)	0,070	- 0,4 (- 5,0, 6,1)	0,76
Moment de l'injection du radio-isotope	Le jour de la chirurgie	Le jour précédant la chirurgie	0,7 (- 1,3, 2,7)	0,46	2,0 (0,0, 4,1)	0,046
Type de colorant	Bleu patenté	Bleu isosulfan	- 1,4 (- 3,7, 0,8)	0,18	1,4 (- 0,4, 3,3)	0,13
	Bleu patenté	Bleu de méthylène	- 0,9 (- 4,9, 4,9)	0,63	- 0,6 (- 8,0, 3,5)	0,99
	Bleu isosulfan	Bleu de méthylène	0,5 (- 2,9, 6,0)	0,95	- 2,0 (- 9,3, 2,1)	0,53
Point d'injection du colorant	Péritumoral	Sous-aréolaire ou périaréolaire	- 3,4 (- 5,6, - 0,6)	0,026	1,3 (- 4,2, 4,1)	0,41
	Péritumoral	Intradermique ou sous-cutané	- 2,0 (- 4,2, 0,5)	0,11	- 0,8 (- 3,6, 1,5)	0,58
	Sous-aréolaire ou périaréolaire	Intradermique ou sous-cutané	1,4 (- 1,7, 4,4)	0,34	- 2,1 (- 5,9, 3,6)	0,32
Analyse histologique définitive	H&E	H&E + IHC	s. o.	s. o.	0,4 (- 1,3, 2,2)	0,61

Abréviations : H&E : coloration à l'hématoxyline-éosine; IHC : immunohistochimie, s. o. : sans objet; VPN : valeur prédictive négative.

Note : Les différences entre les fréquences de localisation et les risques de faux négatifs sont présentées en valeurs réelles avec, entre parenthèses, leurs intervalles de confiance à 95 %.

TABLEAU F-2

Risque de faux négatifs (1 - sensibilité) pour chaque type de traceur						
ÉTUDE	PLAN	N	RADIO-ISOTOPE + COLORANT	RADIO-ISOTOPE	COLORANT	VALEUR DE <i>p</i>
Kim <i>et al.</i> , 2006	MA	(68)	7,0	8,8	10,9	0,047
Varghese <i>et al.</i> , 2007	ECR	321	13,5 (5/37)	s. o.	13,9 (5/36)	1,000*
Hung <i>et al.</i> , 2005	ECR	110	0 (0/33)	s. o.	4,5 (1/22)	0,216
Radovanovic <i>et al.</i> , 2004	ECR	150	3,4 (2/59)	s. o.	10,0 (3/30)	0,330*
Schirmeister <i>et al.</i> , 2004	C, P, M	684	8,4	7,7	7,5	NS

Abréviations : C : étude de cohorte; ECR : essai clinique randomisé; M : étude multicentrique; MA : méta-analyse; N : nombre de patientes (ou d'études/ensembles de données) incluses dans l'étude; NS : valeur non significative; P : plan prospectif; s. o. : sans objet.

Note : Les risques de faux négatifs sont présentés en pourcentage avec, entre parenthèses, les nombres réels; le gris indique une méta-analyse.

* Test exact de Fisher effectué par l'auteur du présent rapport.

TABLEAU F-3

Risque de faux négatifs (1-sensibilité) selon le point d'injection du colorant						
ÉTUDE	PLAN	N	INTRAPARENCHYMEUX (POINT 1)	PÉRIARÉOLAIRE OU SOUS-ARÉOLAIRE (POINT 2)	SUPRATUMORAL PAR VOIE INTRADERMIQUE OU SOUS-CUTANÉE (POINT 3)	VALEUR DE <i>p</i>
Kavallaris <i>et al.</i> , 2008	C, R	214	PT : 40,9 (9/22)	SA : 12,1 (4/33)	s. o.	0,022*

Abréviations : C : étude de cohorte; N : nombre de patientes incluses; PT : injection péri tumorale; R : plan rétrospectif; SA : injection sous-aréolaire; s. o. : sans objet.

Note : Les risques de faux négatifs sont présentés en pourcentage avec, entre parenthèses, les nombres réels.

* Test exact de Fisher effectué par l'auteur du présent rapport.

