

Poster présenté aux 32^{es} Journées de la SFSPM
à Strasbourg en novembre 2010
Prix poster Henri Serment

Une sonde optique au service du chirurgien pour la détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein : "le troisième œil"

An optical probe serving the surgeon for the sentinel lymph node detection in breast cancer: "the third eye"

F. Tellier*, **, R. Rasata*, H. Simon**, M. Wilt***, J.F. Rodier***, P. Poulet*

Le ganglion sentinelle constitue le premier relais ganglionnaire drainant la tumeur primitive et susceptible d'être le siège d'un envahissement métastatique (1, 2). En pratique clinique, il est détecté après l'injection, en péri-tumoral ou en péri-aréolaire (3), par la technique d'un radiocolloïde marqué (4) ou celle d'un colorant lymphotrope (5), et/ou en combinant les deux (6).

Vers une détection optique du ganglion sentinelle

La détection visuelle d'un ganglion opacifié par un colorant lymphotrope implique une part de subjectivité et nécessite un apprentissage pour le chirurgien. Quelle que soit la méthode de détection utilisée, la palpation axillaire peropératoire reste une étape essentielle à la recherche d'une adénomégalie suspecte, qui sera obligatoirement prélevée. Les évolutions des méthodes d'imagerie conventionnelles (échographie [7], imagerie par résonance magnétique [8] et tomographie par émission de positons [9]) ont permis d'améliorer le diagnostic et l'accompagnement du geste opératoire. Hormis l'échographie, elles restent coûteuses, en particulier en imagerie interventionnelle. Au curage axillaire standard, s'est progressi-

vement substituée une chirurgie axillaire mini-invasive fondée sur la détection du ganglion sentinelle. Cette méthode réservée aux petites tumeurs à faible risque d'envahissement ganglionnaire a permis de réduire le nombre de curages axillaires et les risques de morbidité liés à cette intervention (10).

Parallèlement, des techniques optiques originales se développent et proposent des approches variées de détection locale ou d'imagerie utilisant des agents de contraste telles que des molécules fluorescentes (11), des grains quantiques (12) ou des nanoparticules détectées par effet photoacoustique (13). Ces agents de contraste ne possédant pas encore d'autorisation de mise sur le marché pour leur utilisation clinique, nous proposons de développer une méthode optique de détection des colorants qui sont actuellement employés dans la recherche du ganglion sentinelle. Cette instrumentation doit être simple, peu encombrante et bon marché. Elle doit également être plus sensible que l'œil du chirurgien et doit pouvoir être couplée à la détection isotopique pour améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic. Nos travaux se sont orientés vers la détection du colorant bleu patenté V (BPV), d'usage courant et aux caractéristiques physico-chimiques bien connues (14).

Remerciements

Ce travail a été réalisé avec le soutien financier de l'Union européenne dans le cadre de la convention "Nanomagdye" EP 7-NMP-2007-SMALL n° 214032 et d'une bourse CIFRE de ANRT (Agence nationale recherche technologie). Les auteurs remercient les Prs J. Chambron et P. Siffert pour leurs suggestions et commentaires avisés.

* Laboratoire d'imagerie et de neurosciences cognitives, UMR 7237, université de Strasbourg/CNRS, 4, rue Kirschleger, 67085 Strasbourg.

** EURORAD, 2, rue Ettore-Bugatti, 67201 Eckbolsheim.

*** Centre régional de lutte contre le cancer Paul-Strauss, 3, rue de la Porte-de l'Hôpital, 67065 Strasbourg.

Références bibliographiques

1. Gould EA, Winship T, Philibin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960;13:77-8.
2. Benamor M, Nos C, Fréneaux P, Clough KB. Technique du ganglion sentinelle dans les cancers du sein. *EMC Gyneco Obst* 2004;1:68-75.
3. Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3664-9.
4. 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;2:335-9.
5. Salmon RJ, Nos C, Lojodice F, Languille O et al. Ganglion sentinelle et cancer opérable du sein : utilisation du bleu patent. Étude pilote. *Ann Chir* 2000;125:253-8.
6. Garcia-Manero M, Olartecoechea B, Royo P. Different injection sites of radionuclide for sentinel lymph node detection in breast cancer: single institution experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;153:185-7.
7. Xu HX. Contrast-enhanced ultrasound: the evolving applications. *World J Radiol* 2009;1:15-24.
8. Harisinghani MG, Saksena MA, Hahn PF et al. Ferumoxtran-10-enhanced MR lymphangiography: does contrast-enhanced imaging alone suffice for accurate lymph node characterization? *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:144-8.

