



A g e n c e **N** a t i o n a l e
d' **A** c c r é d i t a t i o n e t
d' **É** v a l u a t i o n e n **S** a n t é

**LA TECHNIQUE DU GANGLION
SENTINELLE
DANS LE CANCER DU SEIN
RAPPORT D'ETAPE**

Octobre 2002

**Service évaluation des technologies
Service évaluation économique**

OCTOBRE 2002

LA TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE DANS LE CANCER DU SEIN

AVANT-PROPOS

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation des technologies et d'évaluation économique.

A. COULOMB
Directeur général

INTRODUCTION

Le ganglion sentinelle (GS) est le premier ganglion recevant le drainage lymphatique d'une tumeur. La technique de la biopsie du ganglion sentinelle (BGS) a pour objectif l'identification de ce(s) ganglion(s) par injection d'un colorant et/ou d'un colloïde radioactif, et son exérèse pour étude anatomopathologique. Dans la prise en charge du cancer du sein, son intérêt est d'éviter un curage axillaire (CA) chez les patientes qui n'ont pas d'atteinte ganglionnaire. Ceci pourrait concerner jusqu'à 70 % des patientes présentant une tumeur de moins de 3 cm. Cette technique permet de focaliser l'analyse histopathologique sur un petit nombre de ganglions.

Dans le contexte du dépistage généralisé du cancer du sein, les tumeurs de petite taille avec un risque d'envahissement ganglionnaire faible vont être diagnostiquées plus fréquemment. La technique du GS s'adressera particulièrement à ces patientes. Elle est considérée aujourd'hui comme prometteuse ; néanmoins, certains points sont en cours d'évaluation.

À la demande de la Direction des hôpitaux et de l'organisation des soins (DHOS), l'ANAES a réalisé une actualisation des évaluations existantes de cette technique. Les aspects suivants ont été étudiés : faisabilité de la recherche du GS, limites des différentes étapes techniques de la BGS, impact sur la phase opératoire, recommandations nationales et internationales, et réflexion sur les aspects économiques de l'utilisation de la technique du GS.

L'étude du GS de la chaîne mammaire interne ou en cas de cancer *in situ* n'a pas été réalisée.

LA METHODE REPOSE SUR L'ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE ET L'AVIS D'EXPERTS

La recherche documentaire a été réalisée par interrogation des banques de données MEDLINE, EMBASE, CANCERLIT (CANCERNET), la *Cochrane Library* et PASCAL. Parmi les publications de langue anglaise ou française, les revues et méta-analyses ont été sélectionnées depuis 1996 et les études publiées depuis janvier 2000, date à laquelle la FNCLCC a fait une revue de la littérature et publié des recommandations. La recherche documentaire a été arrêtée en juin 2002.

La sélection des articles a été la suivante :

- faisabilité et fiabilité de la BGS : 1 méta-analyse a été retenue, les revues de synthèse citées reprenaient les grandes séries publiées ;
- questions sur les modalités techniques de la BGS : 1 étude prospective comparative randomisée a été réalisée ; les études comparatives non randomisées portant sur l'étude d'un paramètre spécifique, et les séries de cas (≥ 50 cas pour les modalités techniques) ont été retenues. Les tests diagnostiques : taux d'identification (TI), taux de faux négatifs (TFN), valeur prédictive négative (VPN) devaient être calculés ou calculables. Les critères de sélection et d'évaluation des articles étaient adaptés à la question posée ;
- impact de la technique sur la phase opératoire : nous avons retenu les études décrivant le suivi des patientes ayant eu une BGS non suivie de CA.

La qualité méthodologique des études économiques a été appréciée selon les critères décrits par Drummond. Deux études américaines étaient comparatives mais ne pouvaient être transposées au contexte de soins français : elles n'ont pas pu servir de support à l'analyse économique.

Le rapport a été soumis à 13 experts recrutés auprès des sociétés scientifiques concernées, puis à un groupe de lecture.

