

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de Gynécologie Obstétrique)

par Anne-Cécile GOARIN

née le 23.01.1978

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2009

**La technique du ganglion sentinelle appliquée au cancer du sein.
Actualisation des indications à partir d'une série rétrospective de
712 patientes**

Président : Monsieur le Professeur CLASSE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur CLASSE

SOMMAIRE

I	INTRODUCTION	13
II	TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE.....	14
II.1	Cancer du sein et diffusion lymphatique	14
II.2	Techniques chirurgicales.....	14
II.2.a	Le curage axillaire.....	14
II.2.b	La technique du ganglion sentinelle.....	15
II.2.b.1	Le concept.....	15
II.2.b.2	Méthodes de détection	16
II.3	Anatomie pathologique.....	17
II.3.a	Le curage.....	17
II.3.b	Le ganglion axillaire sentinelle (GAS)	17
II.4	Indications- recommandations	20
III	MATERIEL ET METHODE.....	22
III.1	Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude.....	22
III.2	Méthodologie de l'étude	23
III.2.a	Phase préchirurgicale	23
III.2.b	Phase chirurgicale	23
III.2.c	L'analyse Anatomopathologique	24
IV	RESULTATS	26
IV.1	Caractéristiques des patientes	26
IV.2	Détection du GAS	26
IV.2.a	Taux de détection en fonction du stade clinique.....	26
IV.2.b	Taux de détection en fonction de la méthode de détection	27
IV.2.c	Echec de détection	28
IV.3	Histologie.....	28
IV.3.a	Examen anatomopathologique des tumeurs opérées	28
IV.3.b	Histologie des ganglions	30
IV.3.b.1	Résultats globaux.....	30
IV.3.b.2	Examen extemporané du GAS.....	30
IV.3.b.3	Résultats définitifs	31
IV.3.b.4	Cas particuliers	32
IV.3.b.4.1	Les tumeurs de plus de 20 mm.....	32
IV.3.b.4.2	Les tumeurs de type CLI.....	34
IV.3.b.4.3	Les tumeurs de type carcinome tubuleux.....	35
IV.4	Hospitalisation	35
IV.5	Devenir des patientes	36
IV.5.a	Morbidité.....	36
IV.5.b	Récidives et décès	37
V	DISCUSSION	38
V.1	Recommandations.....	38
V.1.a	Méthodes de détection	38
V.1.b	L'examen anatomopathologique extemporané et définitif	39
V.1.c	Le taux de faux négatifs	43
V.2	Morbidité.....	44
V.3	Cas particuliers.....	45
V.3.a	GAS et carcinome lobulaire infiltrant.....	45
V.3.b	GAS et sous types histologiques favorables (carcinome tubuleux, colloïdes, papillaires, médullaires).....	47

V.4	Vers de nouvelles indications	47
V.4.a	GAS et tumeurs de plus de 2 cm.....	48
V.4.b	GAS après tumorectomie.....	51
V.4.c	GAS et invasif multiple du sein	52
V.4.d	GAS et chimiothérapie néoadjuvante	54
V.4.d.1	GAS après chimiothérapie néoadjuvante.....	55
V.4.d.2	GAS avant chimiothérapie néoadjuvante	57
V.5	Où va la recherche (technique de biologie moléculaire) ?.....	57
VI	CONCLUSION.....	59
VII	BIBLIOGRAPHIE.....	61

I INTRODUCTION

On estime à 49 800 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein survenus en France en 2005 et à 11 400 le nombre de décès liés à cette maladie ¹. Cette incidence et la gravité de cette pathologie en ont fait un enjeu national de santé publique en France, avec notamment des campagnes de dépistage systématique, organisées pour les femmes âgées de 50 à 74 ans.

Ce dépistage permet de diagnostiquer des cancers à un stade de plus en plus précoce, souvent infraclinique, pour lesquels le risque d'envahissement ganglionnaire est faible.

Or le statut ganglionnaire est un élément majeur en terme de pronostic déterminant le risque métastatique et conditionnant l'indication de traitements adjuvants, tel que la chimiothérapie ².

La prise en charge chirurgicale des cancers mammaires infiltrants repose sur l'exérèse complète de la lésion au niveau du sein ainsi qu'une exploration ganglionnaire ³. Le curage axillaire des 1^{er} et 2^e étages de Berg a longtemps été la technique de référence de cette exploration chirurgicale du creux axillaire. Le curage axillaire induit des complications à court terme (lymphocèle, abcès, douleurs) et des séquelles à plus long terme (lymphoedème, troubles sensitifs et moteur du membre supérieur) ⁴.