Matériel et méthodes

L'appareil développé (*figure 1*) est constitué de deux sources et d'un détecteur de lumière. Il est couplé à la sonde de détection par des fibres optiques et contrôlé par un ordinateur portable. Les sources de lumière sont deux diodes laser. La première émet à la longueur d'onde de 657 nm, proche du maximum d'absorption du BPV. La seconde émet à 785 nm, une longueur d'onde non absorbée par le colorant. Elle est utilisée pour mesurer l'absorption optique des tissus et pour calculer l'absorption spécifique du colorant afin d'en déduire une concentration tissulaire relative en BPV. La lumière diffusée par les tissus en regard de la sonde et collectée par la fibre de détection est mesurée par la photodiode. Afin de séparer les deux composantes spectrales du signal mesuré, les deux diodes laser sont modulées à deux fréquences différentes. La concentration tissulaire relative en BPV est affichée en continu sur l'écran de l'ordinateur. Cette concentration relative est égale à la concentration moyenne vraie multipliée par un coefficient qui dépend des propriétés optiques des tissus et dont la valeur est de l'ordre de 5 à 10. Trois types d'expérimentation ont été menés pour évaluer l'instrumentation réalisée et faire évoluer son mode d'utilisation. Les premières expériences ont été réalisées sur des objets tests afin de caractériser le prototype. Les secondes ont été menées sur un modèle animal d'inflammation pour démontrer sa sensibilité de détection de ganglions in vivo. Les expériences déjà publiées (15), dont nous rapportons ici pour la première fois et brièvement les résultats, ont été faites sur la détection du BPV à partir de prélèvements opératoires ex vivo.

Détection du colorant sur des modèles expérimentaux

Des études préliminaires ont été menées sur des suspensions intralipides (encre de Chine), simulant l'absorption et la diffusion optique des tissus (16). Elles ont notamment permis de déterminer le seuil de détection du BPV par la sonde. Celui-ci est de 3,10-2 µmol/l, nettement inférieur à la sensibilité de l'œil, qui est de l'ordre de 1 µmol/l.

Un modèle d'encéphalomyélite allergique expérimentale chez le rat Lewis (17), connu pour produire une inflammation des chaînes ganglionnaires, a été utilisé pour évaluer la sonde optique in vivo. La sonde étant placée en regard d'un ganglion, les variations temporelles des signaux optiques et de la concentration relative du colorant permettent de suivre le passage et la fixation de celui-ci. La *figure 2* illustre un résultat obtenu sur le ganglion inguinal, après injection à l'instant 0 de colorant dans la patte arrière. Un second type d'expérience consiste à déplacer la sonde sur la peau de l'animal. La biodistribution du colorant permet de retrouver différents ganglions, inguinal, poplitée et iliaque, à travers la peau et les poils de l'animal (15).

Détection du colorant sur des pièces d'exérèse chirurgicales

S'inscrivant dans le développement d'un prototype et au vu de ces résultats encourageants, une étude préalable a été menée sur différents types de pièces opératoires dès leur arrivée dans le service d'anatomopathologie. Le colorant BPV



Figure 1. Appareil de détection optique du ganglion sentinelle.

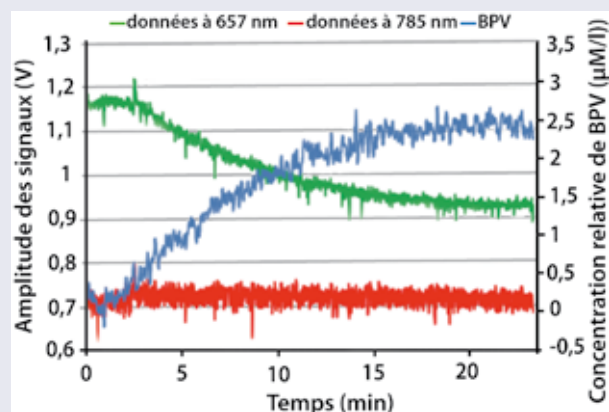


Figure 2. Cinétique des signaux à 657 nm et à 785 nm et de la concentration relative du colorant dans le ganglion inguinal après injection de 35 µl de BPV.

