

Ganglion sentinelle : évolutions et perspectives.

Le cancer du sein est vraisemblablement la première cause de décès chez les femmes entre 50 et 70 ans et son incidence augmente d'environ 4% par an.

D'un point de vue statistique, au niveau de l'union européenne, il reste la principale cause de décès des femmes âgées de 35 à 64 ans et le cancer le plus fréquent chez les femmes (18% de tous les cancers féminins). L'incidence approche 2 pour 1.000 par an, donnant un total annuel de 135.000 nouveaux cas en Europe. Le nombre de décès dus au cancer du sein dans l'UE est de 68.800 et donc augmente avec le temps ⁽¹⁾.

Au diagnostic initial, la maladie est cliniquement limitée au sein chez la majorité des patientes. Cependant, une évaluation plus détaillée de l'extension de la maladie, y compris une évaluation chirurgicale/histologique des ganglions lymphatiques axillaires, suggère que 20 à 65% des femmes avec une maladie cliniquement limitée ont en fait, une maladie avec une extension au niveau des ganglions axillaires ⁽¹⁾.

Chez ces femmes, l'un des facteurs pronostiques les plus importants, est la présence de métastases ganglionnaires axillaires ^(2, 3). Le curage ganglionnaire axillaire est souvent réalisé pour tenter de stadifier les cas à risque ^(4, 5).

Néanmoins, le curage ganglionnaire n'est pas dénué de morbidité et reste conceptuellement un traitement coûteux, surtout lorsqu'il est réalisé de manière quasi systématique. La majorité des patientes sont candidates pour une mastectomie partielle, voire nodulectomie, ou d'autres interventions à caractère conservateurs, qui peuvent éventuellement se contenter d'une anesthésie locale. Par contre, le curage ganglionnaire axillaire nécessite une hospitalisation, une anesthésie générale et 1 à 2 séances de soins de drainage post-opératoire.

Les complications de curage ganglionnaire axillaire incluent, en dehors des complications immédiates post opératoires plutôt peu fréquentes :

- Œdème du membre supérieur (2 - 23% des patientes)
- Œdème mammaire après radiothérapie (17% des patientes)
- Atteintes nerveuses (28% des patientes)
- Dysfonctionnement de l'épaule (jusqu'à 51% des patientes) ^(5, 6).

La proposition de curage positif a tendance à décroître avec le temps, probablement du fait d'une détection plus précoce. Une quantité non négligeable de curages ganglionnaires sont ainsi réalisés sans bénéfice réel démontrable pour la patiente.

Il existe, donc, un besoin pour une technique non invasive pour préjuger de la présence ou de l'absence de métastases ganglionnaires axillaires. Plusieurs investigateurs ^(7, 8, 9) ont proposé la TEP-FDG (Tomographie d'émission à positons), comme un des diagnostics pour la mise en évidence d'une extension ganglionnaire axillaire.

Néanmoins, les différents résultats de plusieurs publications tendent à conclure à une insuffisance de sensibilité de cette technique comme test de screening.

▪ Ganglion sentinelle dans les cancers opérables du sein.

L'augmentation de l'incidence du cancer du sein, l'amélioration des capacités de détection des petites lésions, une meilleure maîtrise des conditions de dépistage précoce, ont conduit à la prise en charge de tumeurs de petite taille ou infra clinique (To) à faible taux d'envahissement ganglionnaire axillaire.

La légitimité de la lymphadénectomie tant sur le plan de la stadification que sur son éventuelle valeur thérapeutique, est de plus en plus remise en cause. La tendance actuelle est plutôt de prôner son abandon dans les stades précoces, la décision d'un éventuel traitement

adjuvant pouvant reposer sur d'autres facteurs pronostiques (grade, récepteurs hormonaux ...) et étant ainsi moins influencée par le statut ganglionnaire axillaire.

La question de fond concernant le curage axillaire, dans les petites tumeurs du sein, question en perpétuelle réévaluation en fonction des dimensions tumorales et de l'évolution des techniques de détection du ganglion sentinelle, est la balance entre les avantages et les inconvénients de cette technique, tenant compte de sa relative faible valeur thérapeutique et de sa morbidité post-opératoire.