Le développement des campagnes de dépistage a induit une diminution relative de la taille des lésions détectées, avec pour conséquence une diminution du risque d'envahissement ganglionnaire ⁵. Le curage axillaire est plus souvent négatif. La biopsie du ganglion sentinelle est une alternative au curage axillaire qui permet de ne pas méconnaître le statut ganglionnaire d'une patiente, avec une morbidité moindre, évitant les curages axillaires inutiles. Si le ganglion sentinelle est détecté et indemne de métastase, le curage axillaire est inutile dans la limite des indications validées.

Les indications de cette technique sont restreintes aux patientes sans atteinte axillaire clinique présentant un carcinome mammaire infiltrant, unifocal, en place, mesurant moins de 2 cm et sans traitement néoadjuvant ^{6 7}.

Notre objectif est de faire une évaluation des résultats dans le contexte des indications validées de la technique du GAS appliquée au cancer du sein et d'envisager les indications à venir.

II TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE

II.1 Cancer du sein et diffusion lymphatique

Le drainage lymphatique du cancer du sein se dirige essentiellement vers les ganglions axillaires. Le drainage lymphatique direct exclusif vers la chaîne mammaire interne ou vers les ganglions sous-claviculaires est rare et son exploitation en termes d'information pronostique est controversée⁸.

La diffusion ganglionnaire axillaire se fait de proche en proche à partir des ganglions les plus proches de la tumeur pour ensuite atteindre les ganglions situés sous la veine axillaire et gagner les ganglions sous claviculaires.

Cette progression anatomique de proche en proche a été illustrée par les travaux de Berg en 1955. L'auteur a décrit la progression de l'envahissement ganglionnaire des patientes opérées pour un cancer du sein au Memorial Hospital de New-York en 1950 autour du repère central de l'aisselle qu'est le muscle petit pectoral⁹.

L'analyse de l'envahissement ganglionnaire axillaire de 324 patientes a permis à l'auteur de montrer que les ganglions situés au-dessus du niveau du muscle petit pectoral, les plus éloignés du sein, n'étaient atteints que dans 9% des cas et pratiquement jamais si les ganglions des niveaux inférieurs n'étaient pas atteints (0,5%, 1/125).

Plus récemment Veronesi *et al.* ont confirmé ces données à partir d'une série plus importante de patientes¹⁰.

Berg a également été un des premiers auteurs à montrer que l'envahissement ganglionnaire était corrélé à la taille tumorale, avec 45% d'envahissement ganglionnaire chez les patientes dont la tumeur mesure moins de 2 cm, contre 82% en cas de tumeur de 6 cm et plus⁹. Cette notion a depuis été confirmée par Carter *et al.*¹¹.

II.2 Techniques chirurgicales

II.2.a Le curage axillaire

Le curage axillaire fonctionnel est une intervention chirurgicale qui consiste à prélever les ganglions de la chaîne ganglionnaire situés au niveau des 1^{er} et 2^e étages de Berg, c'est à

dire en dessous et en arrière du muscle petit pectorale, en épargnant les principaux éléments vasculo-nerveux de la région (nerf du muscle grand dentelé, pédicule sous scapulaire, 2^e et 3^e nerfs intercostaux, veine axillaire) et le pédicule mammaire externe ¹².

Le nombre optimal de ganglions à retirer reste controverser. Plus ce nombre est élevé, plus la morbidité et notamment le risque de lymphocèle augmente ¹³. Au delà de 10 ganglions, les ganglions supplémentaires apportent peu d'informations ¹⁴. Pour Kuehn T *et al.*, le nombre de 10 ganglions à prélever est un compromis entre le risque de morbidité et la qualité d'information de stadification ¹⁵.

Plus que le nombre absolu ou le siège anatomique des ganglions prélevés, c'est probablement la qualité de l'analyse anatomopathologique de ces ganglions qui est déterminante de la qualité de l'information pronostique.

II.2.b La technique du ganglion sentinelle

II.2.b.1 Le concept

La recherche du ganglion sentinelle est une technique qui a été développé pour éviter un curage inutile sur le plan thérapeutique à des patientes ne présentant aucun envahissement axillaire, tout en ne méconnaissant pas leur statut ganglionnaire. A la différence du curage axillaire qui repose sur un concept de repères anatomiques, le ganglion sentinelle repose sur une notion de marquage avec lymphotropes.

