

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2016 N° 050

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Gynécologie – obstétrique

par

Cécile LOAEC
Née le 3 juillet 1985 à Douarnenez

Présentée et soutenue publiquement le *4 janvier 2016*

La technique du ganglion sentinelle après chimiothérapie néo adjuvante dans le cancer du sein localement avancé : Résultats d'une étude prospective nationale.

Président : Monsieur le Professeur Patrice LOPES.

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Marc CLASSE.

Remerciement

A Monsieur le professeur Jean-Marc Classe. Investigateur de l'étude et directeur de thèse. Un immense merci de m'avoir associé à cette étude.

A Monsieur le Professeur Lopes. Président du jury. Merci de votre accompagnement et de votre bienveillance depuis le premier jour de mon internat.

A Monsieur le professeur Campone. Merci de l'intérêt porté à ce sujet et de votre présence.

Au Dr Virginie Bordes. Merci de ton enseignement, ta bonne humeur et ton soutien.

Au Dr Edouard Vaucel. Merci de ton aide dans tous mes projets, de tes conseils, de tes encouragements et surtout de ton amitié depuis le début de mon internat.

Au Dr Loïc Champion. Biostatisticien. Merci de votre patience et surtout un grand merci pour votre aide dans ce travail. Ar Wechall.

Aux attachées de recherche clinique pour leur gentillesse : Valérie Pacteau et Camille Bernard.

A tous ceux qui ont contribué à ma formation : Au Dr Laurent et Dr Evrad de Saint-Nazaire et leur équipe pour ce compagnonnage en chirurgie. Au Dr Aireau à Cholet et son équipe, pour votre confiance, Dr Lemine à Ancenis pour mes débuts fragiles, au Pr Le Hur, son équipe, Valériat, Emeric, et Myriam, merci pour ces 6 mois dans votre monde. A toute l'équipe du CHU pour ces 4 semestres : Dr Winer, Dr Darnis, Dr Ploteau, Dr Bouquin, Dr Esbelin, Dr Coutin, Dr Caroit, Dr Le Vaillant et aux chefs de clinique : Christelle, Xavier, Laurent, Sophie, Anne –Sophie : merci pour tout. Enfin à l'équipe de l'ICO de Nantes, Pr Paineau, Dr Dravet, Anne-Laure, Victoire, Emilie, Florence et Mélanie, merci de votre accueil pour ce superbe semestre d'été. Et enfin au Pr Lécuru, Dr Ngo et à son équipe de l'HEGP pour m'accueillir pour ce dernier semestre d'interne.

A mon père.

A Jean et Vincent, mes frères, pour m'y avoir poussé et n'avoir jamais douté. A ma mère, soutien infailible. A Olivia, Elodie, Joseph et Maïwenn.

A mes amis de très longue date : Marie, David, Gwen, Yves, Virginie et Marlène pour y avoir cru !

A Thyphaine, Clémence et Marie-Cécile pour tout partager !

A Anthony.

A mes belles rencontres Nantaises ! En arrivant : Vincent, Camille et Mathilde S et Mathilde V. Et tout au long de ces années d'internat : Céline R, Ariane, Cergika, Stéphane, Mathilde V, Pauline B, Céline L, Juliette, Pauline G, Louise, Sofia, Bérénice, Joséphine, Claire, Camille, Matthieu, Mariette. Et les dernières à Paris : Victoire, Nabilah, Noémie et Alice ! Pour avoir radouci mon l'internat !

A Solène, Elodie, Carole et Anatolie pour nos belles sorties Nantaises !

A Vincent : pour ta gentillesse, ta patience, ton soutien, tes conseils.

Table des matières

1. INTRODUCTION	9
2. MATERIELS ET METHODES	12
2.1. Patientes et protocole	12
Objectif principal et secondaires	13
Critères de jugement	13
Critères d'inclusion et d'exclusion	14
Design de l'étude	15
2.2. Méthode d'évaluation du statut ganglionnaire	16
L'évaluation du creux axillaire	16
Techniques anatomopathologiques	17
2.3. Méthode statistique	18
Nombre de sujets à inclure	18
Analyses statistiques	18
3. RESULTATS	20
3.1. Caractéristiques des patientes	20
3.2. Faisabilité du GS chez les patientes avec atteinte ganglionnaire axillaire prouvée	24
Performance du GS en tant que test diagnostique de l'atteinte ganglionnaire axillaire	
Concordance du GS et du curage axillaire en fonction de la taille des métastases	25
3.3. Etude des faux négatifs	27
Effet de l'ultrastadification du curage axillaire et du GS	27
Etude en sous-groupe du taux de FN	28
Etude des facteurs prédictifs de GS "vrai négatif "	29
3.4. Etude des échecs de détection	35
4. DISCUSSION	37
4.1. Le taux de détection	39
4.2. Le taux de faux négatif	40
4.3. Outils non invasifs d'évaluation de la réponse pathologique axillaire à la chimiothérapie néoadjuvante	47
4.4. De la technique du GS vers une sélection des patientes par le ganglion marqué	48
4.5. Mise en place du protocole GANEA 3	50
5. CONCLUSION	52
Annexe 1. Classification de SATALOFF	53
Annexe2. Classification TNM	54
Annexe 3. Cahier d'observation patient	56
Bibliographie	64

Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques initiales des 320 patientes ayant bénéficiées d'une tentative de détection de ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante. _____	22
Tableau 2. Résultats anatomopathologiques du ou des ganglion(s) sentinelle(s) et du curage axillaire complémentaire. _____	23
Tableau 3. Contingence des 282 patientes ayant bénéficiées d'une tentative de ganglion sentinelle suivi d'un curage axillaire complémentaire. _____	24
Tableau 4. Histologie du curage axillaire complémentaire en fonction du résultat du ou des ganglion(s) sentinelle(s) chez les 230 patientes ayant eu un succès de détection. _____	26
Tableau 5. Résultat histologie du ganglion sentinelle et du curage axillaire avec analyse immunohistochimie des patientes ayant une identification de ganglion sentinelle suivi d'un curage axillaire complémentaire (n= 230). _____	27
Tableau 6. Nombre faux négatifs (taux de faux négatifs (%)) en fonction de la définition de l'atteinte métastatique des ganglions sentinelles et des ganglions non sentinelles. _____	27
Tableau 7. Taux de faux négatifs du ganglion sentinelle en sous-groupes de facteurs anatomo-cliniques et en fonction de la définition d'un curage axillaire atteint. _____	28
Tableau 8. Caractéristiques des patientes ayant un ou plusieurs ganglion(s) négatif(s) et un curage complémentaire positif ou négatif en analyse uni-variée. _____	30
Tableau 9. Régression logistique multi-variée des facteurs prédictifs d'un curage axillaire négatif lorsque le ou les ganglion(s) sentinelle(s) est (sont) négatif(s). _____	31
Tableau 10. Régression logistique multi-variée des facteurs prédictifs retenus d'un curage axillaire négatif lorsque le ou les ganglion(s) sentinelle(s) est (sont) négatif(s). _____	32
Tableau 11. Contingent des 91 patientes ayant un ou plusieurs ganglion(s) sentinelle(s) négatif(s) en fonction des résultats du curage axillaire, du statut HER2 et de la réponse pathologique complète tumorale. _____	33
Tableau 12. Caractéristiques des patientes ayant eu un échec de détection ou un succès de détection du ganglion sentinelle en analyse uni-variée. _____	35
Tableau 13. Études prospectives évaluant la faisabilité du ganglion sentinelle chez les patientes N+ dans la littérature. _____	38

Figures

<u>Figure 1.</u> Schéma du protocole GANEA 2. _____	16
<u>Figure 2.</u> Diagramme de flux de l'étude GANEA 2. _____	20
<u>Figure 3.</u> Performance de la technique du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante dans la cohorte GANEA 2. _____	25
<u>Figure 4.</u> Valeur discriminative du modèle de régression logistique du score à 2 points prédictif d'un curage indemne en présence d'un ganglion sentinelle indemne. _____	33
<u>Figure 5.</u> Schéma du protocole GANEA 3 _____	51

Liste des abréviations

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ASCO: American Society of Clinical Oncology

CITNS : Carcinome infiltrant de type non spécifique

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

CNA : Chimiothérapie néoadjuvante

GANEA : Ganglion sentinelle Après chimiothérapie NéoAdjuvante

GS : Ganglion Sentinelle

GNS : Ganglion non sentinelle

HER2 : Human epidermal growth factor receptor 2

HES : Hémalun-Eosine-Safran

IHC : Immunohistochimie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

FN: Faux Négatifs

N0 : Pas de suspicion clinique d'envahissement ganglionnaire

N+ : Atteinte ganglionnaire clinique

RH : Récepteur hormonal

RO : Récepteurs hormonaux aux œstrogènes

RP : Récepteurs hormonaux à la progestérone

RPC : Réponse Pathologique Complète

SBR : Scarff-Bloom Richardson system

Sp : Spécificité

Se : Sensibilité

RTE: Radiothérapie externe

VPP : valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictif négative

PET scanner : Positron Emission Tomography scanner

NCCN : National comprehensive Cancer Network

1. INTRODUCTION

L'atteinte métastatique ganglionnaire axillaire est un facteur pronostique majeur du cancer du sein [1]. Un outil diagnostique fiable de l'atteinte ganglionnaire axillaire est nécessaire pour évaluer le pronostic et adapter les traitements adjuvants. La technique de référence est le curage axillaire ganglionnaire fonctionnel correspondant au prélèvement des ganglions situés sous la veine axillaire en respectant les structures anatomiques vasculonerveux du creux axillaire des étages I et II de Berg. La technique du ganglion sentinelle (GS) comme outil d'évaluation du statut ganglionnaire s'inscrit dans une désescalade thérapeutique observée depuis une vingtaine d'années dans la prise en charge du cancer du sein. Les premières études de faisabilité du GS dans le cancer du sein datent des années 1990 [2,3]. Le principe du GS repose sur l'identification du premier relai ganglionnaire du territoire de drainage lymphatique de l'organe atteint afin d'analyser son statut histologique reflétant celui de l'aire ganglionnaire. Ce principe est basé sur l'hypothèse d'une dissémination de proche en proche des cellules néoplasiques au sein du réseau lymphatique par le GS qui draine directement la tumeur mammaire. Cette technique tend à remplacer le curage axillaire dans l'évaluation de l'atteinte métastatique ganglionnaire. Il apporte un intérêt majeur en terme de morbidité à court et long terme par rapport au curage axillaire fonctionnel [4].

La validation de la technique du GS repose sur l'évaluation du taux d'identification et du taux de faux négatif (FN) représentant le nombre de cas où le GS est indemne alors que l'analyse histologique des ganglions de l'aire ganglionnaire montre une ou plusieurs métastases ganglionnaires sur l'ensemble de la population atteinte.

En 2005, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) tout comme le comité d'experts de Saint Paul de Vence émettent des recommandations pour la pratique du GS dans la prise en charge du cancer du sein [5,6]. La technique du GS devient le gold standard pour l'évaluation histologique du statut ganglionnaire dans le cancer du sein débutant [6]. Dans cette situation, le taux de FN de la technique du GS est évalué à 7.3% avec un taux d'identification de 96 % selon la méta-analyse de Kim et al. [7]. En 2010, les résultats des études de Veronesi et al. et Krag et al. ont montré l'absence de différence en terme de survie globale en comparaison avec le curage axillaire lorsque le GS est indemne [8,9]. Classiquement, un curage axillaire de complément

reste recommandé lorsque le GS est atteint. Toutefois, on observe depuis quelques années des modifications de pratique quant au traitement de l'atteinte axillaire. Depuis 2002, la quantification de l'atteinte ganglionnaire axillaire est basée sur la nouvelle classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) qui classe l'atteinte métastatique en fonction de la taille de la métastase : macro-métastase (≥ 2 mm), micro-métastase (0.2 à 2 mm) et cellules isolées (< 0.2 mm) [10]. Depuis cette classification, l'indication du curage axillaire de complément en cas d'atteinte du GS tend à évoluer. Les patientes de la cohorte ACOZOG Z0011 traitées pour une tumeur maligne du sein de moins de 5 cm par chirurgie conservatrice première, chimiothérapie et/ou hormonothérapie adjuvante et radiothérapie externe (RTE) du sein avec un ou deux GS envahi(s) en macro-métastase ou micro-métastase ont été randomisées dans deux bras. Le premier bras bénéficiait d'un curage axillaire complémentaire et le second non. En 2011, avec plus de 6 ans de médiane de suivi, l'étude montrait l'absence de différence significative de la survie globale et de la survie sans récurrence entre les deux groupes [11]. L'étude de Galimberti et al. incluait les patientes prises en charge par une chirurgie première avec une tumeur de moins de 5 cm. Les patientes ayant un GS positif en micro-métastase étaient randomisées de la même façon en deux bras (curage et abstention de curage axillaire de complément). L'étude de la survie globale à 5 ans ne mettait pas en évidence de différence significative entre les deux bras [12]. Ces deux études puis la méta-analyse de Ram et al. ont remis en cause la valeur thérapeutique du curage axillaire [13]. L'information apportée par les résultats du GS à une valeur pronostique [14]. Les pratiques semblent évoluer vers l'abstention du curage axillaire complémentaire y compris lorsque le GS est positif [15].

Depuis 25 ans, il existe un élargissement des indications de la chimiothérapie néoadjuvante (CNA) dans la prise en charge du cancer du sein y compris pour les tumeurs opérables d'emblée. En induisant une régression de la tumeur primitive, elle autorise un traitement conservateur dans près de 50% des cas où il existait une indication de mastectomie [16]. Dans l'étude NSABP B18, le taux de traitement conservateur dans le groupe CNA augmentait de 12%. Pour les tumeurs de plus de 5 cm une augmentation du taux de chirurgie conservatrice de 175% était observée [17]. La CNA augmente les chances de traitement conservateur du sein sans modifier la survie globale par rapport à une chimiothérapie adjuvante [18–21]. De plus cette

stratégie thérapeutique permet une évaluation in vivo de la réponse à la chimiothérapie donnant une information pronostique [22].

Actuellement le standard chirurgical après CNA est une chirurgie mammaire (conservatrice ou radicale) associée à un curage axillaire fonctionnel quel que soit le statut ganglionnaire axillaire initial et la réponse à la chimiothérapie [15]. Pourtant en situation de CNA, le curage axillaire est indemne de maladie dans 30-40% des cas [21,23]. Il se pose alors la question de la faisabilité du GS après CNA. Initialement non acceptable sur la théorie d'altération du réseau lymphatique par sclérose, fibrose ou obstruction des canaux lymphatiques après chimiothérapie, la technique du GS a depuis fait l'objet de plusieurs études évaluant le taux de détection et le taux de FN dans ce contexte de CNA [24–27]. En 2005, Mamounas et al. sur une cohorte de 428 patientes traitées par CNA pour un cancer du sein opérable d'emblée avaient un taux de détection du GS de 85% et un taux de FN à 10.7% [24]. La méta-analyse de Xing et al. en 2005 regroupait 21 études englobant 1273 patientes. Toutes les études incluaient des patientes traitées par CNA qui bénéficiaient d'une technique de GS associée à un curage axillaire complémentaire lors de la chirurgie mammaire. Le taux de détection était évalué à 90% avec un taux de FN de 12% [28]. Dans la méta-analyse de Tan et al. seules les patientes N0 clinique étaient incluses. La méta-analyse incluait 10 études englobant 449 patientes N0 traitées par CNA bénéficiant d'une détection du GS et d'un curage axillaire complémentaire. Le taux de détection était évalué à 94 % avec un taux de FN à 7% laissant envisager l'application du GS après CNA chez les patientes N0 sous réserve d'une évaluation de la survie à long terme [29]. Dans la population des patientes avec une atteinte ganglionnaire clinique et/ou cytologique (N+) prouvée avant CNA, les performances du GS semblent moindres. Dans l'étude française multicentrique GANEA 1 de faisabilité du GS après CNA, le taux de détection du GS quel que soit le statut ganglionnaire initial était de 90.1% avec un taux de faux négatif à 11.5%. L'analyse selon le statut ganglionnaire montrait un taux de détection significativement plus faible en cas d'atteinte ganglionnaire clinique (N+) et un taux de FN à 15% [26]. Aussi, Shen et al. publiaient en 2007 sur 69 patientes traitées par CNA pour cancer du sein avec une atteinte ganglionnaire axillaire prouvée un taux de détection de 92,8% avec un taux de FN de 25% [30].