Cette désescalade de l'agressivité chirurgicale au niveau axillaire repose sur le principe d'une lymphadénectomie plus conservatrice car plus sélective et basée sur l'individualisation d'un ganglion témoin désigné sous le terme de "ganglion sentinelle".

Le concept de ganglion sentinelle (GS) repose sur la progression ordonnée des cellules tumorales, de proche en proche, sans saut de relais, permettant de prédire l'absence de métastase, si le premier relais ganglionnaire est indemne. Le GS correspond ainsi au premier ganglion drainant la tumeur primitive et susceptible d'être le siège d'un envahissement métastatique^(10, 11). Initialement décrite en 1977 par Cabanas⁽¹²⁾ dans le cancer de la verge, la notion de ganglion sentinelle a été réactualisée en 1992 par Morton^(13, 14) dans les mélanomes malins cutanés et reprise enfin en 1994 par Giuliano⁽¹⁵⁾ dans les cancers du sein.

▪ Controverse

Néanmoins plusieurs éléments, en dehors de l'engouement croissant suscité par le recours à la technique du ganglion sentinelle, expliquent le caractère controversé de l'intérêt du curage ganglionnaire.

1. Les recommandations des conférences de consensus de 1991⁽¹⁶⁾ et de 1992⁽¹⁷⁾ intégrant le curage axillaire des niveaux I et II de Berg au traitement locorégional ne sont plus d'actualité, pour certains, pour définir le pronostic et une stratégie thérapeutique adjuvante systématique^(18, 19).
2. Pour les petites tumeurs, (T_{1a} T_{1b} voire T_{1c}) de plus en plus fréquentes grâce aux campagnes de dépistage, dans environ 80% des cas, le curage axillaire est négatif donc inutile et source d'une morbidité significative^(20, 21).
3. Aucun facteur pronostic actuel n'a la puissance prédictive du nombre de ganglions envahis et aucun de ces facteurs ne permet de prévoir l'invasion ganglionnaire^(22, 23).
4. Le rôle du contrôle locorégional sur l'amélioration de la survie globale et de la qualité de la survie sans rechute est probable^(24, 25). Ainsi, pour les petites tumeurs (T < 20mm), la survie est de plus de 90% à 10 ans^(26, 27). Ceci rend discutable le traitement de tous les cancers du sein par un traitement cytotoxique adjuvant.
5. La connaissance précise du nombre total de ganglions envahis reste nécessaire pour définir certaines stratégies thérapeutiques adjuvantes comme les intensifications de traitement cytotoxiques^(19, 28).

Jusqu'à une période relativement récente, le curage ganglionnaire reste un acte nécessaire au staging initial du cancer du sein mais ne semble pas voir d'incidence comme acte thérapeutique sur la survie⁽²⁹⁾. L'analyse de 918 curages ganglionnaires axillaires semble indiquer que celui-ci devrait être réservé aux tumeurs de plus de 1 cm⁽³⁰⁾. Dans le cancer du sein, des essais d'imagerie ont été réalisés au moyen de substances radioactives colloïdales non spécifiques^(31, 32) ou d'anticorps spécifiques^(33, 34) afin d'éviter un curage ganglionnaire étendu aussi bien qu'inutile. Ces méthodes ne peuvent être utilisées pour le staging initial, du fait de leur performance limitée, sans faire courir un risque cancérologique important aux patientes.

Un siècle de recherche.

Le repérage pré et post-opératoire du ganglion sentinelle est reconnu de plus en plus comme une alternative séduisante bien que son coût ne soit pas négligeable. Cette technique progressivement améliorée au fil des expériences, est la résultante de l'application des différentes explorations indirectes réalisées depuis plus d'un siècle pour l'étude de l'anatomie descriptive et fonctionnelle du système lymphatique avec des colorants toxiques, puis des colorants vitaux et enfin des substances radioactives.

Plusieurs colorants, vecteurs de la visualisation indirecte du système lymphatique, ont été testés, d'abord en post-mortem puis en pré mortem, puis durant une intervention chirurgicale. Successivement, seront utilisés le bleu patenté violet en solution isotonique à 11% ⁽³⁵⁾, le bleu ciel pontamine ⁽³⁶⁾, le bleu Evans ^(37, 38).

