

# Utilisation du vert d'indocyanine dans la détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein : une étude prospective

*Use of indocyanine green in the detection of sentinel lymph node in breast cancer*

**Tegura S.<sup>1</sup>, Riera C.<sup>2</sup> et Simon P.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Tivoli, La Louvière, <sup>2</sup>Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Marie Curie, Charleroi, <sup>3</sup>Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RESUME

*Introduction : Le cancer du sein est le premier cancer chez la femme. La connaissance du statut ganglionnaire lymphatique régional est essentielle pour établir le statut tumoral, le traitement chirurgical et le pronostic. La méthode de référence de recherche du ganglion sentinelle est double impliquant l'injection d'un nano-colloïde marqué au technétium 99m et celle d'un colorant bleu. Malgré l'efficacité et la sécurité d'utilisation de cette méthode standard, l'utilisation de radio-isotopes engendre des problèmes logistiques majeurs qui conduisent au développement de méthodes alternatives non radioactives. Parmi celles-ci, le vert d'indocyanine, récemment introduit, semble être une aide précieuse pour la détection du ganglion sentinelle.*

*L'objectif de cette étude prospective est d'évaluer la performance du vert d'indocyanine pour la détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein au stade précoce.*

*Matériel et Méthode : Il s'agit d'une étude prospective menée du 01/06/2016 au 31/01/2019 au sein du Centre hospitalier universitaire Marie Curie à Charleroi. Les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce et rentrant dans les critères de recherche du ganglion sentinelle ont été incluses. Les ganglions sentinelles ont été identifiés et prélevés grâce à l'utilisation concomitante du vert d'indocyanine et de nano-colloïdes marqués au technétium 99m. Le vert d'indocyanine émettant une fluorescence indétectable à l'œil nu, il est nécessaire d'utiliser un système de détection peropératoire de la fluorescence des ganglions sentinelles par une sonde optique. Pour chaque méthode, nous avons évalué le nombre total de ganglions sentinelles*

## ABSTRACT

*Introduction : Breast cancer is the first cancer in women. Knowledge of regional lymph node status is essential for establishing tumor status, surgical treatment and prognosis. The sentinel lymph node reference method is a dual technique involving the injection of technetium-99m-labeled nano-colloid and a blue dye. Despite its efficiency and safety of use, the involvement of radioisotope generates major logistical problems that lead to the development of alternative non-radioactive methods. Of these, the recently introduced indocyanine green appears to be a valuable aid for the detection of sentinel lymph node.*

*The objective of this prospective study is to evaluate the performance of indocyanine green for the detection of sentinel lymph node in early-stage breast cancer.*

*Material and method : This is a prospective study conducted from 01/06/2016 to 31/01/2019 at the Centre hospitalier universitaire Marie Curie in Charleroi. Patients with early stage breast cancer who met the sentinel node search criteria were included. The sentinel nodes were identified and removed through the concomitant use of indocyanine green and technetium-labeled nano-colloid 99m. Since indocyanine green emits fluorescence undetectable to the naked eye, it is necessary to use an intraoperative optical fluorescence sentinel node detection system. For each method, we assessed the total number of sentinel nodes identified, the number of metastatic sentinel nodes and the failure rate by each method.*

*Results : During the studied period, 112 patients with early-stage breast cancer eligible for a sentinel node search and meeting selection criteria were*

identifiés, le nombre de ganglions sentinelles présentant des métastases et le taux d'échec par méthode.

Résultats : Durant la période étudiée, 112 patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce, éligibles à une recherche de ganglion sentinelle et répondant aux critères de sélection, ont été recrutées. 345 ganglions sentinelles ont été prélevés en utilisant concomitamment la méthode standard radio isotopique et la méthode de fluorescence par injection du vert d'indocyanine. Parmi les ganglions prélevés, 96,5 % ont été repérés par la méthode de fluorescence et 54 % par la méthode standard radio isotopique. Un échec de recherche du ganglion sentinelle par la méthode standard radio-isotopique a été observé chez 16 patientes et par la méthode de fluorescence chez 2 patientes. L'analyse anatomopathologique montre que 31 ganglions sentinelles présentaient des métastases (macro et micro-métastases) tumorales. Tous ces ganglions avaient été mis en évidence par la méthode au vert d'indocyanine et seulement 16 via la méthode standard par radio-isotope.

Conclusion : La méthode de recherche du ganglion sentinelle par utilisation du vert d'indocyanine est une méthode non radioactive, applicable et qui semble prometteuse dans le futur.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 71-9  
Doi : 10.30637/2020.19-079

recruited. 345 sentinel nodes were removed using the standard radio isotope method and the fluorescence method by injection of indocyanine green. Among the lymph nodes removed, 96.5 % were identified by the fluorescence method and 54 % by the standard radioisotopic method. Failure of sentinel node detection by the standard radioisotopic method was observed in 16 patients and by the fluorescence method in 2 patients. Anatomopathological analysis of 31 sentinel nodes showed tumor metastases (macro and micrometastases). All had been identified by the indocyanine green method but only 16 using the standard radioisotope method. Conclusion : Sentinel lymph node detection using indocyanine green is a non-radioactive, applicable method that looks promising for the future.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 71-9  
Doi : 10.30637/2020.19-079