Points forts⁺

- » Description d'un instrument pour la détection optique du ganglion sentinelle marqué par un colorant utilisé en routine clinique.
- » Méthodologie validée par des études précliniques sur des modèles animaux et à partir de biopsies.
- » Détection objective, sensibilité améliorée et quantification relative du colorant.

a ainsi été recherché sur 17 ganglions sentinelles, après injection de différents volumes égaux ou inférieurs à la pratique usuelle de l'équipe, dans laquelle le chirurgien injecte en deux points et en péri-aréolaire une ampoule de 2 ml de BPV sodique à 2,5 % (laboratoire Guerbet).

Nous présentons ci-dessous les résultats typiques enregistrés sur deux ganglions marqués par des volumes de 2 ml et 500 µl de BPV. Le ganglion marqué par un volume de 2 ml (**figure 3b**) apparaît visuellement plus bleuté que celui marqué par 500 µl (**figure 4b**). Les profils des concentrations relatives de BPV, mesurées à l'aide de l'instrumentation lors d'un déplacement de la sonde optique sur la pièce opératoire, sont présentés sur les **figures 3a** et **4a**. Ils mettent clairement en évidence la fixation de colorant, y compris pour le ganglion marqué par l'injection de 500 µl. Les concentrations relatives maximales détectées dans les deux cas présentés sont

de 80 et 50 µmol/l pour les injections de 2 et 0,5 ml respectivement.

Conclusion

Un instrument pour la détection optique du ganglion sentinelle marqué par un colorant utilisé en pratique clinique a été développé. Il a permis de détecter le colorant BPV dans différents modèles expérimentaux : objets tests, animaux et biopsies. Cet instrument peut apporter à l'équipe médicale une information objective et quantifiée et possède une sensibilité de détection 30 fois supérieure à l'œil. Ce type d'équipement optique apparaît comme une alternative ou un complément potentiel à la détection isotopique du ganglion sentinelle, d'autant que 2 % de ceux-ci peuvent être marqués par le colorant et non par le radiocolloïde (3).

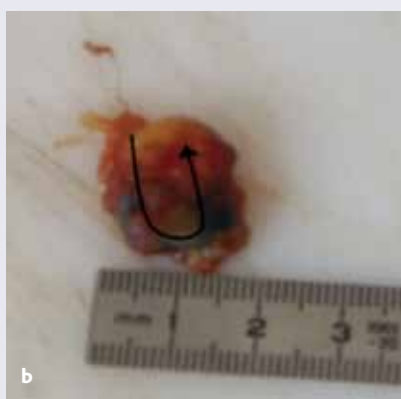
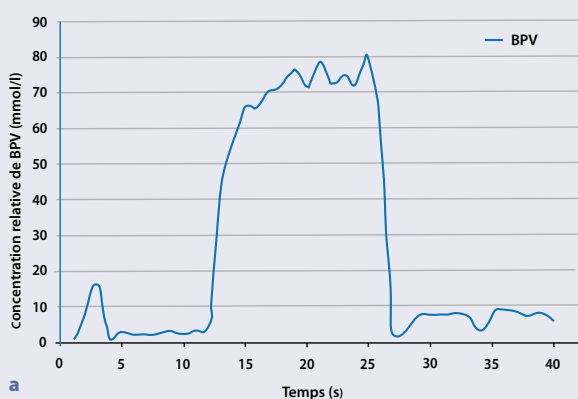


Figure 3. a. Profil de la concentration relative de BPV mesurée dans un ganglion sentinelle. **b.** Photo du ganglion excisé ; la flèche indique le sens de déplacement de la sonde. Volume d'injection : 2 ml.

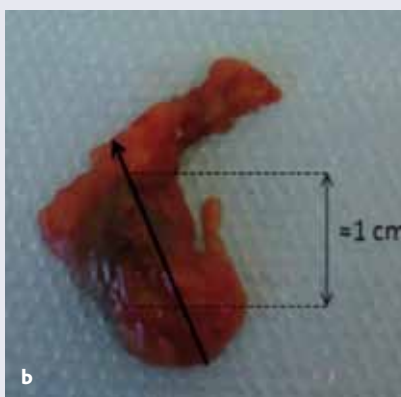
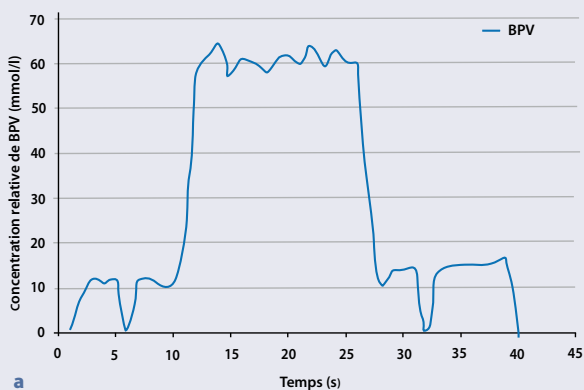


Figure 4. a. Profil de la concentration relative de BPV mesurée dans un ganglion sentinelle. **b.** Photo du ganglion excisé ; la flèche indique le sens de déplacement de la sonde. Volume d'injection : 500 µl.

