

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2017

N° 256

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Gynécologie - Obstétrique

par

Juliette JOLY

Née le 15/061987 à Paris

---

Présentée et soutenue publiquement le 17/11/2017

---

Quelle prise en charge axillaire en cas de récurrence infiltrante homolatérale d'un cancer du sein initialement traité par chirurgie conservatrice et ganglion sentinelle ? : Résultats d'une étude rétrospective multicentrique portant sur 118 patientes.

---

Président du jury: Monsieur le Professeur Jean-Marc CLASSE

Directeur de thèse : Docteur Virginie BORDES

## Remerciements

*Au président et membres du jury*

**Monsieur le Professeur Jean-Marc CLASSE.** Merci de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse.

**Monsieur le Professeur Marc-Andre MAHE.** Merci de l'intérêt porté à ce sujet et de votre présence.

**Monsieur le Professeur Norbert WINER.** Merci pour votre accompagnement et pour la formation des internes au sein de votre service.

*A ma directrice de thèse*

**Madame le Docteur Virginie BORDES.** Merci pour ta patience et ton aide dans la réalisation de ce travail.

*A tout ceux qui ont contribué à la réalisation de cette thèse*

Docteur Christine Tunon De Lara, Docteur Marie Bannier, Docteur Céline Renaudeau.  
Merci de m'avoir accueillie au sein de vos services respectifs et de m'avoir permis d'inclure vos patientes pour la réalisation de ce travail.

Madame Nicole Andrieux. Merci de m'avoir aidée à organiser le tableur excel.

Monsieur Loic Champion. Merci d'avoir accepté de m'aider pour la partie statistique.

Madame Marie-Hélène Mauboussin. Merci pour votre aide précieuse.

*A tout ceux qui ont contribué à ma formation*

Toute l'équipe du CHU : Pr Winer, Dr Darnis, Dr Vaucel, Dr Le Vaillant, Dr Ploteau, Dr Bouquin, Dr Esbelin, Dr Caroit, Dr Leperlier, Dr Riteau, Dr Wylomanski, Dr Dochez et Dr Menthonnex.

Au Dr Aireau à Cholet et son équipe : Dr Chantraine, Dr Pasco, Dr Barré, Dr Awazu, Dr Pierre, Dr Jego, Dr Tostivint et Dr Lemine. Au Professeur Lehur et son service.

Au Dr Ducarme à La Roche Sur Yon et son équipe : Dr Soubeyran, Dr Bonnenfant, Dr De Bay, Dr Delay, Dr Frayssinet, Dr Goarin, Dr Spilmann, Dr Vital, Dr Reynard.

Enfin à toute l'équipe de l'ICO de Nantes : Dr Dravet, Florence, Victoire, Gabrielle et Cécile, merci de votre accueil.

### *A mes co-internes*

La promotion 2012: Louise, Pauline B, Céline, Pauline G !

Et à tout mes autres co-internes: Ariane, Laurent, Cergika, Florence M, Vincent, Camille, Mathilde S, Sofia, Bérénice, Joséphine, Emilie, Marion, Mélissa, Marine, Emelyne, Claire, Camille, Mariette, Armelle, Racky, Pauline, Victoria.

### *A ma famille et belle famille*

Maman, Papa, Charlotte, Mimi. Merci pour votre soutien sans faille.

Mam, Dad, Thib, Malo, Max, Soso, Albane, Java, Amaury, Mélissa, Vianney, Mathilde, Diane, Gabrielle, Pia, Anna, Brune, Paule, Philippa, Romane et Eloi. Merci d'être là.

### *A mes chères amies*

Anaïs, Marguerite, Claire B, Claire R et Maëlle : on a tenu le cap de l'externat ensembles !

### *A Gaultier*

Mon amour, quelle joie de vivre à tes côtés !

# Table des matières

<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>6</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODES</b>	<b>8</b>
2.1 Généralités	8
2.2 Critères d'inclusion et critères d'exclusion	8
2.3 Objectif principal et objectifs secondaires	9
2.4 Données collectées	10
2.5 Exploration axillaire	11
2.6 Questionnaire	11
2.7 Analyse statistique	12
<b>3. RESULTATS</b>	<b>13</b>
3.1 Caractéristiques générales	13
3.2 Caractéristiques chirurgicales	16
3.3 Caractéristiques ganglionnaires	18
3.4 Traitements adjuvants et récurrence	20
3.5 Survie sans récurrence et survie globale	22
3.6 Evaluation des pratiques professionnelles en France	24
<b>4. DISCUSSION</b>	<b>29</b>
4.1 Faisabilité du 2 <sup>nd</sup> GS	29
4.1.1 Taux d'identification	29
4.1.2 Taux de détection	34
4.1.3 Le 2 <sup>nd</sup> GS est-il faisable ?	34
4.2 Fiabilité du 2 <sup>nd</sup> GS	35
4.2.1 Taux de faux négatif	35
4.2.2 Taux d'envahissement ganglionnaire	36
4.2.3 Le 2 <sup>nd</sup> GS est-il fiable ?	36
4.3 Intérêt de l'évaluation du creux axillaire à la récurrence locale	36
4.3.1 Indications des traitements adjuvants	36
4.3.2 Impact sur la stratégie thérapeutique	40
4.3.3 Impact sur la survie globale et sur la survie sans récurrence	41
4.4 Limites	42
4.5 Etat des lieux en France en 2017	42
<b>5. CONCLUSION</b>	<b>45</b>
<b>6. BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>46</b>
<b>7. ANNEXE</b>	<b>49</b>

## **Tableaux**

<b>Tableau 1.</b> Caractéristiques générales de la population.....	15
<b>Tableau 2.</b> Envahissement ganglionnaire en fonction du type de PEC axillaire.....	19
<b>Tableau 3.</b> Traitements adjuvants et récurrence en fonction du type de PEC axillaire.....	21
<b>Tableau 4.</b> Revue des études ayant évalué la procédure de 2 <sup>nd</sup> GS.....	31

## **Figures**

<b>Figure 1.</b> Diagramme de flux.....	13
<b>Figure 2.</b> Répartition des patientes.....	14
<b>Figure 3.</b> Identification du 2 <sup>nd</sup> GS à la lymphoscintigraphie .....	16
<b>Figure 4.</b> Détection chirurgicale du 2 <sup>nd</sup> GS.....	17
<b>Figure 5.</b> Courbe de survie sans récurrence des populations 2 <sup>nd</sup> GS, curage axillaire et abstention de geste axillaire.....	22
<b>Figure 6.</b> Courbe de survie globale des populations 2 <sup>nd</sup> GS, curage axillaire et abstention de geste axillaire.....	23
<b>Figure 7.</b> Imagerie demandée devant une récurrence locale sous forme de CCIS .....	24
<b>Figure 8.</b> Imagerie demandée devant une récurrence locale infiltrante .....	24
<b>Figure 9.</b> PEC chirurgicale de la récurrence locale correspondant à un CCIS chez patientes avec un antécédent de chirurgie conservatrice et GS.....	25
<b>Figure 10.</b> PEC chirurgicale de la récurrence locale correspondant à un carcinome infiltrant chez les patientes avec un antécédent de chirurgie conservatrice et GS.....	26
<b>Figure 11.</b> Réalisation 2 <sup>nd</sup> GS en routine.....	26
<b>Figure 12.</b> Réalisation systématique d'une lymphoscintigraphie pré-opératoire avant un 2 <sup>nd</sup> GS.....	27
<b>Figure 13.</b> Techniques de détection du 2 <sup>nd</sup> GS utilisées .....	27
<b>Figure 14.</b> CRLCC réalisant un 2 <sup>nd</sup> GS en routine .....	27
<b>Figure 15.</b> Pertinence du 2 <sup>nd</sup> GS dans la récurrence locale infiltrante chez les patientes avec un antécédent de chirurgie conservatrice et GS.....	28
<b>Figure 16.</b> Question 14, RPC St Paul de Vence 2015.....	43

## 1. INTRODUCTION

L'évaluation ganglionnaire axillaire fait partie intégrante de la prise en charge initiale des cancers du sein au stade localisé (1–4). Facteur pronostique essentiel, le statut ganglionnaire joue un rôle déterminant dans l'indication des traitements systémiques adjuvants. Depuis les recommandations de 2005 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) (5) ainsi que du comité d'experts de Saint Paul de Vence (6), la technique du ganglion sentinelle (GS) est le gold standard pour les tumeurs malignes à un stade précoce car elle permet d'obtenir l'information relative au statut histologique ganglionnaire tout en évitant la morbidité du curage axillaire pour les patientes indemnes de métastases ganglionnaires axillaires. La procédure du GS repose sur l'analyse des premiers relais ganglionnaires du creux axillaire reflétant le statut anatomopathologique des autres ganglions régionaux (7).

Avec l'apparition de la prise en charge multidisciplinaire et les progrès des techniques chirurgicales, une désescalade thérapeutique a été observée au fil des années avec un élargissement progressif des indications du GS. En 2016, l'ASCO préconise la recherche du GS pour les tumeurs infiltrantes dont la taille tumorale clinique et radiologique pré-opératoire est inférieure ou égale à 5 cm, sans envahissement ganglionnaire clinique ainsi que pour les lésions dites bifocales de proximité sans limite de taille. Un antécédent de chirurgie mammaire et la réalisation d'une chimiothérapie néo-adjuvante ne contre-indiquent pas la procédure à condition que la patiente soit initialement N0 et qu'un minimum de 2 GS soient prélevés et analysés en analyse histologique définitive (8).

Malgré ces dernières recommandations, des questions persistent et notamment la place du GS dans la récurrence locale. On estime le taux de récurrence locale homolatérale après un traitement conservateur entre 5 et 10% à 10 ans (9–11). Avec l'avènement de la technique du GS, les professionnels de santé sont dans leur pratique confrontés à des patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur et d'un GS lors de la prise en charge initiale et présentant une récurrence locale homolatérale. Il semble

qu'actuellement l'attitude la plus fréquemment adoptée au sein des équipes soit la réalisation systématique d'un curage axillaire associée à une chirurgie conservatrice ou radicale (12).

La morbidité d'un curage axillaire et la rareté d'une atteinte ganglionnaire occulte associée à la récurrence locale font poser la question de la réalisation d'un 2<sup>nd</sup> GS pour réévaluer le creux axillaire. Depuis une dizaine d'années, des études ont été publiées en faveur de la faisabilité technique d'un 2<sup>nd</sup> GS en cas de récurrence locale (RL) (13–21). Cependant le taux de faux négatif dans ce contexte est peu apprécié dans la littérature scientifique et il existe peu de données sur l'impact de ces secondes évaluations ganglionnaires en terme de modification de la stratégie thérapeutique (traitement systémique, irradiation des chaînes ganglionnaires). Ces éléments justifient la nécessité d'évaluer la survie et les modifications des thérapies adjuvantes après un 2<sup>nd</sup> GS.

Notre étude propose une évaluation rétrospective de la survie sans récurrence et de la survie globale après un 2<sup>nd</sup> GS comparée à celle après un curage axillaire et à l'absence de nouveau geste chirurgical axillaire chez des patientes en RL infiltrante ayant été préalablement opérées d'une chirurgie mammaire conservatrice et d'un GS.

## **2. MATERIEL ET METHODES**

### **2.1 Généralités**

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique menée sur une série de patientes ayant un antécédent de cancer du sein infiltrant ou in situ traité par chirurgie conservatrice et GS et présentant une récurrence locale infiltrante prouvée histologiquement. Cette étude descriptive/observationnelle classe les patientes en 3 groupes selon la prise en charge chirurgicale réalisée au niveau du creux axillaire lors de la récurrence : réalisation d'un second GS, curage axillaire ou absence de geste chirurgical axillaire. L'accord du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS) a été obtenu le 20 avril 2017. L'autorisation de la CNIL a été obtenue le 17 juillet 2017. Quatre centres régionaux de lutte contre le cancer (CRLCC) ont participé à l'inclusion des patientes : Nantes, Marseille, Lille et Bordeaux. Le recueil des données a été réalisé de manière rétrospective sur la période comprise entre 2000 et 2015 à partir des dossiers informatisés des patientes mis à disposition par les CRLCC et répondant aux critères d'inclusion.

### **2.2 Critères d'inclusion et critères d'exclusion**

Les critères d'inclusion sont:

- âge > 18 ans
- un antécédent de cancer du sein infiltrant ou in situ avec traitement chirurgical conservateur et GS négatif (ou micrométastase(s) isolée(s))
- une récurrence locale infiltrante prouvée histologiquement sans signes cliniques d'envahissement locorégional et à distance

- une réintervention pour un traitement radical ou conservateur au niveau du sein associé à un 2<sup>nd</sup> GS, un curage axillaire ou l'absence d'exploration axillaire complémentaire.

Le choix de la prise en charge chirurgicale au niveau du sein à la RL est fait en fonction de plusieurs critères dont la localisation et la taille tumorale, la taille du sein et le désir de la patiente. Le choix de la prise en charge chirurgicale au niveau du creux axillaire à la RL est propre à chaque praticien selon les bonnes pratiques du centre. Le choix entre une chimiothérapie, radiothérapie ou hormonothérapie à la RL est fait à l'issue d'une réunion de comité pluridisciplinaire selon les facteurs pronostics de la tumeur et les pratiques de chaque centre.

Les critères d'exclusion sont:

- un antécédent de mastectomie
- un antécédent de curage axillaire
- une récurrence tumorale non infiltrante
- des signes cliniques d'envahissement ganglionnaire ou de maladie métastatique à la récurrence.

### **2.3 Objectif principal et objectifs secondaires**

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact sur la survie globale et sans récurrence d'un second GS comparé à un curage axillaire et comparé à l'abstention de nouveau geste chirurgical axillaire chez des patientes en RL ayant eu une chirurgie conservatrice et un GS préalable.

Les objectifs secondaires sont : la faisabilité technique du 2<sup>nd</sup> GS (taux d'identification et taux de détection), le pourcentage et le type de drainages extra-axillaires à la lymphoscintigraphie, le taux d'envahissement ganglionnaire, les modifications dans les traitements adjuvants à la RL, l'évaluation du devenir des patientes avec le calcul des taux de récurrences axillaires, locales et métastatiques à 5 ans.

Ce travail a également pour objectif de faire un état des lieux en France en 2017 sur la prise en charge de la RL après un traitement conservateur et un GS en évaluant les pratiques professionnelles par une enquête prospective sous forme de questionnaire auprès des praticiens des CRLCC.

## 2.4 Données collectées

L'ensemble des données a été recherché sur dossier informatisé. Les données collectées sont les suivantes :

- caractéristiques démographiques de la patiente : identification, âge au diagnostic initial, âge à la récurrence, existence d'une mutation BRCA1/BRAC2
- caractéristiques histologiques (tumeur initiale et récurrence) : taille, type histologique, grade SBR, récepteurs hormonaux, statut HER2, emboles
- traitements adjuvants (tumeur initiale et récurrence) : chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie
- techniques de détection du 2<sup>nd</sup> GS : lymphoscintigraphie, bleu patenté, radio-isotope
- analyse histologique du GS (tumeur initiale et récurrence) : nombre de ganglions sentinelles prélevés, envahissement ganglionnaire, taux d'échec
- analyse histologique du curage axillaire (récurrence) : nombre de ganglions prélevés, envahissement ganglionnaire
- chirurgie de la récurrence associée: tumorectomie/mastectomie
- suivi clinique : date de dernière nouvelle, statut vivant/décédé, statut rémission complète/évolution loco-régionale/métastases, date de récurrence, récurrence axillaire/locale/métastatique, date de décès, décès lié au cancer du sein ou à une autre cause.