Key words : breast cancer, sentinel lymph node biopsy, indocyanine green, near-infrared fluorescence

## INTRODUCTION

Le cancer du sein est le plus fréquent et la deuxième cause de mortalité par cancer chez la femme. Durant ces vingt dernières années, une évolution au niveau des pratiques et de la prise en charge du cancer est observée. Grâce à l'évolution des moyens diagnostiques, le dépistage est plus efficace, avec une découverte de lésions de taille inférieure à 20 mm voire 10 mm sans atteinte ganglionnaire. La tendance actuelle est une prise en charge chirurgicale moins invasive, notamment pour les formes précoces (NCCE 2019 : plus de limitation de taille pour la recherche du ganglion sentinelle<sup>1</sup>). Le curage axillaire étant associé à une morbidité non négligeable, il est primordial de définir le statut ganglionnaire de façon fiable de manière moins invasive.

La méthode de référence de recherche du ganglion sentinelle est une technique double, impliquant l'injection d'un nano-colloïde marqué au technétium 99m (Tc99m) et d'un colorant bleu avec un taux de détection de 71 à 98 % et un taux de faux négatif inférieur à 10 %<sup>2-5</sup>. Bien que cette double méthode de détection soit actuellement la plus efficace, l'utilisation de radio-isotopes est de plus en plus controversée, suite au risque d'exposition de la patiente au rayonnement, de la nécessité de mesures de radioprotection, du risque de manipulation et

d'élimination des isotopes, du coût élevé, des contraintes organisationnelles et du risque d'échec de la méthode.

Actuellement, un intérêt majeur est porté vers des solutions alternatives sûres, efficaces et non radioactives. Parmi celles-ci, la méthode de fluorescence par utilisation du vert d'indocyanine s'avère être une méthode sensible pour l'identification du ganglion sentinelle. Il s'agit d'un traceur proche de l'infrarouge, utilisé actuellement dans l'angiographie oculaire, l'exploration du débit sanguin hépatique, l'exploration fonctionnelle en cardiologie et en oncologie gynécologique et colorectale. Il permet, dans le cancer du sein, une identification rapide en peropératoire du drainage lymphatique<sup>6,7</sup>. Il s'agit d'un produit pharmaceutique peu coûteux, ne présentant pas de radioactivité, possédant un haut taux de pénétration dans les tissus vivants (jusqu'à 5 nm), un guidage optique de haute résolution en temps réel, un taux de détection de 71 à 84 % et peu d'effets secondaires (taux inférieur à 1/1000 sauf en cas d'allergie à l'iode où le risque de choc anaphylactique est important)<sup>8-11</sup>.

Le but de l'étude est d'évaluer la faisabilité de la technique du vert d'indocyanine dans la recherche du ganglion sentinelle à l'aide d'une sonde optique détectant la fluorescence en complément à la méthode

classique isotopique chez les patientes présentant un cancer du sein au stade précoce.

## MATERIEL ET METHODE

### Population étudiée

Il s'agit d'une étude prospective dont l'objectif est de démontrer la non-infériorité de la méthode de marquage à l'ICG (vert d'indocyanine) par rapport à la méthode de marquage au radio-isotope pour la recherche du ganglion sentinelle. La présente étude a été validée par le Comité d'Ethique central et local et menée du 01/06/2016 au 31/01/2019 au sein du Centre hospitalier universitaire Marie Curie, situé à Charleroi en Belgique. Toutes les patientes incluses dans l'étude ont signé un consentement éclairé.

Chaque ganglion se trouvant potentiellement exposé aux deux marqueurs (ICG et radio-isotope), une méthode pairée apparaît comme étant la plus correcte pour l'évaluation statistique des valeurs et de la taille d'échantillon nécessaire à la démonstration de cette non-infériorité. Tenant compte de la littérature, la grande majorité des ganglions devraient s'avérer positifs à la fois à l'ICG et au radio-isotope. En d'autres termes, seule une petite proportion de ganglions seront positifs uniquement à l'ICG ou uniquement au radio-isotope. Pour calculer la taille de notre échantillon, nous nous sommes basés sur le nombre de ganglions à prélever et non sur le nombre de patiente à inclure. Nous avons calculé (en utilisant le logiciel nQuery Advisor, Version 7.0, cord, IR) qu'avec un échantillon de 329 ganglions, un test pairé avec un niveau de signification unilatéral de 2,5 % ( $\alpha$  : 5 % bilatéral) aura une puissance de 90 % de rejeter l'hypothèse nulle selon laquelle les proportions de détection des ganglions par les deux méthodes sont équivalentes (la différence des proportions est d'au moins 4 %).

Les critères d'inclusion étaient : (I) tumeur  $\leq 30$  mm, (II) carcinome canalaire *in situ* si une mastectomie est prévue, (III) absence d'envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic, (IV) absence d'allergie à l'iode.

Les critères d'exclusion principaux étaient : (I) tumeur volumineuse ou localement avancée (T3/T4), (II) tumeur inflammatoire, (III) carcinome canalaire *in situ* si la chirurgie conservatrice est prévue, (IV) ganglions axillaires cliniquement/radiologiquement présents avec confirmation cytologique d'envahissement tumoral, (V) antécédent chirurgical axillaire (sentinelle). Le critère d'exclusion secondaire était une erreur de remplissage du formulaire de recueil des valeurs du ganglion sentinelle en salle d'opération.

