

Mise au point

Ganglion sentinelle et détection moléculaire du statut ganglionnaire

Sentinel lymph node biopsy intraoperative evaluation: State of art and emerging molecular assays

M.-M. Dauplat*, F. Penault-Llorca

Département de pathologie, centre Jean-Perrin de Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, BP 392, 63011 Clermont-Ferrand, France

Reçu le 9 novembre 2009 ; accepté le 18 novembre 2009

Disponible sur Internet le 13 janvier 2010

Résumé

La lymphadénectomie sentinelle est maintenant largement utilisée pour la stadification des cancers du sein de moins de 2, voire 3 cm, sans ganglion suspect cliniquement ou radiologiquement. Cette technique concerne environ 20 000 patientes par an en France. Le taux moyen de réintervention chirurgicale se situe entre 10 et 17 %. Actuellement, deux méthodes de détection moléculaire (OSNA[®] et GeneSearch[™]) permettent un diagnostic peropératoire rapide et fiable de l'atteinte ganglionnaire. Les différentes études publiées dans la littérature montrent une forte sensibilité (souvent supérieure à 95 %) appuyée par une bonne concordance avec l'examen anatomopathologique définitif (d'environ 90 %). Encore réalisées en parallèle avec les techniques histopathologiques classiques, elles constituent un espoir pour réduire le taux de réintervention, raccourcir le délai de mise en route du traitement et les coûts hospitaliers.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Adénectomie sentinelle ; Appositions ; Coupes congelées ; Immunohistochimie ; RT-PCR ; Biologie moléculaire

Abstract

Sentinel lymph node (SLN) biopsy is the most used practice in breast cancer, in absence of clinical or radiological evidence of node metastasis for stage T0, T1 and T2 until 3 cm tumours. About 20,000 patients each year could benefit from a SLN biopsy in France. Nevertheless, the mean rate of second surgical procedure is of 10 to 17%. Two techniques (OSNA[®] et GeneSearch[™]) are actually available in France. Their principle is based upon an intraoperative diagnosis of the presence or absence of metastasis in the SLN, using a rapid, quantitative, accurate molecular assay. The literature shows that those tests have the advantage of being more sensitive (frequently greater than 95%) than the classical techniques of frozen section diagnosis. The concordance with histopathological examination is high too (> 90%). For some of the patients, these techniques avoid a second surgery, reduce the cost of the management and shorten the initiation of treatment. In the future, this approach could become a standard.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Sentinel lymph node biopsy; Touch prints; Frozen sections; Immunohistochemistry; RT-PCR; Molecular biology

1. Introduction

Environ 20 000 patientes par an sont susceptibles de bénéficier d'une biopsie du ganglion sentinelle (GS) en France. Cependant, le taux moyen de réintervention chirurgicale est de 10 à 17 % et pourrait donc concerner de 2500 à 3000 patientes par an. C'est pour cela que différentes méthodes de détection

peropératoire ont été développées afin de tenter de réduire notablement le nombre de réinterventions chirurgicales.

2. Classification des micrométastases dans le ganglion sentinelle

La pratique d'une biopsie du GS a conduit les pathologistes à examiner de façon approfondie les GS et à pratiquer des coupes sériées et des réactions immunohistochimiques et ainsi mettre en évidence des métastases de très petite taille qui pourraient

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Marie-Melanie.DAUPLAT@cjp.fr (M.M. Dauplat).

avoir échappé à l'examen histopathologique classique. Cela a donc conduit la commission TNM à définir une nouvelle classification du N, en tenant compte de ces micrométastases [1]. Une micrométastase ganglionnaire est définie par la présence d'un foyer tumoral mesurant entre 0,2 et 2 mm dans sa plus grande dimension, dans le nouveau TNM. Les foyers de plus petite taille (< 0,2 mm), ou cellules tumorales isolées (CTI), sont classés en pN0 (i+) s'ils sont vus grâce à l'immunohistochimie (IHC) ou (mol+) si la détection se fait par technique de PCR. Cette nouvelle classification TNM présente ainsi l'intérêt de classer ces micrométastases que l'on met en évidence de plus en plus souvent depuis l'avènement du GS. Cependant, la valeur pronostique de microfoyers métastatiques détectés uniquement par l'IHC reste sujette à controverses [2].