La question de la faisabilité du GS après CNA reste pertinente chez les patientes ayant une atteinte ganglionnaire axillaire initiale Les patientes candidates à la CNA ont

une atteinte ganglionnaire axillaire dans la moitié des cas [31] et il existe une éradication de l'atteinte ganglionnaire axillaire dans 25 à 40 % des cas [22,32,33].

Notre étude propose une évaluation de la technique du GS après CNA chez les patientes N+ prouvée en cytologie à travers une étude prospective nationale multicentrique.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Patientes et protocole

Notre étude utilise les données issues du protocole GANEA2 (évaluation de la technique du **G**anglion **A**xillaire sentinelle chez les patientes préalablement traitées par chimiothérapie **NEo A**djuvante pour cancer du sein avec atteinte ganglionnaire prouvée). GANEA2 est une étude française prospective multicentrique de faisabilité d'une procédure chirurgicale et de mesure de la récurrence axillaire et de la survie sans récurrence.

Le promoteur de cette étude était le centre régional de lutte contre le cancer René Gauducheau à Nantes. L'investigateur principal était le professeur Jean-Marc Classe. Les 16 centres investigateurs étaient les centres régionaux de lutte contre le cancer de Nantes, Bordeaux, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Saint Cloud, institut Curie de Paris, Strasbourg, Toulouse, les CHU de Brest et Angers, l'Hôpital Lariboisière, l'Hôpital européen Georges Pompidou à Paris et le centre hospitalier de la Roche-sur-Yon. L'accord du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale des Pays de la Loire a été obtenu.

La durée de recrutement était de 4 ans. La durée de suivi post-opératoire était d'un mois pour les patientes ayant une atteinte ganglionnaire prouvée (N+ prouvée) et de 5 ans pour les patientes N0 sans curage axillaire.

L'hypothèse était que le GS soit une technique pertinente après CNA chez les patientes traitées pour une volumineuse tumeur du sein opérable d'emblée avec une atteinte ganglionnaire axillaire prouvée avec un taux de faux négatifs inférieur à 15%.

Objectif principal et secondaires

L'objectif principal de l'étude était l'évaluation du taux de faux négatifs du GS dans la population de patientes ayant une atteinte ganglionnaire axillaire prouvée par une cytoponction et l'évaluation du taux de survie globale et du taux de récurrence ganglionnaire axillaire à 5 ans chez les patientes sans atteinte ganglionnaire avant la CNA bénéficiant d'un GS sans curage axillaire complémentaire lorsque le GS était négatif.

Les objectifs secondaires étaient l'évaluation du taux de détection du GS ainsi que la réponse pathologique axillaire et tumorale à la CNA chez les patientes ayant une atteinte ganglionnaire prouvée.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de faux négatifs du GS dans la population des patientes N+ prouvée défini par le nombre de cas où le GS était non métastatique à l'analyse alors que l'analyse histologique des ganglions de l'aire ganglionnaire montrait une ou plusieurs métastases ganglionnaires sur le nombre total de patientes atteintes. Le second critère de jugement principal était le taux de récurrence ganglionnaire axillaire à 5 ans des patientes N0 ayant une abstention de curage axillaire en cas de GS négatif.

Les critères de jugement secondaires étaient le taux de détection du GS dans la sous population N+ prouvée défini par le nombre de succès de détection de GS sur le nombre de procédures réalisées. Le score de Sataloff était utilisé pour définir la réponse tumorale et axillaire à la CNA (Annexe 1). Le taux de survie globale était évalué dans la cohorte des patientes N0 ayant un GS négatif sans curage axillaire complémentaire.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion concernaient les patientes :

- présentant une tumeur maligne du sein unilatérale classée T2-T3 (selon la classification TNM (Annexe 2)).
 - o opérable d'emblée
 - o prouvée par une biopsie pré-thérapeutique
 - o de type carcinome infiltrant
- avec une indication à une CNA
- avec un consentement éclairé signé.

Les critères d'exclusion concernaient les patientes ayant

- une tumeur du sein inflammatoire (pT4d), multifocale, non opérable d'emblée ou métastatique
- un antécédent de chimiothérapie pour un cancer du sein controlatéral
- un traitement d'une récurrence locale
- une exérèse chirurgicale première
- une biopsie pré-thérapeutique non adaptée
- une grossesse en cours ou en cours d'allaitement maternel ou sans méthode de contraception efficace
- une contre-indication à la CNA
- une évolution de la maladie sous CNA.

Design de l'étude

Après information sur le protocole GANEA2 et contrôle des critères d'inclusion et d'exclusion, l'inclusion était réalisée. Le formulaire de consentement signé était adressé par fax au centre investigateur qui ouvrait un cahier d'observation avec un numéro d'inclusion (Annexe 3).

Une évaluation pré-thérapeutique du creux axillaire était réalisée. Cette évaluation classait les patientes en deux groupes : le groupe présentant une atteinte ganglionnaire prouvée en cytoponction ganglionnaire (N+ prouvée) et le groupe sans atteinte ganglionnaire pré-thérapeutique (N0).

L'ensemble des patientes recevaient les cures de CNA et bénéficiaient d'une chirurgie de clôture dans les 4 à 6 semaines suivant la dernière cure de chimiothérapie. Les chirurgiens devaient avoir validé une courbe d'apprentissage de la technique du GS. Les patientes du groupe N+ prouvée avaient un curage axillaire complémentaire systématique. Les patientes du groupe N0 bénéficiaient d'un curage axillaire uniquement lorsque le ou les GS étai(en)t positif(s) (Figure 1). Le GS, le curage complémentaire et la pièce opératoire étaient adressés en analyse anatomopathologique définitive.

Les patientes étaient suivies cliniquement à 1 mois du post opératoire. Puis un suivi standard de surveillance clinique deux fois par an était réalisé associé à une mammographie annuelle.

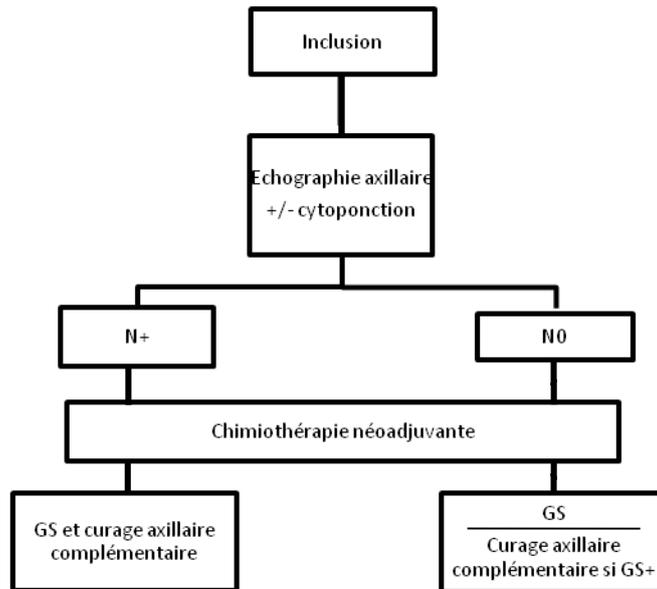


Figure 1. Schéma du protocole GANEA 2.

2.2. Méthode d'évaluation du statut ganglionnaire

L'évaluation du creux axillaire

L'examen clinique du creux axillaire homolatéral à la lésion classait l'aire ganglionnaire selon la classification TNM : N1 : palpation de 1 à 3 ganglions du creux axillaires, N2 : palpation de 4 à 9 ganglions du creux axillaire et N3 : plus de 10 ganglions palpés dans le creux axillaire et/ou dans l'aire sus claviculaire (Annexe 2).

L'échographie axillaire était réalisée à l'aide d'une sonde échographique haute fréquence sur l'aire ganglionnaire axillaire. Un ganglion était considéré comme suspect lorsqu'il était supra-centimétrique, arrondi, hypoéchogène, à cortex épaissi et avec une absence de hile. Une cytoponction du ou des ganglion(s) suspect(s) était réalisée. La patiente était classée dans le groupe N+ prouvée lorsqu'il existait une cytologie positive.

Technique du GS

Les techniques colorimétrique, isotopique ou combinée étaient possibles pour identifier le GS. La méthode de détection du GS était laissée au libre choix du chirurgien. La technique de détection combinée isotopique et colorimétrique était encouragée. La méthode isotopique était réalisée par une injection intra tumorale ou en péri aréolaire d'un colloïde marqué au technétium (^{99m}TC) la veille ou le jour de l'intervention. La méthode colorimétrique était réalisée par une injection intra tumorale ou en péri aréolaire de 2 mL de bleu de Patenté le jour de l'intervention au bloc opératoire sur une patiente intubée ventilée. La détection per opératoire du ou des GS faisait appel à une radiodétection par une sonde manuelle de rayon gamma et/ou d'une détection visuelle colorimétrique. Un GS était défini par la détection d'une radioactivité supérieure à 2 fois le bruit de fond, par une coloration bleu ou les deux.

Techniques anatomopathologiques

L'analyse histologique du ou des GS et du curage axillaire à l'état frais était réalisée de manière distincte. Aucune analyse extemporanée n'était réalisée. Le ou les GS étai(en)t débité(s) en coupes sériées, de 1 à 2 millimètre(s) d'épaisseur, réalisées perpendiculairement à leur grand axe. Elles étaient incluses en totalité en paraffine puis examinées avec une coloration Hémalum-Eosine-Safran (HES) sur 3 plans de coupe séparés de 150 microns. L'étude standard avec la coloration HES était complétée d'une analyse en immunohistochimie (IHC) avec l'anticorps anticytokératine KL1 en cas de ganglion indemne sur les 3 lames d'HES. Selon les critères de l'American a Joint Comittee on cancer (AJCC), les GS étaient classés en 4 groupes : négatifs, pN0i+ pour les cellules tumorales isolées (envahissement tumoral inférieur à 0,2 mm), pN1 mi pour les micro-métastases (envahissement tumoral entre 0,2 et 2 mm) et pN1 pour les macro-métastases (envahissement tumoral supérieur à 2 mm) [10]. Les ganglions du curage étaient inclus en totalité en paraffine et traités selon le protocole habituel (HES standard). L'analyse en IHC du curage axillaire n'était pas exigée par le protocole. La classification de Sataloff était cotée pour la tumeur et le curage axillaire. La classification de Sataloff décrit séparément la réponse tumorale

du sein et des ganglions à la CNA [34]. Cette classification introduit la notion d'effet thérapeutique sur le tissu tumoral. L'effet thérapeutique est caractérisé par la présence d'altération microscopique, de fibrose, de nécrose, d'infiltrat myxoïde, de dépôt d'hémosidérine, de foyers de calcifications, d'histiocytes spumeux avec ou sans infiltrat inflammatoire polymorphe.

2.3. Méthode statistique

Nombre de sujets à inclure

Le calcul des effectifs de l'étude était basé sur les résultats de l'étude GANEA 1. Pour valider l'hypothèse d'un taux de FN de moins de 15% avec un intervalle de confiance de 10%, un risque d'erreur de 5% et une puissance de 90%, 260 patientes avec un envahissement ganglionnaire étaient nécessaires. Pour obtenir 260 patientes N+ évaluables en tenant compte d'un taux de perdues de vue de 15%, de la sensibilité de l'échographie axillaire de 89% et du taux de patientes N+ dans la population des tumeurs T2-T3 de 50%, l'objectif était d'inclure 860 patientes.

Analyses statistiques

Les analyses descriptives des variables étaient représentées par la moyenne \pm écart-type ou la médiane et l'étendue (minimum-maximum) pour les variables quantitatives et par la fréquence des modalités respectives pour les variables qualitatives.

Les comparaisons des groupes d'intérêt utilisaient les comparaisons de moyennes ou de médianes des variables quantitatives par le test t de Student ou le test non paramétrique de Mann-Whitney si nécessaire. Pour les variables qualitatives, les fréquences étaient comparées par le test du Chi² ou le test exact de Fisher si nécessaire.

Les variables connues comme pronostiques et/ou celles avec un p de significativité inférieur à 20% en analyse uni-variée étaient entrées dans le modèle de

régression logistique afin de calculer les odds-ratios ajustés des variables restant pronostiques pour la prédiction de la variable expliquée binaire. La courbe ROC (Receiving Operating Characteristics) du modèle était tracée et l'aire sous la courbe calculée.

Enfin les caractéristiques usuelles évaluant une méthode diagnostique (sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative et positive) étaient calculées.

L'ensemble des tests a été fait en formulation bilatérale avec une limite de significativité fixée à 5%. Le logiciel utilisé a été SAS 9.4 (TS1M0) (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

3. RESULTATS

3.1. Caractéristiques des patientes

Seuls les résultats de la cohorte N+ prouvée ont été étudiés.

De juillet 2010 à juillet 2014, 370 patientes ont été incluses dans le groupe N+ prouvée. Trois cent vingt patientes ayant bénéficié d'une tentative de GS suivi d'un curage axillaire complémentaire ont été analysées et 50 patientes ont été exclues après contrôle des critères d'inclusion et d'exclusion. Les différents effectifs de l'étude sont rapportés sur la figure 2.

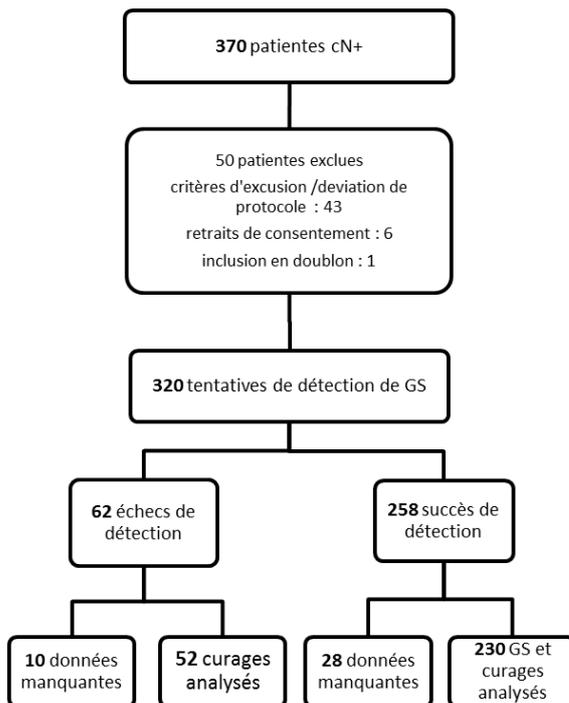


Figure 2. Diagramme de flux de l'étude GANEA 2.