### Procédure

La veille ou le matin de l'intervention, un repérage par la méthode classique isotopique du ganglion sentinelle est réalisé. Après anesthésie générale et désinfection cutanée, une injection

intradermique d'un millilitre de vert d'indocyanine aux quatre quadrants de l'aréole (solution préparée en pharmacie après dilution d'une solution de 25 mg de vert d'indocyanine dans 25 ml de sérum physiologique afin d'obtenir une préparation injectable de 1 mg/ml de vert d'indocyanine) est pratiquée, suivie d'un massage du sein durant dix minutes afin de permettre une diffusion du produit.

Le premier geste chirurgical comprend soit une tumorectomie, soit une mastectomie. Le geste axillaire est effectué en suivant les étapes citées ci-dessous :

- Etape 1 : Lecture du résultat de lymphoscintigraphie ;
- Etape 2 : Recherche et exérèse du ou des ganglion(s) repéré(s) par la sonde ICG en notant les valeurs de détection obtenues sur le formulaire ;
- Etape 3 : Passage du compteur Gamma sur les ganglions ôtés à l'étape 2 ;
- Etape 4 : vérification du creux axillaire avec le compteur Gamma et exérèse des éventuels autres ganglions repérés.

Une évaluation systématique de l'état axillaire par un curage axillaire après la recherche du ganglion sentinelle n'a pas été effectuée.

### Analyse postopératoire

L'analyse postopératoire consiste en une comparaison des ganglions sentinelles prélevés via les deux sondes et en une classification en trois groupes :

- Groupe A : ganglions positifs à l'ICG et négatifs au Tc99m ;
- Groupe B : ganglions positifs au Tc99m et négatifs à l'ICG ;
- Groupe C : ganglions positifs à l'ICG et au Tc99m.

Le nombre total de ganglions sentinelles prélevés via les deux techniques est la somme des trois groupes  $N=A+B+C$ . On peut obtenir ainsi deux rapports : un pour les ganglions qui captent l'ICG  $(A+C)/N$ , l'autre pour les ganglions qui captent le Tc99m  $(B+C)/N$ . Tous les ganglions prélevés ont été envoyés pour analyse histologique en anatomopathologie.

Plusieurs informations ont été évaluées : l'âge des patientes, le BMI (index de masse corporelle), les caractéristiques tumorales comprenant la localisation tumorale, le type histologique, le stade TNM, le grade, la présence de récepteurs à l'œstrogène ou la progestérone et enfin, l'expression de l'herceptine.

### Analyses statistiques

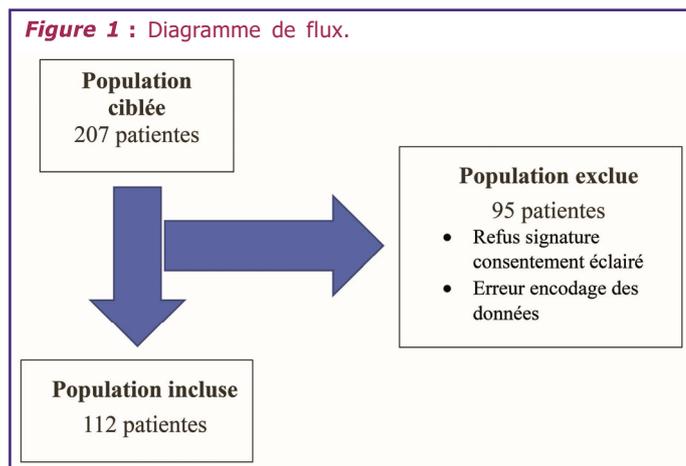
Les analyses statistiques et les représentations graphiques ont été réalisées avec le programme Sigma Plot 12.0 (Systat software, San Jose, CA, USA) ou Excel (Microsoft, Redmond, Wa, USA). La distribution de la population étant non paramétrique, les médianes ont été comparées avec un test de Mann-Whitney. L'analyse des corrélations a été réalisée avec le test de

Spearman. Un  $p < 0,05$  est considéré statistiquement significatif.