## 2.5 Exploration axillaire

La méthode de détection du 2<sup>nd</sup> GS est systématiquement réalisée par repérage combiné isotopique et colorimétrique. L'injection de Technétium 99 (99m Tc) en péri-aréolaire est réalisée la veille ou le jour de l'intervention selon les pratiques habituelles de chaque centre. Une lymphoscintigraphie est réalisée après l'injection de 99m Tc dans un délai variable selon les centres. L'injection de 2 ml de bleu patenté en péri-aréolaire est effectuée au bloc opératoire après induction anesthésique. La détection per-opératoire du GS est réalisée selon la technique habituelle : utilisation d'une sonde de radiodétection permettant de repérer le ou les ganglions « chauds » et/ou repérage visuel du ou des ganglions « bleus ». L'impossibilité d'identifier au moins un GS bleu ou chaud est considérée comme un échec de détection du GS. Les GS sont classés en 3 catégories : négatif, avec micrométastase(s) (envahissement tumoral inférieur à 0.2 mm) ou avec macrométastase(s) (envahissement tumoral supérieur à 2 mm). Dans notre étude, les cellules tumorales isolées (envahissement inférieur ou égal à 0.2 mm) sont comprises avec les micrométastases.

Le curage axillaire est réalisé selon la technique standard: évidement monobloc de la lame cellulo-graisseuse contenant les ganglions lymphatiques des premier et deuxième étages de Berg après avoir repéré en haut le bord inférieur de la veine axillaire, en dedans le nerf du muscle grand dentelé et en arrière le pédicule vasculo-nerveux du muscle grand dorsal. Le curage axillaire est positif lors de la présence de micrométastase(s) et/ou macrométastase(s) dans les ganglions non sentinelles.

## 2.6 Questionnaire

Pour répondre à l'un des objectifs secondaires concernant les pratiques professionnelles actuelles dans la gestion du creux axillaire en cas de récurrence locale, un questionnaire praticien en ligne a été envoyé aux chirurgiens spécialistes des CRLCC (Annexe 1).

Les CRLCC concernés sont : Paris (Gustave Roussy - Institut Curie - Villejuif), Rennes, Caen, Lille, Nantes, Bordeaux, Lyon, Nancy, Clermont Ferrand, Dijon, Toulouse, Marseille et Nice. Les CHU de Nantes, Brest et l'APHP ont également participé. 85 questionnaires ont été envoyés par mail. L'enregistrement des réponses au questionnaire a été réalisé de manière prospective de mars à juillet 2017.

## **2.7 Analyse statistique**

Les variables continues sont décrites par leur moyenne  $\pm$  écart-type. Les variables qualitatives sont décrites par la fréquence de leurs modalités respectives et représentées graphiquement en histogramme et/ou en camembert. Les variables évolutives (taux de récurrence) sont calculées et décrites par la méthode de KAPLAN-MEIER.

Les comparaisons des 3 groupes ont utilisé :

- 1- l'ANOVA ou le test non paramétrique de KRUSKAL-WALLIS si nécessaire pour les variables continues
- 2- le test du Chi2 de PEARSON ou le test exact de FISHER si nécessaire pour les variables qualitatives
- 3- le test du LOGRANK pour les variables de survie sans récurrence.

L'ensemble des tests a été effectué en formulation bilatérale avec un seuil de significativité fixé à 5%.

Le logiciel statistique utilisé est STATA 13.1 SE (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

### 3. RESULTATS

#### 3.1 Caractéristiques générales

Entre 2000 et 2015, 118 patientes ont été prises en charge initialement pour un cancer infiltrant ou in situ avec traitement chirurgical conservateur et GS puis ont présenté secondairement une récurrence locale infiltrante. A la récurrence, 20 patientes (17%) ont bénéficié d'un 2<sup>nd</sup> GS, 53 patientes (45%) d'un curage axillaire et 45 patientes (38%) n'ont pas eu de geste axillaire. Les différents effectifs de l'étude sont rapportés dans la figure 1.

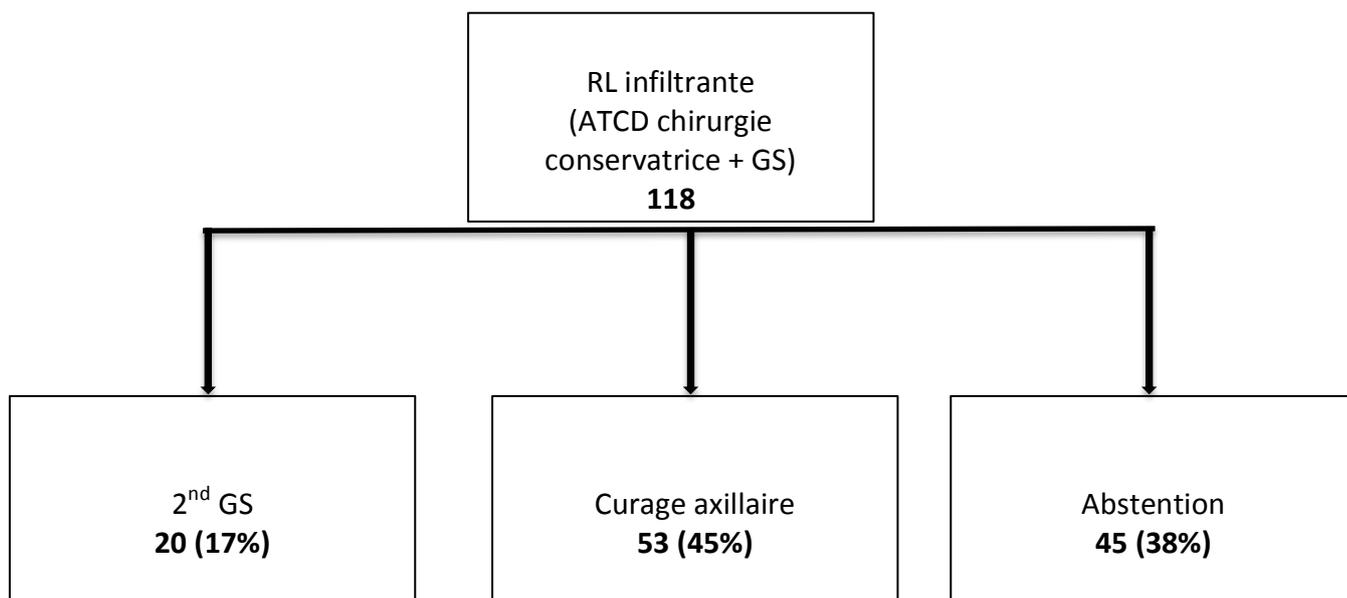
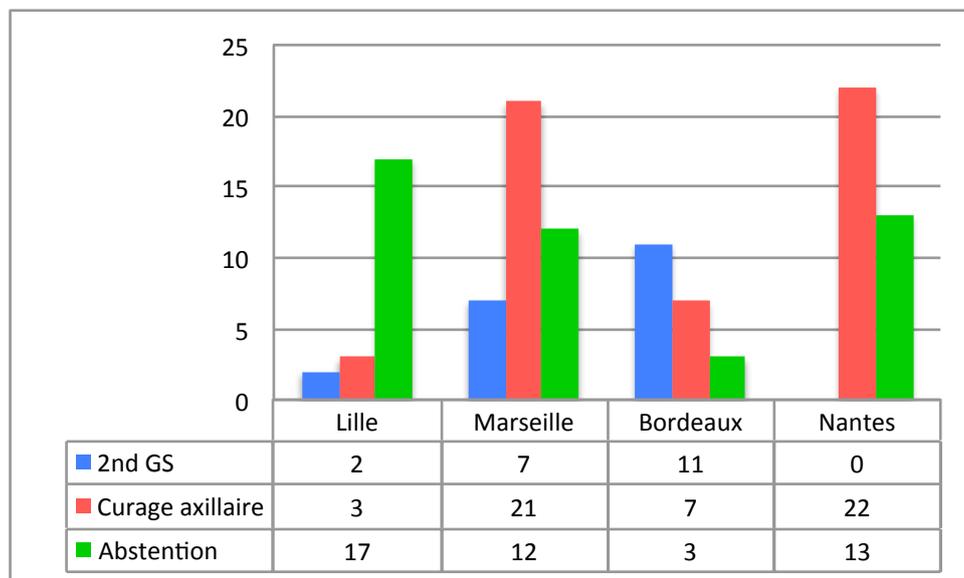


Figure 1 : Diagramme de flux

La répartition des patientes entre les 3 groupes et selon les CRLCC est représentée dans la figure 2.



**Figure 2** : Répartition des patientes

Le groupe 2<sup>nd</sup> GS est majoritairement constitué de patientes traitées au CRLCC de Bordeaux soit 55% des patientes (11/20). 41.5% (22/53) des patientes du groupe curage axillaire ont été prises en charge au CRLCC de Nantes et 37.7% (17/45) des patientes du groupe abstention sont issues du CRLCC de Lille.

Les caractéristiques générales de la population sont résumées dans le tableau 1. L'âge moyen à la chirurgie initiale est  $52 \pm 12$  ans et à la récurrence  $57 \pm 12$  ans. Il s'agit de patientes présentant majoritairement un carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique et de grade 2 Scarff-Bloom Richardson system (SBR), à la chirurgie initiale comme à la récurrence.

A la récurrence, il n'existe pas de différence significative concernant la taille histologique de la lésion principale, le type histologique, la présence d'un contingent in situ, le grade SBR, les récepteurs hormonaux et le statut HER2 entre les 3 groupes 2<sup>nd</sup> GS, curage et abstention. Il y a significativement plus d'embolus à la récurrence dans le groupe curage 17% (9/53) que dans les groupes 2<sup>nd</sup> GS 5% (1/20) et abstention 2.2% (1/45) ( $p=0.03$ ).

**Tableau 1** : Caractéristiques générales de la population

	Tumeur initiale	Récidive				*p <0.05
		2 <sup>nd</sup> GS n=20	Curage n=53	Abstention n=45		
	n=118					
<b>Taille moyenne histologique lésion principale (mm)</b>	16.7 ± 9.1	14.1 ± 10.5	18.2 ± 13.5	14 ± 9.6	0.16	
<b>Type histologique</b>						
- CCIS	14 (11.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
- CCI	92 (78%)	17 (85%)	43 (81.1%)	38 (84.4%)		
- CLI	8 (6.8%)	2 (10%)	3 (5.7%)	3 (6.6%)		
- Mixte	1 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
- Autre	3 (2.5%)	1 (5%)	7 (13.2%)	4 (9%)	0.85	
<b>Contingent in situ associé</b>						
- Oui	51 (43.2%)	9 (45%)	23 (43.4%)	17 (37.8%)		
- Non	67 (56.8%)	11 (55%)	28 (52.8%)	28 (62.2%)		
- Inconnu	0 (0%)	0 (0%)	2 (3.8%)	0 (0%)	0.74	
<b>Grade SBR (si non CCIS)</b>						
- I	16 (15.4%)	5 (25%)	5 (9.4%)	10 (22.2%)		
- II	47 (45.2%)	7 (35%)	28 (52.8%)	20 (44.4%)		
- III	35 (33.6%)	7 (35%)	19 (35.8%)	14 (31.2%)		
- Inconnu	6 (5.8%)	1 (5%)	1 (2%)	1 (2.2%)	0.31	
<b>RE/RP (si non CCIS)</b>						
- Positif/Positif	62 (59.6%)	13 (65%)	29 (54.7%)	22 (48.8%)		
- Positif/Négatif	8 (7.6%)	3 (15%)	5 (9.5%)	5 (11.1%)		
- Négatif/Négatif	32 (30.8%)	4 (20%)	18 (33.9%)	17 (37.8%)		
- Négatif/Positif	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.9%)	0 (0%)		
- Inconnu	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.3%)	0.71	
<b>Statut HER2 (si non CCIS)</b>						
- Positif	78 (75%)	2 (10%)	16 (30.2%)	12 (26.7%)		
- Négatif	21 (20.2%)	18 (90%)	37 (69.8%)	31 (68.9%)		
- Inconnu	5 (4.8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4.4%)	0.16	
<b>Emboles (si non CCIS)</b>						
- Oui	16 (15.4%)	1 (5%)	9 (17%)	1 (2.2%)		
- Non	86 (82.6%)	19 (95%)	42 (79.2%)	43 (95.6%)		
- Inconnu	2 (2%)	0 (0%)	2 (3.8%)	1 (2.2%)	0.03	

CCIS carcinome in situ, CCI carcinome canalaire infiltrant, CLI carcinome lobulaire infiltrant, RE récepteur  
estrogène RP récepteur progestérone

\*p= comparaison des données à la récidive pour les 3 groupes : 2<sup>nd</sup> GS, curage, abstention

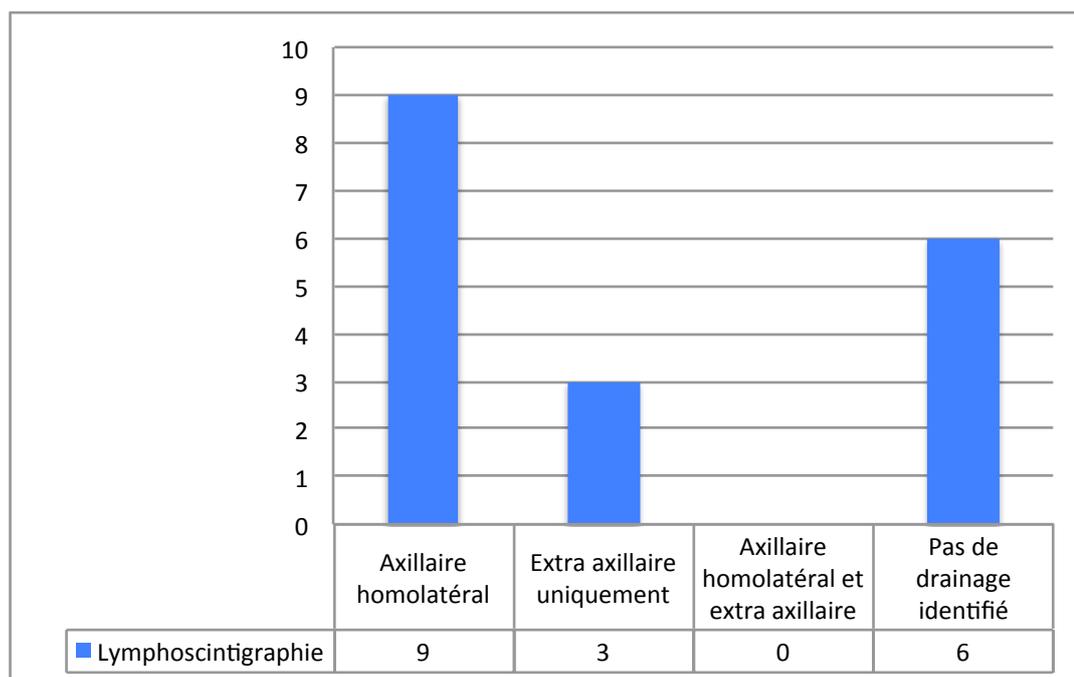
### 3.2 Caractéristiques chirurgicales

- **Chirurgie mammaire**

A la récurrence, une mastectomie a été réalisée chez 94% (111/118) des patientes et 6% (7/111) des patientes ont bénéficié d'une deuxième chirurgie conservatrice : une patiente dans le groupe 2<sup>nd</sup> GS, une patiente dans le groupe curage axillaire et 5 patientes dans le groupe abstention.