Quarante-trois patientes ont été incluses à tort par la présence de critères d'exclusion ou par une déviation de protocole. Parmi elles, 28 patientes avaient une lésion multifocale ou une atteinte métastatique à distance, une n'avait pas de contraception efficace, 3 patientes avaient bénéficié d'une chirurgie à plus de 6 semaines de la fin de la CNA, 4 patientes avaient reçu une radiothérapie externe néoadjuvante, 3 patientes avaient eu une chirurgie première, une patiente n'avait pas bénéficié de recherche du GS, 3 inclusions avaient été faites sans déclaration au centre investigateur.

L'âge moyen était de 52.8 ans (\pm 11.7 ans). L'atteinte ganglionnaire axillaire était classée N1 selon la classification TNM dans la majorité des cas (215/315). Le type histologique le plus fréquent était le carcinome infiltrant de type non spécifique (295/315). Dans la moitié des cas, il s'agissait d'un grade 3 Scarff-Bloom Richardson system (SBR). Les caractéristiques sociodémographiques, histologiques et des traitements sont résumés dans le tableau 1.

Le schéma de CNA n'était pas protocolisé. Soixante-quinze pour cent des patientes ont reçu un protocole de chimiothérapie type : fluorouracile-épirubicine-cyclophosphamide et taxane (FEC + taxane). Le nombre médian de cure de chimiothérapie était de 6 (2-10).

Tableau 1. Caractéristiques initiales des 320 patientes ayant bénéficiées d'une tentative de détection de ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante.

Caractéristiques	Nombre de patientes : N	%
Age médian en années (valeurs extrêmes)	51.69 (28-85)	-
Classification clinique TNM* :T		
T0	1	0.3
T1	14	4.4
T2	217	67.8
T3	79	24.7
T4	3	0.9
NR	6	1.9
Classification clinique TNM : N		
N0	81	25.3
N1	215	67.2
N2	19	6
NR	5	1.5
Histologie initiale		
CITNS*	295	92.2
CLI*	14	4.4
Autre	6	1.9
NR	5	1.5
Grade SBR*		
1	6	1.9
2	144	45
3	159	49.7
NR	11	3.4
RH*		
RH+	141	44.1
RH dissocié	66	20.6
RH -	107	33.4
NR	6	1.9
Expression HER2*		
HER2 -	246	76.8
HER2 surexprimé	64	20
NR	10	3.2
Triple négatif		
Oui	78	24.4
Non	234	73.1
NR	8	2.5
Emboles vasculaires		
Oui	70	21.9
Non	217	67.8
NR	33	10.3
Type de chimiothérapie		
FEC* seul	6	1.9
FEC +Taxane	240	75
Taxane + autre	37	11.6
Taxane seul	3	0.9
Autre	2	0.6
Anti HER2 associée	23	7.2
NR	32	10
Nombre médian de cures (valeurs extrêmes)	6 (2-10)	-

*TNM : classification clinique pré chirurgicale selon la classification de la TNM 2010 (annexe 2). NR : Non renseigné. CITNS : carcinome infiltrant de type non spécifique. CLI : carcinome lobulaire infiltrant. RH : récepteur hormonal. SBR : Scarff Bloom Richardson grading system modifié par Elston Ellis. FEC : fluorouracile-epirubicine-cyclophosphamide.HER2 surexprimé en analyse IHC (3+).

Dans notre série, la technique du GS a permis d'identifier un ou plusieurs GS dans 258 cas sur 320 procédures correspondant à un taux de détection de 80.6% [95% IC 76.3%-84.9%]. En moyenne 2.1 GS étaient détectés (+/- 1.22). Dans 60.5% cas, au moins 2 GS ont été prélevés.

Dans 89 cas, l'analyse histologique de la pièce opératoire ne retrouvait pas de lésion correspondant à un taux de réponse complète tumorale du sein (RPC tumorale) de 28%. Parmi les patientes atteignant une RPC tumorale, 72% des patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur (64/89). Trente-cinq pour cent d'entre elles avaient une tumeur sur exprimant HER2 en IHC (31/89). Un tiers d'entre elles avaient une tumeur ne surexprimant pas HER 2 et n'exprimant pas de récepteur hormonal (triple négatif) (26/89). Lorsqu'il persistait une lésion tumorale après CNA, la taille médiane de la lésion principale était 10 mm (0-100mm). Dans l'ensemble de la cohorte une chirurgie conservatrice du sein a été réalisée dans 77% des cas (246/320).

Tableau 2. Résultats anatomopathologiques du ou des ganglion(s) sentinelle(s) et du curage axillaire complémentaire.

Variables	Nombre de patientes : N	%
Nombre médian de GS prélevés	2 (1-8)	-
Nombre de GS prélevés		
1 GS	102	39.5
2 GS	76	29.4
3 GS	51	19.7
4 GS	18	7
5 GS	6	2.3
6 GS	3	1.1
7 GS	1	0.4
8 GS	1	0.4
Résultats histologique du GS		
Indemne	123	47.7
Micro-métastase ou cellules isolées	26	10.1
Macro-métastase	109	42.2
Classification Sataloff du curage axillaire		
NA	75	23.4
NB	37	11.6
NC	120	37.5
ND	49	15.3
NR	39	12.2

Le résultat anatomopathologique du GS et du curage axillaire complémentaire était connu pour 282 patientes. Le ou les GS lorsqu'ils étaient détectés et le curage axillaire complémentaire étaient indemnes de toute atteinte métastatique dans 101 cas sur 282 correspondant à un taux de stérilisation axillaire de 35.8% (IC 95%, [25.5%-46.1%]) (Tableau 3).

Tableau 3. Contingence des 282 patientes ayant bénéficiées d'une tentative de ganglion sentinelle suivi d'un curage axillaire complémentaire.

GS'	Curage axillaire**		Total
	Indemne	Envahi	
Non détecté	24	28	52
GS +	67	65	132
GS -	77	21	98
Total	168	114	282

**GS analysés en HES et IHC : atteinte de type cellules isolées (pN0i+) (< 0.2 mm), atteinte micro-métastatique (pN1mi) ([0.2-2 mm]), atteinte macro-métastatique (pN1) (> 2 mm). **Curage axillaire analysé en HES standard : atteinte micro-métastatique (pN1 mi) (≤ 2 mm) et macro-métastatique (pN1) (> 2 mm)*

3.2. Faisabilité du GS chez les patientes avec atteinte ganglionnaire axillaire prouvée

Performance du GS en tant que test diagnostique de l'atteinte ganglionnaire axillaire

Dans les cas de succès de détection de GS, le curage axillaire complémentaire était envahi (micro-métastase et/ou macro-métastase) dans 86 cas et indemne dans 144 cas. Le GS était négatif alors qu'il existait des métastases ganglionnaires au sein du curage axillaire dans 21 cas (Tableau 3). Le GS en tant que test diagnostique d'une atteinte ganglionnaire persistante avait une sensibilité de 75.6%, une spécificité de 53.4%, une valeur prédictive positive (VPP) de 49.2% et une valeur prédictive négative (VPN) de 78.6%.

Les résultats de la performance du GS après CNA chez les patientes avec une atteinte ganglionnaire axillaire prouvée initiale sont résumés dans la figure 3.

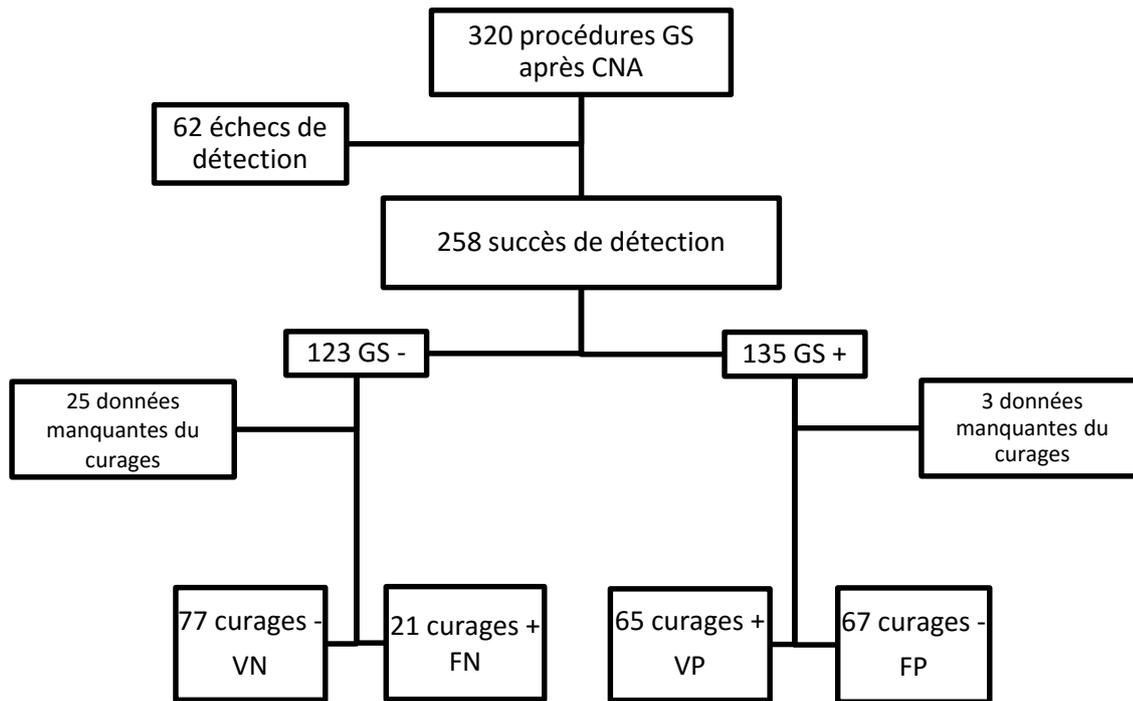


Figure 3. Performance de la technique du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante dans la cohorte de GANEA 2.

Selon les performances du GS avec un taux de détection du GS à 80.6 % dans la cohorte GANEA2, 77 curages axillaires auraient pu être évités (24%) (Figure 3).

Concordance du GS et du curage axillaire en fonction de la taille des métastases

Le résultat du GS (indemne ou atteint) était concordant avec celui du curage axillaire complémentaire dans 61.7% des cas (141/230). Soixante-dix-neuf pour cent des patientes présentant un GS indemne avaient un curage axillaire complémentaire indemne (77/98). Seize pour cent d'entre elles avaient une atteinte macro-métastatique (16/98).

Lorsque le ou les GS étaient atteints, 51% des patientes n'avaient pas d'atteinte dans le curage axillaire complémentaire (67/132), 43% avaient une atteinte macro-métastatique (57/132), 6% (8/132) avaient une atteinte micro-métastatique (8/132).

Lorsque le ou les GS détecté(s) avai(en)t une atteinte macro-métastatique, 46% (50/109) n'avaient pas d'atteinte sur le curage axillaire complémentaire (50/109), 49% avaient un curage positif avec macro métastase (59/109).

Lorsque le ou les GS avai(en)t une atteinte de type micro-métastatique ou cellules isolées, 74% avaient un curage axillaire indemne (17/23), 13% avaient une atteinte micro-métastatique (3/23) et 13% avaient une atteinte macro-métastatique (3/23) (Tableau 4).

Tableau 4. Histologie du curage axillaire complémentaire en fonction du résultat du ou des ganglion(s) sentinelle(s) chez les 230 patientes ayant eu un succès de détection.

GS*	Curage complémentaire**			Total
	Négatif	> 2mm	≤ 2 mm	
GS + > 2mm	50	54	5	109
GS + [0.2-2mm]	17	3	3	23
GS -	77	16	5	98
Total	144	73	13	230

*GS analysés en HES et IHC : atteinte de type cellules isolées (pN0i+) (< 0.2 mm), atteinte micro-métastatique (pN1mi) ([0.2-2 mm]), atteinte macro-métastatique (pN1) (> 2 mm). **Curage axillaire analysé en HES standard : atteinte micro-métastatique (pN1 mi) (≤ 2 mm) et macro-métastatique (pN1) (> 2 mm).

3.3. Etude des faux négatifs

Effet de l'ultrastadification du curage axillaire et du GS

Lorsque le curage axillaire et le GS étaient considérés envahis quelle que soit la taille de la métastase selon la classification de l'AJCC, le taux de FN était de 14,3% (22/154, IC 95%, 8.8%-19.8%). Dans 6 cas, le curage axillaire complémentaire avait une atteinte métastatique de moins de 2 mm sur un ou deux ganglions reclassé comme indemne. Dans ce cas le taux de FN était de 13.7% (21/153, IC 8.3%-19.1%) (Tableau 5).

Lorsqu'on ne considérait uniquement les GS macro-métastatiques, le taux de FN variait de 14.8 à 22.1% selon la définition de curage axillaire envahi (Tableau 6).

Tableau 5. Résultat histologie du ganglion sentinelle et du curage axillaire avec analyse immunohistochimie des patientes ayant une identification de ganglion sentinelle suivi d'un curage axillaire complémentaire (n= 230).

GS	Curage complémentaire				Total
	Négatif	> 2 mm	[0.2-2mm]	< 0.2 mm	
GS + > 2 mm	48	54	5	2	109
GS + ≤ 2 mm	14	3	3	3	23
GS -	76	16	5	1	98
Total	138	73	13	6	230

*GS et curage analysés en HES et IHC : atteinte de type cellules isolées (pN0i+) (< 0.2 mm), atteinte micro-métastatique (pN1mi) ([0.2-2 mm]), atteinte macro-métastatique (pN1) (> 2 mm).

Tableau 6. Nombre de faux négatifs (taux de faux négatifs (%)) en fonction de la définition de l'atteinte métastatique des ganglions sentinelles et des ganglions non sentinelles.

Définition GS * +	Définition du curage * +		
	> 2mm	≥ 0.2mm	Toutes atteintes
GS+ > 2mm	19 (14.8)	27 (19.8)	31 (22.1)
GS+= toutes atteintes	16 (10.8)	21 (13.7)	22 (14.3)

*GS et curage analysés en HES et IHC : atteinte de type cellules isolées (pN0i+) (< 0.2 mm), atteinte micro-métastatique (pN1mi) ([0.2-2 mm]), atteinte macro-métastatique (pN1) (> 2 mm).

Etude en sous-groupe du taux de FN

Une étude du taux de FN en fonction des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques tumorales a été réalisée (Tableau 7). Cette étude a été réalisée selon les trois définitions possibles d'un curage axillaire envahi. Le curage axillaire était considéré envahi par toutes tailles de métastases, par une atteinte micro et/ou macro-métastatique ou par une atteinte macro-métastatique seule.

En considérant les curages envahis par une atteinte macro ou micro métastatique, le taux de FN était de 22.8% lorsqu'un seul ganglion sentinelle était prélevé. Il était de 9.4% lorsque 2 GS ou plus étaient prélevés (IC 95%, [3.6%-15.2%]). Pour les patientes classées N0 avant la CNA, le taux de FN était de 6.4 % (3/31, IC 95% [0-15%]). Dans la cohorte des patientes ayant une tumeur surexprimant HER2 en IHC le taux de FN était de 11.1% contre 14.1% dans la cohorte HER2 non surexprimée (Tableau 7).

Tableau 7. Taux de faux négatifs du ganglion sentinelle en sous-groupes de facteurs anatomo-cliniques et en fonction de la définition du ganglion indemne du curage axillaire.