RÉFÉRENCES

- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). La technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein : rapport d'étape. Paris, France : ANAES; 2002. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ganglion_rap.pdf.
- Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, et al. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182(4):393-8.
- American Society of Breast Surgeons (ASBS). Consensus statement on guidelines for performing sentinel lymph node dissection in breast cancer. Fourth revision. Columbia, MD : ASBS; 2005. Disponible à : <http://www.breastsurgeons.org/statements/slnd.php>.
- Bajen MT, Benitez A, Mora J, Ricart Y, Ferran N, Guirao S, et al. Subdermal re-injection: A method to increase surgical detection of the sentinel node in breast cancer without increasing the false-negative rate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(3):338-43.
- Bergkvist L et Frisell J. Multicentre validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. *Br J Surg* 2005;92(10):1221-4.
- Bines S, Kopkash K, Ali A, Fogg L, Wool N. The use of radioisotope combined with isosulfan Blue dye is not superior to radioisotope alone for the identification of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer. *Surgery* 2008;144(4):606-10.
- Bolster MJ, Bult P, Schapers RF, Meijer JW, Strobbe LJ, van Berlo CL, et al. Differences in sentinel lymph node pathology protocols lead to differences in surgical strategy in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2006;13(11):1466-73.
- Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. *Lancet* 1997;349(9066):1668-9.
- Bouquier J, Clement D, Morel O, Lousquy R, Malartic C, Barranger E. Le prélèvement du ganglion sentinelle sous anesthésie locale ou comment s'affranchir des limites de l'analyse histologique peropératoire. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36(1):79-84.
- British Nuclear Medicine Society (BNMS). BNMS procedure guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localisation in breast carcinoma. Londres, Angleterre : BNMS; 2009. Disponible à : http://www.bnmsonline.co.uk/dmdocuments/microsoft_word_-_bnms_snb_breast_guid090731.pdf.
- Burak WE Jr., Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G, et al. Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 1999;177(6):445-9.
- Bureau de la traduction. Termium Plus. Gatineau, Qc : Travaux publics et Services gouvernementaux Canada. Disponible à : <http://www.btb.termiumplus.gc.ca/site/termium.php?lang=fra&cont=001>.
- Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waddington W, Maublant J, Prats E, et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(12):2154-9.
- Chagpar AB, Kehdy F, Scoggins CR, Martin RC 2nd, Carlson DJ, Laidley AL, et al. Effect of lymphoscintigraphy drainage patterns on sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2005a;190(4):557-62.
- Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, Carlson DJ, Laidley AL, El-Eid SE, et al. Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery* 2005b;138(1):56-63.
- Chagpar A, Martin RC 3rd, Chao C, Wong SL, Edwards MJ, Tuttle T, McMasters KM. Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004;139(6):614-20.
- Chakera AH, Friis E, Hesse U, Al-Suliman N, Zerahn B, Hesse B. Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(3):286-93.
- Chao C. The use of frozen section and immunohistochemistry for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Am Surg* 2004;70(5):414-9.
- Chao C, Wong SL, Tuttle TM, Noyes RD, Carlson DJ, Ley P, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: Improvement in results over time. *Breast J* 2004;10(4):337-44.
- Chicken DW, Sivanadarajah N, Keshtgar MR. Patients' view on intraoperative diagnosis of sentinel nodes in breast cancer: Is it an automatic choice? *Int J Surg* 2007;5(2):76-80.
- Chok KS, Suen DT, Lim FM, Li GK, Kwong A. Factors affecting false-negative breast sentinel node biopsy in Chinese patients. *ANZ J Surg* 2007;77(10):866-9.