- **Chirurgie axillaire**

Parmi les 20 patientes du groupe 2<sup>nd</sup> GS, seules 2 patientes n'ont pas eu de lymphoscintigraphie pré-opératoire. Le taux d'identification d'un GS à la lymphoscintigraphie pré-opératoire est de 66.6% (12/18). Le taux de drainage axillaire homolatéral est de 75 % (9/12) et le taux de drainage extra-axillaire de 25% (3/12). 33.3% (6/18) des patientes ont une lymphoscintigraphie blanche. Nous n'avons pas observé dans cette série de drainage axillaire homolatéral associé à un drainage extra axillaire (Figure 3).



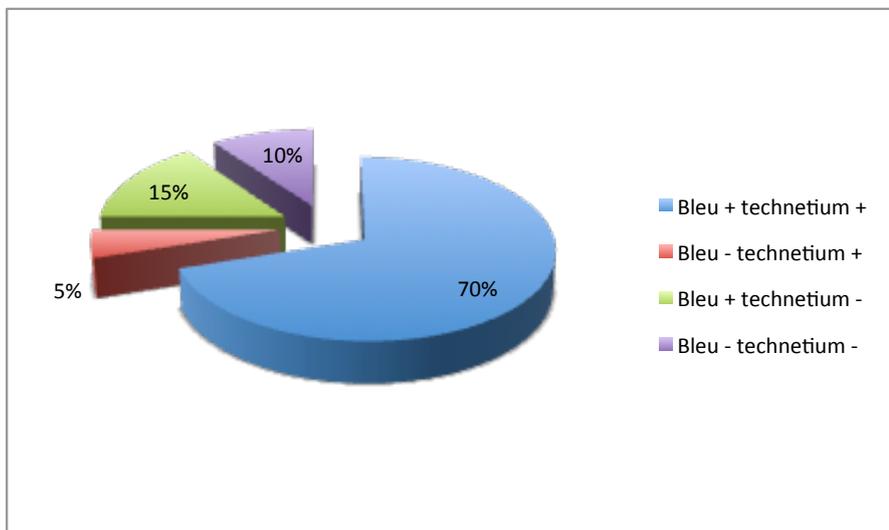
**Figure 3 :** Identification du 2<sup>nd</sup> GS à la lymphoscintigraphie

Concernant les 3 patientes pour lesquelles un drainage extra axillaire est observé :

- un drainage exclusif dans la chaîne mammaire interne homolatérale est retrouvé chez une patiente. Chez elle, le GS a été prélevé à ce niveau.
- un drainage en mammaire interne associé à un drainage axillaire controlatéral est retrouvé chez 2 patientes. Chez l'une de ces patientes, on note un échec de détection per-opératoire du GS. Chez l'autre patiente, le GS est prélevé au niveau du creux axillaire controlatéral.

Toutes les patientes de notre série ont bénéficié d'une méthode de détection chirurgicale du ou des GS par méthode combiné. Le taux de détection chirurgicale est de 90% (18/20). Le nombre moyen de 2<sup>nd</sup> GS prélevé est de  $1.5 \pm 0.8$ . Concernant le type de détection : le (ou les) GS est (sont) « bleu(s) et chaud(s) » dans 70% (14/20) des cas, « bleu(s) non chaud(s) » dans 15% (3/20) des cas et « chaud(s) non bleu(s) » dans 5% (1/20) des cas.

La détection chirurgicale du 2<sup>nd</sup> GS s'est soldée par un échec dans 2 cas : un des cas présente une lymphoscintigraphie blanche, l'autre cas un drainage lymphatique extra-axillaire. Il a été décidé de ne pas réaliser de curage axillaire complémentaire chez ces 2 patientes. Le taux d'échec de 2<sup>nd</sup> GS dans notre série est donc de 10% (2/20) (Figure 4).



**Figure 4 :** Détection chirurgicale du 2<sup>nd</sup> GS

Concernant les 53 patientes du groupe curage axillaire, le nombre moyen de ganglions prélevés lors du curage est de  $8.9 \pm 5.9$ .

### 3.3 Caractéristiques ganglionnaires

Le délai moyen entre la tumeur initiale et la RL dans les groupes 2<sup>nd</sup> GS, curage axillaire et abstention est respectivement de 6 ans ( $\pm 3.7$ ), 4.9 ans ( $\pm 2.9$ ) et 4.6 ans ( $\pm 2.6$ ) ( $p=0.43$ ) (Tableau 2).

A la prise en charge initiale, le nombre moyen de GS retiré et analysé est de  $2.46 \pm 1.21$ . Les 3 groupes sont comparables concernant le nombre de GS prélevés à la chirurgie initiale ( $p=0.12$ ). Des micro-métastases isolées ont été identifiées chez 5 patientes lors de l'analyse du GS initial.

A la récurrence, 48.3% (57/118) des patientes sont indemnes d'envahissement ganglionnaire, 11% (13/118) des patientes présentent au moins une macrométastase. Le statut ganglionnaire n'a pas été évalué chez 48 patientes : 45 patientes dans le groupe abstention, 2 échecs de 2<sup>nd</sup> GS et une patiente du groupe curage axillaire dont l'analyse définitive n'a pas retrouvé de ganglions.

Dans le groupe 2<sup>nd</sup> GS, le taux d'envahissement ganglionnaire est de 5% (1/20) : une seule patiente dont le GS est prélevé au niveau du creux axillaire homolatéral, présente une atteinte ganglionnaire macrométastatique. Il n'est pas réalisé de curage axillaire complémentaire chez cette patiente mais une radiothérapie complémentaire du creux axillaire et des séances de chimiothérapie. Concernant les 2 patientes dont le GS a été prélevé dans des zones de drainage extra-axillaire, l'analyse anatomopathologique des ganglions n'a pas mis en évidence d'envahissement ganglionnaire.

Dans le groupe curage axillaire, le taux d'envahissement ganglionnaire est de 22.6 % (12/53). 75.5% (40/53) des patientes sont indemnes de métastases ganglionnaires. Le statut ganglionnaire n'est pas évalué pour une patiente chez qui l'analyse définitive du curage n'a pas retrouvé de ganglions.

Il n'existe pas de différence significative concernant l'envahissement ganglionnaire à la RL entre les groupes 2<sup>nd</sup> GS et curage axillaire (p=0.16) (Tableau 2).

Concernant les 5 patientes dont l'analyse du GS initial a mis en évidence des micro-métastases, l'une d'entre elles a bénéficié d'une tentative de 2<sup>nd</sup> GS qui s'est soldé par un échec de détection, il n'a pas été fait de curage axillaire complémentaire. Une deuxième patiente a bénéficié d'un curage axillaire dont l'analyse histologique n'a pas mis en évidence de métastases ganglionnaires et les 3 patientes restantes n'ont pas eu de nouvelle exploration axillaire.

**Tableau 2 :** Envahissement ganglionnaire en fonction du type de PEC axillaire

	Tumeur initiale	Récidive			
		2 <sup>nd</sup> GS n=20	Curage n=53	Abstention n=45	*p <0.05
<b>Délai moyen entre tumeur initiale – récidive (ans)</b>	-	6.0 ± 3.7	4.9 ± 2.9	4.6 ± 2.6	0.43
<b>Nombre de GS prélevés à chirurgie initiale</b>					
- 1	26 (22%)	2 (10%)	9 (17%)	15 (33.3%)	0.12
- 2	45 (38.2%)	11 (55%)	21 (39.6%)	13 (28.9%)	
- 3 ou plus	46 (39%)	6 (30%)	23 (43.4%)	17 (37.8%)	
- Inconnu	1 (0.8%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Envahissement ganglionnaire</b>					
- absence de métastase	113 (95.8%)	17 (85%)	40 (75.5%)	-	0.16
- micro-métastases isolées	5 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)	-	
- macro-métastases	0 (0%)	1 (5%)	12 (22.6%)	-	
- non évalué	0 (0%)	2 (10%)	1 (1.9%)	45 (100%)	

\*p= comparaison des données à la récidive pour les 3 groupes : 2<sup>nd</sup> GS, curage, abstention

### 3.4 Traitements adjuvants et récurrence

Concernant le traitement adjuvant lors de la prise en charge initiale, la proportion de chimiothérapie était significativement plus élevée dans les groupes abstention et curage axillaire que dans le groupe 2<sup>nd</sup> GS : 48.9% (22/45), 35.8% (19/53) versus 15% (3/20) ( $p=0.03$ ). Pour les autres traitements adjuvants (radiothérapie et hormonothérapie) à la prise en charge initiale, les groupes étaient comparables. Une patiente du groupe 2<sup>nd</sup> GS, 2 patientes du groupe curage axillaire et 2 patientes du groupe abstention ont refusé la radiothérapie indiquée à l'issue de la chirurgie conservatrice initiale.

Les taux de patientes réalisant une chimiothérapie à la RL sont dans le groupe 2<sup>nd</sup> GS, curage axillaire et abstention, respectivement de 50% (10/20), 71.7% (38/53) et 51.1% (23/45) ( $p=0.07$ ). Pour la radiothérapie et l'hormonothérapie, les chiffres sont respectivement de 15% (3/20), 13.2% (7/53) et 4.4% (2/45) ( $p=0.26$ ) et de 75% (15/20), 64.2% (34/53) et 51.1% (23/45) ( $p=0.16$ ). Aucune différence significative n'a donc été constatée entre les 3 groupes concernant les thérapies adjuvantes à la RL.

Concernant le type de radiothérapie réalisée à la RL, l'analyse des dossiers informatisés n'a pas permis de préciser le type de radiothérapie réalisée (site tumoral ou chaînes ganglionnaires).

Au cours du suivi, 95% (19/20) des patientes du groupe 2<sup>nd</sup> GS, 73% (39/53) du groupe curage axillaire et 62% (28/45) du groupe abstention étaient en rémission complète. Concernant les 5 patientes qui présentaient des micro-métastases à la prise en charge initiale, 2 patientes étaient en évolution métastatique et 3 patientes en rémission complète.

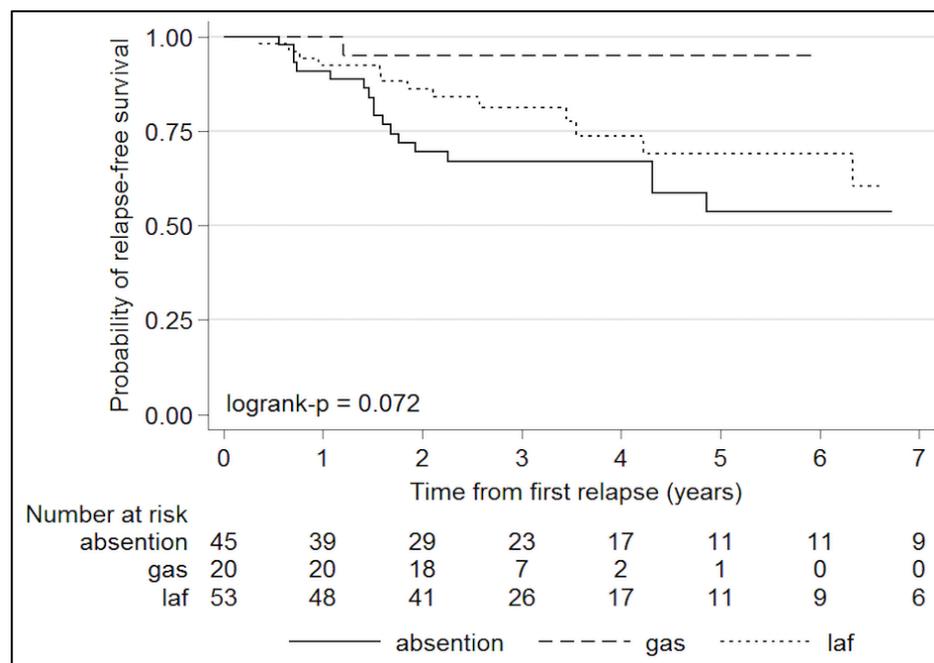
A 5 ans, il n'existe pas de différence significative concernant le taux de récurrence axillaire ( $p=0.16$ ), le taux de récurrence locale homolatérale ( $p=0.14$ ) et le taux de récurrence métastatique entre les 3 groupes ( $p=0.11$ ). Le taux de récurrence à 5 ans (toutes récurrences confondues) dans les groupes 2<sup>nd</sup> GS, curage axillaire et abstention est respectivement de 5% (95% CI 0.7-30.5%), 31% (95% CI 18-50%) et 46.2% (95% CI 30.6-65.2%) ( $p=0.07$ ). Ce résultat n'est pas significatif.