Les substances colloïdales radioactives prendront le relais, même si les deux techniques de repérages seront longtemps utilisées simultanément par plusieurs équipes.

Après un essai thérapeutique de colloïde d'or radioactif (Au 198), Seaman étudie la distribution du colloïde radioactif dans les ganglions ⁽³⁹⁾. Il constate que le colloïde se situe dans le tissu lymphoïde normal et que les ganglions totalement envahis par la tumeur ne sont pas imprégnés. Ces constatations sont confirmées par plusieurs équipes qui utilisent l'or colloïdal radioactif comme traitement des métastases ganglionnaires des cancers.

Hultborn ⁽⁴⁰⁾ qui étudie la distribution de l'or colloïdal radioactif dans le cancer du sein, constate que le transport du colloïde s'effectue par la chaîne mammaire externe (85%), puis par la voie transpectorale (10%) et enfin par la voie mammaire interne (5%). Ces colloïdes d'or radioactif avec une bonne calibration constituent le système de référence. Néanmoins, l'irradiation trop importante au site d'injection va les faire remplacer par des substances colloïdales marquées par du Tc-99m ⁽⁴¹⁾.

▪ Techniques de détection.

Méthode colorimétrique développée par GIULIANO et coll. pour des cancers du sein NO ⁽⁵¹⁾

Après injection en périphérie de la tumeur de 3 à 5ml de Bleu isosulfan à 1%, on masse doucement le sein injecté pendant 5 à 10 min. Puis par une incision séparée, on recherche les lymphatiques marqués par le colorant. En les suivant, on découvre le GS axillaire, coloré en bleu totalement ou partiellement. Ce ganglion est confié à l'anatomopathologiste pour étude en coupes sériées et en immunohistochimie.

Méthode isotopique.

Les colloïdes radioactifs ont permis de mieux connaître les conditions du transport lymphatique d'une substance injectée dans le tissu conjonctif ^(42, 43) ; il est fonction :

- de la forme physico-chimique de la substance (particulaire ou colloïdale);
- de la taille des particules qui doit être comprise entre 20 et 80 nm;
- de l'activité colloïdopexique des macrophages tissulaires régionaux.
Une bonne captation ganglionnaire nécessite un transport par les macrophages régionaux depuis le site d'injection vers le tissu lymphoïde normal.
La tumeur primitive peut entraîner l'inhibition partielle ou totale de l'activité macrophagique, il n'y a alors aucun transport possible ⁽⁴⁴⁾.
- de la persistance de tissu lymphoïde ganglionnaire normal.

- Les ganglions totalement envahis ne captent pas ces substances.
- Du volume injecté.
 - Un volume inférieur à 0.5 ml injecté lentement respecte les conditions physiologiques.

La lymphoscintigraphie visualise la progression du radiotracer selon les voies de drainage et permet de réaliser un repérage cutané en regard du ou des ganglions sentinelles détectés (GS). Ces ganglions sont secondairement identifiés en peropératoire, ce qui permet d'en réaliser l'exérèse sélective. L'étape suivante est celle, essentielle, de l'analyse anatomopathologique.

Principe général.

Le principe général repose sur les mécanismes suivants :

- Les ganglions jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la progression tumorale.

En réponse à l'antigénicité des cellules tumorales, les ganglions régionaux peuvent initier et développer des réactions immunitaires. En même temps, il permet de capter les cellules tumorales circulantes. Agissant comme un relais de freinage potentiel, ils peuvent soit les détruire complètement ou au moins arrêter temporairement leur progression.

Les métastases ganglionnaires lymphatiques sont le reflet de la diffusion et de la prolifération de cellules venues de la tumeur primitive par les canaux lymphatiques efférents et retenues dans les sinus ganglionnaires. Classiquement le premier relais de drainage se comporte comme un « filtre ». Tant qu'il n'est pas débordé par un afflux massif de cellules néoplasiques issues de la tumeur primitive, il formera un barrage efficace. La dissémination s'effectue de proche en proche par embols dans les vaisseaux lymphatiques efférents.

Dans les ganglions, les cellules tumorales colonisent, dans un premier temps, le sinus périphérique, puis elles pénètrent le ganglion par les sinus médullaires, la médullaire et le cortex. Dans certains cas, cela aboutit à l'effacement complet du parenchyme ganglionnaire par le processus métastatique. Une dissémination extra ganglionnaire est également possible après rupture de la capsule ganglionnaire et atteinte de l'atmosphère cellulo-adipeuse péri-ganglionnaire.