- Clarke D, Newcombe RG, Mansel RE. The learning curve in sentinel node biopsy: The ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol* 2004;11(3 Suppl): 211S-5S.
- Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD, et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001;193(6):593-600.
- Cox CE, Bass SS, McCann CR, Ku NN, Berman C, Durand K, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Annu Rev Med* 2000a;51:525-42.
- Cox CE, Salud CJ, Harrinton MA. The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Surg Clin North Am* 2000b;80(6):1759-77.
- Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Boecker W, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol* 2004;57(7):695-701.
- Dauphine CE, Khalkhali I, Vargas MP, Isaac NM, Haukoos J, Vargas HI. Intraoperative injection of technetium-99m sulfur colloid is effective in the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2006;192(4):423-6.
- Dede F, Gulluoglu BM, Ones T, Farsakoglu Z, Caliskan B, Memis H, et al. Multiparametric analysis of preoperative lymphatic mapping with the use of combined deep plus superficial radiotracer injection technique in early breast cancer. *Nucl Med Commun* 2008;29(6):546-52.
- Delaloye J-F, Delaloye AB, Fiche M, Genton CY. Le concept du ganglion sentinelle et son application au cancer du sein. *Schweiz Med Forum* 2005;5:1251-5.
- Deliisky T, Ilieva A, Velkova A, Popovska S, Betova T, Baichev G, et al. Subdermal laterocranial mapping of sentinel lymph nodes in breast cancer as an alternative to the peritumoral mapping. *J Buon* 2008;13(3):391-3.
- D'Eredita G, Giardina C, Guerrieri AM, Berardi T. A further validation of subareolar injection technique for breast sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(5):701-7.
- Dixon JM, Mak C, Radhakrishna S, Kehoe T, Millar AM, Wong D, Thomas JS. Effectiveness of immediate preoperative injection of radiopharmaceutical and blue dye for sentinel node biopsy in patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 2009;45(5):795-9.
- Dupont EL, Kamath VJ, Ramnath EM, Shivers SC, Cox C, Berman C, et al. The role of lymphoscintigraphy in the management of the patient with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8(4):354-60.
- East JM, Valentine CS, Kanchev E, Blake GO. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using methylene blue dye manifests a short learning curve among experienced surgeons: A prospective tabular cumulative sum (CUSUM) analysis. *BMC Surg* 2009;9:2.
- Ellis IO, Pinder SE, Bobrow L, Buley ID, Coyne J, Going JJ, et al. Pathology reporting of breast disease. NHSBSP Publication No 58. Londres, Angleterre : NHS Cancer Screening Programmes; Royal College of Pathologists; 2005. Disponible à : <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/nhsbsp58-low-resolution.pdf>.
- Ellis RL, Seifert PJ, Neal CE, Pavolka KR, Mann JL, Malafa MP, et al. Periareolar injection for localization of sentinel nodes in breast cancer patients. *Breast J* 2004;10(2):94-100.
- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):966-78.
- Fortunato L, Mascaro A, Amini M, Farina M, Vitelli CE. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17(3):673-99, x.
- Fryback DG et Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991;11(2):88-94.
- Gallowitsch HJ, Kraschl P, Igerc I, Hussein T, Kresnik E, Mikosch P, et al. Sentinel node SPECT-CT in breast cancer. Can we expect any additional and clinically relevant information? *Nuklearmedizin* 2007;46(6):252-6.
- Giard S, Chauvet MP, Houpeau JL, Baranzelli MC, Carpentier P, Fournier C, et al. Le ganglion sentinelle sans curage systématique dans le cancer du sein : bilan d'une expérience de 1000 interventions. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33(4):213-9.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220(3):391-401.
- Goyal A et Mansel RE. Recent advances in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2008;20(6):621-6.
- 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.
- Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, et al. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(2):238-43.