**Tableau 3** : Traitements adjuvants et récurrence en fonction du type de PEC axillaire

	<b>2<sup>nd</sup> GS n=20</b>	<b>Curage n=53</b>	<b>Abstention n=45</b>	<b>p &lt;0.05</b>
<b>Traitements adjuvants à la PEC initiale</b>				
- Chimiothérapie				
○ Non	17 (85%)	34 (64.2%)	23 (51.1%)	0.03
○ Oui	3 (15%)	19 (35.8%)	22 (48.9%)	
- Radiothérapie				
○ Non	1 (5%)	2 (3.8%)	2 (4.4%)	0.99
○ Oui	19 (95%)	51 (96.2%)	43 (95.6%)	
- Hormonothérapie				
○ Non	9 (45%)	24 (45.3%)	18 (40%)	0.86
○ Oui	11 (55%)	29 (54.7%)	27 (60%)	
<b>Traitements adjuvants à la RL</b>				
- Chimiothérapie				
○ Non	10 (50%)	15 (28.3%)	22 (48.9%)	0.07
○ Oui	10 (50%)	38 (71.7%)	23 (51.1%)	
- Radiothérapie				
○ Non	17 (85%)	46 (86.8%)	43 (95.6%)	0.26
○ Oui	3 (15%)	7 (13.2%)	2 (4.4%)	
- Hormonothérapie				
○ Non	5 (25%)	19 (35.8%)	22 (48.9%)	0.16
○ Oui	15 (75%)	34 (64.2%)	23 (51.1%)	
<b>2<sup>ème</sup> récurrence à distance</b>				
- Taux récurrence axillaire homolatérale 5 ans % 95%CI	0	6.8 [1.6-26.8]	15.5 [6.3-35.2]	0.16
- Taux récurrence locale homolatérale 5 ans % 95%CI	0	8.7 [2.6-26.7]	23.9 [10.7-48.5]	0.14
- Récurrence métastatique 5 ans % 95%CI	5.0 [0.7-30.5]	24.5 [13.5-42.2]	37.8 [8.5-56.7]	0.11
- toutes récurrences confondues 5 ans % 95%CI	5.0 [0.7-30.5]	31.0 [18.0-50.0]	46.2 [30.6-65.2]	0.07

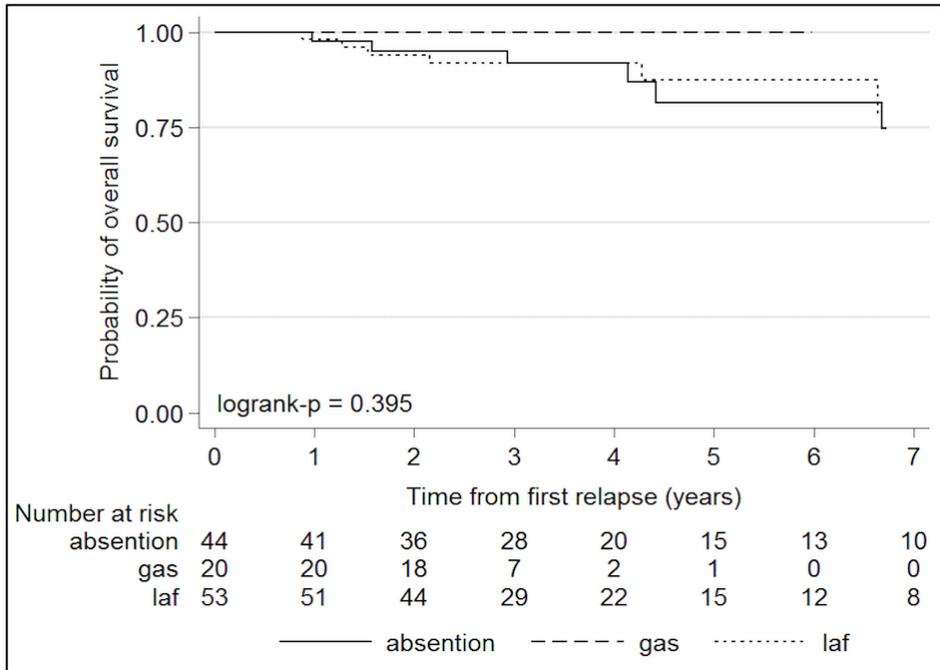
### 3.5 Survie sans récurrence et survie globale

Le suivi moyen est de 3.27 ans (95% CI 2.97-3.94). La courbe de survie sans récurrence indique une différence non significative ( $p=0.072$ ) entre les groupes 2<sup>nd</sup> GS, curage axillaire et abstention de geste axillaire (Figure 5). La probabilité de survie sans récurrence reste proche de 100% pour la population 2<sup>nd</sup> GS.



**Figure 5 :** Courbe de survie sans récurrence des populations 2<sup>nd</sup> GS (gas), curage axillaire (laf) et abstention de geste axillaire (absence)

La comparaison en survie globale ne met pas en évidence de différence significative entre les 3 groupes ( $p=0.395$ ) (Figure 6). La probabilité de survie globale est également proche de 100% pour la population 2<sup>nd</sup> GS.

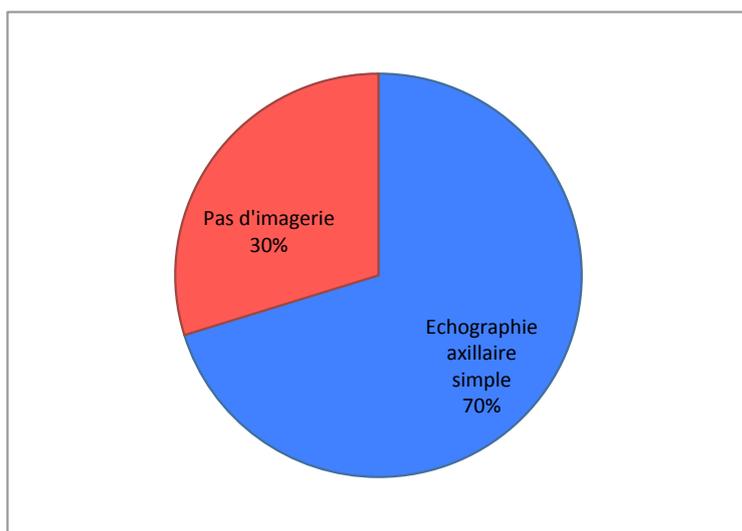


**Figure 6** : Courbe de survie globale des populations 2<sup>nd</sup> GS (gas), curage axillaire (laf) et abstention de geste axillaire (absence)

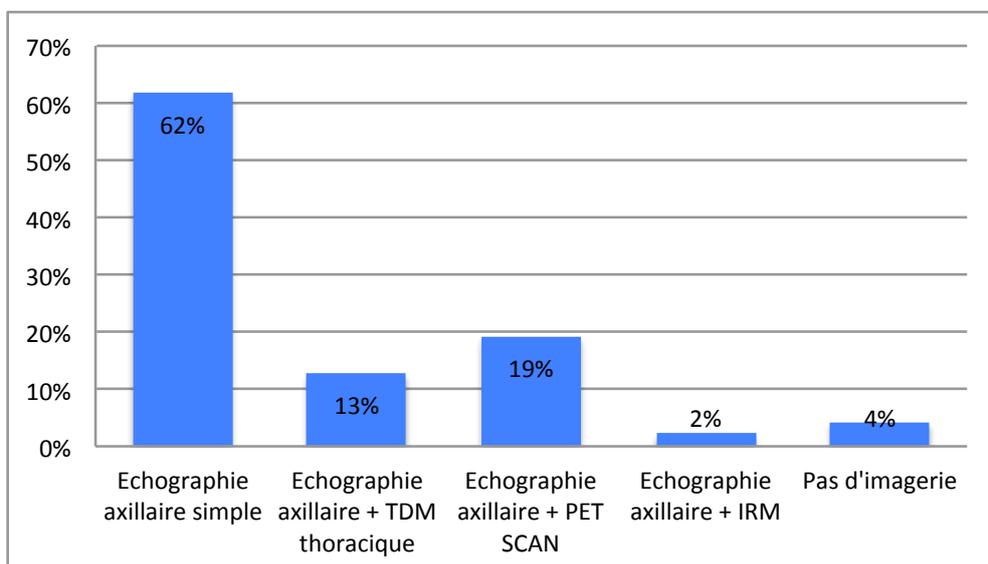
### 3.6 Evaluation des pratiques professionnelles en France

47 praticiens sur 85 ont répondu au questionnaire en ligne composé de réponses fermées.

- *Sur l'exploration radiologique de l'aire axillaire en cas de RL:*
  - en cas de RL sous forme de CCIS, 70% des praticiens font réaliser une simple échographie axillaire et 30% aucune imagerie axillaire (Figure 7).
  - devant une RL infiltrante, 62% des praticiens réalisent une échographie axillaire, 19% une échographie axillaire et un PET-SCAN, 13% une échographie axillaire et un TDM thoracique et 2% une échographie axillaire et une IRM mammaire. 4% ne demandent pas d'imagerie (Figure 8).



**Figure 7 :** Imagerie demandée devant une récive locale sous forme de CCIS

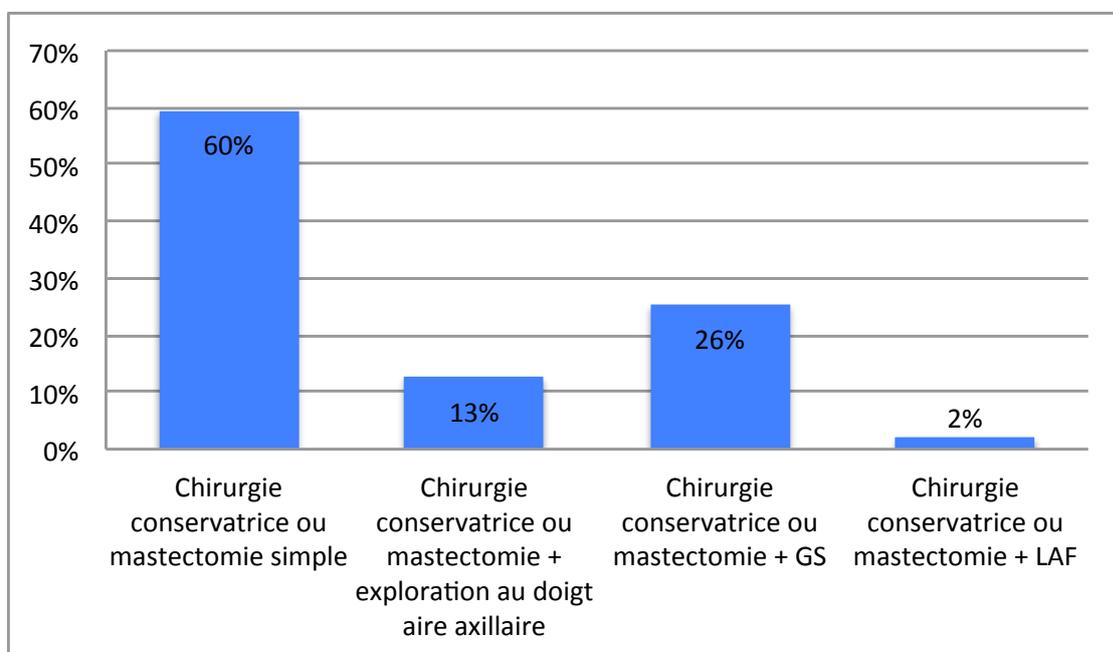


**Figure 8 :** Imagerie demandée devant une récive locale infiltrante

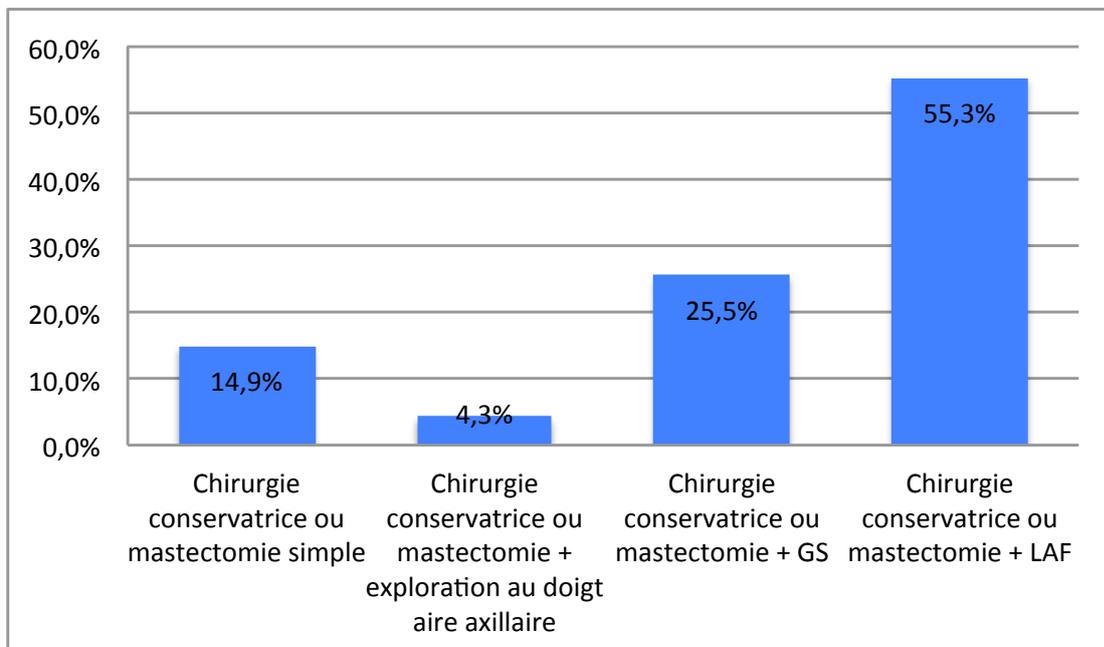
- Sur la prise en charge chirurgicale de la RL chez une patiente ayant un antécédent de chirurgie conservatrice et ganglion sentinelle:

- en cas de RL correspondant à la biopsie à un CCIS : 60% des praticiens réalisent une chirurgie conservatrice ou mastectomie simple, 13% une chirurgie conservatrice ou mastectomie simple mais explorent au doigt l'aire axillaire en per-opératoire, 26% une chirurgie conservatrice ou mastectomie associée à un 2<sup>nd</sup> GS et 2% une chirurgie conservatrice ou mastectomie associée à un curage axillaire (Figure 9).

- en cas de carcinome infiltrant à la biopsie : 55.3% réalisent une chirurgie conservatrice ou mastectomie associée à un curage axillaire, 25.5% une chirurgie conservatrice ou mastectomie associée à un 2<sup>nd</sup> GS et 14.9% une chirurgie conservatrice ou mastectomie simple. 4.3% font une chirurgie conservatrice ou mastectomie simple mais explorent au doigt l'aire axillaire en per-opératoire (Figure 10).



**Figure 9 :** PEC chirurgicale de la récidive locale correspondant à un CCIS chez patientes avec un antécédent de chirurgie conservatrice et GS

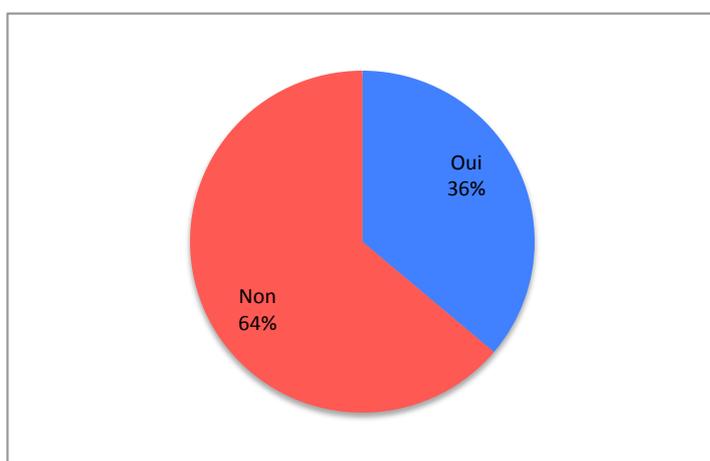


**Figure 10** : PEC chirurgicale de la récurrence locale correspondant à un carcinome infiltrant chez les patientes avec un antécédent de chirurgie conservatrice et GS

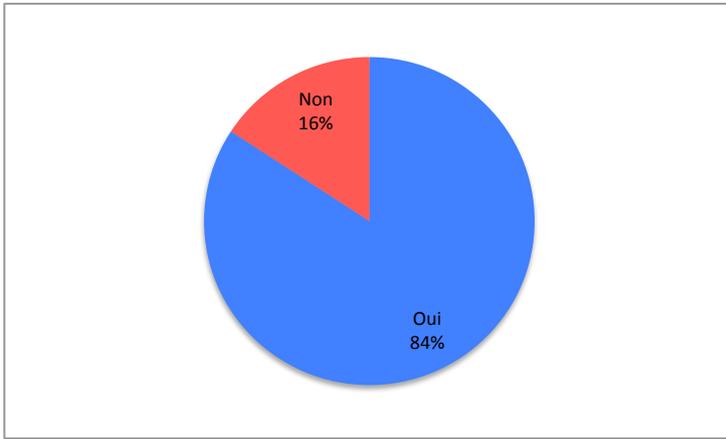
- *Sur la réalisation en routine d'un 2<sup>nd</sup> GS :*
- 36% des professionnels interrogés réalisent un 2<sup>nd</sup> GS dans leur pratique quotidienne (Figure 11).