- Cependant, l'observation de ganglions distaux envahis (skip métastases) alors que les premiers ganglions du relais sont indemnes, suggère l'implication d'autres mécanismes. Des métastases rétrogrades, controlatérales ou paradoxales sont parfois rencontrées. Elles peuvent s'expliquer par des shunts, des blocages circulatoires (dans certains ganglions envahis) ou par des particularités immunologiques de certaines cellules tumorales. Néanmoins, les vraies skip métastases restent relativement rares et le taux diminue lorsqu'on pratique un examen histopathologique poussé. L'envahissement partiel d'un ganglion sous la forme d'embols sous capsulaires et/ou de micrométastases corticales a une valeur pronostique controversée. Néanmoins, les études relativement récentes montrent une nette tendance à une valeur pronostique péjorative, de la mise en évidence de micrométastases axillaires dans les séries importantes de carcinomes mammaires ; l'effet observé étant une baisse d'environ 10% de la survie globale à 10 ans. Cette tendance se heurte, néanmoins, à la définition consensuelle de micrométastase. Une des définitions proposées de la micrométastase est la présence d'amas de cellules néoplasiques d'un diamètre maximal de 2 mm. La prise en charge du ganglion par le pathologiste est importante pour la détection de micrométastases. L'étude histopathologique classique des ganglions d'un curage sous estime les micrométastases.

De nombreux travaux ont montré que la pratique de coupes précises et/ou d'une réaction immunohistochimique augmentait considérablement le seuil de détection d'un envahissement ganglionnaire (de 9 à 33% dans le cancer du sein).

Cependant de tels protocoles ne sont pas réalisables sur l'ensemble du curage ganglionnaire pour des raisons évidentes de coût et de temps technique liées au nombre important de plans de coupes à étudier.

Par contre cette approche pourrait être particulièrement utile à l'étude du GS puisque la présence d'un envahissement même occulte de ce ganglion indique un curage.

- **Etude anatomo-pathologique**

Etude macroscopique

Etape décevante pour l'évaluation d'un envahissement ganglionnaire. Seule une étude microscopique menée dans des conditions optimales permettra une évaluation rigoureuse et précise du degré d'invasion. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la taille des GS et le risque d'envahissement.

Examen extemporané

Il n'a de valeur que s'il est positif. Selon les séries, 20 à 40% de faux négatifs (métastases ganglionnaires dans le ganglion après inclusion en paraffine et immunohistochimie) sont retrouvés.

Etude microscopique

Certains auteurs étudient les GS de façon classique ⁽⁴⁵⁾ ⁽⁴⁶⁾ (1 ou 2 niveaux de coupes et pas de recoupes profondes). Leur taux de faux négatifs est 8 à 11%.

D'autres préconisent l'examen en coupes sériées d'un ganglion au préalable coupé perpendiculairement au grand axe en tranches de 2 mm. Les coupes sériées sont étudiées tous les 0.25 mm. Une immunodétection à l'aide d'un anticorps anti-cytokératine est alors réalisée. Des métastases occultes ont été retrouvées dans 52% des cas (24/46). Il n'y a pas de faux négatifs dans cette étude et de plus 12 des 46 patientes (26%) ont été surstratifiées grâce à l'immunohistochimie puisque leur métastase n'était pas détectable sur les colorations standard.

L'examen extemporané optionnel et non consensuel vise à permettre au chirurgien de compléter le curage dans le même temps opératoire si le GS est métastatique.

- **Biologie moléculaire**

La recherche de micrométastase peut être effectuée à l'aide de techniques de RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction). Cependant le choix des marqueurs utilisés pour la RT-PCR reste source de controverses. Le taux de faux positifs est de l'ordre de 10%. Ces techniques très prometteuses sont en cours de validation et de standardisation.

- **Matériel de détection dosimétrique**

L'utilisation d'une sonde de détection peropératoire permet d'améliorer considérablement les conditions de détection, en plus de l'imagerie en plaçant le détecteur au plus près du foyer fixant.