- Gray RJ, Pockaj BA, Roarke MC. Injection of (99m)Tc-labeled sulfur colloid the day before operation for breast cancer sentinel lymph node mapping is as successful as injection the day of operation. *Am J Surg* 2004;188(6):685-9.
- Greenberg CC, Bafford AC, Golshan M. Is axillary dissection needed in node-positive breast cancer? *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8(2):195-8.
- Gutman F, Sanson A, Piquenot JM, Hitzel A, Ladonne JM, Dessogne P, Vera P. Intra-individual comparison of sentinel lymph node scintigraphy on the day of injection and on the following day in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2006;27(1):5-9.
- Harlow SP, Krag DN, Julian TB, Ashikaga T, Weaver DL, Feldman SA, et al. Prerandomization surgical training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: A randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer. *Ann Surg* 2005;241(1):48-54.
- Hung WK, Chan CM, Ying M, Chong SF, Mak KL, Yip AW. Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 2005;92(12):1494-7.
- Husarik DB et Steinert HC. Single-photon emission computed tomography/computed tomography for sentinel node mapping in breast cancer. *Semin Nucl Med* 2007;37(1):29-33.
- Hutchinson JR, Chagpar AB, Scoggins CR, Martin RC 2nd, Carlson DJ, Laidley AL, et al. Surgeon and community factors affecting breast cancer sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2005;190(6):915-9.
- Jeruss JS, Hunt KK, Xing Y, Krishnamurthy S, Meric-Bernstam F, Cantor SB, et al. Is intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer cost effective? *Cancer* 2006;107(10):2328-36.
- 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.
- Kawase K, Gayed IW, Hunt KK, Kuerer HM, Akins J, Yi M, et al. Use of lymphoscintigraphy defines lymphatic drainage patterns before sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2006;203(1):64-72.
- Kernbaum S, réd. Dictionnaire de médecine Flammarion. 8^e éd. Paris, France : Médecine-Sciences Flammarion; 2008.
- Kesmodel SB, Canter RJ, Terhune KP, Bauer TW, Mick R, Rosato EF, et al. Use of radiotracer for sentinel lymph node mapping in breast cancer optimizes staging independent of site of administration. *Clin Nucl Med* 2006;31(9):527-33.
- Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: A metaanalysis. *Cancer* 2006;106(1):4-16.
- Knox SM et Ley CA. Comparison of intraparenchymal and intradermal injection for identification of the sentinel node in patients with breast cancer. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2002;15(4):366-8.
- Kollias J, Gill PG, Coventry BJ, Malycha P, Chatterton B, Farshid G. Clinical and histological factors associated with sentinel node identification in breast cancer. *ANZ J Surg* 2000;70(7):485-9.
- Koukouraki S, Sanidas E, Askoxilakis J, Stathaki M, Charalambakis V, Daboudi M, et al. Is there any benefit from sentinel lymph node biopsy using the combined radioisotope/dye technique in breast cancer patients with clinically negative axilla? *Nucl Med Commun* 2009;30(1):48-53.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: Results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8(10):881-8.
- Kuehn T, Bembenek A, Decker T, Munz DL, Sautter-Bihl ML, Untch M, Wallwiener D. A concept for the clinical implementation of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma with special regard to quality assurance. *Cancer* 2005;103(3):451-61.
- Kuehn T, Vogl FD, Helms G, Pueckler SV, Schirrmeister H, Strueber R, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: Results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(3):252-9.
- Lawson LL, Sandler M, Martin W, Beauchamp RD, Kelley MC. Preoperative lymphoscintigraphy and internal mammary sentinel lymph node biopsy do not enhance the accuracy of lymphatic mapping for breast cancer. *Am Surg* 2004;70(12):1050-6.
- Le Bouëdec G, de Lapasse C, Mishellany F, Chêne G, Michy T, Gimbergues P, Dauplat J. Cancer canalaire in situ du sein avec micro-invasion. Place du ganglion sentinelle. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35(4):317-22.