3. État des pratiques histopathologiques

La gestion optimale du prélèvement du GS axillaire ne fait pas l'objet d'un consensus. Il existe des recommandations internationales, mais aucune obligation n'est faite quant à la prise en charge du GS [3–7]. De nombreuses équipes pratiquent un examen extemporané sous la forme d'appositions ou de coupes à congélation. Le taux de faux-négatifs de ces examens nécessitant une réintervention chirurgicale dans un deuxième temps varie de 9 à plus de 20 % (13 % dans le STIC GAS, 17 % dans l'expérience des grosses équipes françaises) selon les indications du GS et de la technique utilisée lors de l'examen extemporané (apposition ou coupes à congélation) et ensuite lors de l'examen définitif : coloration HES simple ou niveaux de coupes avec immunodétections (IHC) [8]. La sensibilité des coupes à congélation est meilleure que celle des appositions (88,2 % contre 47,1 %) pour la détection des métastases vues en HES (et non en IHC) [9].

L'examen peropératoire du ganglion lymphatique sentinelle n'est pas systématique dans les hôpitaux et centres oncologiques en France. De même, la recherche des micrométastases par IHC n'est pas systématique, mais elle est cependant très répandue et la pratique la plus fréquente est de réaliser six niveaux de coupes avec immunodétections sur coupes sériées tous les 150 microns. Cette approche, plus exhaustive, fait augmenter le nombre de GS positifs essentiellement dans la catégorie pN0 (i+). Ainsi le nombre de curage axillaires réalisés augmente (66 % contre 29 %), mais le taux de ganglions non sentinelles (GNS) négatifs est plus important (52 % contre 19 %) [10]. En outre, ces techniques sont complexes et coûteuses en temps pour les pathologistes et ne bénéficient pas d'un remboursement spécifique.

4. Techniques moléculaires

Deux techniques sont actuellement disponibles en France (Tableau 1). Leur principe repose sur un diagnostic peropératoire de la présence ou de l'absence de métastases au niveau du GS par une technique moléculaire rapide, quantitative, exhaustive et fiable. Ces tests présenteraient l'avantage d'être plus sensibles que les techniques classiques dans les conditions de l'examen extemporané.

4.1. Mode opératoire

Les ganglions lymphatiques seront excisés par le chirurgien selon les procédures opératoires standard en vigueur sur le site. Si une ablation partielle ou totale du sein est programmée, pendant la même intervention chirurgicale, il est demandé au chirurgien de commencer par l'excision des ganglions lymphatiques avant la chirurgie sur le sein.

Une fois les ganglions reçus par le laboratoire de pathologie et débarrassés des tissus adipeux conformément aux pratiques standard, chaque ganglion sera coupé en deux tranches de tissu ou plus en nombre pair, comprises entre 1,5 et 3 mm d'épaisseur, dépendant de la taille du ganglion. Une tranche sur deux est soumise au test moléculaire en peropératoire, l'autre à un examen histopathologique dans un second temps.

4.2. GeneSearchTM (VéridexTM)

C'est un dispositif médical de diagnostic moléculaire basé sur une méthode d'amplification d'acide nucléique qui détecte de façon précise le statut cancéreux des ganglions sentinelles. Le test utilise le mRNA de la mammaglobine et la cytokératine 19 (CK19). Un marqueur présent dans toutes les cellules est également inclus dans ce test multiplexe comme RNA de contrôle (*housekeeping gene*). La détection de ce marqueur sert de contrôle interne pour chaque échantillon testé pour confirmer que le test s'est déroulé correctement. La technique VéridexTM a obtenu le label FDA en 2007 et est largement utilisée aux États-Unis (et remboursée par plusieurs compagnies d'assurance). Les conditions d'utilisation sont le diagnostic peropératoire du GS, à condition qu'une moitié du GS soit par la suite examinée en histopathologie. Cela permet donc d'utiliser un test de diagnostic peropératoire en théorie plus fiable que les appositions ou les coupes à congélation et pour les patientes d'avoir quand même l'information d'éventuelles CTI en différé.

Le résultat est rendu comme positif (pour macro- ou micrométastase), négatif (CTI ou absence de toutes cellules tumorales) ou invalide. L'expérience du centre Jean-Perrin de Clermont-Ferrand est la suivante : en présence d'un GS : 38–39 minutes ; 2 GS : 49–52 minutes (départ du bloc opératoire, rendu du résultat), dont 20 minutes de temps machine, mais un temps de préparation de l'échantillon un peu plus long que pour la technique *one-step nucleic acid amplification* (OSNA[®]).

4.3. One-step nucleic acid amplification (OSNA[®] [Sysmex])

C'est un dispositif médical d'amplification en une étape d'acides nucléiques. Cette technique consiste à amplifier directement l'ARNm à partir des lysats tissulaires selon une méthode isothermique portant le nom de *reverse transcription loop mediated isothermal amplification* (RT-LAMP). Elle a été mise au point pour automatiser le processus et indiquer quantitativement l'expression de l'ARNm spécifique de la CK19 en 30 minutes. Il ne s'agit pas d'une technique de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4244463>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4244463>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)