Il est possible, d'une part de minimiser les effets dus à la distance entre la source et le détecteur et, d'autre part, de le diriger suivant l'incidence qui fournit le taux de comptage le plus élevé.

La plus grande partie de l'activité injectée, quel que soit le mode d'injection pour la détection des ganglions sentinelles reste au voisinage du point d'injection alors que moins de 5% des autres particules sont collectées par les ganglions lymphatiques les plus proches avec une forte probabilité de trouver la plus grande concentration radioactive dans le premier relais ganglionnaire.

La dose absorbée aux doigts est en moyenne de 1mSv/h lors de la tumorectomie et 20 fois moins lors de la manipulation du GS pour 15 MBq injectés 3 à 18 h avant l'intervention. Ceci peut être comparé à la limite annuelle admissible à la peau de 500 mSv ;

La dose absorbée au corps entier est en moyenne de 0,7 µSv/h lors d'une chirurgie réalisée 3 h après l'injection de 15 MBq et pour une distance chirurgien - patiente estimée à 50 cm. Ceci peut être comparé à l'équivalent d'une année d'irradiation naturelle autour de 2,4 mSv.

- **Radiopharmaceutiques utilisés**

Les traceurs du système lymphatique sont des radio-colloïdes dont la taille des particules doit être comprise entre 5 et 500 nm, pour assurer un tropisme lymphatique exclusif. Au dessous de 40 nm les colloïdes après injection sont résorbés par voie sanguine et au dessus de 100 nm les particules restent au point d'injection. Le passage des colloïdes après injection est immédiat et passif au travers des collecteurs lymphatiques, puis se fait avec une cinétique variable par le système lymphatique vers les sinus périphériques des ganglions où ils sont phagocytés par les cellules histiocytaires. L'activité injectée se concentre au niveau des ganglions lymphatiques : 3 à 5% à la 1^{ère} heure et environ 6% à la 24^{ième} heure. Le passage dans le compartiment vasculaire peut être considéré comme faible en l'absence d'injection intra veineuse et à condition d'utiliser des particules dont la calibration est adéquate⁽⁵⁰⁾.

Les deux traceurs lymphatiques actuellement les plus utilisés sont :

1. Le sulfure de rhénium colloïdal marqué au Tc-99m (Nanocis). Le diamètre moyen de ces particules est autour de 100 nm avec de larges variations dépendant des techniques de chauffage et de filtration lors de la préparation ;
2. Les nano colloïdes d'albumine humaine marqués au Tc-99m (Nanocoll). Ces derniers présentent l'avantage d'une granulométrie stable inférieure ou égale à 80 nm, et des conditions de biodistribution plus favorables.

- **Injection du traceur isotopique**

La technique d'injection optimale n'est pas encore parfaitement codifiée. Le volume injecté n'est pas consensuel. En Europe, un volume faible de 0.1 à 0.3 mL/injection, est recommandé pour ne pas perturber le drainage physiologique. Une à quatre injections sont réalisées, suivies d'un massage doux. Le site d'injection modifie peu le drainage axillaire mais influence les drainages profonds, mammaire interne et transpectoral.

Si la tumeur est palpable, différents sites d'injection sont possibles :

1. La nouvelle classification TNM⁽⁴⁸⁾ incluant les ganglions mammaires internes comme éléments de la stadification, l'injection péri tumorale profonde, seule capable de montrer le drainage vers les relais transpectoraux et mammaires internes, devrait toujours être réalisée. Il faut cependant noter que la positivité reste histologique alors que le prélèvement mammaire interne n'est réalisé que par quelques équipes pilotes.

2. L'injection superficielle intradermique en regard de la tumeur permet une concentration ganglionnaire axillaire plus précoce et environ dix fois plus intense mais peut ne pas visualiser les drainages profonds.
3. Les injections péri ou sous aéroloires permettent une cartographie générale depuis les plexus lymphatiques situés dans l'aréole qui pourraient ne pas être spécifiquement ceux de la tumeur. Elles sont recommandées par certaines équipes en cas de lésion des quadrants supéro externes pour éloigner le site d'injection du site ganglionnaire axillaire.
4. L'injection intratumorale est déconseillée parce qu'elle est potentiellement douloureuse et parce que les caractères physico chimiques de la tumeur ne sont pas favorables à une migration directe.

