

Identification du ganglion sentinelle utilisant des nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques : étude multicentrique française de faisabilité "SENTIMAG"

Houpeau JL ¹, Chauvet MP ¹, Guillemain F ², Bendavid C ³, Charitansky H ⁴, Carpentier P ⁵, Kramar A ⁶, Giard S ¹

¹ Centre Oscar Lambret, département de sénologie, 3 rue Frédéric Combemale, 59020 Lille Cedex
² Centre Alexis Vautrin, département de chirurgie, Avenue de Bourgogne Brabois, 54511 Vandoeuvre les Nancy
³ Centre Eugène Marquis, département de chirurgie, rue de la Bataille Flandres-Dunkerque, 35042 Rennes Cedex
⁴ Institut Claudius Regaud, service de chirurgie oncologique, 20-24 rue du pont St Pierre, 31052 Toulouse Cedex
⁵ Centre Oscar Lambret, département de médecine nucléaire, 3 rue Frédéric Combemale, 59020 Lille Cedex
⁶ Centre Oscar Lambret, département de biostatistiques, 3 rue Frédéric Combemale, 59020 Lille Cedex

BACKGROUND

Les marqueurs de référence utilisés pour identifier le ganglion sentinelle (GS) dans le cancer du sein sont actuellement l'isotope (Technétium ^{99m}Tc) [1] et le bleu patenté (en éventuelle association). L'isotope nécessite l'emploi de la scintigraphie effectuée dans les heures qui suivent l'injection (pour des raisons de cotation d'acte) et alourdit le circuit préopératoire de la patiente (temps humain et machine). Le bleu patenté peut être responsable de réactions allergiques gravissimes (chocs anaphylactiques).

L'étude SENTIMAG (IDRCB N° 2012-A01495-38) évalue la faisabilité chirurgicale de l'emploi d'un nouveau traceur magnétique **Sienna+™** (nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétiques SPIO de taille égale à 60 nm) pour l'identification du ganglion sentinelle (GS) en complément des techniques d'identification habituelles (isotope et/ou bleu patenté) [2]. Ces SPIO (dispositif médical de norme CE) répondent à un champ magnétique externe créé par la sonde d'identification **Sentimag®** (magnétomètre manuel). La couleur brune du traceur peut être éventuellement une aide visuelle pour le chirurgien.

MATÉRIELS ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude française de phase II (non infériorité), prospective multicentrique (CLCC de Lille, Nancy, Rennes et Toulouse) ayant inclus 115 patientes. Toutes les patientes ont bénéficié d'une injection d'isotopes Tc^{99m} (la veille ou le jour même de l'intervention) suivie d'une lymphoscintigraphie. Afin de ne pas influencer le chirurgien, les clichés de scintigraphie n'étaient pas disponibles. Le traceur magnétique **Sienna+™** a été injecté dans le tissu sous-cutané périaréolaire au bloc opératoire sous anesthésie générale, au moins 15 minutes avant l'incision, suivi d'un massage mammaire pendant 5 minutes. Certaines équipes, selon leur habitude, ont injecté systématiquement du bleu même en cas de fixation scintigraphique. La détection des GS était effectuée de façon séquentielle par la sonde **Sentimag®** en premier puis par la sonde gamma. Des instruments en plastique évitaient la perturbation du signal magnétique. En cas de scintigraphie blanche, le chirurgien était préalablement averti et une injection de bleu patenté était effectuée au même moment (pour les centres n'utilisant pas le bleu en routine). Les intensités des signaux magnétiques et isotopiques des GS ont été enregistrées successivement dans le creux axillaire en percutané, in vivo, et ex vivo après exérèse et la couleur de chaque GS notée.

RÉSULTATS

Nous avons inclus 115 patientes présentant un cancer du sein infiltrant (T0-T2) de février à décembre 2013. Parmi ces patientes, 108 ont pu faire l'objet d'une analyse statistique (2 étaient non protocolaires et 5 avaient des données manquantes peropératoires).

L'âge moyen des patientes était de 58,0 ans [29-79]. La moyenne des tailles tumorales échographiques était de 12 mm [3-45]. Dix patientes (9,4%) n'avaient pas de fixation à la scintigraphie. Du bleu patenté a été injecté chez 45 patientes (41,7%). Deux patientes ont eu un échec de détection du GS avec les 3 traceurs : une avait un envahissement ganglionnaire (53 ans, 2N+/11N, BMI = 34), et l'autre était N- (71 ans, BMI = 27).