Parmi eux :

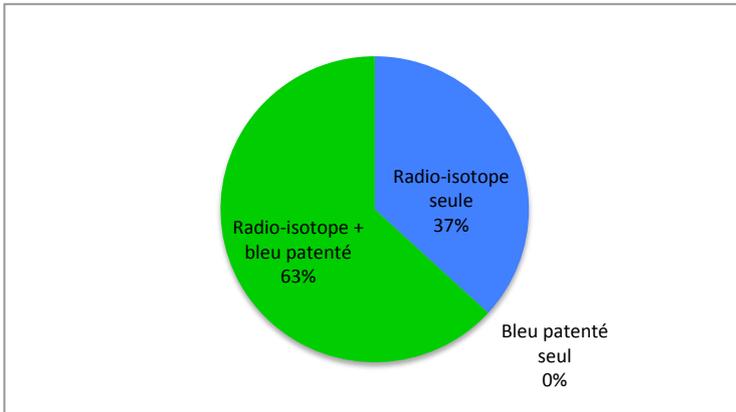
- ✓ 84% réalisent systématiquement une lymphoscintigraphie pré-opératoire (Figure 12).
- ✓ 63% utilisent la méthode de détection combinée (bleu + radio-isotope) afin d'identifier le ou les 2<sup>nd</sup> GS et 37% utilisent un radio-isotope seul.
- ✓ Aucun des professionnels interrogés n'utilise le bleu patenté seul comme méthode de détection du 2<sup>nd</sup> GS (Figure 13).



**Figure 11** : Réalisation 2<sup>nd</sup> GS en routine

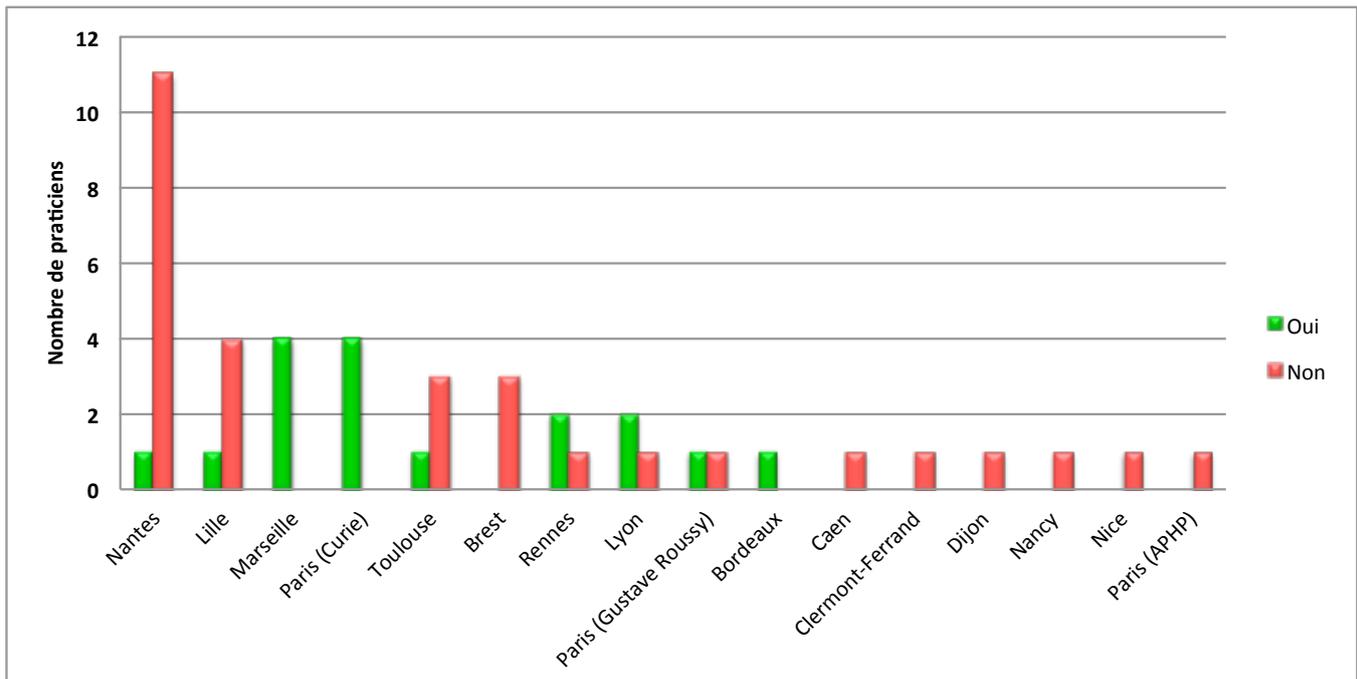


**Figure 12** : Réalisation systématique d'une lymphoscintigraphie pré-opératoire avant un 2<sup>nd</sup> GS



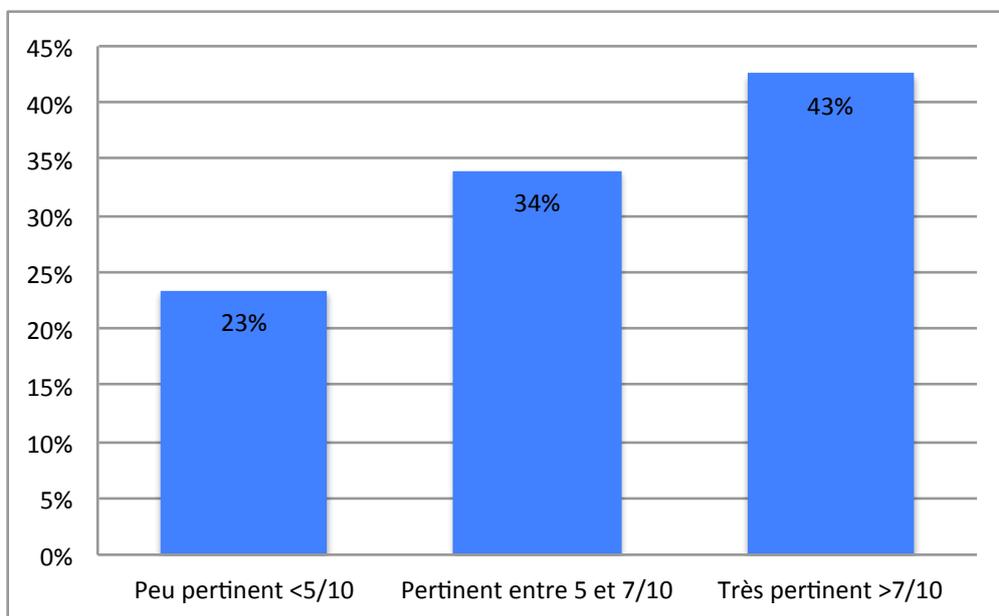
**Figure 13** : Techniques de détection du 2<sup>nd</sup> GS utilisées

- Concernant la réalisation d'un 2<sup>nd</sup> GS en routine, les pratiques des CRLCC et CHU sont illustrées dans la Figure 14.



**Figure 14** : CRLCC et CHU réalisant un 2<sup>nd</sup> GS en routine

- Sur la pertinence d'un 2<sup>nd</sup> GS afin de réévaluer le statut ganglionnaire en cas de RL homolatérale chez une patiente présentant un antécédent de chirurgie conservatrice et GS
- 43% des praticiens trouvent le 2<sup>nd</sup> GS très pertinent, 34 % pertinent et 23 % peu pertinent (Figure 15).



**Figure 15:** Pertinence du 2<sup>nd</sup> GS dans la récurrence locale infiltrante chez les patientes avec un antécédent de chirurgie conservatrice et GS

## 4. DISCUSSION

### 4.1 Faisabilité du 2<sup>nd</sup> GS

#### 4.1.1 Taux d'identification

##### *Place de la lymphoscintigraphie*

Le taux d'identification à la lymphoscintigraphie est défini comme étant le ratio du nombre de lymphoscintigraphies pré-opératoires ayant permis d'identifier au moins un GS sur le nombre total de lymphoscintigraphies réalisées. Le taux d'identification à la lymphoscintigraphie retrouvé dans notre population est de 66.6%. Ce taux est faible et ceux décrits dans la littérature vont de 40 à 97% (tableau 4). En 2013, Maaskant-Braat et al. (22) publient une méta-analyse à partir de 25 études englobant 692 patientes dont 301 ayant un antécédent de GS, 361 un antécédent de curage axillaire et 30 patientes n'ayant pas eu de geste axillaire préalable. Toutes les études incluent des patientes présentant une récurrence locale de cancer du sein traitée par une procédure de 2<sup>nd</sup> GS. Le taux d'identification à la lymphoscintigraphie est de 70.8% (405/572) (95% CI ; 66.9-74.5%). En 2016, Ahmed et al. (23) publient une méta-analyse incluant 7 études dont 3 prospectives et regroupant 1053 patientes ayant un antécédent de GS ou de curage axillaire et en récurrence locale d'un cancer du sein traitées par une procédure de 2<sup>nd</sup> GS. Six études regroupant 997 patientes ont permis de calculer un taux d'identification à la lymphoscintigraphie dans cette méta-analyse de 63.3% (631/997) (95% CI ; 60.3-66.3%).

Xiao Sun et al. (24) se sont intéressés à l'impact de la lymphoscintigraphie pré-opératoire sur le taux de détection et de faux négatif pour une tumeur initiale. Dans leur étude prospective, 565 patientes présentant un cancer du sein initial sont randomisées en un groupe lymphoscintigraphie préalable à la réalisation du GS et un groupe réalisation du GS seul. Parmi les 290 patientes randomisées dans le groupe lymphoscintigraphie préalable au GS, le taux d'identification à la lymphoscintigraphie est de

82.1% (238/290). Le taux de détection chirurgicale du GS dans ce groupe est de 99.3% (288/290). Ce taux n'est pas statistiquement différent entre les patientes dont la lymphoscintigraphie a identifié un GS et celles pour lesquelles la lymphoscintigraphie n'a pas mis en évidence de GS (99.6% vs 98.1%,  $p=0.327$ ). Le taux de faux négatif est de 4.2%. Parmi les 275 patientes randomisées dans le groupe GS seul, le taux de détection chirurgicale du GS est de 99.6% (274/275) et le taux de faux négatif de 4.8%. Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes pour le taux de détection ( $p=0.594$ ) et le taux de faux négatif ( $p=1.00$ ).

La validation de la technique du 2<sup>nd</sup> GS repose sur l'appréciation du taux de détection chirurgicale et du taux de faux négatif et non sur le résultat du taux d'identification à la lymphoscintigraphie. Dans notre étude, chez les 6 patientes du groupe 2<sup>nd</sup> GS ayant eu une lymphoscintigraphie pré-opératoire ne retrouvant pas de hot-spots, la sonde de détection a permis de repérer le ou les GS en per-opératoire dans 84% (5/6) des cas, ce qui souligne le manque de pertinence de la lymphoscintigraphie dont l'utilisation n'est pas recommandée en routine (25). En effet un faible taux d'identification à la lymphoscintigraphie n'empêche pas un bon taux de détection.

**Tableau 4** : Revue des études ayant évalué la procédure de 2<sup>nd</sup> GS

Auteurs	type	N	ATCD axillaire	Taux identification à la LSG	Taux drainage aberrant	Taux détection	Taux FN	Taux N+ *
<i>Port et al. 2007 (15)</i>	P	117	GS 54 LAF 63	-	6% 25%	74% 38%	17%	15%
<i>Cox et al. 2008 (19)</i>	R	56	GS 56	-	1.8%	80%	-	20%
<i>Intra et al. 2007 (14)</i>	R	65	GS 65	97%	8%	97%	-	10.7%
<i>Van der ploeg et al. 2010 (20)</i>	R	115	GS 103 LAF 12	87% 50%	7.7% 25%	88% 50%	-	10.4%
<i>Cordoba et al. 2014 (31)</i>	P	53	GS 10 LAF 43	40% 80%	10% 46%	50% 60.4%	0% 14%	17%
<i>Vugts et al. 2015 (27)</i>	P	502	GS 214 LAF 288	65.8% 57.6%	18.7% 47%	63.5% 42.7%	6%	16%
<i>Uth et al. 2015 (32)</i>	R	147	GS 74 LAF 73	57% 49.2%	16% 23%	66% 34%	0%	8%

*P* prospective, *R* rétrospective, *GS* ganglion axillaire sentinelle, *LAF* curage axillaire, *LSG* lymphoscintigraphie, *FN* faux négatif, *N+* envahissement ganglionnaire

\* *Taux de N+* s'applique à l'ensemble de la population de l'étude

### **Impact de la chirurgie et des traitements adjuvants antérieurs**

L'un des arguments retenu contre la procédure de 2<sup>nd</sup> GS est un risque de faible taux d'identification à la lymphoscintigraphie secondaire à l'altération du drainage lymphatique causée par la chirurgie première et les traitements adjuvants précédents (26). Dans notre étude, nous avons inclus uniquement les patientes ayant un antécédent de chirurgie conservatrice et GS ce qui ne nous permet pas de comparer les taux d'identification chez les patientes avec un antécédent de chirurgie radicale versus une chirurgie conservatrice et un GS versus un curage axillaire.

Dans l'étude prospective de Vugt et al. (27) qui inclut 502 patientes, en analyse multivariée, un antécédent de chirurgie du sein (mastectomie ou tumorectomie) n'a pas d'impact significatif sur le taux d'identification (OR 2.76 ; 95% CI 0.51-15.10). De même, l'antécédent de chirurgie axillaire (curage axillaire ou GS) n'influe pas sur le taux d'identification (OR 0.71 ; 95% CI 0.46-1.09). Par contre,

l'antécédent de radiothérapie est fortement associé avec un plus faible taux d'identification (OR 0.16 ; 95% CI 0.03-0.84). Dans notre série 2<sup>nd</sup> GS, 95% (19/20) des patientes ont été traitées par des séances de radiothérapie ce qui peut expliquer notre faible taux d'identification. Une seule patiente a refusé la radiothérapie indiquée à l'issue de la chirurgie initiale.