LES RESULTATS PERMETTENT DE REpondre PARTIELLEMENT AUX QUESTIONS POSEES

La faisabilité de la technique dans le cancer du sein est acquise :

les études décrites dans les revues de synthèse retenues ont montré un taux d'identification (TI) du GS de 66 à 100 %, un taux de faux négatifs (TFN) variant de 0 à 17 % (TFN : nombre de patientes ayant un GS négatif parmi celles ayant un GS identifié et un CA positif). Ce dernier paramètre est le plus important car un résultat faussement négatif peut conduire à des décisions thérapeutiques incorrectes.

Les modalités techniques ne sont pas standardisées

- Le traceur optimal (colorant, isotope ou association des deux), n'a pas été défini : les limites méthodologiques des études analysées (séries de cas sauf une étude randomisée, hétérogénéité des critères d'inclusion, variabilité des méthodes histologiques, biais dans l'interprétation et la reproductibilité des résultats, définitions variables du TFN) ne permettaient pas de conclure à la supériorité d'une technique : les équipes qui utilisaient la combinaison des deux méthodes obtenaient des TI plus élevés (TI : 86 à 100 %) et des TFN plus bas (0 à 13 %) ; elles concluaient à une complémentarité des deux méthodes et à un apprentissage plus simple ; mais des taux de succès élevés étaient obtenus également par une seule des deux techniques : bleu (TI : 75 % à 95 %, TFN : 8,77 % à 19 %) ou isotope (TI : 69 à 96 %, TFN : 4 à 9,1 %). L'association des deux méthodes serait à privilégier (avis d'experts).
- Les modalités techniques des méthodes isotopiques étaient hétérogènes : type de particules, activité injectée, délai entre l'injection et l'intervention, site d'injection, seuil de radioactivité des ganglions à prélever ; la nécessité ou non de faire une lymphoscintigraphie (LSG) préopératoire n'a pas été établie.
- Le site d'injection du colorant est toujours en cours d'étude : il n'y avait pas de publication d'étude prospective randomisée comparant les différents sites, en fonction du siège de la tumeur.
- L'apprentissage était un facteur clé du succès de la technique de la BGS : le nombre d'interventions à réaliser pour atteindre un TI élevé (> 90 %) variait de 10 à 30 selon les études ; la diminution du TFN n'était observée que dans une étude (si le nombre de cas réalisés était supérieur à 20).
Le groupe de travail a proposé 2 étapes :
 - apprentissage sur au moins 20 cas ;
 - validation pour obtenir un TI > 85 à 90 % et un TFN le plus faible possible, < 5 % chez environ 30 à 40 patientes avec métastases axillaires.
- Les études sur les facteurs d'échecs de détection montraient des résultats trop hétérogènes pour dégager des conclusions.

Méthodes anatomopathologiques

- La pratique ou non de l'examen extemporané est variable selon les équipes et sa technique optimale n'est pas déterminée. Pour ceux qui utilisent la BGS sans CA systématique, un résultat positif permet de réaliser le curage dans le même temps opératoire.
- L'interprétation et la comparaison des résultats de l'examen immunohistochimique (IHC) étaient difficiles : absence de consensus sur les définitions des métastases « occultes », définition des micrométastases (≤ 2 mm) absente ou confondue, intervalles entre les blocs et nombre de coupes variables.
- Les modalités de l'étude histologique ne sont pas standardisées : la coloration standard est l'hématéine éosine (HE), l'augmentation du nombre de coupes augmentait le nombre de métastases diagnostiquées. L'IHC était utilisée dans de nombreuses études sur les GS négatifs en technique standard (coloration HE). La signification clinique des cellules révélées par immunomarquage est en cours d'évaluation. La RT-PCR est du domaine de la recherche.