Facteurs	Curage envahi = métastase > 0.2 mm		curage envahi = toutes tailles de métastase		curage envahi = ≥ 2mm	
	FN (Nombre atteints)	Taux de FN	FN (Nombre atteints)	Taux de FN	FN (Nombre atteints)	Taux de FN
Nombre de GS prélevé(s)						
1 GS	13 (57)	22.8	13 (57)	22.8	9 (47)	19.1
≥ 2 GS	8 (96)	8.3	9 (96)	9.4	10 (81)	12.3
Stade clinique initial N						
N0	3 (31)	6.4	2 (31)	6.4	2 (27)	7.4
N1	19 (115)	16.5	20 (116)	17.2	16 (95)	16.8
N2	0 (7)	0	0 (7)	0	1 (6)	16.7
Type histologique sur la biopsie						
CITNS	21 (142)	14.8	22 (143)	15.3	19(120)	15.8
CLI	0 (8)	0	0 (8)	0	0 (6)	0
Statut HER2						
HER2 -	19 (131)	14.5	20 (130)	15.4	16(113)	14.1
HER2 surexprimé	2 (18)	11.1	2 (18)	11.1	2 (16)	16.6

Récepteurs hormonaux						
RH +	9 (81)	11.1	10 (82)	12.2	7 (64)	10.9
RH-	7 (34)	20.6	7 (34)	20.6	6 (30)	20
RH dissocié	5 (38)	13.1	5 (38)	13.1	6 (34)	17
Récepteur œstrogène						
RO+	13 (115)	11.3	14 (116)	12.06	12 (95)	12.6
RO-	8 (38)	21	8 (38)	21	7 (33)	21.2
Récepteur progestérone						
RP+	10 (85)	11.8	11 (86)	12.8	8 (67)	11.9
RP-	11 (68)	16.2	11 (68)	16.2	11 (61)	18
Triple Négatif	6 (29)	20.7	6 (29)	20.7	5 (26)	19.2
Non triple négatif	15 (123)	12.2	16 (124)	12.9	14(102)	13.7
Grade						
1	0 (5)	0	0 (5)	0	0 (5)	0
2	6 (81)	7.4	6 (81)	7.4	8 (70)	11.4
3	15 (66)	22.7	16 (67)	23.88	11 (52)	21.1
Age de la patiente						
<44 ans	4 (35)	11.4	4 (35)	11.4	6 (26)	23
(44-51)	5 (39)	12.8	5 (39)	12.8	5 (33)	15.1
(52-61)	6 (37)	16.2	7 (38)	18.4	3 (33)	9.1
>61 ans	5 (3)	13.1	5 (38)	13.1	5 (33)	15.1
Stade Sataloff tumeur						
TA	6 (23)	26.1	6 (23)	26.1	2 (11)	18.2
TB	5 (44)	11.3	6 (45)	13.3	6 (37)	16.2
TC	9 (69)	13	9 (69)	13.03	10 (64)	15.6
TD	1 (9)	11.4	1 (9)	11.4	1 (9)	11.1
Stade Sataloff ganglionnaire						
NA	1 (3)	33.3	1 (3)	33.3	1 (2)	50
NB	0 (4)	0	0 (4)	0	0 (2)	0
NC	16 (88)	18.2	17 (89)	19.1	15 (73)	20.5
ND	3 (45)	6.7	3 (45)	6.7	2 (42)	4.7

TNM : classification clinique pré chirurgicale selon la classification de la TNM 2010 (annexe 2) CITNS : carcinome infiltrant de type non spécifique. CLI : carcinome lobulaire infiltrant. RH : récepteur hormonal. SBR : Scarff Bloom Richardson grading system modifié par Elston Ellis .HER2 surexprimé : 3+ en IHC.

Etude des facteurs prédictifs de GS "vrai négatif "

Une étude comparative de la cohorte des curages axillaires indemnes et envahis lorsque le GS était négatif en analyse uni-variée a été réalisée (Tableau 8). L'objectif était de chercher les facteurs prédictifs de GS « vrai négatif » afin de sélectionner les patientes à probabilité faible de FN. La population des patientes ayant eu un GS « vrai négatif » (c'est-à-dire un GS indemne et un curage axillaire indemne) correspondait à celles ayant atteint une RPC axillaire à la CNA. Pour cette étude, a été retenu pour définition d'un curage axillaire envahi, la présence d'atteintes macro et/ou micro-métastatiques.

Tableau 8. Caractéristiques des patientes ayant un ou plusieurs ganglion(s) négatif(s) et un curage complémentaire positif ou négatif en analyse uni-variée.

Variable	Curage complémentaire négatif* N= 77	Curage complémentaire positif N= 21	p
Age	51 (31-77)	52 (33-71)	0.789
T clinique			
0	1	0	0.564
1	3	1	
2	45	16	
3	26	4	
4	2	0	
N clinique			
0	13	2	0.655
1	61	19	
2	3	0	
Histologie initiale			
CITNS	73	21	0.375
CLI	4	0	
Histologie de la pièce opératoire			
Persistance	27	20	<10 ⁻⁶
Absence	50	1	
Tumeur résiduelle			
≤10 mm	12	7	8. 10 ⁻⁷
>10 mm	10	12	
SBR			
1 ou 2	25	6	0.707
3	51	15	
HER2			
NEG (0, 1,2)	43	19	0.004
POS (3)	33	2	
RP			
Négatif	52	11	0.173
Positif	24	10	
RO			
Négatif	42	8	0.163
Positif	34	13	
Triple négatif			
Non	53	15	0.946
Oui	22	6	
Emboles vasculaires			
Oui	3	6	0.003
Non	74	15	
Nombre de cycles CNA	6 (3-10)	6 (6-8)	0.751
Nombre GS médian			
	2 (1-8)	1 (1-5)	0.342
1 GS	33	13	0.121
≥ 2 GS	44	8	

Type de chimiothérapie				
FEC	3	1		
FEC TAX	56	17		
TAX + autre	15	3		
TAX seul	2	0		
autre	1	0		0.949
Anti HER2				
Oui	10	1		
Non	67	20		0.448
Nombre médian ganglion du curage	10 (1-29)	11 (4-21)		0.327
Sataloff Tumeur				
A	59	6		
B	11	5		
C	3	9		
D	0	1		<2.10 ⁻⁶

*curage axillaire complémentaire considéré indemne par l'absence d'atteinte macro-métastatique et micro-métastatique en analyse anatomopathologique standard en HES.

**TNM : classification clinique pré chirurgicale selon la classification de la TNM 2010 (annexe 2) CITNS : carcinome infiltrant de type non spécifique. CLI : carcinome lobulaire infiltrant. RH : récepteur hormonal. SBR : Scarff Bloom Richardson grading system modifié par Elston Ellis. HER2 surexprimé : 3+ en IHC. FEC : fluorouracile-epirubicine-cyclophosphamide TAX : taxane.

En analyse uni-variée, la surexpression HER2 en IHC (HER2 3+), une réponse pathologique complète tumorale ou une taille tumorale résiduelle inférieure à 10 mm, l'absence d'embole vasculaire (EV) et un stade Sataloff tumoral A étaient statistiquement associés à une RPC axillaire.

Ont été gardés pour l'analyse multivariée les paramètres avec un p de significativité inférieure à 15% lors de l'analyse uni-variée. Trois paramètres ont été donc été retenus: la présence ou non d'emboles vasculaires, l'expression HER2 en IHC et la RPC axillaire à la CNA (Tableau 9).

Tableau 9. Régression logistique multi-variée des facteurs prédictifs d'un curage axillaire négatif lorsque le ou les ganglion(s) sentinelle(s) est (sont) négatif(s).

	OR*	IC 95%	p
Présence EV	0.45	[0.07-2.79]	0.393
HER2 +	6.5	[1.16-36.5]	0.033
RPC tumorale	43.9	[5.2-373]	0.001

OR : odds ratio, HER2+ : HER2 3+ en IHC

En analyse multi-variée une surexpression HER2 en IHC et une RPC tumorale étaient liées de façon indépendante à une RPC axillaire mais pas la présence d'embolies vasculaires.

Les deux facteurs statistiquement associés à un curage axillaire indemne en analyse multi-variée ont été retenus afin de préciser au mieux leur impact propre. La surexpression HER2 en IHC était corrélée à une RPC axillaire ($p=0.016$, OR : 7.8). La présence d'une RPC tumorale était corrélée à une RPC axillaire avec un OR : 52 ($p < 0.001$) (Tableau 10). Chacun de ces deux critères identifiés comme étant associés à un faible risque de FN peut être utilisé pour réaliser un score prédictif à deux points d'une RPC axillaire quand le GS est négatif (0.1 ou 2 facteur(s) de RPC axillaire). Ce score prédictif est issu de l'analyse logistique multi-variée. Par souci de simplification pragmatique les facteurs n'étaient pas pondérés. Ce score a une capacité discriminative exprimée par une aire sous la courbe (AUC : Air Under Curve) à 0.88 (Figure 4).

Tableau 10. Régression logistique multi-variée des facteurs prédictifs retenus d'un curage axillaire négatif lorsque le ou les ganglion(s) sentinelle(s) est (sont) négatif(s).

	OR	IC 95%	p
HER2 +	7.8	[1.5-42.2]	0.016
RPC tumorale	52.6	[6.4-432]	<0.001

OR : odds ratio, HER2+: HER2 3+ en IHC

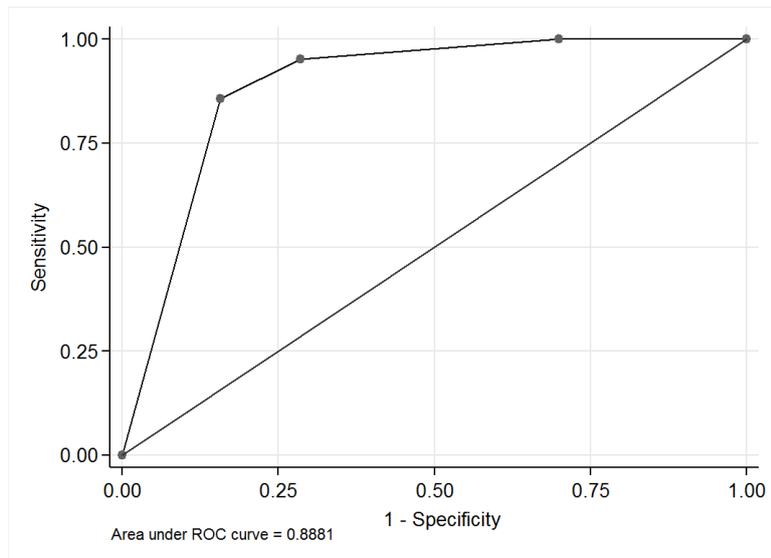


Figure 4. Valeur discriminative du modèle de régression logistique du score à 2 points prédictif d'un curage indemne en présence d'un ganglion sentinelle indemne.

Dans notre cohorte, 98 patientes avaient un GS négatif. Le statut HER2 et la réponse histologique tumorale étaient connus pour 91 patientes. Vingt-neuf patientes avaient une tumeur ne surexprimaient pas HER2 en IHC et n'avaient pas atteint une RPC tumorale. Parmi elles 18 avaient une GS faussement négatif. Pour les 11 patientes avec une tumeur surexprimant HER2 sans RPC tumorale, 2 avaient un GS négatif alors que le curage axillaire complémentaire était atteint. Un seul cas de FN a été relevé parmi les patientes ayant une RPC tumorale sans surexpression d'HER2 de la tumeur. Aucun cas de FN n'a été noté lorsque la tumeur surexprimait HER2 et qu'il existait une RPC tumorale (0 sur 21) (Tableau 11).

Tableau 11. Contingent des 91 patientes ayant un ou plusieurs ganglion(s) sentinelle(s) négatif(s) en fonction des résultats du curage axillaire, du statut HER2 et de la réponse pathologique complète tumorale.

	Curage indemne	Curage envahi	Total
HER2- / RPC-T*	11	18	29
HER2+ / RPC-T -	9	2	11
HER2- / RPC-T +	29	1	30
HER2+/RPC-T+	21	0	21
Total	70	21	91

* RPC-T : réponse pathologique complète tumorale du sein. HER2 +: HER2 3+ en IHC, HER 2 -: HER 2 0,1 ou 2 + en IHC

Dans notre série, la probabilité d'un curage axillaire envahi lorsque le ou les GS étai(en)t négatif(s) peut être réparti en 4 groupes:

- Pas de RPC tumorale et HER2 non surexprimé : 62.1%
- Pas de RPC tumorale et HER2 surexprimé : 18.2%
- Une RPC tumorale et HER2 non surexprimé : 3.3 %
- Une RPC tumorale et HER2 surexprimé : 0.0 %

En tant que test diagnostique d'une réponse pathologique complète axillaire lorsque le GS est négatif, un score à 1 ou 2 sur 2 (correspondant à la présence d'au moins un des facteurs prédictifs d'un curage axillaire négatif) à une sensibilité à 84.3% (IC 95 % [76.8-91.7%]) et une VPP à 95.1% (IC95% [90.7-99.6%]).

3.4. Etude des échecs de détection

Dans 62 cas la procédure n'a pas permis d'identifier de GS. Dans 10 cas l'analyse histologique du curage complémentaire n'était pas renseignée. Lorsqu'aucun GS n'était détecté, 52 % des patientes avaient une atteinte ganglionnaire dans le curage axillaire (27/52). Vingt-cinq patientes avaient une atteinte macro-métastatique et 2 avaient une atteinte micro-métastatique.

Afin de détecter des facteurs favorisant un échec de détection, une étude uni-variée a été réalisée en comparant les cohortes échecs de détection versus succès de détection (Tableau 12).

Tableau 12. Caractéristiques des patientes ayant eu un échec de détection ou un succès de détection du ganglion sentinelle en analyse uni-variée.

	Echec de détection (N=62)	Succès de détection (N= 258)	P
Age moyen	54.2 (+/- 9.4)	52.6 (+/- 12)	0.409
Classification clinique TNM : T			
T0	0	1	
T1	2	12	
T2	36	181	
T3	17	62	
T4	1	2	0.600
Classification clinique TNM : N			
N0	12	69	
N1-N2	45	189	0.124
Histologie initiale			
CITNS seul	34	172	
CINTS +autre	2	5	
CLI seul	3	9	
Autre	1	5	0.489
Grade SBR			
1	0	6	
2	28	116	
3	26	133	0.571
RH			
RP négatif	29	135	
RP positif	28	122	
			0.884
RO négatif	21	95	
RO positif	36	162	1.000
HER2			
0	27	117	
1	9	46	
2	10	37	
3	11	53	0.922
Nombre moyenne de cure	6.16 (+/-1.37)	6.43 (+/-1.17)	0.124

Histologie sur pièce opératoire			
CITNS seul/ associé	36	177	
Autres	4	14	
RPC	22	67	0.248
Stade Sataloff ganglionnaire			
NA	14	60	
NB	3	33	
NC	25	92	
ND	3	45	0.051
Stade Sataloff ganglionnaire			
NA et NC	39	152	
NB et ND	6	78	0.006
Stade Sataloff ganglionnaire			
NA et NB	17	93	
NC et ND	28	137	0.868

TNM : classification clinique pré chirurgicale selon la classification de la TNM 2010 (annexe 2) CITNS : carcinome infiltrant de type non spécifique. CLI : carcinome lobulaire infiltrant. RH : récepteur hormonal. SBR : Scarff Bloom Richardson grading system modifié par Elston Ellis. HER2 surexprimé : 3+ en IHC.