- Leidenius MH, Leppanen EA, Krogerus LA, Smitten KA. The impact of radiopharmaceutical particle size on the visualization and identification of sentinel nodes in breast cancer. *Nucl Med Commun* 2004;25(3):233-8.
- Leikola JP, Leppanen EA, von Smitten KA, Leidenius MH. A second radioisotope injection enhances intraoperative sentinel node identification in breast cancer patients without visualized nodes on preoperative lymphoscintigraphy. *Acta Radiol* 2006;47(8):760-3.
- Lerch L, Donald JC, Olivotto IA, Lesperance M, van der Westhuizen N, Rusnak C, et al. Measuring surgeon performance of sentinel lymph node biopsy in breast cancer treatment by cumulative sum analysis. *Am J Surg* 2007;193(5):556-60.
- Lerman H, Lievshitz G, Zak O, Metser U, Schneebaum S, Even-Sapir E. Improved sentinel node identification by SPECT/CT in overweight patients with breast cancer. *J Nucl Med* 2007;48(2):201-6.
- Lerman H, Metser U, Lievshitz G, Sperber F, Schneebaum S, Even-Sapir E. **Lymphoscintigraphic** sentinel node identification in patients with breast cancer: The role of SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(3):329-37.
- Lin KM, Patel TH, Ray A, Ota M, Jacobs L, Kuvshinoff B, 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.
- Liu TJ. Validity of sentinel lymph node biopsy in Taiwanese breast cancer patients. *J Formos Med Assoc* 2007;106(2):126-33.
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, 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.
- Marchal F, Rauch P, Morel O, Mayer JC, Olivier P, Leroux A, et al. Results of preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer are predictive of identification of axillary sentinel lymph nodes. *World J Surg* 2006;30(1):55-62.
- Martel P, Capdet J, Mery E, Zerdoud S, Ferron G, Rafii A, et al. La procédure du ganglion sentinelle en routine : intérêts et limites à propos d'une série de 993 cas. *Bull Cancer* 2008;95(7):763-72.
- Martin RC 2nd, Chagpar A, Scoggins CR, Edwards MJ, Hagendoorn L, Stromberg AJ, McMasters KM. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2005;241(6):1005-15.
- Masannat Y, Shenoy H, Speirs V, Hanby A, Horgan K. Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(4):381-4.
- McMasters KM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD, et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: A model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg* 2001;234(3):292-300.
- McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Dirk Noyes R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000;231(5):724-31.
- Medical Services Advisory Committee (MSAC). Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. MSAC application 1065. Canberra, Australie : MSAC; 2005. Disponible à : [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/BCDC2A9D05A33761CA2575AD0082FD32/\\$File/1065%20-%20Sentinel%20Lymph%20Node%20Biopsy%20Report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/BCDC2A9D05A33761CA2575AD0082FD32/$File/1065%20-%20Sentinel%20Lymph%20Node%20Biopsy%20Report.pdf).
- Mittendorf EA et Hunt KK. Significance and management of micrometastases in patients with breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7(10):1451-61.
- Montgomery LL, Thorne AC, Van Zee KJ, Fey J, Heerdt AS, Gemignani M, et al. Isosulfan blue dye reactions during sentinel lymph node mapping for breast cancer. *Anesth Analg* 2002;95(2):385-8.
- Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, Hansen N. Learning sentinel node biopsy: Results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999;126(4):714-22.
- Moyé LA. Multiple analyses in clinical trials: Fundamentals for investigators. New York, NY : Springer-Verlag; 2003.
- Mudun A, Sanli Y, Ozmen V, Turkmen C, Ozel S, Eroglu A, 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.
- Nathanson SD, Grogan JK, DeBruyn D, Kapke A, Karvelis K. Breast cancer sentinel lymph node identification rates: The influence of radiocolloid mapping, case volume, and the place of the procedure. *Ann Surg Oncol* 2007;14(5):1629-37.
- National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC). Recommendations for use of sentinel node biopsy in early (operable) breast cancer. Sydney, Australie : NBOCC; 2008. Disponible à : http://www.nbcc.org.au/bestpractice/resources/SNBG_recommendationsforus.pdf.