Mots-clés

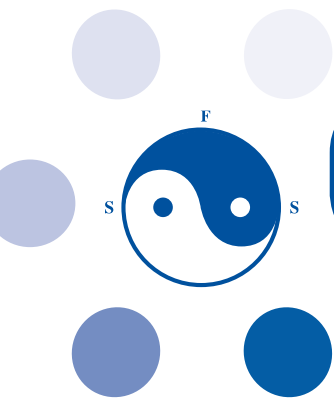
Optique biomédicale
Lymphatiques et cancer du sein
Ganglion sentinelle
Bleu patenté V
Recherche translationnelle

Keywords

Biomedical optics
Lymphatic and breast cancer
Sentinel lymph node
Patent blue V
Translational research

Références bibliographiques

- Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann Oncol* 2007;18:473-8.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
- Hirche C, Murawa D, Mohr Z, Kneif S, Hünerbein M. ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:373-8.
- Hikage M, Gonda K, Takeda M, Kamei T, Kobayashi M, Kumasaka M. Nano-imaging of the lymph network structure with quantum dots. *Nanotechnology* 2010;21:185103.
- Erpelding TN, Kim C, Pramanik M et al. Sentinel lymph nodes in the rat: non-invasive photoacoustic and US imaging with a clinical US system. *Radiology* 2010;256:102-10.
- Newton DW, Breen PJ, Brown DE, Mackie JF, Kluza RB. Physicochemical characteristics of patent blue violet dye. *J Pharm Sci* 1981;70:122-7.
- Tellier F, Ravelo R, Simon H, Chabrier R, Steibel J, Poulet P. Sentinel lymph node detection by an optical method using scattered photons. *Biomed Opt Express* 2010;1:902-10.
- Flock ST, Jacques SL, Wilson BC, Star WN, Van Gemert MJC. Optical properties of intralipid: a phantom medium for light propagation studies. *Lasers Surg Med* 1992;12:510-9.
- Namer IJ, Steibel J, Poulet P, Armspach JP, Mauss Y, Chambon J. In vivo dynamic MR imaging of MBP-induced acute experimental allergic encephalomyelitis in Lewis rat. *Magn Reson Med* 1992;24:325-34.



Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire

33^{es} Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire

Marseille, du 9 au 11 novembre 2011

Organisateurs : Brigitte Seradour, Pascal Bonnier, Jocelyne Jacquemier.

Coordinatrice du congrès : Michèle Peter, 8, quai de l'Ille, 67400 Illkirch.

Tél. : +33 (0) 6 31 24 27 59.

Courriel : sfspm.michele.peter@free.fr.

Assistante de la SFSPM et du congrès : Laurence Metzenthin. Tél. : +33 (0) 6 07 81 84 01. Courriel : sfspm.laurencemetzenthin@yahoo.fr.

Secrétariat scientifique : Solange Riban ARCADES, Parc Mure, Bât. A, 16, bd des Acières, CS 90006, 13395 Marseille Cedex 10. Tél. : +33 (0) 4 91 48 46 47. Courriel : b.seradour.sfspm@arcades-depistages.com.

Inscription/hébergement : Lionel Vaillat, Com&Co SARL. Tél. : +33 4 91 09 70 53.

Courriel : lvaillat@comnco.com

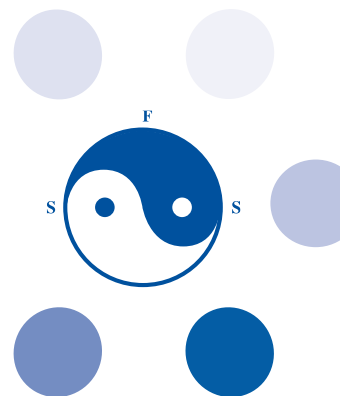
Appel à communication

- Date limite de réception : **30 juin 2011**.
- Type de communication : affichée (posters).
- Certains posters seront sélectionnés pour présentation et discussion lors de séances posters **les 10 et 11 novembre 2011**.
- La soumission de votre communication se fait uniquement par courriel à : sfspm.laurencemetzenthin@yahoo.fr
- Les modalités pratiques de soumission sont consultables en ligne sur **www.senologie.com**
- Les résumés seront publiés dans le livre du congrès.
- Des prix récompenseront les meilleurs posters.
- L'acceptation d'un poster ne dispense pas du règlement des frais d'inscription.