En présence de signes d'effet thérapeutique sur l'analyse anatomopathologique du curage axillaire (Sataloff NA et NC), le taux d'échec de détection était de 20%, alors qu'en l'absence de signe d'effet thérapeutique (Sataloff NB et ND) le taux d'échec était de 9.5%. (OR : 3.3, IC 95% [1.3-10, p=0.006]). Le taux de succès ou d'échec de détection ne différait pas selon que le curage axillaire était indemne (Sataloff NA et NB) ou atteint (Sataloff NC et ND).

4. DISCUSSION

L'élargissement des indications de la CNA a fait naître une nouvelle catégorie de patientes pouvant prétendre à la technique du ganglion sentinelle. La société américaine d'oncologie clinique (ASCO) en 2014 a émis un avis favorable sur la réalisation du GS après CNA pour les patientes N0 en soulignant l'absence de donnée sur l'évaluation de la récurrence axillaire à distance et en excluant les patientes ayant une atteinte ganglionnaire initiale par manque de donnée [15].

Dans notre étude, l'échographie axillaire pré-thérapeutique a permis de constituer une cohorte homogène de 370 patientes traitées par CNA pour cancer du sein localement avancé avec une atteinte ganglionnaire prouvée en cytologie. Elle a fait suite à l'étude GANEA 1 publiée en 2008 dans Journal of Clinical Oncology montrant sur 195 patientes la faisabilité du GAS après CNA [26]. Cette étude n'était pas dimensionnée pour d'une part l'évaluation de la faisabilité du GS dans la sous population des patientes N+ et d'autre part pour l'évaluation à long terme de la récurrence axillaire en cas d'abstention de curage lorsque le GS est négatif.

Il s'agit d'une des plus larges cohortes de patientes avec atteinte ganglionnaire prouvée avec l'étude de l'Alliance ACOZOG Z1071 [35]. En effet dans la large étude américaine NSABP B27 l'évaluation du statut ganglionnaire était clinique et dans l'étude allemande SENTINA l'évaluation était échographique. La cytoponction ganglionnaire avant CNA était recommandée mais non obligatoire [24,25] (Tableau 13).

Dans notre série 25% des patientes N+ prouvée par une cytoponction étaient classées N0 clinique selon la classification TNM (n=61). L'examen clinique seul est insuffisant pour diagnostiquer une atteinte ganglionnaire. La réalisation d'une échographie axillaire plus ou moins associée à une cytoponction fait partie des recommandations de bonne pratique de Saint Paul de Vence depuis 2009 [36].

Tableau 13. Études prospectives évaluant la faisabilité du ganglion sentinelle chez les patientes N+ dans la littérature.

	Auteurs	Stade N des sujets inclus	Nombre N+	Type de détection** (%)	Taux de détection N+ (%)	Taux de FN (%)	IHC sur le GS	Taux de régression axillaire (%)
2005	Mamounas et al ^[24]	N0 N+clinique	102	I : 14.7 C : 29.9 Double : 54.7	86.3	7	Non	NA
2007	Newman et al ^[37]	N+ prouvée	54	I : 21 C : 9 Double: 70	98	8.3	Non	32
2007	Lee et al ^[38]	N+ prouvée ou sur PET scan	219	I : 100	77.6	5.6	Oui	21.5
2007	Shen et al ^[30]	N+ prouvée	69	I : 10.1 C : 7.3 Double: 82.6	92.8	25	NR	28.6
2008	Classe et al ^[26]	N+ clinique	65	Double : 100	81.5	15	Oui	NA
2013	Boughey et al ^[35]	N+ prouvée	701	I : 16.8 C : 4.1 Double : 79.1	92.7	14.6	Non	40
2013	Kuehn et al ^[25]	N+ clinique + écho	596	I : 66 C : 1 Double : 28 NR : 5	80.1	14.2	Non	NA
2013	Yagata et al ^[39]	N+ prouvée	102	Double : 100	85.3	15.7	Oui	33
2014	Boileau et al ^[40]	N+prouvée	153	I: 27.6 C : 0 Double : 72.4	87.6	8.4	Oui	30.3
2015	Lee et al ^[41]	N+ écho et PET scan	96	I : 100	84.3	18.4	Oui***	50 (groupe N0 après CNA)

*stade TNM ganglionnaire axillaire, clinique (N+), imagerie (N+ imagerie) ou atteinte ganglionnaire prouvée en cytologie (N+ prouvée)

**technique d'identification du GS : I : isotopique, C : colorimétrique, double : double détection

***IHC réalisée mais non pris en compte pour définir un GS positif

NA : Non adapté.

4.1. Le taux de détection

Le taux de détection du GS dans notre population était de 80.6%. Ce résultat se rapprochait de ceux de l'étude française GANEA et de l'étude allemande SENTINA de Kuehn et al. [25,26]. L'étude SENTINA a évalué le taux de détection du GS sur une cohorte de 596 patientes à 80,1% [25]. En situation de chirurgie première, le taux de détection du GS est influencé par l'expérience du chirurgien, la méthode de détection et la taille de la tumeur [7,42]. Le taux de détection du GS en situation de CNA pourrait se rapprocher de la situation du GS pour une tumeur volumineuse. Toutefois en situation de chirurgie première, pour des tumeurs de plus de 30 mm N0, le taux de détection est évalué à plus de 90% [43,44]. Aussi, Shen et al. ont montré sur une large cohorte de 875 patientes N+ que le taux de détection du GS était significativement plus faible en cas de CNA (77.6% versus 97%, $p < 0.001$) [30]. Ces données peuvent supposer d'un effet de la CNA sur les voies lymphatiques du creux axillaire diminuant le taux de détection du GS [45].

Dans notre étude l'évaluation du curage axillaire par la classification de Sataloff était prévue dans le protocole. La classification de Sataloff ganglionnaire introduit la notion d'effet thérapeutique. Les signes d'effet thérapeutique se traduisent par la présence d'altérations microscopiques, fibrose, nécrose, infiltration myxoïde, hémorragie, dépôts d'hémosidérine, foyers de microcalcifications, histiocytes spumeux avec ou sans infiltrat inflammatoire polymorphe [34]. Dans notre étude, le taux d'échec de détection était supérieur chez les patientes où il était visualisé des signes d'effet thérapeutique sur le curage axillaire (Sataloff NA et NC) (OR : 3.3 IC 95% [1.3-10], $p=0.006$). Ces données confortent l'hypothèse d'une altération des voies lymphatiques par l'effet cytotoxique de la CNA pouvant modifier la détection du GS [45]. Aucun autre facteur influençant le taux de détection n'a été mis en évidence. Dans l'étude de l'ACOSOG Z1071 portant sur plus de 700 patientes N+ prouvée, le taux de détection était à 92% [35]. Le protocole d'étude de l'ACOSOG Z1071 et celui de GANEA2 étaient comparables en dehors du fait que dans le protocole de l'ACOSOG Z1071, la chirurgie pouvait être réalisée jusqu'à 12 semaines après la fin de la CNA. Les signes d'effet thérapeutique sur les ganglions et notamment les signes inflammatoires pourraient s'estomper avec le temps favorisant ainsi le succès de détection du GS.

La détection du GS est influencée par la technique de détection utilisée pendant la chirurgie [7]. En situation de CNA, Boughey et al. ont montré que l'utilisation d'une méthode isotopique ou d'un marquage combiné (isotopique et colorimétrique) était significativement associée à un meilleur taux de détection ($p=0,006$; $OR= 3,82$) [46]. Ces résultats étaient également rapportés par Mamounas et al. dans l'étude NSABP B27 [24] et par Kuehn et al. dans l'étude SENTINA [25].

Le taux de détection était plus faible qu'en situation de chirurgie première. Toutefois dans plus de la moitié des cas d'échec de détection, il existait une atteinte ganglionnaire indiquant la réalisation du curage axillaire.

4.2. Le taux de faux négatif

En situation de chirurgie première dans le cancer du sein débutant, les patientes ne présentent pas d'atteinte ganglionnaire à priori. L'objectif du GS est de détecter une atteinte ganglionnaire. La mise en évidence d'une atteinte ganglionnaire modifie la prise en charge adjuvante. Dans ce contexte il paraît légitime d'obtenir un taux de FN faible afin de ne pas méconnaître une atteinte métastatique. Dans le cancer du sein débutant, le taux de FN est considéré comme acceptable quand il est inférieur à 10 %. Cette notion est basée sur les résultats d'évaluation du taux de FN en situation de chirurgie première et sur l'évaluation de la survie à long terme. Harlow et al. avaient proposé une évaluation de la technique du GS des centres investigateurs de l'étude NSABP-B32 avant la période d'inclusion dans l'étude. Cette étude incluait les patientes traitées par chirurgie première conservatrice pour une tumeur du sein de moins de 2 cm [8]. En cas de GS indemne, les patientes étaient randomisées en deux bras selon qu'il y ait ou non un curage axillaire complémentaire. Le taux de FN était à 6.7% sur 815 patientes prises en charge par 187 chirurgiens avant la randomisation [47]. La méta-analyse de Kim et al. incluait 69 études de faisabilité du GS dans le cancer du sein débutant regroupant plus de 8000 patientes. Le taux de FN était évalué à 7.3% [7]. L'impact d'un tel taux de FN du GS en situation de cancer du sein débutant a été évalué par le suivi à long terme des patientes pour lesquelles une abstention de curage axillaire complémentaire était réalisée en cas de GS négatif. L'étude de Krag et al. de la NSABP-B32 n'a pas mis en évidence de différence de survie globale entre les deux

groupes qu'il y ait ou non un curage axillaire après un GS négatif [8]. L'étude de Véronesi et al. sur une cohorte de plus de 500 patientes a également montré avec un recul de 10 ans l'absence de différence en terme de survie globale qu'il y ai ou non un curage axillaire lorsque le GS était indemne [9]. En population générale dans le cancer du sein débutant un taux de FN du GS de moins de 10% n'a pas d'impact sur la survie globale et la récurrence axillaire à 5 ans est faible, estimée à moins de 1% [8,9]. Bulte et al. en 2013 ont identifié rétrospectivement 54 cas de récurrence axillaire après un GS négatif à partir de 16 registres nationaux de cancer du sein au Pays Bas. La récurrence axillaire survenait après une médiane de 30 mois. Le taux de survie à 5 ans après le diagnostic de récurrence axillaire était de 58% [48]. La récurrence axillaire est de mauvais pronostique sans pouvoir déterminer le rôle du taux de FN du GS. Le mauvais pronostique semble davantage lié au caractère agressif de la tumeur initiale. En effet, la survie globale après récurrence axillaire était plus faible pour les patientes qui avaient été traitées par chimiothérapie adjuvante lors de la prise en charge initiale ($p=0.0021$) [48].

La technique du GS après CNA chez les patientes N+ initiale cherche à déterminer la réponse pathologique axillaire à la CNA. Plus d'un tiers des patientes stérilisent leur atteinte ganglionnaire après CNA [35,39,40]. Bear et al. ont comparé trois protocoles de traitement systémique chez des patientes traitées par CNA pour une tumeur du sein opérable classée T1 à T3 N0 ou N1, afin d'évaluer l'impact du traitement par Tamoxifène® concomitante à la CNA. L'introduction du Tamoxifène® n'avait pas d'impact sur la survie globale et sur la survie sans récurrence. L'étude de survie en fonction des résultats anatomopathologiques a montré que la RPC axillaire était un marqueur significatif de survie globale indépendamment du type de chimiothérapie. La survie globale à 5 ans des patientes ayant un curage axillaire indemne était proche de 90% [49]. La méta-analyse de Cortazar et al. incluait 12 études internationales d'évaluation de la survie après CNA dans le cancer du sein regroupant 11955 patientes. La survie globale et la survie sans récurrence étaient comparées en fonction de trois définitions de la RPC. La RPC était définie par l'absence de lésion infiltrante ou in situ axillaire et tumorale ($ypT0\ ypN0$), par l'absence de lésion infiltrante axillaire et indépendamment des lésions in situ persistantes au niveau du sein ($ypT0/is\ ypN0$) ou par l'absence de lésion infiltrante du sein indépendamment des lésions in situ et de l'atteinte axillaire ($ypT0/is$). Les résultats de cette étude montraient que la RPC axillaire

et tumorale (ypT0 N0 et ypT0/is N0) était associée à un meilleur taux de survie globale et de survie sans récurrence que pour les patientes ayant une RPC tumorale seule (ypT0/is) [50]. L'évaluation du statut ganglionnaire dans le contexte de CNA chez les patientes N+ a une pertinence en tant que facteur pronostique. Le taux de FN du GS dans cette population est considéré trop élevé. Le gold standard pour l'évaluation de l'atteinte axillaire ganglionnaire reste le curage axillaire [15]. Méconnaître une persistance de l'atteinte ganglionnaire axillaire après CNA pourrait entraîner un sous traitement par l'absence de curage axillaire complémentaire, de radiothérapie externe des aires ganglionnaires ou d'adaptation des protocoles de chimiothérapie. Kim et al. en 2015 ont montré sur une cohorte rétrospective de 386 patientes avec une médiane de suivi de 19 mois, une survie significativement meilleure chez les patientes ayant un curage axillaire indemne (n=79) en comparaison avec les patientes ayant un GS indemne seul (N=31) (p=0.031) [51]. Ces résultats laissent penser que méconnaître une atteinte axillaire persistante après CNA aurait une conséquence sur la survie en l'absence de tout traitement axillaire. Une évaluation prospective avec un recul plus long reste nécessaire pour connaître l'impact sur la survie globale et sur la récurrence du taux de FN du GS en situation de CNA chez les patientes N+. Une étude actuellement en cours : NSABP-B51/RTOG 1304 (<http://www.cancer.gov/>) pourra en partie répondre sur l'impact d'un tel taux de FN. L'étude NSABP-B51/RTOG 1304 est un essai clinique de phase III évaluant l'impact de la RTE des aires ganglionnaires chez les patientes initialement N+ qui n'ont plus d'atteinte ganglionnaire après CNA. Le protocole prévoit une RTE du sein pour toutes les patientes bénéficiant d'un traitement conservateur. Une radiothérapie de la paroi thoracique après mastectomie est prévue dans le bras "RTE des aires ganglionnaires". L'évaluation du statut ganglionnaire après CNA est réalisée par curage axillaire, par GS ou les deux. Une sous population de patientes N+ initiale ayant un GS indemne sans curage axillaire complémentaire est randomisée selon la réalisation ou non d'une RTE adjuvante des aires ganglionnaires. Dans cette étude, l'abstention du curage axillaire en cas de GS négatif sera comparée à la radiothérapie externe des aires ganglionnaires. L'étude de la survie à long terme dans cette sous population pourra répondre sur l'effet du taux de FN du GS après CNA chez les patientes N+ en comparaison avec la RTE des aires

ganglionnaires. En l'absence de telles données, il paraît pertinent de sélectionner les patientes à faible risque de FN.