Un autre facteur majeur d'identification du 2<sup>nd</sup> GS cité par les auteurs est le nombre de ganglions prélevés lors de la chirurgie initiale. Dans l'étude de Port et al. (15), le taux d'identification diminue de 80% à 38% si le nombre de ganglions prélevés est supérieur ou égal à 9. De même, pour Schrenk et al. (28): un nombre de ganglions supérieur ou égal à 10 prélevés lors du traitement initial est associé à une diminution significative du taux d'identification ( $p=0.023$ ). Le taux d'identification chez les patientes ayant un antécédent de GS est de 82.4% versus 48.5% chez les patientes ayant un antécédent de curage axillaire. Ces résultats sont discordants avec ceux de la méta-analyse d'Ahmed et al. (23): 5 parmi les 7 études incluses dans la méta-analyse étudient l'impact de la chirurgie axillaire antérieure (GS ou LAF) sur le taux d'identification à la lymphoscintigraphie: il n'existe pas de différence significative entre le type de geste axillaire antérieur et le taux d'identification (OR 1.21 ; 95% CI 0.50-2.93).

L'antécédent de radiothérapie et un nombre élevé de ganglions prélevés à la chirurgie initiale sont associés à un faible taux d'identification à la lymphoscintigraphie. L'impact d'une chirurgie préalable du sein et du creux axillaire sur le succès d'identification du GS à la lymphoscintigraphie est controversé.

### ***Drainage extra-axillaire***

L'argument majeur retenu contre le 2<sup>nd</sup> GS dans la récurrence locale est le risque d'altération du drainage lymphatique pouvant conduire au prélèvement d'un « faux » ganglion sentinelle et à un taux élevé de faux négatif. Cependant, plusieurs études supportent l'hypothèse qu'après l'interruption des canaux lymphatiques, un processus physiologique de restauration du drainage lymphatique du sein conduit à l'apparition d'un nouveau ganglion sentinelle (14,29).

Dans notre population, le taux de drainage extra axillaire est de 25% (3/12). Les taux de drainage extra axillaire publiés dans les séries varient de 1.8% à 47% (tableau 4). Dans la méta analyse d'Ahmed et al.

(23), six études regroupant 997 patientes ont documenté les drainages extra axillaires à la lymphoscintigraphie. Le taux de drainage extra axillaire est de 25.7 % (256/997). Il n'existe pas de résultat significatif montrant un taux de drainage extra-axillaire plus important chez les patientes ayant un antécédent de curage axillaire (OR 0.27 ; 95% CI 0.19-0.38). Ce résultat est discordant avec celui de Port et al. (15), le taux de drainage extra axillaire dans leur série est corrélé au geste axillaire initial : 6% si GS initial vs 25 % si curage axillaire initial ( $p < 0.0001$ ).

Dans l'étude d'Intra et al. (29), le taux de drainage extra axillaire est similaire à celui de notre série de 8% (17/212). Les drainages extra axillaires sont visualisés au niveau de l'aire axillaire controlatérale, en inter-pectoral, au niveau de la chaîne mammaire interne et en infra claviculaire.

Dans notre étude, un drainage exclusif dans la chaîne mammaire interne homolatérale est retrouvé chez une patiente et un drainage en mammaire interne associé à un drainage axillaire controlatéral est retrouvé chez 2 patientes.

La lymphoscintigraphie permet d'identifier ces localisations. Pour certains auteurs, l'intérêt majeur d'un 2<sup>nd</sup> GS est de visualiser les drainages extra axillaires qui ne sont pas identifiés lors d'une procédure standard de curage axillaire car cela peut permettre d'identifier un ganglion métastatique dans une zone de drainage extra axillaire et est susceptible de modifier la stratégie thérapeutique. Dans notre série, parmi les patientes présentant un drainage extra axillaire, un GS a été prélevé au niveau de la chaîne mammaire interne chez une patiente et un GS a été prélevé au niveau du creux axillaire controlatéral chez une deuxième patiente. Il n'existait pas d'envahissement métastatique à l'analyse définitive.

#### 4.1.2 Taux de détection

Le taux de détection correspond au ratio du nombre de patientes chez qui au moins un ganglion sentinelle a été réséqué sur le nombre total de patientes chez qui les produits lymphotropes ont été injectés.

Dans notre étude, le taux de détection est de 90% (18/20). Notre taux de détection est supérieur au taux de détection minimal de 85% pour le GS en cas de tumeur initiale préconisé par l'American Society of Breast Surgeons (5). Les taux de détection retrouvés dans la littérature vont de 34 à 97% (tableau 4). Dans la méta-analyse d'Ahmed (23), le taux de détection est de 69.6% (628/1053) (56.7-62.6). Ce taux est significativement plus élevé après un GS qu'après un curage axillaire (OR 2.97 ; 95% CI 1.66-5.32). De même dans l'étude de Port et al. (15), le succès de la procédure du 2<sup>nd</sup> GS est significativement plus fréquent après un GS qu'après un curage axillaire (74% vs 38%, p=0.0002). Le nombre moyen de 2<sup>nd</sup> GS prélevé dans notre étude est de  $1.5 \pm 0.8$ . Ce résultat est comparable avec celui de l'étude d'Intra et al. (14): le nombre moyen de 2<sup>nd</sup> GS prélevé par patiente est de 1.4, ce qui est inférieur au nombre de GS prélevé recommandé en cas de GS initial de 2 ganglions minimum.

La méthode combinée a été utilisée chez toutes les patientes du groupe 2<sup>nd</sup> GS de notre étude ce qui peut expliquer notre bon taux de détection. Concernant le type de détection, 70% (14/20) des GS sont « bleus et chauds », 15% (3/20) des GS sont « bleus non chauds » et 5% (1/20) sont « chauds non bleus ». Dans l'étude de Port et al. (15), 44% (28/64) des GS sont identifiés par le bleu patenté et l'isotope, 45% (29/64) par l'isotope seul et 6% (4/64) par le bleu patenté seul. Dans notre série, une proportion non négligeable de 2<sup>nd</sup> GS sont identifiés par le bleu patenté seul ce qui souligne l'importance de la technique combinée qui n'est pas réalisée dans tous les centres notamment en raison du risque allergique lié à l'utilisation du bleu patenté.

### **4.1.3 Le 2<sup>nd</sup> GS est-il faisable ?**

Notre étude montre la faisabilité d'un 2<sup>nd</sup> GS car le taux de détection est élevé. D'autre part, un taux d'identification faible comme celui de notre série n'empêche pas d'avoir un bon taux de détection et donc ne constitue pas un facteur déterminant pour la technique du 2<sup>nd</sup> GS. L'intérêt de la lymphoscintigraphie pré-opératoire réside plutôt dans la possibilité d'identifier un drainage extra axillaire et de prélever un ganglion qui n'aurait probablement pas été analysé en routine.

## **4.2 Fiabilité du 2<sup>nd</sup> GS**

### **4.2.1 Taux de faux négatif**

Le taux de faux négatif (FN) correspond au rapport du nombre de patientes chez qui les ganglions sentinelles sont indemnes d'invasion métastatique alors qu'il existe des métastases dans les ganglions non-sentinelles sur le nombre total de patientes chez qui il existe un envahissement métastatique au niveau des ganglions qu'ils soient sentinelles ou non.

Dans notre étude, nous ne disposons pas du taux de FN. L'absence de curage axillaire systématique réalisé ne nous permet pas d'obtenir le taux de FN et donc d'évaluer la sécurité de la procédure : laisser en place un ganglion envahi expose au risque de récurrence axillaire (29). Dans le cas d'une tumeur initiale, le taux de FN préconisé par l'American Society of Breast Surgeons est de 5% (5).

Si la majorité des études conclue à la faisabilité technique d'un 2<sup>nd</sup> GS à la RL après une chirurgie mammaire et axillaire, le taux de FN reste quand à lui peu documenté (tableau 4). Dans l'étude prospective de Port et al. (15), le taux de FN est de 17% (2/12). Dans leur série prospective, Cordoba et al. (31) rapportent un taux de FN de 0% pour les 10 patientes présentant un antécédent de GS vs 14% pour les 43 patientes ayant un antécédent de curage axillaire. Uth et al. (32) rapporte un taux de FN de

0%. Dans la méta analyse de Maaskant Braat et al. (22), le taux de FN est également de 0% sur les 63 patientes dont l'analyse du 2<sup>nd</sup> GS a été contrôlée par un curage.

#### **4.2.2 Taux d'envahissement ganglionnaire**

Il est nécessaire en plus du curage systématique d'avoir un effectif et une prévalence de l'atteinte ganglionnaire suffisante. Dans notre série 2<sup>nd</sup> GS, le taux d'envahissement ganglionnaire est faible, de 5 % (1/20). Dans la plupart des études, le taux d'envahissement ganglionnaire est faible, compris entre 8 et 20% (tableau 4). La faible prévalence de l'envahissement ganglionnaire dans ces séries est critiquable.

#### **4.2.3 Le 2<sup>nd</sup> GS est-il fiable ?**

Le taux de FN n'est pas analysé dans notre étude et le taux d'envahissement ganglionnaire est faible. Nous ne pouvons conclure sur la sécurité de la procédure. Afin d'analyser de façon fiable la performance du 2<sup>nd</sup> GS, des études prospectives avec la réalisation d'un curage axillaire systématique ainsi qu'une prévalence de l'atteinte ganglionnaire suffisante sont nécessaires .

### **4.3 Intérêt de l'évaluation du creux axillaire à la récurrence locale**

#### **4.3.1 Indications des traitements adjuvants**

Dans notre série, les groupes 2<sup>nd</sup> GS, curage et abstention sont comparables à la RL concernant les principaux facteurs histopronostiques : la taille tumorale, le type histologique, le grade SBR, les récepteurs hormonaux et le statut HER2. On note qu'il existe significativement plus d'emboles à la récurrence dans le groupe curage 17% (9/53) que dans les groupes 2<sup>nd</sup> GS 5% (1/20) et abstention 2.2% (1/45) (p=0.03).

Les patientes réalisant une chimiothérapie à la RL sont dans le groupe 2<sup>nd</sup> GS, curage axillaire et abstention, respectivement de 50% (10/20), 71.7% (38/53) et 51.1% (23/45) ( $p=0.07$ ). Pour la radiothérapie et l'hormonothérapie, les chiffres sont respectivement de 15% (3/20), 13.2% (7/53) et 4.4% (2/45) ( $p=0.26$ ) et de 75% (15/20), 64.2% (34/53) et 51.1% (23/45) ( $p=0.16$ ). A facteurs histopronostiques comparables, il existe donc une tendance à la réalisation plus fréquente de chimiothérapie dans le groupe curage axillaire ( $p=0.07$ ). Ce résultat n'est pas significatif mais probablement dû au faible effectif. Pourtant le taux d'envahissement ganglionnaire n'est pas significativement différent entre les groupe 2<sup>nd</sup> GS et curage axillaire : on a observé 5% (1/20) de macro-métastases dans le groupe 2<sup>nd</sup> GS versus 22.6% (12/53) dans le groupe curage axillaire ( $p=0.16$ ). Ce résultat peut s'expliquer par la plus grande proportion d'embolies dans le groupe curage.

Dans l'étude rétrospective de Ugras et al. (33) portant sur une cohorte de 83 patientes en RL ayant un antécédent de chirurgie conservatrice et GS, les patientes ayant une procédure de 2<sup>nd</sup> GS à la RL ( $n=47$ ) sont comparées à celles n'ayant pas de geste axillaire à la RL ( $n=36$ ). Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes concernant : l'âge moyen, la taille tumorale, le stade TNM, les récepteurs hormonaux et le statut HER2. L'analyse de cette cohorte montre une absence de différence significative entre les 2 groupes concernant les thérapies adjuvantes à la RL : radiothérapie de la paroi thoracique ( $p=0.18$ ), radiothérapie des aires sus claviculaires ( $p=0.41$ ), chimiothérapie ( $p=0.29$ ), hormonothérapie ( $p=0.40$ ) et anti-HER2 ( $p=1$ ).

### ***Place des traitements systémiques à la RL***

Selon les recommandations de 2011 du comité d'experts de Saint Paul de Vence (34), pour les patientes ayant une RL RH+, un intervalle libre inférieur à deux ans et ayant reçu un traitement adjuvant initial adapté (hormonothérapie ou chimiothérapie), il n'est pas recommandé de prescrire une chimiothérapie systématique à la rechute. Pour les patientes ayant une RL RH-, une chimiothérapie se discute pour les patientes n'ayant pas eu de chimiothérapie adjuvante initiale, la prescription de taxanes ou d'anthracyclines se discutent également pour les patientes ayant eu une chimiothérapie adjuvante sans

taxanes ou anthracyclines. Pour les patientes ayant eu une chimiothérapie avec anthracyclines et taxanes, la chimiothérapie ne se discute que lorsque l'intervalle libre est supérieur à 2 ans. Pour les patientes ayant une RL avec surexpression de HER2, il est recommandé de proposer une chimiothérapie associée avec du trastuzumab. Il n'est pas spécifié dans ces recommandations de conduite à tenir concernant la chimiothérapie selon le statut ganglionnaire à la RL.

L'essai CALOR (35) dont l'objectif est de définir la place de la chimiothérapie lors de la RL randomise 162 patientes en RL ayant eu un traitement chirurgical (conservateur ou radical) en un bras chimiothérapie et un bras surveillance. Toutes les patientes incluses ont une excision chirurgicale de la RL, une radiothérapie complémentaire est réalisée en cas de marges positives et un traitement hormonal est administré en cas de récepteurs hormonaux positifs (RH). La survie sans récurrence ainsi que la survie globale sont significativement supérieures dans le groupe chimiothérapie, respectivement 69% vs 57% ( $p=0.046$ ) et 88% vs 76% ( $p=0.024$ ). Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante en terme de survie sans récurrence est significativement supérieur pour les patientes RH négatifs (67% vs 35%) que pour les patientes RH positifs (70 % vs 69%). Concernant la chimiothérapie, cette étude souligne le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante à la RL quelque soit le statut ganglionnaire et principalement chez les patientes RH négatifs.

L'étude suisse SAKK 23/82 (36) rapporte comme facteurs indépendants de mauvais pronostic de survie globale : un intervalle libre inférieur à 12 mois ( $p=0.003$ ), un âge supérieur à 65 ans (OR 2.11; 95% CI 1.24-3.57) et un envahissement ganglionnaire à la rechute (OR 2.66; 95% CI 1.31-5.41). Cette même étude inclut 167 patientes en RL avec des critères de bon pronostic (RE+, IL >12 mois, < 3 nodules de < 3 cm) ayant eu une mastectomie comme chirurgie de la récurrence associée ou non à une irradiation. Les patientes sont randomisées entre traitement hormonal par tamoxifène et surveillance simple. Pour la première analyse, le suivi médian est de 6.3 ans. La survie sans récurrence à 5 ans est de 59% dans le bras tamoxifène versus 36% dans le bras surveillance. Pour la dernière analyse, le suivi médian est de 11.6 ans. La survie sans récurrence à 5 ans est respectivement de 61% versus 40%. Le tamoxifène améliore donc la survie sans récurrence des patientes RH+ quelque soit le statut ganglionnaire axillaire.

### ***Place de l'irradiation ganglionnaire***

Selon les recommandations de 2011 du comité d'experts de Saint Paul de Vence (34), pour les patientes en RL traitées par un deuxième traitement conservateur, une irradiation complémentaire du lit tumoral doit être discutée. Il n'est pas spécifié dans ces recommandations de conduite à tenir concernant la radiothérapie des aires ganglionnaires (axillaires, sus claviculaires et des chaînes mammaires internes) à la RL. Le bénéfice en terme de survie de l'irradiation ganglionnaire locorégionale lors d'une récurrence locale est peu documenté et il n'existe à ce jour pas de recommandation consensuelle.