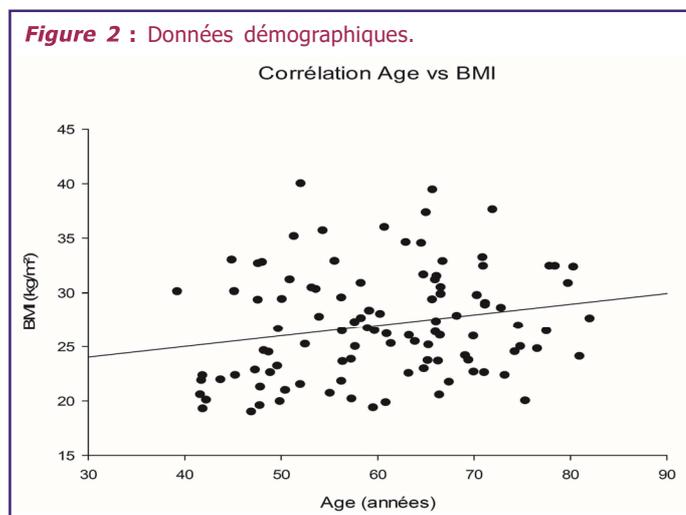
## RESULTATS

Du 01/06/2016 au 31/01/2019, 207 patientes ont subi une intervention chirurgicale dans le cadre d'une néoplasie mammaire comprenant la recherche du ganglion sentinelle. Parmi ces 207 patientes, 112 patientes (soit 54,1 %) ont été incluses dans l'étude avec un âge moyen de  $60,5 \pm 10,7$  ans (figure 1). Aucune corrélation entre le poids et l'âge n'a été observée (figure 2). Les autres caractéristiques démographiques et tumorales des sont présentées dans le tableau 1.

**Figure 1 : Diagramme de flux.**



**Figure 2 : Données démographiques.**



## Evaluation de la détection des ganglions sentinelles prélevés

Sur les 112 patientes, 345 ganglions ont été détectés avec une moyenne de 3 ganglions par patiente. Parmi ceux-ci, 176 ont été détectés par les deux méthodes (Groupe C), 12 ganglions par le technétium 99m (Groupe B) et 157 ganglions par l'ICG (Groupe A) (tableau 2).

La proportion des ganglions identifiés était de 54 % par le technétium (Groupe B + Groupe C/N) et de 96,5 % par l'ICG (Groupe A+GroupeC/N) (tableau 3 /

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce incluses dans l'étude.**

Caractéristiques	Nombres patientes
<b>Age (années)</b>	
➤ ≤ 50	27
➤ > 50	85
<b>BMI* (poids/taillé<sup>2</sup>)</b>	
➤ ≤ 25	37
➤ > 25	75
<b>STADE TNM</b>	
➤ Tis	11
➤ Ia	10
➤ Ib	36
➤ Ic	42
➤ II	13
<b>Localisation tumorale</b>	
➤ Quadrant supéro-externe	59
➤ Quadrant supéro-interne	12
➤ Quadrant inféro-externe	18
➤ Quadrant inféro-interne	11
<b>Grade tumoral</b>	
➤ I	26
➤ II	48
➤ III	26
<b>Récepteurs œstrogène</b>	
➤ Positifs	90
➤ Négatifs	10
<b>Récepteurs progestérone</b>	
➤ Positifs	82
➤ Négatifs	18
<b>Herceptine score (Her2)</b>	
➤ Positif (Her2++/Her2+++) * 25 % avec FISH +	30
➤ Négatifs	70

\*BMI : Body Mass Index : Index de masse corporelle

**Tableau 2 : Evaluation du nombre de ganglions identifiés selon la méthode utilisée.**

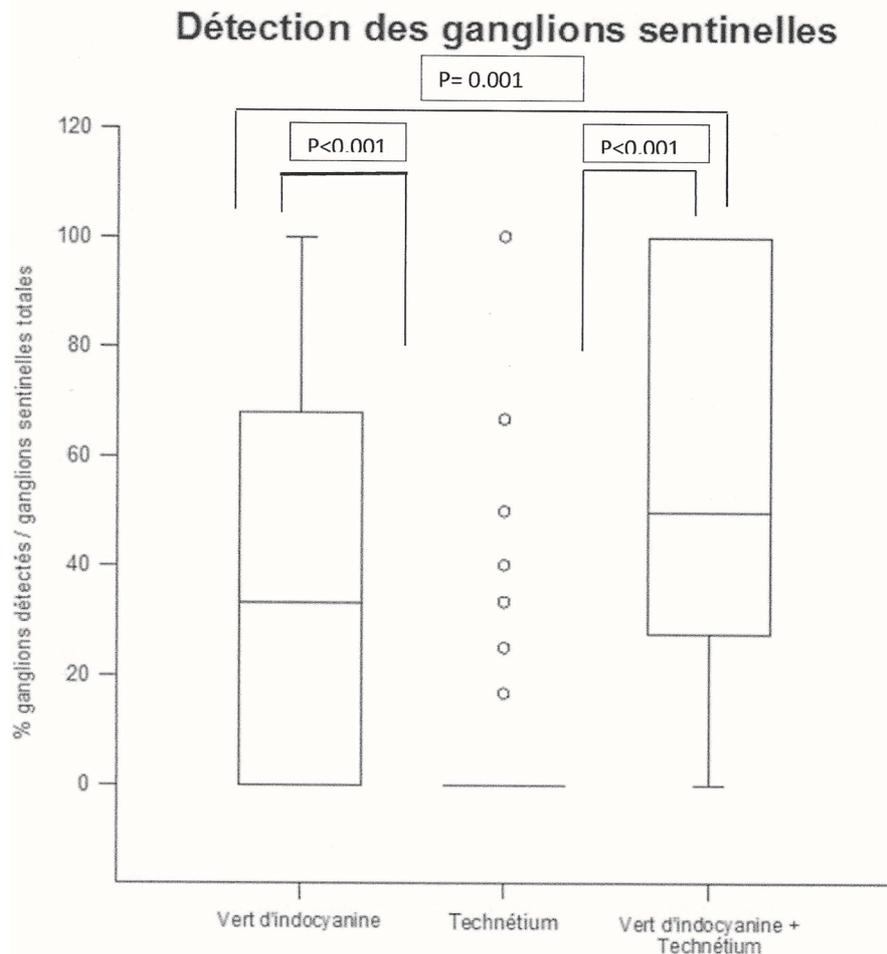
	Nombres de SLN ôtés
<b>N : Total</b>	<b>345</b>
➤ <b>Groupe C :</b> SLN ICG+/Tc99m+	<b>176</b>
➤ <b>Groupe B :</b> SLN Tc99m+	<b>12</b>
➤ <b>Groupe A :</b> SLN ICG+	<b>157</b>