Le taux de FN dans notre cohorte de 320 patientes N+ prouvée était de 13.7%. Dans 6 cas les curages axillaires avaient été considérés atteints par la présence sur un ou deux ganglions d'une métastase inférieure à 0.2 mm (ypTN0 (i+)). Dans ce cas le taux de FN était de 14.3%. La recherche d'une atteinte de type cellules isolées par l'IHC au niveau du curage axillaire n'était pas prévue dans le protocole. Ces curages axillaires ont été classés atteints par excès. L'ultrastadification par l'IHC en cas d'absence de métastase est recommandée pour le GS mais pas pour le curage axillaire [15]. L'effet sur la survie des métastases inférieures à 2 mm n'est pas connu [52]. Les études de survie après CNA définissent la RPC axillaire pas l'absence de micro-métastase ou de macro-métastase [50]. Le taux de FN dans notre étude était proche de celui retrouvé dans l'étude SENTINA. L'étude allemande SENTINA était une étude multicentrique en 4 bras d'évaluation du GS dans un contexte de CNA [25]. Les patientes N0 à la prise en charge bénéficiaient d'une technique de GS avant CNA (bras A). Les patientes N+ prouvée par un GS pré-thérapeutique bénéficiaient d'une seconde procédure de GS après CNA suivi d'un curage axillaire (bras B). Les patientes N+ à l'examen clinique initiale n'ayant plus d'atteinte axillaire (ycN0) après CNA bénéficiaient d'un GS et d'un curage axillaire complémentaire après CNA (bras C). Enfin les patientes N+ clinique après CNA bénéficiaient d'un curage axillaire après CNA (bras D). L'objectif principal de l'étude était l'évaluation du taux de FN dans le bras C. Le taux de FN du bras C était de 14.2%. La large étude multicentrique de l'ACOSOG Z1071 incluait les patientes T1 à T4 N+ prouvée par une cytoponction ganglionnaire axillaire avant CNA. Le protocole exigeait de réséquer au moins 2 GS. Sur cette cohorte, Boughey et al. ont évalué un taux de FN de 12.6% parmi 525 patientes ayant au moins 2 GS prélevés [35]. Lorsque l'on mesure le taux de FN sur l'ensemble de la cohorte (n=637), indépendamment du nombre de GS prélevés, le taux de FN était de 14.6% [35]. La méta-analyse de 2015 de Van Nijnatten et al. incluait exclusivement les études concernant les patientes N+ prouvée. Le taux de FN était évalué à 15.1% [53]. D'autres études ont décrit des taux de FN inférieur à 10 % mais sur des cohortes plus faibles [24,37,38]. Mamounas et al. en 2005 sur la sous population de 102 patientes N+ clinique avaient un taux de FN à 7% [24]. Newman et al. en 2007 ont évalué le taux de FN sur une cohorte de 54 patientes N+ prouvée à

8.6% [37]. Enfin Lee et Al. sur une cohorte de 219 patientes N+ retrouvaient un taux de FN à 5.6%. Les patientes éligibles à l'inclusion dans cette étude étaient les patientes N+ confirmée par cytoponction ou une suspicion d'atteinte ganglionnaire en échographie et au PET scanner [38].

Dans notre étude lorsqu'au moins 2 GS étaient prélevés le taux de FN était de 8.3% contre 22.8% lorsqu'un seul GS était prélevé. Ces résultats étaient également décrits dans les trois larges études SENTINA, FNAC et ACOZOG Z1071 [25,35,40]. De même que dans la méta-analyse de Van Nijnattan et al. où le taux de FN était statistiquement meilleur lorsque 2 GS ou plus étaient détectés (10% versus 23.9%, $p=0.026$). Ces résultats étaient également connus en situation de chirurgie première [54]. Il paraît difficile en pratique clinique d'imposer le prélèvement d'au moins 2 GS lorsqu'un seul existe et est identifié. Et la valeur du « picking ganglionnaire » associé au GS n'est pas connue. Il semble donc non acceptable de ne pas réaliser de curage axillaire complémentaire lorsqu'un seul GS a été identifié et analysé. Dans notre cohorte, un seul GS a été identifié dans 40% des cas.

Dans la méta-analyse de Fu et al. l'utilisation de l'IHC pour l'analyse anatomopathologique du GS était significativement associée à un taux de FN plus faible [55]. Ces résultats étaient également décrits par dans l'étude canadienne FNAC [40] et dans la méta-analyse de Tan et al [29]. Dans notre étude la technique d'analyse était standardisée avec la réalisation d'une analyse immunohistochimique lorsque l'étude en coloration Hémalum-Eosine-Safran ne retrouvait pas de métastase pour le GS. Le taux de FN était également plus faible lorsque l'on introduit la notion de micro-métastase et de cellules isolées pour définir un GS positif (19.8% versus 13.7%). Dans les études SENTINA et ACOZOG Z1071, l'IHC pour l'analyse du GS n'était pas exigée par le protocole ce qui a pu augmenter leur taux de FN [25,35].

L'utilisation d'une technique de double marquage du GS colorimétrique et isotopique était associée à un taux de FN plus faible dans l'étude de Boughey et al. (taux de FN : 10.8% versus 20.3% $p=0.05$) [35]. Ces résultats étaient également rapportés par Boileau et al. dans l'étude FNAC [40]. Une des faiblesses de notre étude était l'absence d'homogénéité dans la méthode de détection du GS. Bien que la double détection était fortement recommandée, les patientes ayant une détection colorimétrique seule ou isotopique seule étaient également incluses pouvant influencer le taux de FN. La technique de détection du GS était laissée au libre choix des centres

investigateurs, l'utilisation des méthodes colorimétriques est parfois abandonnée par certaines équipes du fait du risque allergique.

L'étude NSABP B27 incluait les patientes traitées par CNA pour une tumeur maligne du sein opérable indépendamment de l'atteinte axillaire. Dans cette cohorte 76% des patientes étaient N0. Le taux de FN était de 10.7%. La localisation de la tumeur, la méthode de détection du GS, le stade clinique TNM, l'expérience du chirurgien n'étaient pas statistiquement liés à un plus haut risque de FN [24].

Ces études ont identifié des sous populations à plus faible taux de FN. Ces trois paramètres que sont le nombre de GS prélevés, l'utilisation de l'IHC et de la double détection réduisent le taux de FN sans l'annuler.

Notre étude a cherché à mettre en évidence des facteurs prédictifs d'un GS « vrai négatif » afin d'identifier les patientes à risque minime de FN. Cette étude équivaut à mettre en évidence des facteurs prédictifs d'une RPC axillaire lors que le GS est négatif. L'objectif était d'établir un score prédictif de GS « vrai négatif » permettant de sélectionner les patientes pour lesquelles le résultat du GS serait fiable. La surexpression HER2 en IHC, l'absence d'embolie vasculaire, une réponse complète tumorale du sein à la CNA, un stade Sataloff tumoral A, une tumeur résiduelle inférieure ou égale à 10 mm étaient liés de façon significative à un curage axillaire indemne lorsque le GS était négatif en analyse uni-variée. Le stade Sataloff tumoral TA apporte la même information que la réponse histologique complète en étant moins précise puisqu'il est défini par une réponse histologique complète ou quasi complète laissant une place à une part de subjectivité de l'anatomopathologiste. Aussi la classification de Sataloff ne peut pas être rendue sur un examen extemporané per-opératoire. Ce facteur n'a pas été retenu dans l'analyse multi-variée. En analyse multi-variée, la surexpression HER2 et la RPC tumorale étaient les deux seuls facteurs prédictifs indépendants d'un curage axillaire indemne en cas de GS négatif. Dans notre cohorte aucune des 21 patientes surexprimant HER2 et atteignant une RPC tumorale n'avait un GS faux négatif. Une patiente sur 30 atteignant une RPC complète tumorale du sein avait un GS faux négatif. Le fait que la surexpression HER2 3+ en IHC soit corrélée à une RPC axillaire dans notre cohorte rejoint les données de la littérature concernant les sous types histologiques les plus susceptibles d'atteindre une réponse histologique complète. En effet, dans la cohorte de l'ACOSOG Z1071, le taux de réponse histologique complète axillaire était de 41.1%. Les patientes avec une tumeur

« triple négative » et celles surexprimant HER2 (en IHC 3+ ou en hybridation in situ) avaient un taux de réponse histologique complète axillaire significativement meilleur que les patientes avec une tumeur exprimant les récepteurs hormonaux sans surexpression de HER2 (49.4% et 64.7% respectivement contre 21.1%, $p < 0.0001$) [56]. Des résultats similaires étaient décrits dans deux grandes études prospectives (l'étude allemande ISPY 1 et américaine de l'université du Texas MD Anderson Cancer center) [57,58]. Dans notre étude, la RPC tumorale était fortement corrélée à un curage axillaire indemne lorsque le GS était négatif FN (OR : 52, $p < 0.001$). Sur notre cohorte initiale de 320 patientes, 123 patientes avaient un GS négatif et 59 d'entre elles avaient atteint une RPC tumorale. En vue du faible risque de FN en cas de RPC tumorale, près de 50% des patientes ayant un GS négatif auraient pu éviter un curage axillaire systématique. Dans notre cohorte, le risque de FN était nul lorsqu'il y avait une RPC tumorale et une surexpression HER 2 en IHC. Vingt et une patientes avaient une RPC tumorale et une tumeur surexprimant HER 2 en IHC. Elles représentaient 17% des patientes avec un GS indemne. En appliquant le score à deux points (un point pour une RPC tumorale et un point pour HER2 surexprimé en IHC), 17% des patientes ayant un GS négatif auraient pu être épargnées d'un curage axillaire systématique. A notre connaissance, il s'agit de la première étude prospective mettant en évidence la forte corrélation de la RPC tumorale et axillaire en cas d'envahissement ganglionnaire initiale. En effet ces résultats nécessitaient une large cohorte de patiente N+ prouvée. Se pose le problème de l'application du score en pratique clinique. La RPC tumorale doit être connue au moment de la chirurgie pour aider à la décision de ne pas faire de curage axillaire complémentaire. Il paraît difficile en examen extemporané de déterminer avec certitude une RPC tumorale. En effet une telle réponse en anatomopathologie nécessite de réaliser une analyse de la pièce opératoire sur plusieurs coupes et en étude microscopique. Une étude de ce score à deux items devra être réalisée sur une cohorte externe en utilisant un autre critère diagnostique de la RPC tumorale que l'analyse anatomopathologique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire après CNA fait partie du bilan pré opératoire. De récentes études ont montré une bonne corrélation entre la régression du signal tumoral mammaire en IRM et la RPC tumorale histologique [59,60]. Les résultats de l'IRM mammaire pourraient être utilisés comme critère diagnostique d'une RPC. L'évaluation de nouveaux critères diagnostiques d'une RPC tumorale comme facteur associé à un

faible risque de FN du GS est nécessaire. La mesure de la survie à long terme avant de recommander une abstention du curage axillaire en cas de GS négatif chez les patientes à faible risque de FN reste également nécessaire.

4.3. Outils non invasifs d'évaluation de la réponse pathologique axillaire à la chimiothérapie néoadjuvante

Schipper et al. en 2014 sur une cohorte rétrospective de 291 patientes ayant une atteinte ganglionnaire clinique ont montré une réponse complète axillaire à la CNA de 33,7%. L'âge, le stade clinique initial, le type histologique, le statut HER2, l'expression de récepteurs hormonaux et le type de chimiothérapie étaient des facteurs prédictifs d'une RPC axillaire [61]. Un nomogramme prédictif de RPC axillaire à la CNA a été construit avec une aire sous la courbe de 0.77. Les limites de ce nomogramme étaient que son utilisation comme seul outil d'évaluation de réponse histologique complète axillaire risque de méconnaître 35% des envahissements axillaires résiduels (valeur prédictive positive : 65%). Une étude des facteurs prédictifs d'une RPC axillaire pourra être également réalisée sur les données de notre cohorte afin d'établir un score prédictif de RPC axillaire sur une large cohorte prospective. L'ensemble des items du nomogramme de Schipper et al. sont connus dans notre population. Ce nomogramme pourra être testé rétrospectivement sur notre cohorte.

L'examen clinique et l'échographie ont été évalués comme outil diagnostique de l'atteinte ganglionnaire axillaire après CNA [40,62]. Selon Boileau et al. sur une cohorte de 154 patientes N+ prouvée, l'examen clinique et l'échographie en tant que test diagnostique d'une persistance d'une atteinte ganglionnaire axillaire avaient respectivement une VPP de 89% et 81% mais une VPN de 38% et 48% [40]. En 2013, Hieken et al. ont évalué les capacités diagnostiques de l'échographie axillaire et de l'IRM pour prédire une persistance de l'envahissement axillaire chez 145 patientes N+ avant CNA. Dans cette cohorte le taux de RPC axillaire était de 38.5%. L'échographie axillaire avait une spécificité de 58.1% et une VPN de 56.8%. L'IRM avait une spécificité de 58.6 % et une VPN de 42.5% [62]. Ces examens ont aussi été évalués en tant que test diagnostique d'une RPC axillaire. D'après la cohorte rétrospective d'Alvarado et al., la sensibilité de l'examen clinique et de l'échographie pour prédire une RPC axillaire étaient respectivement de 90% et 60% avec une VPP de 42% et

51% [63]. Le 18 FDG PET scanner semble un meilleur outil diagnostique d'une RPC après CNA avec une sensibilité relativement faible à 48% mais une valeur prédictive positive à 86% [64]. La technique du GS comme outil d'évaluation d'une RPC dans notre étude avait des performances diagnostiques proches du 18 FDG PET scanner avec une sensibilité de 53.5% et une valeur prédictive positive de 78.6% pour un taux de RPC axillaire à 35.8%. Si l'on cherche à montrer une réponse histologique axillaire les performances de ces examens d'imagerie paraissent insuffisantes en comparaison avec le gold standard qu'est le curage axillaire.

4.4. De la technique du GS vers une sélection des patientes par le ganglion marqué

Si l'examen clinique, les examens d'imagerie et le GS seul ne semblent pas suffisants pour remplacer le curage axillaire ganglionnaire dans l'évaluation de la réponse histo-pathologique axillaire à la CNA, une technique modifiée du GS pourrait être plus performante en associant le résultat anatomopathologique du GS et du ganglion initialement identifié comme atteint. Cette procédure répond aux récentes mises à jour du réseau national de lutte contre le cancer américain (NCCN) qui recommandent de laisser un clip au sein du ganglion identifié comme métastatique à la prise en charge initiale et de le réséquer lors de la chirurgie [65]. Dans l'ACOSOG Z1071, Boughey et al. ont rapporté un taux de FN de 7.4% lorsque le clip placé lors de la cytoponction initiale était repéré au sein d'un ganglion prélevé pendant la procédure du GS [66]. La limite de cette technique était que le clip n'a pu être repéré dans 55% des cas. La technique MARI (Marking the Axillary lymph node with Radioactive I¹²⁵ seeds) a été développée suite aux études d'utilisation de l'iode radio marqué comme marqueur de la tumeur initiale. Ces études étaient développées pour faciliter la chirurgie conservatrice après CNA en marquant le lit tumoral du sein par un traceur radioactif ayant une demi vie couvrant la période d'administration de la chimiothérapie [67]. La technique MARI est basée sur ce même principe. Le marquage pré-thérapeutique du ou des ganglion(s) identifié(s) comme métastatique(s) par des billes marquées à I¹²⁵ radioactive est réalisé avec écho guidage. En fin de CNA, le ou les ganglion(s) radio marqué(s) est (sont) identifié(s) en per opératoire par une gamma

caméra. L'étude de Donker et al. en 2015 a montré sur 103 patientes un taux de détection du ganglion marqué à l'iode de 97%. La procédure de prélèvement du ganglion marqué à l'iode avait un taux de FN de 7% [68]. Cette technique implique l'utilisation d'une source radioactive persistante plusieurs semaines au sein du creux axillaire. Les effets de cette source radioactive sont encore peu connus.