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology – v.1.2009: Breast cancer. Fort Washington, PA : NCCN; 2009. Disponible à : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (consulté le 7 avril 2009).
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 80. Londres, Angleterre : NICE; 2009. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG80NICEGuideline.pdf>.
- Nieweg OE, Estourgie SH, van Rijk MC, Kroon BB. Rationale for superficial injection techniques in lymphatic mapping in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2004;87(4):153-6.
- Office québécois de la langue française (OQLF). Le grand dictionnaire terminologique. Québec, Qc : OQLF. Disponible à : http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index1024_1.asp.
- Ogasawara Y, Yoshitomi S, Sato S, Doihara H. Clinical significance of preoperative lymphoscintigraphy for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 2008;148(2):191-6.
- Pecking AP, Wartski M, Cluzan RV, Bellet D, Alberini JL. SPECT-CT fusion imaging radionuclide lymphoscintigraphy: Potential for limb lymphedema assessment and sentinel node detection in breast cancer. *Cancer Treat Res* 2007;135:79-84.
- Peley G, Sinkovics I, Toth J, Farkas E, Keresztes S, Kovacs I. **Subareolar injection of radioactive colloid** for sentinel lymph node identification in breast cancer patients. *Am Surg* 2004;70(7):625-9.
- Pelosi E, Ala A, Bello M, Douroukas A, Migliaretti G, Berardengo E, et al. Impact of axillary nodal metastases on lymphatic mapping and sentinel lymph node identification rate in patients with early stage breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(8):937-42.
- Pelosi E, Bello M, Giors M, Ala A, Giani R, Bussone R, Bisi G. Sentinel lymph node detection in patients with early-stage breast cancer: Comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. *J Nucl Med* 2004;45(2):220-5.
- Pijpers R, Meijer S, Hoekstra OS, Collet GJ, Comans EF, Boom RP, et al. Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J Nucl Med* 1997;38(3):366-8.
- Posther KE, McCall LM, Blumencranz PW, Burak WE Jr., Beitsch PD, Hansen NM, et al. Sentinel node skills verification and surgeon performance: Data from a multicenter clinical trial for early-stage breast cancer. *Ann Surg* 2005;242(4):593-602.
- Povoski SP, Olsen JO, Young DC, Clarke J, Burak WE, Walker MJ, et al. Prospective randomized clinical trial comparing intradermal, intraparenchymal, and subareolar injection routes for sentinel lymph node mapping and biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13(11):1412-21.
- Pritsivelis C, Garcia Mendonca CA, Pinheiro Pessoa MC, Coelho-Oliveira A, Gutfilen B, Barbosa Da Fonseca LM. Failure predictors of the sentinel lymph node in patients with breast cancer using Tc-99m sulfur colloid and periareolar injection. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007;51(2):189-93.
- Procaccini E, Ruggiero R, Docimo G, Iovino F, Procaccini F, De Luca R, et al. Sentinel lymph node biopsy in the treatment of breast cancer. Experience in 527 cases. *Minerva Chir* 2007;62(2):93-9.
- Quan ML, Hodgson N, Lovrics P, Porter G, Poirier B, Wright FC. National adoption of sentinel node biopsy for breast cancer: Lessons learned from the Canadian experience. *Breast J* 2008;14(5):421-7.
- Radovanovic Z, Golubovic A, Plzak A, Stojiljkovic B, Radovanovic D. Blue dye versus combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(9):913-7.
- Ratanachaikanont T et Karalak A. Sentinel node localization in breast cancer using intradermal dye injection: Results, influencing factors and learning curve. *J Med Assoc Thai* 2005;88(3):386-90.
- Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, 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: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3664-9.
- Rousseau C, Classe JM, Champion L, Curtet C, Dravet F, Pioud R, et al. The impact of nonvisualization of sentinel nodes on lymphoscintigraphy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12(7):533-8.
- Rubio I, Pedreira F, Roca I, Cabaleiro A, Mendoza C, Cordoba O, et al. Removal of all radioactive sentinel nodes in breast cancer improves the detection of positive sentinel nodes. *Clin Transl Oncol* 2008;10(6):347-50.
- Sanidas EE, Daskalakis M, Sbyrakis N, Tsiftsis DD. Modifications of the learning curve guidelines for breast cancer sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(4):357-63.
- Schirrmeister H, Kotzerke J, Vogl F, Buck A, Czech N, Koretz K, et al. Prospective evaluation of factors influencing success rates of sentinel node biopsy in 814 breast cancer patients. *Cancer Biother Radiopharm* 2004;19(6):784-90.