L'impact sur la phase opératoire est en cours d'étude

- Indications de la technique : la plupart des études ont inclus des patientes ayant des tumeurs de 0,1 à 2 cm (T1) et jusqu'à 5 cm (T2), sans adénopathies palpables. La technique semblait fiable chez les patientes ayant des tumeurs inférieures à 3 cm. Les tumeurs multifocales font l'objet d'évaluations complémentaires.
- Alternative au curage axillaire : aucune étude ne comparait la technique de la BGS au CA en termes de complications locales et locorégionales à court et moyen terme, ni de suivi à long terme ; les études décrivant le *suivi des patientes* n'ayant pas eu de CA après une biopsie du GS négative montraient des résultats prometteurs (absence de récurrence après un suivi moyen de 20 à 39 mois) ; mais elles étaient uniquement descriptives et ne permettaient pas de répondre sur la sécurité à long terme de cette technique. Des essais comparatifs sont en cours.

Les recommandations et consensus internationaux reposent principalement sur des avis d'experts

Des recommandations, basées sur une revue de la littérature et/ou un consensus d'experts, ont été émises aux États-Unis et au Canada en 2000 et 2001, et une conférence de consensus internationale s'est réunie en avril 2001 (expériences d'experts uniquement). Pour les experts, l'exactitude diagnostique de la BGS a été démontrée ; cette technique pourrait remplacer le CA pour la stadification et le diagnostic de métastase chez certaines patientes. Ils proposaient des indications et/ou des contre-indications de la technique, des critères pour définir l'expérience requise du chirurgien avant d'abandonner le CA (20 à 30 interventions pour atteindre un TI > 85 à 90 % et un TFN < 5 %). Le curage ganglionnaire axillaire devrait être réalisé si le ganglion sentinelle n'est pas identifié ou est métastatique. L'utilisation en routine de l'IHC n'est pas consensuelle : la décision du traitement adjuvant devrait reposer sur les résultats de l'HE (et sur l'ensemble des autres facteurs pronostiques).

ASPECTS ÉCONOMIQUES

La technique du ganglion sentinelle serait une procédure susceptible de réduire les risques pour les patientes tout en diminuant les coûts et la consommation de ressources. Cinquante-cinq à 70 % des patientes ayant eu une biopsie du ganglion sentinelle pourraient ainsi éviter le curage axillaire et les complications qui lui sont liées.

La littérature économique comparant les techniques de la biopsie du ganglion sentinelle et du curage axillaire est quasiment inexistante en 2002. Ceci explique que la problématique comparative n'ait pu être abordée dans ce rapport. La place de cette technique dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein est toujours en cours d'évaluation et ne faisait pas partie des objectifs du rapport.

Évaluation de la satisfaction des patientes

Aucune étude n'a été publiée permettant d'évaluer la satisfaction des patientes.

CONCLUSION

À ce stade de développement de la technique, la BGS a démontré sa faisabilité : dans certaines conditions, elle peut permettre le diagnostic d'envahissement ganglionnaire axillaire et elle a été utilisée dans la nouvelle stadification TNM (6^e édition). Les premières études ont montré qu'elle était potentiellement intéressante en alternative au CA, ce qui pourrait conduire à une extension de son utilisation. Des conditions de mise en œuvre devraient être respectées :

- la coordination d'équipes pluridisciplinaires expérimentées est essentielle. À ce titre, la formation et l'apprentissage sont impératifs ;
- un effort de standardisation de la technique à ses différentes étapes est nécessaire.

Il apparaît que des questions restent non ou incomplètement résolues à ce stade et demeurent du ressort de la recherche clinique en cours ou à venir : le bénéfice potentiel de cette technique par rapport au CA n'a pas été évalué par des études comparatives randomisées en termes de complications à court terme, de contrôle régional de la maladie et de survie à moyen et long terme ; l'impact sur les stratégies thérapeutiques est toujours à l'étude ; enfin, la recherche clinique doit être favorisée pour toutes les indications nouvelles proposées pour cette technique.