Si la tumeur n'est pas palpable :

1. L'injection péritumorale peut se faire sous guidage échographique, plus rarement sous mammographie ou simplement à l'aplomb d'un repère moins précis tel que tatouage cutané, fil de harpon, ou cicatrice de biopsie.
2. Le mode d'injection péri ou sous aréolaire est dans ce contexte le plus simple à réaliser, avec les réserves ci-dessus quant à la spécificité tumorale du GS détecté et à l'absence de visualisation des drainages profonds. Deux études récentes ^(49, 50) lèvent en partie ces réserves en montrant que ce site d'injection est au moins aussi fiable que le site péri tumoral pour ce qui concerne le taux de détection et le taux de faux négatifs ganglionnaires axillaires.

• Activité administrée.

L'activité est variable d'une équipe à l'autre, comprise entre 10 et 100 MBq par injection et adaptée au protocole utilisé pour maintenir une détection du GS fiable et un niveau d'irradiation minimale. Une activité totale de 40 MBq est adaptée pour une procédure sur un jour et une activité de 60MBq paraît suffisante pour un protocole sur 2 jours.

• Imagerie.

Il n'existe pas de consensus sur la nécessité ou pas de réaliser des images statiques après injections (séquences dynamiques considérées comme peu utiles) mais lorsqu'elles sont programmées, il est conseillé de réaliser des images précoces à 30 min suivies d'acquisitions tardives 1 à 2 heures après l'injection voire plus tard si le GS n'est pas visualisé à 2 heures. Deux incidences sont réalisées en décubitus dorsal, bras en abduction à, 90°C en position chirurgicale et de profil bras levé. Elles comprennent la ligne médiane, la région mammaire et les creux axillaires. Un repérage à la peau du ou des GS visualisés est réalisé par crayon de cobalt.

Les critères de définition du GS lors de la détection isotopique opératoire sont importants mais ne sont pas consensuels ⁽⁵²⁾. Pour certains, il s'agit du ganglion ayant la plus haute activité et les autres ganglions sont dits non sentinelles si leur activité est inférieure à 50% de celle du GS. Pour d'autres, la définition repose sur un ratio soit in vivo, rapport de 2/1 ou de 3/1 par rapport au bruit de fond ; soit ex vivo, rapport de 10/1 par rapport aux ganglions non sentinelles.

- **Conclusion.**

La technique du ganglion sentinelle ou lymphadénectomie sélective s'affirme, d'ores et déjà, comme une des acquisition majeure en cancérologie mammaire depuis l'évènement des traitements conservateurs et cela à plusieurs titres : amélioration de la stratification ganglionnaire, meilleure sélection des indications des thérapeutiques adjuvantes, réduction significative de la morbidité post-opératoire et de la durée d'hospitalisation ⁽⁵²⁾.

Cette lymphadénectomie sélective devrait, à terme, devenir la procédure standard de prise en charge chirurgicale des petites tumeurs du sein sans adénopathies palpables et à faible prévalence d'envahissement ganglionnaire ⁽⁴⁸⁾. La faisabilité de cette procédure semble acquise ⁽⁴⁷⁾.

Docteur Roland AMIR
Centre Médical Bonsecours
Service de Médecine Nucléaire
5500 DINANT

Bibliographie.