- Sener SF, Winchester DJ, Brinkmann E, Winchester DP, Alwawi E, Nickolov A, et al. Failure of sentinel lymph node mapping in patients with breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004;198(5):732-6.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
- Shoher A, Diwan A, Teh BS, Lu HH, Fisher R, Lucci A Jr. Lymphoscintigraphy does not enhance sentinel node identification or alter management of patients with early breast cancer. *Curr Surg* 2006;63(3):207-12.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Recht A, Allred DC, Harms SE, Holland R, et al. Image-detected breast cancer: State of the art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* 2005;201(4):586-97.
- Singletary SE et Connolly JL. Breast cancer staging: Working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2006;56(1):37-47.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2009. Toronto, ON : SCC; 2009a. Disponible à : http://www.cancer.ca/Canada-wide/About%20cancer/Cancer%20statistics/Canadian%20Cancer%20Statistics.aspx?sc_lang=fr-CA.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques sur le cancer du sein [site Web]. Montréal, Qc : SCC, division du Québec; 2009b. Disponible à : http://www.cancer.ca/Quebec/About%20cancer/Cancer%20statistics/Stats%20at%20a%20glance/Breast%20cancer.aspx?sc_lang=fr-ca&r=1.
- Soran A, Falk J, Bonaventura M, Keenan D, Ahrendt G, Johnson R. Does failure to visualize a sentinel node on preoperative lymphoscintigraphy predict a greater likelihood of axillary lymph node positivity? *J Am Coll Surg* 2007;205(1):66-71.
- Straalman K, Kristoffersen US, Galatius H, Lanng C. Factors influencing sentinel lymph node identification failure in breast cancer surgery. *Breast* 2008;17(2):167-71.
- Sutton R, Kollias J, Prasad V, Chatterton B, Grantley Gill P. Same-day lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy for early breast cancer. *ANZ J Surg* 2002;72(8):542-6.
- Syme DB, Collins JP, Mann GB. Comparison of blue dye and isotope with blue dye alone in breast sentinel node biopsy. *ANZ J Surg* 2005;75(9):817-21.
- Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001;233(1):51-9.
- Tanis PJ, van Sandick JW, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Hoefnagel CA, Kroon BB. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(3):305-11.
- Teal CB, Tabbara S, Kelly TA. Evaluation of intraoperative scrape cytology for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Breast J* 2007;13(2):155-7.
- Teal CB, Slocum JP, Akin EA, Kelly TA. Correlation of lymphoscintigraphy with the number of sentinel lymph nodes identified intraoperatively in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2005;190(4):567-9.
- Tew K, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *Br J Surg* 2005;92(9):1068-80.
- Tulpin L, Morel O, Akerman G, Malartic C, Desfeux P, Barranger E. Intérêt de la lymphoscintigraphie dans la procédure du ganglion sentinelle en cancérologie mammaire. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36(7-8):808-14.
- Upponi SS, McIntosh SA, Wishart GC, Balan KK, Purushotham AD. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer—Is lymphoscintigraphy really necessary? *Eur J Surg Oncol* 2002;28(5):479-80.
- Van der Ploeg IM, Valdes Olmos RA, Kroon BB, Nieweg OE. The Hybrid SPECT/CT as an additional lymphatic mapping tool in patients with breast cancer. *World J Surg* 2008;32(9):1930-4.
- Van Esser S, Hobbelenk M, Van Isselt JW, Mali WP, Borel Rinkes IH, van Hillegersberg R. Comparison of a 1-day and a 2-day protocol for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with nonpalpable breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(9):1383-7.
- Varghese P, Mostafa A, Abdel-Rahman AT, Akberali S, Gattuso J, Canizales A, et al. Methylene blue dye versus combined dye-radioactive tracer technique for sentinel lymph node localisation in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(2):147-52.
- Viale G, Mastropasqua MG, Maiorano E, Mazzarol G. Pathologic examination of the axillary sentinel lymph nodes in patients with early-stage breast carcinoma: current and resolving controversies on the basis of the European Institute of Oncology experience. *Virchows Arch* 2006;448(3):241-7.
- Wang L, Yu JM, Wang YS, Zuo WS, Gao Y, Fan J, et al. Preoperative lymphoscintigraphy predicts the successful identification but is not necessary in sentinel lymph nodes biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2215-20.
- Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: A tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.

- Wu CT, Morita ET, Treseler PA, Esserman LJ, Hwang ES, Kuerer HM, et al. Failure to harvest sentinel lymph nodes identified by preoperative lymphoscintigraphy in breast cancer patients. *Breast J* 2003;9(2):86-90.
- Yen RF, Kuo WH, Lien HC, Chen TH, Jan IS, Wu YW, et al. Radio-guided sentinel lymph node biopsy using periareolar injection technique for patients with early breast cancer. *J Formos Med Assoc* 2007;106(1):44-50.
- Zavagno G, Rubello D, Franchini Z, Meggiolaro F, Ballarin A, Casara D, et al. Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: A single lymphatic pathway drains the entire mammary gland. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(5):479-84.

*Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé*

Québec 