Les pages de la SFSPM

Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire



Programme scientifique

◆ Mercredi 9 novembre 2011

Matin

- Enseignement de chirurgie : les fondamentaux et les perfectionnements.
- Atelier d'anatomopathologie (lecture de lames).
- Atelier de recherche fondamentale.
- Atelier de radiothérapie.
- Forum du programme de dépistage organisé : le risque de surdiagnostic en France.

Après-midi

Dépistage et surdiagnostic

- Ouverture du congrès : présentation du programme.
- Synthèse du forum du dépistage organisé.
- Pourquoi certains cancers n'évoluent-ils pas ?
- Le dépistage est-il responsable du surdiagnostic ? Comment le mesurer ?
- Sommes-nous victimes des progrès technologiques ?
- Quelles informations donner aux femmes à propos du dépistage ? Situation en Europe.
- Leçon Charles-Marie Gros : le principe de précaution en question. Entretiens et table ronde avec des responsables du monde de la santé.

Vespérale avec le soutien éducationnel et organisationnel de GlaxoSmithKline.

◆ Jeudi 10 novembre 2011

Matin

Prise en charge des lésions frontières et in situ : trop ou pas assez ?

- Définition du thème et synthèse de l'atelier d'anatomopathologie.
- Fait-on trop de micro- et de macrobiopsies ?
- Pour une meilleure évaluation des risques en cas de lésions frontières.
- Il faut améliorer le diagnostic histologique des biopsies percutanées.
- Fait-on trop ou pas assez de chirurgie ?
- Le point de vue de pathologistes européens (EWGBSP).
- Quels cancers intracanaux ne pas traiter ?
- Qui sont les néoplasies intralobulaires ?
- Le traitement des néoplasies lobulaires : trop ou pas assez ?

Midi

- **Déjeuner débat** avec le soutien éducationnel et organisationnel de Roche.
- **Séance de communications/posters.**

Après-midi

Les cancers infiltrants de bon pronostic : trop ou pas assez ?

- Le surdiagnostic radiologique : place de l'IRM.

- Mieux faire que taille grade N : biochimie et immunohistochimie ?
- Mieux faire que taille grade N : génomique et protéomique ?
- Pas de chimiothérapie pour quels cancers infiltrants ?
- Pas d'hormonothérapie pour quels cancers RE + ?
- Moins d'irradiations, pas d'irradiation ?
- Classifications, référentiels, recommandations, sites en ligne, thésaurus et RCP entraînent-ils des dysfonctionnements de prise en charge ?
- Le coût des thérapies ciblées en France : réflexions de l'Académie de médecine.

Soirée du congrès (Palais de la Bourse, Vieux-Port).

◆ Vendredi 11 novembre 2011

Matin

- Atelier de gynécologie médicale.
- Atelier de radiologie : cas cliniques sur les faux positifs de l'IRM.
- Séance de communications libres : posters.

Les cancers infiltrants de pronostic intermédiaire : trop ou pas assez ?

- Comment définir un cancer de pronostic intermédiaire ?
- Quel équilibre chirurgical : trop de mastectomies, trop d'oncoplasties ?
- Quel équilibre thérapeutique pour les cancers lobulaires infiltrants ?
- Quel équilibre thérapeutique en cas de micrométastases ganglionnaires ?
- La chimiothérapie et l'hormonothérapie peuvent-elles être plus graves que la maladie ?
- Surexpression de Her2 : un dictat ?
- Surveillance : à la recherche des métastases, trop ou pas assez ?

Midi

Déjeuner débat avec le soutien éducationnel et organisationnel de Sanofi Aventis.

Synthèse des ateliers : chirurgie, recherche, radiothérapie, gynécologie.

Après-midi

Vers quel système de santé va la société ?

- Le cas particulier du cancer.
- La force de frappe médico-légale : trop ?
- Qu'en pensent l'avocat et le juge ?
- Qu'en pensent les femmes ?
- De nouveaux équilibres ? Synthèse du congrès.

Assemblée générale de la SFSPM.