**SLN Tc99m+ :** Ganglion sentinelle technétium positif ;  
**SLN ICG + :** Ganglion sentinelle vert indocyanine.

figure 3). La détection des ganglions sentinelles est plus efficace avec le vert d'indocyanine ou la combinaison vert d'indocyanine et technétium qu'avec le technétium seul ( $p < 0,001$ )

Le nombre d'échecs de détection des ganglions

**Figure 3 :** Comparaison taux identification des ganglions sentinelles entre le vert d'Indocyanine et le technétium.



**Tableau 3 :** Comparaison taux identification des ganglions sentinelles entre le vert d'Indocyanine et le technétium.

Méthode utilisée	Proportion des ganglions identifiés (%)
Vert Indocyanine	96,5
Technétium	54

sentinelles était de 16 pour le technétium et de 2 pour le vert d'Indocyanine. Aucun échec de la double méthode n'a été constaté (tableau 4).

### Analyse histologique des ganglions sentinelles prélevés

L'analyse histologique a révélé que 31 ganglions présentaient des métastases (23 ganglions avec macrométastases [taille > 2 mm] et 8 avec micro-métastases [taille ≤ 2 mm]), ce qui correspond à 16 patientes sur les 112 incluses dans l'étude. Parmi les 23 ganglions présentant des macrométastases, 11 avaient été identifiés par les deux méthodes et 12 par l'ICG uniquement. Parmi les 8 ganglions présentant des micro-métastases, 5 avaient été identifiés par les deux méthodes et 3 ganglions uniquement par l'ICG.

Le nombre de ganglions sentinelles envahis identifiés par le vert d'indocyanine par rapport au

**Tableau 4 :** Taux d'échec par patiente.

	Nombres patientes	Taux d'échec (%)
Echec Technétium	16	14,2
Echec Vert d'indocyanine	2	1,8
Echec Technétium et Vert d'indocyanine	0	0

nombre total des ganglions sentinelles envahis était de 100 % et de 51,6 % par le technétium.

Parmi les 16 patientes présentant des ganglions envahis, 5 patientes avaient un échec d'identification des ganglions par le technétium et aucune patiente ne présentait un échec par le vert d'indocyanine.

Sur les 31 ganglions envahis, 1 ganglion correspondait à une tumeur *in situ*, 1 à une tumeur au stade Ia, 6 à une tumeur au stade Ib, 14 à une tumeur au stade Ic et 9 à une tumeur au stade II (tableau 5).

### DISCUSSION

Sur la série de 112 patientes, 345 ganglions sentinelles ont été identifiés, 96,5 % mis en évidence via l'utilisation du vert d'indocyanine et 54,1 % par le

**Tableau 5 :** Répartition des ganglions sentinelles présentant des métastases selon le stade.

TNM	
Stade TNM	Nombre de ganglions sentinelles
Tis	1
Ia	1
Ib	6
Ic	14
II	9

technétium. La proportion de ganglions trouvés par l'utilisation du vert d'indocyanine est superposable à celle retrouvée dans la littérature<sup>12</sup> mais celle trouvée par utilisation du technétium est fortement inférieure<sup>12</sup>. Cette différence de détection invite à se demander la raison d'un taux d'échec au technétium aussi important. Plusieurs hypothèses peuvent être émises.

Premièrement, on peut, s'intéresser au déroulement de la procédure isotopique. Une trop faible quantité administrée de produit radioactif ou un délai trop long entre le moment de l'injection et le passage en salle d'opération pourrait être une explication. Bien que cela ne fasse pas partie de l'étude, une attention a été portée sur les 16 patientes qui ont présenté un taux d'échec au technétium et il semble ne pas y avoir d'influence de l'âge, du poids ou du délai pour le passage en salle d'opération (données non rapportées). Cependant, au vu de la problématique, nous avons revu le protocole général. Si l'injection de produit radioactif a lieu la veille de l'intervention, la patiente reçoit 4 mci en péri aréolaire et 2 mci si l'injection a lieu le jour-même de l'intervention. En comparaison à un autre centre situé en Wallonie (CHU Tivoli) où la patiente reçoit 6mci si l'injection a lieu la veille et 2,4 mci si l'injection a lieu le jour-même, on peut mettre en évidence un taux plus faible de produit radioactif injecté à la patiente ce qui pourrait être une première explication au taux d'échec de cette méthode dans notre centre. Une deuxième hypothèse est liée au nombre de ganglions trouvés par la méthode de vert d'indocyanine. Dans notre série, cette méthode semble présenter une plus grande précision. Elle permet donc une détection plus efficace de ganglions sentinelles et, par effet de proportion, le taux de détection par le technétium est évalué négativement. Dans tous les cas, au vue de la problématique, il s'avère nécessaire d'investiguer ce taux d'échec dans un travail ultérieur.