PERSPECTIVES

1. En l'absence de standardisation des techniques, les sociétés savantes concernées par la technique de la BGS appliquée au cancer du sein devraient élaborer les modalités et protocoles de réalisation des actes (avis d'experts), et définir les conditions dans lesquelles la technique de la BGS peut être réalisée :
 - procédures chirurgicales : définitions des critères d'apprentissage (nombre de cas initiaux), de la validation de l'expérience du chirurgien (chiffres de TI et TFN) et du nombre de cas à réaliser (BGS suivie de curage) chez des patientes avec métastases axillaires ; recrutement nécessaire pour maintenir son expérience de la technique ;
 - tentative d'homogénéisation des méthodes isotopiques ;
 - standardisation des méthodes d'analyse histopathologique avec définition de la méthode optimale (intervalle entre les coupes, nombre de coupes, examen de la totalité du ganglion ou non), définitions communes des métastases ;
 - définition des indications du prélèvement du GS et propositions d'arbres de décision.
2. Toutes les patientes bénéficiant de la BGS sans CA selon les conditions précisées ci-dessus devraient participer à un protocole de suivi avec des critères et selon des modalités bien définis. Les praticiens pourraient proposer aux patientes souhaitant bénéficier de la technique de rentrer dans un protocole de recherche clinique.
3. En dehors des indications proposées par les consensus internationaux, il serait nécessaire d'approfondir l'évaluation de la BGS :

- selon les caractéristiques de la tumeur : siège, taille, multifocalité, carcinome *in situ* et de haut grade ;
 - pour les ganglions non axillaires, en particulier de la chaîne mammaire interne : mode de détection, conduite à tenir en cas de GS positif ;
 - selon le traitement antérieur : chirurgie ou radiothérapie antérieure, chimiothérapie préalable.
Elle permettrait d'éclaircir les indications de la BGS et de proposer les techniques d'identification du GS éventuellement adaptées.
4. Certaines questions d'ordre technique pourraient faire l'objet d'études de recherche clinique :
- la nécessité de la LSG préopératoire : certains experts ont proposé (absence de consensus) 1 étude prospective randomisée avec coopération des médecins nucléaires et des chirurgiens pour comparer les taux d'identification et de faux négatifs avec et sans LSG ; elle devrait inclure des critères médico-économiques ;
 - choix du site d'injection : 1 étude est en cours en France, qui compare l'injection périaréolaire et périumorale du colorant et de l'isotope. Elle doit inclure 450 patientes et la fin est prévue en 2003. D'autres études évaluant l'injection périaréolaire permettraient également d'élargir les indications de la BGS (tumeurs multifocales), et d'évaluer ses modalités d'apprentissage.
5. Devant le développement envisagé de cette technologie, il serait nécessaire de :
- travailler sur l'information à donner aux patientes ;
 - formaliser l'enseignement de cette technique et le contrôle de la formation.
6. Stratégie thérapeutique
- Des essais contrôlés sont en cours pour évaluer la BGS et répondre aux questions qui se posent sur :
- les conséquences de la BGS en alternative au CA sur le contrôle régional de la maladie, la survie globale et la survie sans maladie ;
 - l'impact de la découverte des métastases par IHC sur les stratégies thérapeutiques actuelles ;
 - l'intérêt de la BGS pour les tumeurs classées comme à risque métastatique et nécessitant une chimiothérapie ;
 - l'impact sur la morbidité et la qualité de vie.
Un essai devrait débuter en France en 2003 et inclure 2 300 patientes.
7. Implications économiques
- La faiblesse méthodologique de la littérature internationale et l'absence d'évaluation médico-économique française de l'utilisation de la technique du GS nécessiteraient que soient mises en place des études mettant en parallèle l'efficacité clinique et les ressources consommées. Un PHRC est actuellement en cours concernant l'évaluation médico-économique du GS dans le cancer du sein *versus* la technique traditionnelle face à la décision de CA ; ses résultats sont prévus pour la fin de l'année 2003.
- Une évaluation économique comparative BGS *versus* CA systématique devrait être menée afin de donner les coûts relatifs, l'efficacité et le taux de satisfaction des patientes associés à chacune de ces stratégies. Des études devraient être envisagées sur les conséquences économiques d'une diffusion de la technique du GS : suppléments de coûts ou ressources épargnées ?

Le rapport complet

(ISBN : Prix net : F)

est disponible à l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion
159, rue Nationale
75640 Paris Cedex 13

Adresser votre demande écrite accompagnée du règlement par chèque à l'ordre de « l'agent comptable de l'ANAES ».