Dans l'étude de Poortmans et al. (37), 4004 patientes ayant une tumeur initiale centrale ou des quadrants internes avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou une tumeur des quadrants externes avec un envahissement ganglionnaire axillaire ont été randomisées à l'issue de la chirurgie sénologique (mastectomie ou conservatrice) entre un groupe irradiation locorégionale (aires sus claviculaires et chaînes mammaires internes) associée à l'irradiation de la paroi thoracique et un groupe irradiation de la paroi thoracique seule (groupe contrôle). La randomisation est indépendante du statut ganglionnaire axillaire. Après un suivi médian de 10.9 ans, la survie globale et la survie sans récurrence sont supérieures dans le groupe irradiation locorégionale, respectivement 82.3% vs 80.7% (OR 0.87; 95% CI 0.76-1.00) et 72.1% vs 69.1% (OR 0.89; 95% CI 0.80-1.00).

L'étude prospective de Cordoba et al. (31) inclut 53 patientes en RL : 43 patientes ayant un antécédent de curage et 10 patientes ayant un antécédent de GS. Toutes les patientes incluses ont une procédure de 2<sup>nd</sup> GS. Il n'existe pas de différence significative entre les patientes N+ et les patientes N- concernant la chimiothérapie (78% vs 50%, p=0.16) et l'hormonothérapie (22% vs 36%, p=0.7). Cependant, il existe significativement plus de radiothérapie dans le groupe N+ que dans le groupe N- (66% versus 14%, p=0.006).

Dans le cas des tumeurs initiales, la radiothérapie augmente le contrôle local. Dans l'attente d'avoir des données concernant le bénéfice en survie de l'irradiation locorégionale à la RL, le 2<sup>nd</sup> GS permet d'apporter une information supplémentaire sur le statut ganglionnaire et de guider l'indication d'une éventuelle radiothérapie locorégionale.

### 4.3.2 Impact sur la stratégie thérapeutique

Concernant l'envahissement ganglionnaire à la RL dans notre série, il n'existe pas de différence significative entre le groupe 2<sup>nd</sup> GS et le groupe curage axillaire : 5% (1/20) vs 22.6% (12/53) (p=0.16). La macro-métastase identifiée dans le groupe 2<sup>nd</sup> GS a été prélevée au niveau du creux axillaire homolatéral. Aucun ganglion métastatique n'a été identifié parmi les ganglions prélevés dans des zones de drainage extra-axillaire.

Les taux d'envahissement ganglionnaire rapportés dans la littérature à la récurrence locale vont de 8 à 20 % (tableau 4). Dans la méta-analyse de Maaskant-Braat et al. (22), le taux de d'envahissement ganglionnaire est de 11.4% et 50% des ganglions atteints sont retrouvés dans des zones de drainage extra axillaire (22). Dans la méta-analyse d'Ahmed et al. (23), le taux d'envahissement ganglionnaire rapporté est comparable : 10.4%. Un nombre important de ganglions atteints, évalué à 40%, est retrouvé dans des zones de drainage extra axillaire. Cependant, le pourcentage de ganglions métastatiques est significativement plus important au niveau de l'aire axillaire homolatérale que dans les zones de drainage extra axillaire (OR 6.31 ; 95% CI 1.03-38.79).

L'impact de l'identification de ces ganglions sentinelles métastatiques au niveau des territoires de drainage aberrant a intéressé plusieurs auteurs. Dans l'étude de Cordoba et al. (31), 4 patientes présentant des ganglions métastatiques prélevés dans des zones de drainage extra axillaire bénéficient d'une radiothérapie complémentaire. Après avoir revu les dossiers des patientes avec le radiothérapeute en aveugle du statut ganglionnaire des patientes afin d'analyser l'impact de ce dernier sur la décision de radiothérapie, Cordoba et al. ont montré qu'aucune de ces 4 patientes n'aurait reçu de radiothérapie si le statut ganglionnaire N+ n'avait pas été connu. Van der Ploeg et al. (20) ont identifié 2 patientes avec des ganglions métastatiques au niveau de l'aire axillaire controlatérale. Un curage axillaire controlatéral a été réalisé chez ces 2 patientes. Dans l'étude d'Intra et al. (14), une patiente a présenté un ganglion métastatique prélevé au niveau de la chaîne mammaire interne : une radiothérapie a été réalisée à ce niveau et un curage axillaire a été évité.

L'impact sur la stratégie thérapeutique n'est pas uniquement lié à l'identification de ganglions métastatiques dans des territoires de drainage extra axillaire.

Dans l'étude de Vugts et al. (27), un changement de stratégie thérapeutique a été observé chez 63% (29/44) des patientes présentant un envahissement ganglionnaire métastatique, basé sur le résultat du 2<sup>nd</sup> GS. Dans l'étude de Cordoba et al. (31), toutes les patientes avec métastases ganglionnaires à l'analyse du 2<sup>nd</sup> GS ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Dans l'étude d'Intra et al. (14), les 6 patientes avec métastases ganglionnaires à l'analyse du 2<sup>nd</sup> GS ont eu un curage axillaire complémentaire. De même, dans l'étude de Van Der Ploeg et al. (20), les 10 patientes présentant un envahissement ganglionnaire à l'analyse du 2<sup>nd</sup> GS ont eu un curage axillaire complémentaire.

Dans la méta analyse de Masskant Braat et al. (22), 9 études rapportent que la réalisation d'un 2<sup>nd</sup> GS est à l'origine d'une modification de la stratégie thérapeutique chez 17.9% (25/140) des patientes. Ces stratégies alternatives sont décrites pour 15 patientes: 6 patientes ont bénéficié d'un curage axillaire controlatéral, 7 patientes d'une chimiothérapie adjuvante et 2 patientes d'une radiothérapie des chaînes ganglionnaire.

Dans la méta analyse d'Ahmed et al. (23), 4 études rapportent que la réalisation d'un 2<sup>nd</sup> GS a entraîné une modification de la stratégie thérapeutique chez 7.6% (56/735) des patientes : le principal bénéfice observé est l'évitement d'un curage axillaire pour 50% des patientes.

#### **4.3.3 Impact sur la survie sans récurrence et sur la survie globale**

Dans notre série, la survie sans récurrence ( $p=0.072$ ) et la survie globale ( $p=0.395$ ) ne sont pas statistiquement différentes entre les groupes 2<sup>nd</sup> GS, curage axillaire et abstention. A 5 ans, il n'existe pas de différence significative concernant le taux de récurrence axillaire ( $p=0.16$ ), le taux de récurrence locale homolatérale ( $p=0.14$ ) et le taux de récurrence métastatique entre les 3 groupes ( $p=0.11$ ). Le taux de récurrence à 5 ans, toutes récurrences confondues, dans les groupes 2<sup>nd</sup> GS, curage axillaire et abstention, respectivement de 5% (95% CI 0.7-30.5%), 31% (95% CI 18-50%) et 46.2% (95% CI 30.6-65.2%) ne sont

pas significativement différents ( $p=0.07$ ). Ces résultats sont comparables avec ceux de l'étude rétrospective de Ugras et al. (33) dont l'analyse a également montré une absence de différence significative en terme de récurrence axillaire, métastatique et décès après un suivi de 4.2 ans entre le groupe 2<sup>nd</sup> GS et le groupe abstention.

Dans la méta analyse d'Ahmed et al. (23) aucune récurrence axillaire n'a été rapportée parmi les 7 études incluses. Le taux de récurrence locale est de 2% et le taux de récurrence métastatique est compris entre 1.5 et 5.2 %.

#### **4.4 Limites**

Notre étude présente des limites : il s'agit d'une étude rétrospective donc à faible niveau de preuve scientifique. De plus, la taille de l'échantillon est trop faible pour apporter de la puissance à l'analyse statistique. Dans notre série, le nombre moyen de 2<sup>nd</sup> GS prélevé est faible et inférieur au prélèvement recommandé de 2 ganglions minimum pour un GS initial. Un curage axillaire systématique n'a pas été réalisé ne nous permettant pas d'évaluer le taux de faux négatif dans notre série.

Le choix concernant la gestion du creux axillaire à la récurrence des patientes a été fait selon les pratiques de chaque centre et est source de biais. Des études randomisées sont nécessaires.

L'un des points forts de notre étude est son caractère innovant. A notre connaissance, il n'existe aucune autre étude ayant comparé la survie entre les alternatives 2<sup>nd</sup> GS, curage axillaire et abstention.

#### **4.5 Etat des lieux en France en 2017**

Dans la pratique courante, la gestion du creux axillaire en cas de RL la plus fréquemment adoptée semble être une abstention de geste axillaire en cas d'antécédent de curage et un curage axillaire en cas d'antécédent de GS. Pourtant, les experts du comité de Saint Paul de Vence de 2011 (34) ne recommandent pas de réaliser une exploration ganglionnaire systématique quelque soit le geste

ganglionnaire initial chez les patientes NO présentant une RL invasive après un traitement conservateur d'un cancer invasif. En cas de RL invasive après traitement initial d'un CCIS, il est recommandé d'évaluer le risque de métastase ganglionnaire axillaire et de réaliser un curage axillaire si ce risque est jugé important et susceptible de modifier la prise en charge thérapeutique.

En 2015, les experts ont de nouveau précisé les indications et non indications de la technique du ganglion sentinelle (39). A la proposition « L'intérêt d'une exploration chirurgicale axillaire lors du traitement d'une récurrence locale infiltrante d'un cancer du sein traité initialement par chirurgie conservatrice avec geste axillaire initial n'est pas démontré », 80% des membres du jury étaient d'accord avec cette proposition. Néanmoins, la salle a voté différemment pour cette dernière recommandation (Figure 16).

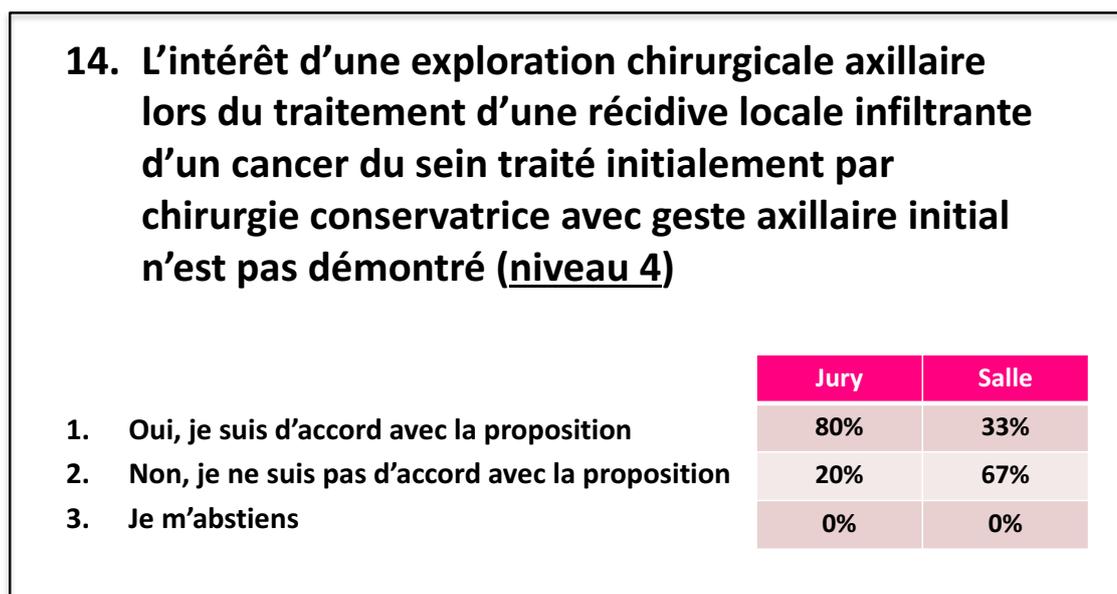


Figure 16 : Question 14, RPC St Paul de Vence 2015

Ces éléments suggèrent une hétérogénéité dans nos pratiques et l'analyse des réponses au questionnaire va dans ce sens. En effet, parmi les 47 praticiens interrogés, en cas de RL infiltrante après un traitement conservateur et un GS : 55.3% réalisent un curage axillaire, 25.5% un 2<sup>nd</sup> GS et 14.9% n'explorent pas le creux axillaire. 36% des professionnels interrogés ont admis réaliser un 2<sup>nd</sup> GS dans leur pratique quotidienne. Dans l'étude multicentrique de Recht et al. (40), l'analyse des pratiques dans

14 hôpitaux Hollandais montre une nette hétérogénéité de la prise en charge thérapeutique en cas de RL infiltrante allant de l'absence de geste axillaire à un 2<sup>nd</sup> GS, un curage axillaire ou une irradiation des aires ganglionnaires. Seuls 20% des patientes incluses dans cette étude bénéficient d'une échographie du creux axillaire pré-opératoire. A la question de l'exploration radiologique de l'aire axillaire en cas de RL infiltrante : 62% des praticiens réalisent une échographie axillaire, 19% une échographie axillaire et un PET-SCAN, 13% une échographie axillaire et un TDM thoracique et 2% une échographie axillaire et une IRM mammaire. 4% des praticiens ne demandent pas d'imagerie.

Parmi les praticiens interrogés réalisant un 2<sup>nd</sup> GS, 84% demandent systématiquement une lymphoscintigraphie préopératoire. Ces résultats sont similaires à ceux des études publiées sur la faisabilité d'un 2<sup>nd</sup> GS pour lesquelles la lymphoscintigraphie est faisable et permet d'identifier le ou les nouveau(x) GS et d'éventuels GS extra-axillaires accessibles à une chirurgie. Concernant la méthode de détection, 63% utilisent une technique combinée (bleu + radio-isotope) et 37% utilisent un radio-isotope seul. Aucun des professionnels interrogés n'utilise le bleu patenté seul comme méthode de détection du 2<sup>nd</sup> GS.

La question du 2<sup>nd</sup> GS est un sujet actuel qui questionne les sociétés savantes : des études et méta-analyses récentes continuent d'être publiées sur le sujet. Dans notre étude, 43% des praticiens interrogés, soit un peu moins de la moitié trouvent le 2<sup>nd</sup> GS très pertinent afin de réévaluer le statut ganglionnaire en cas de RL homolatérale chez une patiente présentant un antécédent de chirurgie conservatrice et GS. Ce chiffre se rapproche des 67% en désaccord avec la proposition 14 des RPC de Saint Paul de Vence de 2015 (Figure 13) (39).

## 5. CONCLUSION

La possibilité de réaliser un 2<sup>nd</sup> GS chez des patientes en récurrence locale infiltrante présente un intérêt pour la stadification ganglionnaire axillaire dans une population ayant un faible risque d'envahissement ganglionnaire en permettant une réduction de la morbidité liée au curage axillaire.