- 1.- American Cancer Society (1993): Atlanta, Georgia, 1993; Europe against cancer, Second Action Plan, 1990-1994; Moller Jensen O et al. Eur J Cancer 1991; 26: 1167-1256.
- 2.- Fischer B et al. Cancer 1969; 24: 1071-1080.
- 3.- Goldie JH et al. Cancer Treat Rep 192; 66: 439-449.
- 4.- Henderson IC et al. In : DeVita VT Jr et al eds. Cancer: principles and practice of oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa Lippincott, 1989; 1197-1268.
- 5.- Danforth DN Jr. In : DeVita VT Jr. Eds. Cancer : principles and practice of oncology. 3rd ed. Philadelphia, Pa Lippincott, 1992; 1-16.
- 6.- Cady B. Breast J 1995; 2 : 121-124.
- 7.- Fisher B et al. N Engl J Med 1985; 312 : 674-681.
- 8.- Adler LP et al. Radiology 1993; 187 : 743-750.
- 9.- Tse Ny et al. Ann Surg 1992; 216 : 27-34.
- 10.-Haddad F.H. et al. Gynecol Obstet; 5 : 265-270.
- 11.-Karakousis C. Et al. Eur J Surg Oncol 1996; 22 : 271-275.
- 12.-Cabanas R.M. Cancer 1977; 39 : 456-466.
- 13.-Morton D.L. et al. Surg Oncol Clin North Am 1992; 1 (2) : 247-259.
- 14.-Morton D.L. et al. Arch Surg 1992; 127 : 392-399.
- 15.-Giuliano A.E. et al. Ann Surg 1994; 220 (3) : 391-401.
- 16.-National Institut of Health consensus . JAMA 1991; 265 : 391-395.
- 17.-Guck J.H. et al. Recent Results in Cancer Research 1992; 84 : 120-127.
- 18.-Clinical alert from the National Cancer Institute. May 16 1988.
- 19.-Bonnadona G. J Clin Oncol 1989; 7 : 1380-1385.
- 20.-Hellman S. J Clin Oncol 1994; 12 : 2229-2234.
- 21.-Liljegren G. et al. Eur J Cancer 1997; 33 : 193-199.
- 22.-Recht A. et al. Cancer 1995; 76 : 1491-1512.
- 23.-Radvin P.M. et al. J Nat Cancer Inst 1994; 86 : 1771-1774.
- 24.-Tubiana M. Bresat Cancer Res Treat 1991; 18 : 125-140.
- 25.-Epstein R.J. Eur J Cancer 1995; 31A : 1570-1573.
- 26.-Pandelidis S.S. et al. J Am Coll Surg 1997; 184 : 341-345.
- 27.-Tabar L. et al. Lancet 1992; 339 : 412-414.
- 28.-Mansour E.G. et al. N Engl J Med 1989; 320 : 485-498.
- 29.-Fisher B. et al. Cancer 1981; 48 : 1863-1872.

- 30.-Barth A. et al. Cancer 1997; 79 : 1918-1922.
- 31.-Gabelle P.H. et al. Nouv. Presse Med. 1981; 10 : 3067-3070.
- 32.-Mac Lean R.G. et al. J Nucl Med 27 : 1116-1124.
- 33.-DeLand F.H. et al. Jmed 1979; 20 : 1243-1250.
- 34.-Pecking A.P. et al. Int J Oncol 1996; 9 : 659-667.
- 35.-McMaster P.D. et al. J Exp Med 1939; 69 : 247-256.
- 36.-Weinberg J.A. et al. Surg Gun Obst 1950; 90 : 561-565.
- 37.-Sauer I. Et al. Surg Gyn Obst 1952; 95 : 229.
- 38.-Gallico E. et al. Chirurgia 1954; 9 : 303-306
- 39.-Seaman W.B. et al. Cancer 1955; (8), 1044-1046.
- 40.-Hultborn K.A. et al. Acta Radiol 1955; 43 : 52-64.
- 41.-Anghileri L.J. J Biol Nucl Med 1967; 11 : 180-184.
- 42.-Prasasvinichai S. Et al. Clin Biol 1973; 42 : 460-467.
- 43.-Pecking A.P. et al. In Circulation d'échange et de retour. Boots ed 1984; 133-149.
- 44.-Thomas C.G. Surg Gyn Obst 1956; 113 : 51-56.
- 45.-Krag D. Et coll. N Engl J Med, 1998; 339 : 941-946.
- 46.-Salmon R.J. et Fried D., Presse Med, 1998; 27 : 509-512.
- 47.-La technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. ANAES : rapport d'étape. Octobre 2002. www.anaes.fr
- 48.-Singletary SE., et al. J Clin Oncol 2002; 20 : 36286-36336.
- 49.-Peley G;, et al. Am Surg 2004; 7 : 625-629.
- 50.-Chagpar A., et al. Arch Surg 2004; 139 : 614-618 ; discussion 618-620.
- 51.-Giuliano A .E. et al. Ann Surg 1995; 222 : 394-401.
- 52.-Rodier J. F. Bull Cancer 2002; 89 : 840-844.

In : L'Agenda Gynécologie, 2005, n°39, avril / juin pp.31-34.