Ce texte est téléchargeable gratuitement sur le site de l'ANAES : www.anaes.fr rubrique : « Publications ».

L'ANAES ASSUME LES POSITIONS ET LES RECOMMANDATIONS EXPRIMEES DANS CE DOCUMENT, QUI N'ENGAGENT AUCUN DES EXPERTS CONSULTES, A TITRE INDIVIDUEL.

L'analyse de la littérature clinique et sa rédaction ont été réalisées par le D^r Caroline Latapy. L'analyse économique a été effectuée par M^{lle} Anne-Isabelle Poullié, économiste.

Ce travail a été supervisé par le D^r Bertrand Xerri, responsable du service évaluation des technologies, et par M^{me} Catherine Rumeau-Pichon, responsable du service évaluation économique.

La recherche documentaire a été effectuée par M^{me} Emmanuelle Blondet, documentaliste, avec l'aide de M^{me} Laurence Frigère, sous la responsabilité de Mme Rabia Bazi, responsable du service documentation.

Le secrétariat a été assuré par M^{lle} Sabrina Missour.

Le groupe de travail comprenait les experts suivants :

Dr J.F. RODIER	Chirurgien oncologue	(Strasbourg)
Dr R. SALMON	Chirurgien	(Paris)
Pr J.P. LEFRANC	Chirurgien gynécologue	(Paris)
Dr K. NESSAH	Chirurgien gynécologue	(Lyon)
Pr J.P. BELLOCQ	Anatomopathologiste	(Strasbourg)
Dr B. SIGAL-ZAFRANI	Anatomopathologiste	(Paris)
Pr F. PENAULT-LLORCA	Anatomopathologiste	(Clermont-Ferrand)
Dr A. BONEU	Médecin nucléaire	(Toulouse)
Pr J. MAUBLANT	Médecin nucléaire	(Clermont-Ferrand)
Pr P. BONNIER	Gynécologue oncologue	(Marseille)
Dr C. SULMAN	Médecin nucléaire	(Lille)
Dr A. de ROQUANCOURT	Anatomopathologiste	(Paris)
Dr M. CUCHERAT	Pharmacologue clinique	(Lyon)

Le groupe de lecture comprenait les experts suivants :

Dr J. ORVAIN	ANAES	(Paris)
Dr C. BELICHARD	Chirurgien	(Saint-Cloud)
Dr P. BERGEROT	Radiologue	(Saint-Nazaire)
Pr J.Y. BOBIN	Chirurgien	(Pierre-Bénite)
Pr J. BONNETERRE	Oncologue médical	(Lille)
Dr E. BOURSTYN	Chirurgien	(Paris)
Dr C. BOUTEILLE	Gynécologue obstétricien	(Saint-Étienne)
Pr A. BREMOND	Chirurgien	(Lyon)
Dr P. CARPENTIER	Médecin nucléaire	(Lille)
Pr M.O. CARRÈRE	Économiste	(Lyon)
Dr M.H. DILHUYDY	Radiologue sénologue	(Bordeaux)
Dr J.R. GARBAY	Chirurgien oncologue	(Villejuif)
Dr J.P. GHNASSIA	Anatomopathologiste	(Strasbourg)
Dr J.L. GUILLET	Chirurgien	(Paris)
Dr P. HAEHNEL	Électroradiologue	(Strasbourg)
Pr F. LAFFARGUE	Gynécologue obstétricien	(Montpellier)
Dr J.D. LUMBROSO	Médecin nucléaire	(Villejuif)
Pr MARTY	Oncologue	(Villejuif)
Dr H. MIGNOTTE	Chirurgien	(Lyon)
Dr C. NOS	Chirurgien	(Paris)
Dr R. VILLET	Chirurgien	(Paris)

Nous tenons à remercier les membres du Conseil scientifique de l'ANAES et notamment les rapporteurs Pr Michèle Garabedian et Pr Maryse Gadreau qui ont bien voulu relire et critiquer ce document.