Le taux d'identification (TI) global a été de 98,1% (106/108) (IC 95% = [93,47% ; 99,77%]), le TI des GS magnétiques de 97,2% (105/108) (IC 95% = [92,10% ; 99,42%]) et le TI des GS isotopiques de 95,4% (103/108) (IC 95% = [89,53% ; 98,48%]). Au moins 1 GS était « déclaré » coloré en brun chez 62,1% (11 patientes avec données manquantes). Le TI ne variait pas en fonction de l'âge ni du BMI.

La moyenne des GS prélevés par patiente était de 2,1 [1-4] (220/106). Un envahissement d'au moins 1 GS était retrouvé chez 46 patientes (43,4%).

Les taux de concordance sont rapportés en « entité patiente » dans le tableau I (toutes les patientes) et dans le tableau II (patientes N+) et en « entité GS » dans le tableau III (tous les GS) et dans le tableau IV (GS envahis).

Signal isotopique	Signal magnétique		Total
	Non	Oui	
Non	2	3	5
Oui	1	102	103
Total	3	105	108

Tableau I (toutes les patientes)
 Concordance (Isotopes+ et Sienna+ / Isotopes+) = 99,0% (102/103), IC95% [94,71% ; 99,97%]
 Discordance = 3,7% (4/108), IC95% [1,02% – 9,21%], test de Mac Nemar = 0,6250 (IC 95%)

Signal isotopique	Signal magnétique		Total
	Non	Oui	
Non	0	2	3
Oui	1	43	44
Total	2	45	46

Tableau II (patientes N+)
 Concordance = 97,7% (43/44), IC95% [87,98% ; 99,94%]
 Discordance = 3,6% (3/46), IC95% [1,37% – 17,90%], test de Mac Nemar = 1,000 (IC 95%)

Signal isotopique	Signal magnétique		Total
	Non	Oui	
Non	1	20	21
Oui	5	188	193
Total	6	208	214

Tableau III (tous les GS)
 Concordance = 97,4% (188/193), IC95% [94,06% ; 99,15%]
 Discordance = 11,7% (25/214), IC95% [7,70% – 16,76%], test de Mac Nemar = 0,0041 (IC 95%)

Signal isotopique	Signal magnétique		Total
	Non	Oui	
Non	0	7	7
Oui	1	53	54
Total	1	60	61

Tableau IV (GS envahis)
 Concordance = 98,1% (53/54), IC95% [90,11% ; 99,95%]
 Discordance = 12,7% (8/61), IC95% [5,6% – 23,5%], test de Mac Nemar = 0,0703 (IC 95%)

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Les TI sont comparables à ceux des traceurs conventionnels utilisés dans les séries historiques ALMANACH, NSABP-B32 et AMAROS, ce qui est en faveur d'une lymphophilie correcte et sans excès, comme le montre également le nombre raisonnable de GS prélevés. La couleur brune ne semble pas être suffisante pour rendre l'identification du GS basée sur ce seul critère, mais peut aider le chirurgien.

La concordance globale (entité patiente) est semblable à celle déjà publiée dans les 2 essais européens préalables (94,4% pour Douek [3] et 98,0% pour Thill [4]). En terme de GS, Sienna/Sentimag paraît même avoir une plus grande capacité à identifier les GS indépendamment de l'envahissement ganglionnaire (qui n'est pas en soit un obstacle).

Bien qu'il existe des améliorations techniques à apporter (diamètre de la sonde, qualité du signal percutané), la courbe d'apprentissage a été rapide (quelques procédures) pour les chirurgiens qui ont testé ce dispositif.

Notre étude multicentrique française montre que le nouveau traceur magnétique **Sienna+™** en association avec le magnétomètre **Sentimag®** semble avoir des compétences équivalentes au traceur radioisotopique classique. Il paraît être une alternative intéressante aux radioisotopes dans ce contexte de difficultés potentielles d'approvisionnement dans le futur, mais également une solution pour les établissements dépourvus de service de médecine nucléaire, ou enfin pour faciliter le circuit préopératoire en cas de chirurgie ambulatoire.

La persistance intra-mammaire du traceur reste à évaluer dans le temps (dermopigmentation résiduelle, effets potentiels de l'irradiation adjuvante et artéfacts lors d'IRM mammaires ultérieures réalisées pour surveillance ?).

1. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2(6):335-9
 2. Johnson L, Charles-Edwards G, Douek M. Nanoparticles in sentinel lymph node assessment in breast cancer. *Cancers (Basel).* 2010;2(4):1884-94.
 3. Douek M, Klaase J, Monypenny I, Kothari A, Zechmeister K, Brown D, et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol.* 2013;21(4):1237-45.
 4. Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, et al. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast.* 2014;23(2):175-9.