Un grand nombre d'études publiées portent sur de petits effectifs et sont rétrospectives mais vont dans le sens de l'abstention du curage. Dans notre étude, la réalisation d'un curage axillaire systématique n'améliore pas la survie sans récurrence et la survie globale des patientes et les taux de récurrence axillaire, loco-régionale et métastatique ne sont pas supérieurs après un 2<sup>nd</sup> GS. Ces résultats doivent être validés sur une population plus large avec l'analyse du taux de faux négatif. Une évaluation à plus long terme de la survie globale et de la récurrence est également nécessaire.

L'impact de la réévaluation de l'envahissement ganglionnaire axillaire à la récurrence locale sur le choix dans les indications des thérapies adjuvantes doit également être mieux étudié.

Notre étude n'a pas montré de bénéfice en terme de survie en faveur d'un 2<sup>nd</sup> GS par rapport à une absence de re-stadification ganglionnaire axillaire. La publication d'études récentes évoque l'intérêt des traitements systémiques adjuvants quelque soit le statut ganglionnaire des patientes à la récurrence locale. Des études prospectives sont nécessaires pour préciser les bénéfices d'une réévaluation de l'aire axillaire à la récurrence locale.

Devant l'hétérogénéité des pratiques actuelles dans la gestion axillaire à la récurrence locale au sein des praticiens des centres anti-cancéreux, de nouvelles recommandations pour la pratique clinique sont souhaitables. Les résultats de l'étude FIGARO seront déterminants pour préciser la place du 2<sup>nd</sup> GS dans la démarche thérapeutique globale.

## 6. BIBLIOGRAPHIE

1. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(6):546–53.
2. 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.
3. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol.* 2007;8(10):881–8.
4. Gill G, SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(2):266–75.
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. Glass EC, Essner R, Giuliano AE. Sentinel node localization in breast cancer. *Semin Nucl Med.* 1999;29(1):57–68.
8. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. 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.* 2017;35(3):196–198.
9. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227–32.
10. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2001;19(6):1688–97.
11. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, Geyer CE, Jeong J-H, Tan-Chiu E, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006;24(13):2028–37.
12. Burger AEE, Pain SJ, Peley G. Treatment of recurrent breast cancer following breast conserving surgery. *Breast J.* 2013;19(3):310–8.
13. Taback B, Nguyen P, Hansen N, Edwards GK, Conway K, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for local recurrence of breast cancer after breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(8):1099–104.

14. Intra M, Trifirò G, Galimberti V, Gentilini O, Rotmensz N, Veronesi P. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg*. 2007;94(10):1216–9.
15. Port ER, Garcia-Etienne CA, Park J, Fey J, Borgen PI, Cody HS. Reoperative sentinel lymph node biopsy: a new frontier in the management of ipsilateral breast tumor recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(8):2209–14.
16. Koizumi M, Koyama M, Tada K, Nishimura S, Miyagi Y, Makita M, et al. The feasibility of sentinel node biopsy in the previously treated breast. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2008;34(4):365–8.
17. Tasevski R, Gogos AJ, Mann GB. Reoperative sentinel lymph node biopsy in ipsilateral breast cancer relapse. *Breast Edinb Scotl*. 2009;18(5):322–6.
18. Barone JL, Feldman SM, Estabrook A, Tartter PI, Rosenbaum Smith SM, Boolbol SK. Reoperative sentinel lymph node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer. *Am J Surg*. 2007;194(4):491–3.
19. Cox CE, Furman BT, Kiluk JV, Jara J, Koepfel W, Meade T, et al. Use of reoperative sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients. *J Am Coll Surg*. 2008;207(1):57–61.
20. Van der Ploeg IMC, Oldenburg HSA, Rutgers EJT, Baas-Vrancken Peeters M-JTFD, Kroon BBR, Valdés Olmos RA, et al. Lymphatic drainage patterns from the treated breast. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(4):1069–75.
21. Matsumoto A, Jinno H, Nakamura T, Saito J, Takahashi M, Hayashida T, et al. Technical feasibility of sentinel lymph node biopsy in patients with ipsilateral breast tumor recurrence and previous axillary surgery. *Int J Surg Lond Engl*. 2015;22:28–31.
22. Maaskant-Braat AJG, Voogd AC, Roumen RMH, Nieuwenhuijzen GAP. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138(1):13–20.
23. Ahmed M, Baker R, Rubio IT. Meta-analysis of aberrant lymphatic drainage in recurrent breast cancer. *Br J Surg*. 2016;103(12):1579–88.
24. Sun X, Liu J -j., Wang Y -s., Wang L, Yang G -r., Zhou Z -b., et al. Roles of Preoperative Lymphoscintigraphy for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(8):722–5.
25. Burak WE, Walker MJ, Yee LD, Kim JA, Saha S, Hinkle G, et al. Routine preoperative lymphoscintigraphy is not necessary prior to sentinel node biopsy for breast cancer. *Am J Surg*. 1999;177(6):445–9.
26. Perre CI, Hoefnagel CA, Kroon BB, Zoetmulder FA, Rutgers EJ. Altered lymphatic drainage after lymphadenectomy or radiotherapy of the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 1996;83(9):1258.
27. Vugts G, Maaskant-Braat AJG, Voogd AC, van Riet YEA, Roumen RMH, Luiten EJT, et al. Improving the Success Rate of Repeat Sentinel Node Biopsy in Recurrent Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):529–35.

28. Schrenk P, Tausch C, Wayand W. Lymphatic mapping in patients with primary or recurrent breast cancer following previous axillary surgery. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2008;34(8):851–6.
29. Intra M, Viale G, Vila J, Grana CM, Toesca A, Gentilini O, et al. Second Axillary Sentinel Lymph Node Biopsy for Breast Tumor Recurrence: Experience of the European Institute of Oncology. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2372–7.
30. Hunt KK, Ballman KV, McCall LM, Boughey JC, Mittendorf EA, Cox CE, et al. Factors associated with local-regional recurrence after a negative sentinel node dissection: results of the ACOSOG Z0010 trial. *Ann Surg*. 2012;256(3):428–36.
31. Cordoba O, Perez-Ceresuela F, Espinosa-Bravo M, Cortadellas T, Esgueva A, Rodriguez-Revuelto R, et al. Detection of sentinel lymph node in breast cancer recurrence may change adjuvant treatment decision in patients with breast cancer recurrence and previous axillary surgery. *Breast Edinb Scotl*. 2014;23(4):460–5.
32. Uth CC, Christensen MH, Oldenbourg MH, Kjaer C, Garne JP, Teilum D, et al. Sentinel lymph node dissection in locally recurrent breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(8):2526-2531.
33. Ugras S, Matsen C, Eaton A, Stempel M, Morrow M, Cody HS. Reoperative Sentinel Lymph Node Biopsy is Feasible for Locally Recurrent Breast Cancer, But is it Worthwhile? *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):744–8.
34. Recommandation pour la pratique clinique de Saint Paul de Vence. *Oncology*. 2011;(13):681–697.
35. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, Láng I, Robidoux A, Martín M, et al. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):156–63.
36. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1994;12(10):2071–7.
37. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(4):317–27.
38. Derkx F, Maaskant-Braat AJG, van der Sangen MJC, Nieuwenhuijzen G a. P, van de Poll-Franse LV, Roumen RMH, et al. Staging and management of axillary lymph nodes in patients with local recurrence in the breast or chest wall after a previous negative sentinel node procedure. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2010;36(7):646–51.
39. Recommandation pour la pratique clinique: Nice, Saint Paul de Vence, 2015. " Cancer du sein et soins de support".
40. Recht A, Come SE, Troyan SL, Sadowski NL. Management of recurrent breast cancer. In: Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne CK, editors. *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:731–48.

## 7. ANNEXE

Questionnaire en ligne : [https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdplcc76EmDLebpB6jEp-irxjaQyqt5bFUclHqiHDoR\\_jlMng/viewform](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdplcc76EmDLebpB6jEp-irxjaQyqt5bFUclHqiHDoR_jlMng/viewform)

1) En cas de récurrence locale homolatérale sous la forme d'un CCIS, pratiquez-vous une exploration radiologique de l'aire axillaire ?

- Oui
- Non

Si oui, laquelle ?

- Echographie de l'aire axillaire +/- cytoponction ganglionnaire
- TDM thoracique
- PET SCAN
- IRM

2) En cas de récurrence locale homolatérale sous la forme d'un carcinome infiltrant, pratiquez-vous une exploration radiologique de l'aire axillaire ?

- Oui
- Non

Si oui, laquelle ?

- Echographie de l'aire axillaire +/- cytoponction ganglionnaire
- TDM thoracique
- PET SCAN
- IRM

3) Quelle est votre PEC chirurgicale chez une patiente avec un antécédent de chirurgie conservatrice et ganglion sentinelle (GS) négatif qui présente une récurrence locale homolatérale correspondant à un CCIS et N0 clinique ou radiologique ?

- Abstention thérapeutique
- Chirurgie conservatrice simple

- Chirurgie conservatrice + GS
- Chirurgie conservatrice + curage axillaire
- Mastectomie simple
- Mastectomie + GS
- Mastectomie + curage axillaire
- Exploration au "doigt" de l'aire axillaire en per-op

4) Quelle est votre PEC chirurgicale chez une patiente avec un antécédent de chirurgie conservatrice et ganglion sentinelle (GS) négatif qui présente une récurrence locale homolatérale correspondant à un carcinome infiltrant et N0 clinique ou radiologique?

- Abstention thérapeutique
- Chirurgie conservatrice simple
- Chirurgie conservatrice + GS
- Chirurgie conservatrice + curage axillaire
- Mastectomie simple
- Mastectomie + GS
- Mastectomie + curage axillaire
- Exploration au "doigt" de l'aire axillaire en per-op

5) Quelle est votre PEC chirurgicale chez une patiente avec un antécédent de chirurgie conservatrice et curage axillaire présentant une récurrence locale homolatérale sous forme de CCIS, N0 clinique ou radiologique?

- Abstention thérapeutique
- Chirurgie conservatrice simple
- Chirurgie conservatrice + GS
- Chirurgie conservatrice + curage axillaire
- Mastectomie simple

- Mastectomie + GS
- Mastectomie + curage axillaire
- Exploration au "doigt" de l'aire axillaire en per-op

6) Quelle est votre PEC chez une patiente avec un antécédent de chirurgie conservatrice et curage axillaire présentant une récurrence locale homolatérale sous forme de carcinome infiltrant, N0 clinique ou radiologique?

- Abstention thérapeutique
- Chirurgie conservatrice simple
- Chirurgie conservatrice + GS
- Chirurgie conservatrice + curage axillaire
- Mastectomie simple
- Mastectomie + GS
- Mastectomie + curage axillaire
- Exploration au "doigt" de l'aire axillaire en per-op

7) Quelle(s) technique(s) de détection utilisez-vous en cas de réalisation d'un 2nd GS ?

- Radio-isotope seul
- Bleu patenté seul
- Radio-isotope + Bleu patenté
- Je ne fais pas de 2<sup>nd</sup> GS

8) Réalisez-vous une lymphoscintigraphie avant le 2nd GS?

- Oui
- Non
- Je ne fais pas de 2<sup>nd</sup> GS

9) Quel est votre avis sur la pertinence d'un 2nd GS en cas de récurrence locale homolatérale chez une patiente présentant un antécédent de chirurgie conservatrice et ganglion sentinelle négatif, N0 clinique ou radiologique? (1 à 10)

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10

Vu, le Président du Jury,  
(tampon et signature)

Professeur Jean-Marc CLASSE

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

Docteur Virginie BORDES

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse :** Quelle prise en charge axillaire en cas de récurrence infiltrante homolatérale d'un cancer du sein initialement traité par chirurgie conservatrice et ganglion sentinelle ? : Résultats d'une étude rétrospective multicentrique portant sur 118 patientes.

---

## RESUME

**Introduction :** Le ganglion sentinelle (GS) est devenu la procédure standard pour la prise en charge initiale des patientes atteintes d'un cancer du sein débutant. Il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant la prise en charge axillaire dans le cadre d'une récurrence locale (RL), le risque de métastases ganglionnaires axillaires chez ces patientes étant de 26%. En outre, la réévaluation axillaire peut être utile pour l'indication d'un traitement adjuvant. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact sur la survie globale et sans récurrence d'un 2<sup>nd</sup> GS comparé à un curage axillaire et à l'abstention de nouveau geste chirurgical axillaire chez des patientes en récurrence locale infiltrante d'un cancer du sein initialement traité par chirurgie conservatrice et GS.

**Matériels et Méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique incluant des patientes avec un antécédent de cancer du sein infiltrant ou in situ traité par chirurgie conservatrice et GS entre 2000 et 2015, présentant une récurrence locale infiltrante. Cette étude descriptive classe les patientes en 3 groupes selon la prise en charge axillaire réalisée lors de la récurrence : second GS, curage axillaire ou absence de geste chirurgical axillaire. Quatre centres régionaux de lutte contre le cancer ont participé à l'inclusion des patientes: Nantes, Marseille, Lille et Bordeaux.

**Résultats :** 118 patientes ont été prises en charge initialement pour un cancer infiltrant ou in situ avec traitement chirurgical conservateur et GS et ont présenté une récurrence locale infiltrante. A la récurrence, 20 patientes (17%) ont bénéficié d'un 2<sup>nd</sup> GS, 53 patientes (45%) d'un curage axillaire et 45 patientes (38%) n'ont pas eu de geste axillaire. Chez les patientes ayant bénéficié d'un 2<sup>nd</sup> GS, le taux de détection était de 90%. A propos de l'envahissement ganglionnaire à la RL, il n'existait pas de différence significative entre les groupes 2<sup>nd</sup> GS et curage axillaire : une macro-métastase (5%) a été mise en évidence dans le groupe 2<sup>nd</sup> GS versus 12 (23%) dans le groupe curage axillaire ( $p=0.16$ ). Les patientes réalisant une radiothérapie adjuvante à la RL étaient, dans le groupe 2<sup>nd</sup> GS, curage axillaire et abstention, respectivement de 15 %, 13.2% et 4.4% ( $p=0.26$ ). Pour la chimiothérapie et l'hormonothérapie, les chiffres étaient respectivement de 50%, 71.7% et 51% ( $p=0.07$ ) et de 75%, 64.2% et 51.1% ( $p=0.16$ ). A 5 ans, il n'existait pas de différence significative concernant le taux de récurrence axillaire ( $p=0.16$ ), le taux de récurrence locale homolatérale ( $p=0.14$ ) et le taux de récurrence métastatique entre les 3 groupes ( $p=0.11$ ). La survie globale et sans récurrence à 5 ans étaient comparables entre les 3 groupes ( $p=0.39$  et  $p=0.07$ ).

**Conclusion :** Notre étude n'a pas montré de bénéfice en termes de survie en faveur d'un 2<sup>nd</sup> GS par rapport à une absence de re-stadification ganglionnaire axillaire. Des études prospectives sont nécessaires pour préciser les modalités et les bénéfices d'une réévaluation de l'aire axillaire à la RL.

---

## MOTS-CLES

Carcinome mammaire infiltrant, récurrence locale, second ganglion sentinelle, lymphoscintigraphie, chirurgie conservatrice.