Il est important de noter que par la méthode du vert d'indocyanine, trois ganglions sont prélevés en moyenne par patiente, ce qui est plus élevé que dans la littérature<sup>12,13</sup>. Ceci a comme avantage une diminution du nombre de reprises chirurgicales axillaires (sur les 112 patientes, seules 3 patientes ont bénéficié d'un curage axillaire complémentaire) avec une diminution de la morbidité de ce geste chirurgical. Cependant, le

vert d'indocyanine peut mener à un geste chirurgical plus excessif, agressif et non nécessaire<sup>14,15</sup> et être à la base de la survenue de cordes axillaires qui sont définies comme la présence de rétractions fibreuses axillaires postopératoires responsables de douleurs et qui nécessitent une prise en charge kinésithérapeutique.

31 ganglions sentinelles étaient envahis par des cellules tumorales chez 16 patientes (14,2 %) dont cinq présentaient un échec au technétium. Sur ces 31 ganglions, seuls 16 ont pu être détectés via le compteur Gamma, alors que la sonde ICG les a tous détectés. Ceci confère un avantage non négligeable du vert d'indocyanine. La présence de plusieurs ganglions sentinelles permet une discussion plus correcte en cas de positivité (macrométastase) en adhérence avec le consensus ASCO et Saint-Gall 2019 : pas de reprise axillaire jusqu'à 2 ganglions sentinelles positifs<sup>1/31</sup>.

L'âge ou l'obésité n'ont pas d'influence sur les résultats de cette étude. Or, il subsiste un effet néfaste de l'obésité lié au fait que le drainage lymphatique peut être entravé par une couche de graisse et également au fait de la difficulté du geste chirurgical<sup>7,16-18</sup>.

Au niveau de la procédure, les patientes ont bénéficié d'une injection de 1 ml de vert d'indocyanine. Dans la littérature, la quantité de vert d'indocyanine injectée est très variable. Il y aurait cependant une dose optimale de 1,6 mL contenant 0,4 et 0,8 mM de vert d'indocyanine<sup>28</sup>. L'utilisation d'un dosage plus élevé risque de provoquer une diminution de la détection liée à la désactivation des fluorophores (en effet, les protéines émises par le vert d'indocyanine sont réabsorbées et ne sont plus détectables) et d'augmenter la diffusion du vert d'indocyanine vers les ganglions axillaires de second niveau et donc d'augmenter le nombre de ganglions prélevés. Or, l'identification d'un nombre élevé de ganglions sentinelles n'augmente pas la survie des patientes et présente un risque accru de morbidité. Il y a donc une importance de la concentration et de la dilution du produit qui permet d'améliorer la performance de la méthode<sup>8</sup>.

Le diamètre hydrodynamique du vert d'indocyanine ( $\leq 1$  nm) et du colloïde radioactif ( $\geq 50$  nm) étant différent, cela peut avoir un impact sur les performances de détection du ganglion sentinelle. En effet, le vert d'indocyanine diffuse rapidement (en minutes), passe à travers les canaux lymphatiques de plus petite taille, mais peut également passer à travers les ganglions de second niveau et augmenter le nombre de ganglions prélevés. Le colloïde radioactif nécessite plus de temps de diffusion (en heures), mais a comme avantage de rester plus confiné dans le ganglion sentinelle<sup>8</sup>.

La fluorescence émise par les ganglions marqués au vert d'indocyanine n'étant pas visible à l'œil nu, un système de détection peropératoire est nécessaire. L'imagerie par fluorescence à l'aide du vert

d'Indocyanine permet d'améliorer la procédure de détection des ganglions sentinelles en facilitant l'identification percutanée et peropératoire des canaux lymphatiques et du ganglion sentinelle. Cette cartographie des ganglions sentinelles est effectuée grâce à deux versions identiques du système de chirurgie, guidées par imagerie par résonance et mini-fluorescence. C'est un système qui consiste en deux sources lumineuses isolées : une source lumineuse " blanche " et une source de lumière proche de l'infrarouge. Les images en couleur et par fluorescence NIR (*Near Infrared Fluorescence* : fluorescence proche de l'infrarouge) sont simultanément acquises et affichées en temps réel à l'aide d'optiques et de logiciels personnalisés qui séparent les images vidéo en couleurs des images de fluorescence NIR. Via ce système, on passe d'une lumière normale à celle proche de l'infrarouge, permettant ainsi de visualiser l'anatomie et la fluorescence respectivement. Les vaisseaux lymphatiques contenant le vert d'indocyanine peuvent être visualisés par voie transcutanée et être suivis jusque dans la région axillaire. Il est ainsi possible d'isoler le ganglion sentinelle marqué au vert d'indocyanine et de préciser l'incision cutanée devant être faite. Parmi les systèmes utilisés, on peut citer : PDE : *Photodynamic Eye Images, The MINI-Flare imaging system* et *The Karl Storz Vitom HD system*<sup>8,12,19</sup>. Cependant, cette méthode de détection de la fluorescence n'est pas sans inconvénients. Tout d'abord, l'intervention chirurgicale est réalisée dans des conditions de faible luminosité pour permettre la visualisation de la fluorescence via un moniteur. Une luminosité normale risque d'interférer avec la fluorescence. Ensuite, une lésion accidentelle peropératoire des canaux lymphatiques peut provoquer un déversement du vert d'indocyanine dans le champ opératoire et engendrer une illumination de ce champ, rendant l'identification des ganglions difficile. Enfin, le temps d'intervention est limité en raison de la propagation rapide de l'ICG dans les ganglions lymphatiques<sup>20</sup>.