D'autres stratégies ont été récemment proposées dans ce sens. L'équipe de MD Anderson Cancer Center a évalué la faisabilité d'une stratégie en 3 temps. La procédure prévoyait le marquage par clip du ganglion envahi lors de la prise en charge initiale suivi du repérage pré opératoire du ganglion « clippé » par de l'iode radio marqué et une chirurgie du creux axillaire appelée dissection axillaire ciblée (TAD : Target Axillary Dissection). La TAD ciblait le prélèvement ganglionnaire sur le ganglion « clippé » radiomarké et le ou les GS [69]. Cette stratégie demande une coordination multidisciplinaire forte entre radiologues, médecins nucléaires, cytologistes, anatomopathologistes et chirurgiens. Elle nécessite là aussi l'utilisation d'iode radiomarké dont les effets ne sont pas évalués. Une autre technique par repérage à l'aide d'un fil peut être proposée pour analyser le ganglion marqué d'un clip. En effet, l'étude de Plecha et al en 2015 portait sur 107 patientes, ayant un ganglion initialement envahi et marqué d'un clip. La mise en place en pré opératoire d'un fils repère en échographie a permis d'améliorer le taux de détection chirurgicale de ce ganglion [70]. Dans cette étude le taux d'identification du ganglion marqué d'un clip était de plus de 97% y compris dans le sous-groupe de patientes traitées par CNA. L'association de l'analyse du ganglion sentinelle et du ganglion initialement atteint ainsi repéré pourrait permettre de réduire le taux de FN de la technique du GS seule dans l'évaluation de la réponse axillaire à la CNA.

A notre connaissance il n'existe pas d'étude évaluant la place d'une deuxième cytoponction du ganglion marqué. L'hypothèse est que la négativation de la cytoponction du ganglion marqué permettrait de sélectionner les patientes à faible taux de FN. Cette stratégie semble plus acceptable en termes de faisabilité technique car ne nécessite pas de repérage pré opératoire du ganglion marqué comme évoqué précédemment. Pour répondre à cette question la mise en place d'un nouveau protocole est proposée.

4.5. Mise en place du protocole GANEA 3

L'objectif de l'étude GANEA3 est d'évaluer le taux de FN du GS chez les patientes N+ prouvée en sélectionnant les patientes selon la réponse cytologique du ganglion initialement identifié envahi. Cette étude se justifie par le fait que plus d'un tiers des patientes ne présentent plus d'atteinte ganglionnaire après CNA et qu'il n'existe pas d'outil diagnostique suffisamment performant pour évaluer la réponse ganglionnaire axillaire en dehors du curage axillaire

Toutes les patientes traitées par CNA pour cancer du sein opérable d'emblée bénéficient d'une évaluation du volume tumoral et axillaire pré thérapeutique par examen clinique, mammographie, échographie mammaire, échographie axillaire et IRM mammaire. Les ganglions axillaires suspects en échographie sont ponctionnés et un clip est laissé en place lors de la ponction. Seules les patientes N+ en cytoponction seront concernées par l'évaluation du taux de FN. Après CNA, une évaluation de la régression du volume tumorale est réalisée par examen clinique, échographie axillaire et mammaire, mammographie et IRM mammaire.

L'évaluation du statut ganglionnaire après CNA passe par une nouvelle cytoponction du ganglion marqué par un clip. Si la cytologie est négative une technique de GS est réalisée suivi d'un curage axillaire de complément. Si la cytoponction est positive un curage axillaire est réalisé. Si la cytoponction du ganglion marqué n'est pas contributive une méthode de repérage du ganglion marqué par un fil ou iode I¹²⁵ est réalisée. Dans ce cas une exérèse du GS et du ganglion marqué et repéré est réalisée suivi d'un curage axillaire complémentaire afin d'évaluer le taux de FN de cette procédure (Figure 5).

Le critère de jugement principal est le taux de FN de la technique du GS dans la cohorte des cytoponctions négatives après CNA et dans la cohorte des cytoponctions non contributives avec exérèse du ganglion marqué. Le critère de jugement secondaire est le taux de détection du GS et du ganglion marqué par clip. La réponse tumorale du sein par l'examen clinique, l'échographie mammaire, la mammographie et l'IRM mammaire sont évalués en tant que facteur prédictif d'un GS « vrai négatif ». La détection du GS est réalisée par une méthode combinée isotopique et colorimétrique. Le score de Sataloff est évalué sur la pièce opératoire du sein et sur le curage. Le prélèvement d'au moins 2 GS est encouragé. Les GS sont analysés en HES et en IHC.

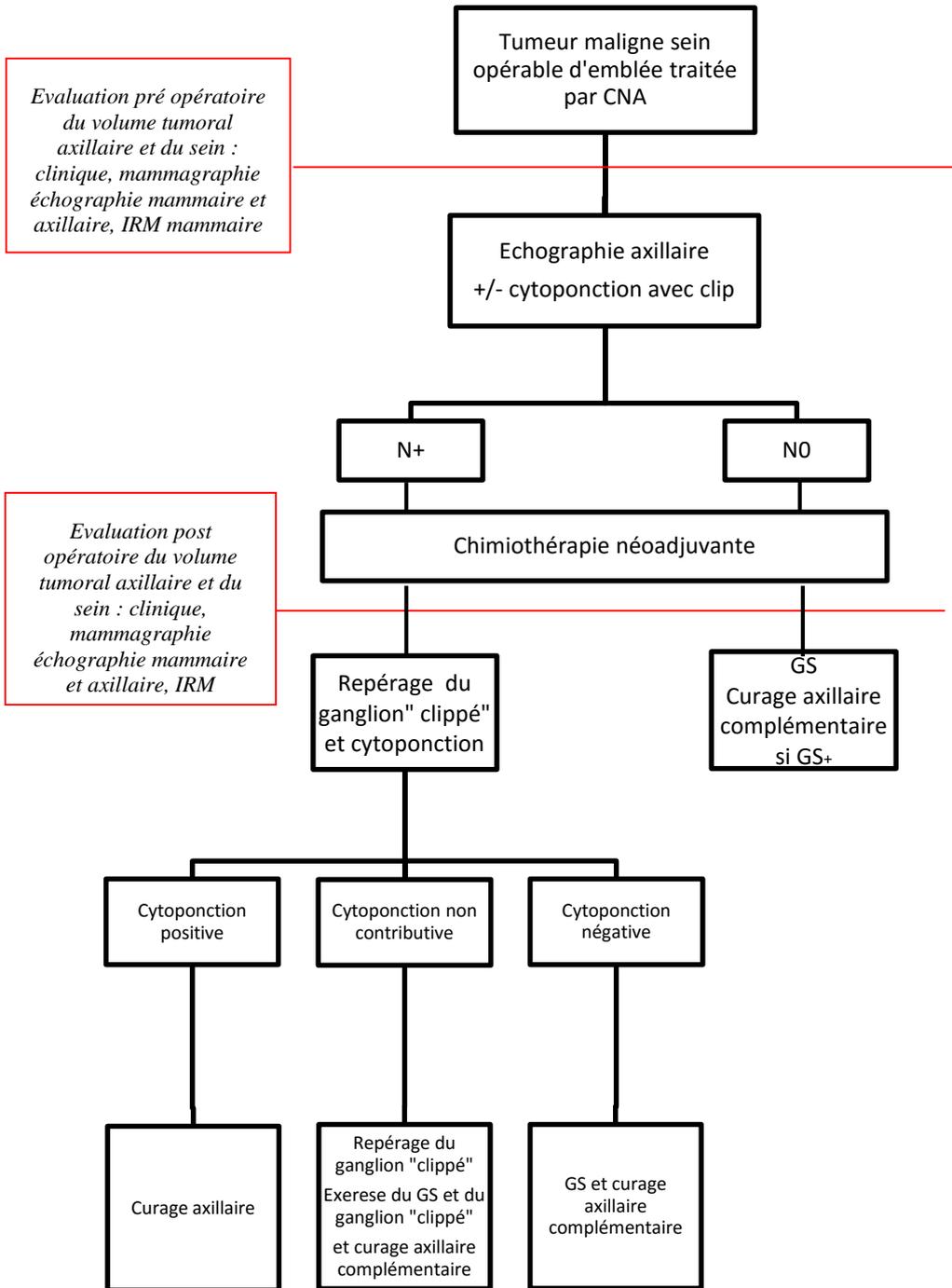


Figure 5. Schéma du protocole GANEA 3

5. CONCLUSION

Le taux de détection du GS après CNA chez les patientes N+ prouvée est plus faible qu'en situation de chirurgie première. Il peut être amélioré par l'utilisation d'une technique de double détection du GS. Un délai plus important entre la fin de la CNA et la chirurgie pourrait être un facteur améliorant le taux de détection dans ce contexte de CNA.

Le taux de FN du GS après CNA chez les patientes N+ est relativement élevé et ne permet pas l'abstention du curage axillaire en cas de GS négatif pour l'ensemble de la population concernée d'autant plus lorsqu'un seul GS est identifié.

En l'absence de donnée sur la conséquence à long terme en termes de récurrence locale et de survie globale du taux de FN, une sélection de patiente à risque faible de FN peut être appliquée afin d'éviter le curage axillaire systématique inutile.

Il semble que l'abstention du curage axillaire en cas de GS négatif soit acceptable chez les patientes atteignant une réponse pathologique complète tumorale d'autant plus si la tumeur surexprime HER2. Ces résultats doivent être validés sur une population externe plus large avec la recherche d'un critère diagnostique de RPC tumorale disponible au moment de la chirurgie. Une évaluation à long terme de la survie globale et de la récurrence est également nécessaire.

En se basant sur l'hypothèse que l'étude de la réponse à la CNA du ganglion initialement identifié comme étant métastatique soit le reflet de la réponse axillaire à la CNA, une stratégie modifiée du GS peut être proposée. Une nouvelle cytoponction ganglionnaire peut être proposée avant de réaliser le GS. En cas de cytoponction non réalisable, une procédure de dissection ciblée du creux axillaire associant le repérage du GS par une technique standard et l'identification du ganglion initialement atteint par une technique de repérage spécifique peut être proposée. L'objectif est de coupler l'analyse du GS à celui du ganglion initialement identifié comme atteint pour diminuer le taux de FN du GS seul.

Annexe 1. Classification de SATALOFF[34]

Tumeur Primaire Mammaire		Ganglions Axillaires	
TA	Effet thérapeutique total ou presque total	NA	Signe d'un effet thérapeutique et absence de maladie résiduelle
TB	Effet thérapeutique de plus de 50% mais non total	NB	Absence de signe d'effet thérapeutique et de maladie résiduelle
TC	Effet thérapeutique de moins de 50%	NC	Signes d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente
TD	Absence d'effet thérapeutique	ND	Absence de signe d'effet thérapeutique et métastase axillaire toujours présente

Annexe2. Classification TNM

Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010 (American Joint Committee on Cancer (2010) AJCC cancer staging manual. Springer, New York London)

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM"

Tumeur Primaire T

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : carcinome in situ

Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ

Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ

Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension

T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension

T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.

T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.

T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.

T3 : tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension.

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b).

T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral.

T4b : œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein.

T4c : T4a + T4b • T4d : cancer inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées.

N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2 \text{ mm}$ (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative

N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micro-métastase > 0,2 mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires.

N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm.

N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire.

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux .

N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires.

N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M).

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.

M0: absence de métastases à distance.

M1 : présence de métastase(s) à distance.

Annexe 3. Cahier d'observation patient

Protocole GANEA 2

Evaluation de la technique du Ganglion Axillaire sentinelle chez des patientes préalablement traitées par chimiothérapie Néo Adjuvante pour cancer du sein: protocole GANEA 2

CAHIER D'OBSERVATION

Nom (première lettre)

Prénom (première lettre)

Mois/Année de naissance

**Nom du Centre
Investigateur**

Promoteur	Investigateur Coordinateur
Centre R Gauducheau Bd J Monod 44805 St Herblain Contact : cellule de Promotion 5 allée de l'île Gloriette 44093 Nantes Cedex 1 tel : 02 40 08 71 77 fax : 02 40 08 71 67	Docteur Jean-Marc Classe Département de Chirurgie Oncologique Centre René Gauducheau Site Hôpital Nord 44805 St Herblain Email : jm-classe@nantes.fnclcc.fr 

Schéma du protocole

Diagnostic Premier

(microbiopsie : carcinome mammaire infiltrant)

Indication de Chimiothérapie néoadjuvante

(Caractéristiques cliniques, TNM, Histologique, Grade-récepteurs)

Absence de critère d'exclusion

(Allergie au bleu, pT4d, ATCD chimiothérapie ou ATCD néo sein homolatéral)

Evaluation du creux axillaire homolatéral

Clinique (TN) Echographie (+/-ponction) - Ponction des ganglions suspects.

Réalisation des cures de Chimiothérapie Néoadjuvante

Chirurgie

(dans les 3 à 4 semaines après la dernière chimio)

Tumorectomie +/- Mastectomie

+

Détection GAS :

Bleu+ ^{99m}Tc (2x20MBq)

Sonde de détection au CzdTe ou CdTe

(définition du gas : bleu +/- $\geq 2x$ BdF)

+

Curage axillaire I/II

(soit groupe 1, soit groupe 2 avec échec de détection ou GAS atteint)

Histologie

HES +/- IHC

Paramètres étudiés

Taux de détection, Taux de Faux négatifs

Score de Sataloff

Récidive axillaire homolatérale

Critères d'inclusions
Critères d'exclusions
A rajouter lorsque seront validés

1. Diagnostic

Examen d'anatomopathologie sur lequel repose le diagnostic :

		Date	Résultat	SBR	HER-2	Récepteurs hormonaux	
Micro-Biopsie	Oui		Menu déroulant CCI CLI....	I II III	0 1 2 3 3+	RP	négatif positif non précisé
Cytologie	Non						

Evaluation clinique

Sein Menu	Quadrant Menu	T Menu	N Menu	M Menu
Droit	QSE	1	0	0
Gauche	QSI	2	1	1
	UQSup	3	2	
	QIE	4		
	QIInt	X		
	UQInf			
	UQE			
	UQInt			

3. Recherche d'envahissement ganglionnaire pré-chimiothérapie

2.1 Echographie

Date	Résultat Menu déroulant	Biopsies ganglions de Menu déroulant	Résultat biopsie Menu déroulant
	pas de ganglion suspect ganglions suspects	Oui Non	Envahissement ganglionnaire Pas d'Envahissement ganglionnaire Non fait

2.2 Groupe de la patiente :

GROUPE 1 (envahissement ganglionnaire)
 GROUPE 2 (sans envahissement ganglionnaire)

3 Chimiothérapie Néoadjuvante

Date de début	Date de fin	Nombre de cycles prévus	Nombre de cycles réalisés	Produits + doses
				Mettre un menu déroulant

4 Médecine Nucléaire

Injection colloïdes marqués

Date injection	Heure Injection	Numéro de lot	Nombre d'injection	Site d'injection	Activité totale injectée
			1	Périoréolaire	
			2	Péritumorale	

Lymphoscintigraphie

faite : oui non

date/...../..... heure :

Localisation	Nombre de GAS
Axillaire	
CMI	
Sus claviculaire	
Autre	

5 Chirurgie

Date de la chirurgie	Type	Type d'incision	Curage axillaire	Remodelage glandulaire
	tumorectomie repérage	sans	péri-aréolaire	Oui
	tumorectomie repérage	avec	sous mammaire	Non
	Mastectomie		directe	
			autre	
			non précisé	

5 Préparation de la détection du Ganglion sentinelle

Injection du Bleu

Numéro de lot	Site d'injection
	Périaréolaire Péritumorale

prélèvements des ganglions sentinelles

GAS	Etage de Berg	Couleur	Comptage Ex vivo
1	I II III	Faible Modéré Intense Bleu (intensité non spécifié) Non Bleu	
2			
3			
4			
5			
Bruit de fond			

6 Suites opératoires

Simple
Abscess
Lymphocèle non ponctionné
Lymphocèle ponctionné
Hématome non ponctionné
Hématome ponctionné
Reprise chirurgicale pour complications

7 Incidents- Evènements indésirables Graves/non Graves

A reporter en fin de cahier et transmettre au promoteur tout évènement indésirable grave

8. Anatomie Pathologique de la tumeur

Type histologique du contingent infiltrant	Taille macroscopique de la pièce opératoire (plus grand axe) en mm	Taille du contingent infiltrant en mm	Embole
CCI CLI CCI&CLI Tubuleux Colloïde Autre infiltrant			Oui Non np
Contingent intracanaux associé	Oui Non	%	
Contingent intralobulaire associé	Oui Non	%	

9. Anatomie Pathologique des ganglions

Nombre GAS analysés en anatomie-Pathologie : 1,2,3,4,5

Ganglions Sentinelles	GAS n°1	GAS n°2	GAS n°3	GAS n°4	GAS n°5
Présence de cellules isolées et/ou de micro-métastases	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non
Envahissement ganglionnaire (macro-métastase)	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non
HPS initial					
micro-métastase (≤ 2 mm)	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non
métastase (> 2 mm)	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non
effraction capsulaire	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non
HPS complémentaire					
micro-métastase (≤ 2 mm)	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non
métastase (> 2 mm)	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non

Immunohistochimie					
Cellules isolées	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non
micro-métastase (≤ 2 mm)	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non
métastase (> 2 mm)	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non	Oui Non
Taille métastase (>2 mm) en mm					

CURAGE complémentaire AXILLAIRE

Patiente Groupe 1

Patiente Groupe 2 a avec échec de détection du GAS

Patiente Groupe 2 b avec envahissement du GAS

Patiente Groupe 2 c GAS N- Pas de curage

Nombre de ganglions individualisés	Nombre de Ganglions atteint Macro-métastases	Nombre de ganglions avec micro-métastases	Nombre de ganglions avec cellules isolées

Stade SATALOFF

Tumeur	Ganglion
TA	NA
TB	NB
TC	NC
TD	ND
T np	N np

11 SUIVI

11.1 Patientes du groupe 1 (le suivi s'arrête à la réception du dernier compte rendu d'anatomopathologie lié à la chirurgie, au GAS ou au curage) : Compléter la feuille de fin d'étude

11.2 Patientes du groupe 2 (a, b) : si un curage complémentaire a été réalisé, le suivi s'arrête à la réception du dernier compte rendu d'anatomopathologie lié à la chirurgie, au GAS ou au curage : Compléter la feuille de fin d'étude

11.3 Patientes du groupe 2 (c) : sans curage : le suivi de la patiente s'arrête le jour de la confirmation de la récurrence axillaire. Si non à 5 ans après la signature du consentement.

Date	Examen	Date de	Conclusion de
M3 (jj/mm/aa)	Menu déroulant	l'examen	l'examen
M6			
M12			

M18 M24 Etc.....			
	Clinique seule		Pas de récurrence Récurrence axillaire Récurrence autre
	Clinique + sénos		
	Clinique + sénos + biopsie		

FEUILLE DE FIN D'ETUDE classique

FEUILLE EVENEMENTS INTERCURRENTS classique

Bibliographie

1. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project protocol B-06. 10-year pathologic and clinical prognostic discriminants. *Cancer*. 1993;71(8):2507–14.
2. 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;(6):335–9..
3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994;220(3):391–8.
4. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 ;95(3):279–93.
5. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 ;23(30):7703–20.
6. Recommandation pour la pratique clinique de Saint Paul de Vence. *Oncology*. 2005;(7):342–79.
7. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106(1):4–16.
8. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927–33.

9. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg.* 2010;251(4):595–600.
10. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin North Am.* 2003;83(4):803–19.
11. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(6):569–75.
12. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):297–305.
13. Ram R, Singh J, McCaig E. Sentinel Node Biopsy Alone versus Completion Axillary Node Dissection in Node Positive Breast Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Breast Cancer.* 2014;2014:513780.
14. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(17):2868–73.
15. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014;32(13):1365–83.
16. Rouzier R, Mathieu M-C, Sideris L, Youmsi E, Rajan R, Garbay J-R, et al. Breast-conserving surgery after neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy for large breast tumors. *Cancer.* 2004;101(5):918–25.
17. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast

- cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1997;15(7):2483–93.
18. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(3):188–94.
 19. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, Porta VG, Semiglazov V, Lluch A, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(15):2474–81.
 20. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(22):4224–37.
 21. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998;16(8):2672–85.
 22. Scholl SM, Pierga JY, Asselain B, Beuzeboc P, Dorval T, Garcia-Giralt E, et al. Breast tumour response to primary chemotherapy predicts local and distant control as well as survival. *Eur J Cancer*. 1995;31A(12):1969–75.
 23. Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, et al. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(19):1539–45.
 24. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005 ;23(12):2694–702.
 25. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609–18.

26. Classe J-M, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(5):726–32.
27. Yu J-C, Hsu G-C, Hsieh C-B, Yu C-P, Chao T-Y. Role of sentinel lymphadenectomy combined with intraoperative ultrasound in the assessment of locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):174–80.
28. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2006;93(5):539–46.
29. Tan VKM, Goh BKP, Fook-Chong S, Khin L-W, Wong W-K, Yong W-S. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer--a systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol*. 201;104(1):97–103.
30. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer*. 2007;109(7):1255–63.
31. Ozmen V, Karanlik H, Cabioglu N, Igci A, Kecer M, Asoglu O, et al. Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 ;95(1):1–6.
32. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998;16(8):2672–85.
33. Bear HD, Anderson S, Brown A, Smith R, Mamounas EP, Fisher B, et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4165–74.

34. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg*. 1995;180(3):297–306.
35. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455–61.
36. Recommandations pour la pratique clinique : Nice, Saint-Paul-de-Vence, 2009. “Cancer du sein et soins de support”.
37. Newman EA, Sabel MS, Nees AV, Schott A, Diehl KM, Cimmino VM, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(10):2946–52.
38. Lee S, Kim EY, Kang SH, Kim SW, Kim S-K, Kang KW, et al. Sentinel node identification rate, but not accuracy, is significantly decreased after pre-operative chemotherapy in axillary node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;102(3):283–8.
39. Yagata H, Yamauchi H, Tsugawa K, Hayashi N, Yoshida A, Kajiura Y, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in cytologically proven node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2013;13(6):471–7.
40. Boileau J-F, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol Off*. 2015;33(3):258–64.
41. Lee H-D, Ahn SG, Lee SA, Lee HM, Jeong J. Prospective evaluation of the feasibility of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with negative axillary conversion after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc*. 2015 ;47(1):26–33.

42. Gschwantler-Kaulich D, Riegler-Keil M, Ruecklinger E, Singer CF, Seifert M, Kubista E. Factors influencing the identification rate of the sentinel node in breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2011;20(5):627–31.
43. Beumer JD, Gill G, Campbell I, Wetzig N, Ung O, Farshid G, et al. Sentinel node biopsy and large (≥ 3 cm) breast cancer. *ANZ J Surg*. 2014;84(3):117–20.
44. Houvenaeghel G, Martino M, Buttarelli M, Moutardier V, Charaffe Jaufret E, Rossi I, et al. Sentinel lymph node negative breast cancer larger than 30 mm: is axillary lymph node dissection constantly necessary?. *Bull Cancer*. 2004 ;91(4):221–5.
45. Allweis TM, Badriyyah M, Bar Ad V, Cohen T, Freund HR. Current controversies in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast Edinb Scotl*. 2003;12(3):163–71.
46. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2015;261(3):547–52.
47. Harlow SP, Krag DN, Julian TB, Ashikaga T, Weaver DL, Feldman SA, et al. Prerandomization Surgical Training for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-32 trial: a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node-negative breast cancer. *Ann Surg*. 2005;241(1):48–54.
48. Bulte JP, van Wely BJ, Kasper S, Kuijt G, van den Wildenberg FJH, Strobbe LJA, et al. Long-term follow-up of axillary recurrences after negative sentinel lymph node biopsy: effect on prognosis and survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;140(1):143–9.
49. Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2006 ;24(13):2019–27.

50. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164–72.
51. Kim JY, Kim MK, Lee JE, Jung Y, Bae SY, Lee SK, et al. Sentinel lymph node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial cytology-proven axillary node metastasis. *J Breast Cancer*. 2015;18(1):22–8.
52. Tan LK, Giri D, Hummer AJ, Panageas KS, Brogi E, Norton L, et al. Occult axillary node metastases in breast cancer are prognostically significant: results in 368 node-negative patients with 20-year follow-up. *J Clin Oncol*. 2008;26(11):1803–9.
53. Van Nijnatten TJA, Schipper RJ, Lobbes MBI, Nelemans PJ, Beets-Tan RGH, Smidt ML. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* . 2015; 41(10): 1278-87.
54. Martin RCG, Chagpar A, Scoggins CR, Edwards MJ, Hagendoorn L, Stromberg AJ, et al. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg*. 2005 ;241(6):1005–12.
55. Fu J-F, Chen H-L, Yang J, Yi C-H, Zheng S. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(9):e105316.
56. Boguey JC, McCall LM, Ballman KV, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, et al. Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) Prospective Multicenter Clinical Trial. *Ann Surg*. 2014;260(4):608–14.
57. Esserman LJ, Berry DA, Cheang MCU, Yau C, Perou CM, Carey L, et al. Chemotherapy response and recurrence-free survival in neoadjuvant breast cancer depends on biomarker profiles: results from the I-SPY 1 TRIAL (CALGB 150007/150012; ACRIN 6657). *Breast Cancer Res Treat*. 2012 ;132(3):1049–62.

58. Caudle AS, Yu T-K, Tucker SL, Bedrosian I, Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, et al. Local-regional control according to surrogate markers of breast cancer subtypes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy. *Breast Cancer Res.* 2012;14(3):R83.
59. Preibsch H, Wanner L, Bahrs SD, Wietek BM, Siegmann-Luz KC, Oberlecher E, et al. Background parenchymal enhancement in breast MRI before and after neoadjuvant chemotherapy: correlation with tumour response. *Eur Radiol.* 2015;16 (4):362-68.
60. Okamoto S, Yamada T, Kanemaki Y, Kojima Y, Tsugawa K, Nakajima Y. Magnetic resonance examination to predict pathological complete response following neoadjuvant chemotherapy: when is it appropriate for HER2-positive and triple-negative breast cancers? *Breast Cancer.* 2015; published on line : 05 october 2015.
61. Schipper R-J, Moosdorff M, Nelemans PJ, Nieuwenhuijzen GAP, de Vries B, Strobbe LJA, et al. A model to predict pathologic complete response of axillary lymph nodes to neoadjuvant chemo(immuno)therapy in patients with clinically node-positive breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2014 Oct;14(5):315–22.
62. Hieken TJ, Boughey JC, Jones KN, Shah SS, Glazebrook KN. Imaging response and residual metastatic axillary lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(10):3199–204.
63. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, Gilcrease M, Mittendorf EA, Bedrosian I, et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(10):3177–84.
64. Koolen BB, Valdés Olmos RA, Wesseling J, Vogel WV, Vincent AD, Gilhuijs KGA, et al. Early assessment of axillary response with ¹⁸F-FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer: implications for surgical management of the axilla. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(7):2227–35.
65. National Comprehensive Cancer Network. .NCCN clinical practice guidelines in oncology : Breast cancer, Version 2 .2014. [Http://www.nccn.org/](http://www.nccn.org/).Accesses.

66. Boughey J, Suman V, Mittendorf E, et al. The role of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from the ACOSOG Z1071. *Cancer Res* 2012; 72(24):94s <http://www.sabcs.org/> Accessed .
67. van Riet YEA, Maaskant AJG, Creemers GJ, van Warmerdam LJC, Jansen FH, van de Velde CJH, et al. Identification of residual breast tumour localization after neo-adjuvant chemotherapy using a radioactive 125 Iodine seed. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2010;36(2):164–9.
68. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg*. 2015 ;261(2):378–82.
69. Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA, Black DM, Hwang R, Hobbs B, et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in patients with breast cancer: a prospective feasibility trial. *JAMA Surg*. 2015 ;150(2):137–43.
70. Plecha D, Bai S, Patterson H, Thompson C, Shenk R. Improving the Accuracy of Axillary Lymph Node Surgery in Breast Cancer with Ultrasound-Guided Wire Localization of Biopsy Proven Metastatic Lymph Nodes. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(13): 4241-46.

NOM : LOAEC

PRENOM : CECILE

Titre de Thèse : La technique du ganglion sentinelle après chimiothérapie néo adjuvante dans le cancer du sein localement avancé : Résultats d'une étude prospective nationale.

RESUME

Introduction : Le standard pour l'évaluation de l'atteinte axillaire après chimiothérapie néoadjuvante (CNA) dans le cancer du sein localement avancé (N+) reste le curage axillaire. Plus d'un tiers des patientes n'ont plus atteinte ganglionnaire après chimiothérapie. L'objectif de notre étude était l'évaluation de la faisabilité du ganglion sentinelle (GS) après CNA chez les patientes N+ afin de réduire la morbidité liée au curage axillaire systématique.

Matériel et méthode : il s'agit une étude prospective multicentrique, les patientes traitées par une CNA pour une tumeur maligne du sein prouvée par biopsie, bénéficiaient d'une échographie axillaire. Les patientes ayant une atteinte ganglionnaire prouvée en cytoponction (N+ prouvée) bénéficiaient 4 à 6 semaines après la fin de la CNA d'une recherche du GS et d'un curage axillaire complémentaire. Le critère de jugement principal était le taux de faux négatif du GS. L'évaluation du taux de détection et de la réponse pathologique axillaire et tumorale à la CNA selon la classification de Sataloff étaient les objectifs secondaires.

Résultats : De juillet 2010 à juillet 2014, les données de 320 patientes incluses dans 16 centres ont pu être analysées. Le taux de détection du GS était de 80.6% (IC 95% 76.3%-84.9%). Le taux de FN était de 13.7% (IC 95% 8.8%-19.8%). Il était de 8.3% lorsqu'au moins deux GS étaient détectés. En analyse multi-variée, la surexpression HER2 et la réponse pathologique complète (RPC) tumorale du sein étaient statistiquement associées à un curage axillaire indemne en cas de GS négatif.

Conclusion: Le GS ne peut pas remplacer le curage axillaire dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire après CNA pour l'ensemble des patientes N+ du fait d'un taux de FN élevé et par l'absence de donnée sur la survie à distance. Toutefois une RPC tumorale chez les patientes HER2+ est prédictif d'un GS vrai négatif. Le développement de nouvelles méthodes d'évaluation de l'atteinte ganglionnaire axillaire reste nécessaire.

MOTS-CLES

Carcinome infiltrant mammaire, atteinte axillaire cytologique, chimiothérapie néoadjuvante, ganglion sentinelle axillaire, faux négatifs.