Il est également possible de détecter le(s) ganglion(s) sentinelle(s) marqué(s) au vert d'indocyanine en utilisant un système de détection sonore et non visuel via un système appelé Europrobe permettant une double détection du ganglion sentinelle par Gamma et fluorescence. Il s'agit d'une sonde opto-nucléaire combinant une détection à la fois des marqueurs isotopiques et des marqueurs de fluorescence. Dans ce cas, le traçage par fluorescence fonctionne à la lumière ambiante et permet de détecter le ganglion sentinelle marqué au vert d'indocyanine sans la nécessité d'utiliser un système d'imagerie encombrant<sup>19</sup>. Cette sonde opto-nucléaire présente comme caractéristique une sélection du type de détection par le biais d'une pédale, une utilisation simple et identique par rapport à la sonde gamma ne nécessitant pas d'installation spécifique. La double modalité de cette sonde permet de gagner du temps en passant rapidement d'un mode de détection à l'autre en appuyant simplement sur une pédale/bouton. La sonde s'introduit dans le site opératoire et permet de guider le geste du chirurgien pour identifier

de façon sélective le ganglion sentinelle en limitant la dissection, comme effectué lors de la recherche du ganglion sentinelle via la sonde Gamma<sup>19</sup>.

En termes de coût, le vert d'indocyanine semble plus avantageux que le technétium. En effet, une ampoule de vert d'indocyanine revient à 86,61 euros (prix hors mutuelle) à charge de la patiente. Cependant, il ne faut pas oublier que la sonde utilisée coûte en moyenne 29.000 euros. En comparaison, une patiente ayant bénéficié de la recherche du ganglion sentinelle par méthode isotopique reçoit une facture de 256,55 euros (prix hors mutuelle). L'abandon du technétium et donc de la radioactivité peut mener à une économie qui permettra d'amortir le prix de la sonde du vert d'indocyanine.

Actuellement, il n'y a aucune validation de l'utilisation du vert d'indocyanine comme méthode de référence dans la recherche du ganglion sentinelle malgré études et méta-analyses mettant en évidence son efficacité (en comparaison avec le technétium ou le bleu de méthylène)<sup>6-8,12,13,21-23</sup>, probablement due à l'absence de protocoles standardisés.

Bien que cette étude semble intéressante, il subsiste deux biais ne permettant pas de tirer de conclusion définitive. Le premier biais majeur est lié au protocole d'utilisation du nano-colloïde marqué au technétium 99 rendant, dans notre centre, la méthode de détection standard du ganglion sentinelle biaisée. Le deuxième biais pourrait être l'absence d'un bras contrôle. Il semble nécessaire d'effectuer une étude similaire dans un autre centre oncologique

## CONCLUSION

La connaissance du statut ganglionnaire lymphatique est primordiale dans la prise en charge du cancer du sein. Bien que l'étude réalisée ait montré que le repérage des ganglions sentinelles par la méthode radio-isotopique dans notre institution semble être insuffisamment performant par rapport à la littérature, l'association de la méthode de fluorescence (ICG) à la méthode standard semble corriger cette insuffisance et être très prometteuse.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Recommandation. NCCE 2019.
2. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106:4-16.
3. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurk DC, Burstein DC *et al.* Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23:7703-20.

4. 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;8:881-8.
5. Cours. Diplôme universitaire de Sénologie. Session 2016/2017.
6. Sugie T, Kinoshita T, Masuda N, Sawada T, Yamauchi A, Kuroi K *et al.* Evaluation of the clinical utility of the ICG fluorescence method compared with the radioisotope method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(1):44-50.
7. Guo J, Yang H, Wang S, CAO Y, LIN M. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by indocyanine green, blue dye, and their combination in breast cancer patients: a prospective cohort study. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):196.
8. Verbeek FP, Troyan SL, Mieog JS, Liefers GJ, Moffitt LA, Rosenberg M *et al.* Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer: a multicenter experience. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;143:333-42.
9. Motomura K, Inafi H, Komoike Y, Hasegawa Y, Kasugai T, Nogushi S *et al.* Combination technique is superior to dye alone in identification of sentinel node in breast cancer patients. *J Surg Oncol.* 2001;76(2):95-9.
10. Wolf S, Arend O, Schulte K, Reim M. Severe anaphylactic reaction after indocyanine green fluorescence angiography. *Am J Ophthalmol.* 1992;114(5):638-9.
11. Noguchi M, Motomura K, Imoto S, Miyauchi M, Sato K, Iwata H *et al.* A multicenter Validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese breast cancer society. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;63(1):31-40.
12. Papathelemis T, Jablonski E, Scharl A, Hauzenberger T, Gerken M, Klinkhammer-shalke M *et al.* Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients by means of indocyanine green using the Karl Storz Vitom fluorescence camera. *Biomed Res Int.* 2018;6251468.
13. Liu J, Huang L, Wang N, Chen P. Indocyanine green detects sentinel lymph nodes in early breast cancer. *J Int Med Res.* 2017;45(2):514-524.
14. Guo W, Li Zang, Jun Ji, Gao W, Liu J, Tong M *et al.* Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to indocyanine green fluorescence for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *Guo et al. World J Surg Oncol.* 2014;12:290.
15. Kim T, Giuliano A.E, and G.H Lyman. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer.* 2006;106(1):4-16.
16. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel R, Almanac trialist Group. 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;99:203-8.
17. Namikawa K, Tsutsumida A, Tanaka R, Kato J, Yamazaki N. Limitation of indocyanine green fluorescence in identifying sentinel lymph node prior to skin incision in cutaneous melanoma. *Int J Clin Oncol.* 2014;19:198-203.
18. Derossis AM, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI. Obesity influences outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2003;197:896-90
19. Nobuyuki T, Koyanagi A, Yasuda M, Yaùàùoto H. Comparison of the indocyanine green dye method versus the combined method of indigo carmine blue dye with indocyanine green fluorescence imaging for sentinel lymph node biopsy in breast conservative therapy for stage d» II A breast cancer. *BMC Womens Health.* 2018;18:151.
20. Nagochi M, Motomura K, Imoto S, Miyauchi M, Sato K, Iwata H *et al.* A multicenter Validation study of sentinel lymph node biopsy by the Japanese breast cancer society. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;63(1):31-40.
21. Zhang X, Li Y, Zhou Y, Mao F, LIN Y, Guan J *et al.* Diagnostic performance of indocyanine green-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer : A metaanalysis, *Plos One.* 2016;11(6):2016.
22. Ballardini B, Santoro L, Sangalli C, Gentilini O, Renne G, Lissioni G *et al.* The indocyanine green method is equivalent to the 99mTc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: a concordance and validation study. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(12):1332-6.
23. Sugie T, Ikeda T, Kawaguchi A, Shimizu A, Toi M. Sentinel lymph node biopsy using indocyanine green fluorescence in early breast cancer : a metaanalysis. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(1):11-7.
24. Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn.* 2005;12(3):211-5.
25. Sugie T, Sawada T, Tagaya N, Kinoshita T, Yamagami K, Suwa H *et al.* Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(7):2213-8.
26. Samorani D, Fogacci T, Panzini I, Frisoni G, Accardi G, Lissioni G *et al.* The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(1):64-70.
27. Poumellec MA, Dejode M, Darcourt J, Haudebourg J, Sabah Y, Figl A *et al.* Detection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein par sonde optonucléaire après injection du vert d'indocyanine et du technetium99. *Académie nationale de Chirurgie.* 2017;16(2):50-2.
28. Hojo T, Nagao T, Kikuyama M, Akoski S, Kimoshita T. Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer. *Breast.* 2010;19:210-3.
29. Mieog JS, Troyen SL, Hulleman M, Donohoe KJ, Van der Vorst JR, Stockdale A *et al.* Toward optimization of imaging system and lymphatic tracer for near infrared fluorescent sentinel lymph node mapping in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2483-91.
30. Schaafsma BE, Mieog JS, Hutteman M, Van der Vorst JR, Kuppen PJ, Lowik CW *et al.* The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. *J Surg Oncol.* 2011;104:323-32.
31. St Gallen International Breast Cancer Conference 2019/ Vienna: Primary therapy of Early Breast Cancer Evidence/controversies, consensus.
32. Tagaya N, Yamazaki R, Nakagawa A, ABE A, Hamada K, Kubota K *et al.* Intraoperative identification of sentinel lymph nodes by near-infrared fluorescence imaging in patients with breast cancer. *Am J Surg.* 2008;195:850-3.
33. Benga R, Quintana J, Brundaye B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989;17:231-3.
34. Huttemant M, Mieog JS, Vander Vorst JR, Liefers GJ, Putter H, Lowik CW *et al.* Randomized, double blind, comparison of indocyanine green with or without albumin premixing for near infrared fluorescence imaging of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *Breast cancer. Res Treat.* 2011;127(1):163-70.
35. Wishart GC, Loh SW, Jones L, Benson JR. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:651-6.

36. Murawa D, Hirche C, Dresel S, Hunerbein M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg.* 2009;96:1289-94.
37. Kuehn T, Vogl FD, Helms G. Kuehn T1, 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.
38. Strading B, Araha G, Gobram S. Adverse skin lesions offer methylene blue injection for sentinel lymph node localization. *Am J Surg.* 2002;184(4):320:2.
39. Fascicule explicatif Europrobe.

**Correspondance :**

S. TEGURA  
CHU Tivoli  
Service de Gynécologie-Obstétrique  
Avenue Max Buset, 34  
7100 La Louvière  
E-mail : tegurasandra@gmail.com

Travail reçu le 29 octobre 2019 ; accepté dans sa version définitive le 23 janvier 2020.