Initialement décrit en 1977 par Cabanas pour orienter le prélèvement ganglionnaire dans la prise en charge du cancer de la verge, ce concept a ensuite été appliqué en 1992 par Morton *et al.*, au mélanome malin ^{16 17}. En 1994, Giuliano *et al.*, l'on appliqué à la prise en charge du cancer du sein ¹⁸. La première publication Française en 1998, de Rodier *et al.*, décrivait l'expérience des Centres Recherche et de Lutte Contre le Cancer ¹⁹.

D'un point de vue physiopathologique, les ganglions sentinelles sont les ganglions drainant directement la tumeur, susceptibles d'être atteints les premiers par une diffusion métastatique. La technique repose sur la détection du ou des GAS dans un but diagnostique. Le concept repose sur l'hypothèse d'un GAS informatif du statut des autres ganglions de l'aisselle : si le GAS est indemne les ganglions non sentinelles, situés en amont, ne sont pas atteints. Cette hypothèse a été vérifiée à travers de larges études de cohortes de patientes ayant bénéficié de façon concomitante d'une détection du ganglion sentinelle et d'un curage

axillaire des ganglions non sentinelles. Les critères de qualité de la technique du GAS sont : le taux de détection, le taux de faux négatifs, et la morbidité axillaire. Les études de Krag D *et al.*, Martin *et al.*, Wong SL *et al.*, Kuehn *et al.*, regroupent les résultats de 3 740 patientes traitées par 369 chirurgiens^{20 21 22 23}, en particulier concernant le taux de détection et le taux de faux négatifs et sont présentés dans le tableau n°1.

Tableau n°1 : taux de détection et de faux négatifs concernant 3740 patientes

	Taux de détection	Taux de faux négatifs
Martin, 2000	89%	5,8%
Wong, 2001	90%	8,3%
Krag, 2001	93%	11,4%
Kuhen, 2004	90%	—

II.2.b.2 Méthodes de détection

La mise en évidence du GAS est rendue possible par l'utilisation de produits lymphotropes, qui diffusent depuis leur site d'injection dans le sein jusqu'aux ganglions drainant la tumeur, où ils s'accumulent.

Pour détecter le ganglion sentinelle deux types de traceurs lymphotropes sont utilisés en routine : un colorant bleu et un colloïde marqué au technétium.

Le colorant généralement utilisé en Europe est le Bleu Patenté, qui est alors injecté en péri-tumoral ou en péri aréolaire. Le chirurgien peut suivre directement les canalicules lymphatiques bleutés qui mènent au ganglion sentinelle. Bien que peu allergisant, il existe des publications de réaction allergique au Bleu Patenté®²⁴. L'injection de bleu est suivie d'une baisse de l'enregistrement de l'oxymétrie liée à un faux négatif de l'enregistrement²⁵. La coloration de la peau peut persister jusqu'à un an dans 41% des cas²⁶.

Le Technétium 99 métastable est l'isotope choisi à travers le monde pour la détection des GAS, du fait de ses propriétés biophysiques : énergie moyenne, rayonnement gamma pur, et demi vie courte (6 heures).

Couplé à des colloïdes, il est injecté en péri tumoral la veille ou le matin même de l'intervention. Une lymphoscintigraphie du creux axillaire est réalisée 2-3 heures après cette

injection et permet de déterminer le nombre de GAS radioactifs. Lors de l'intervention, le chirurgien repère les ganglions radioactifs grâce à une sonde de radiodétection, utilisée dans le lit opératoire. Par définition les ganglions sont sentinelles s'ils sont bleus et/ou radio détectés.

Le bleu caractérise parfaitement le concept de ganglion sentinelle puisqu'il est possible au chirurgien de suivre les canalicules bleutés vers le ganglion sentinelle.

L'association des deux méthodes de détection isotopique et colorimétrique, dite méthode combinée, améliore le taux de détection. Cette notion a été retrouvée dès 1996 par Albertini JJ *et al.*, avec un taux de détection de par colorant de 73% et de 92% par méthode combinée, et été démontrée récemment dans un essai randomisé^{27 28}.

II.3 Anatomie pathologique

II.3.a Le curage

Le curage axillaire a pour but de retirer les ganglions des 1^{er} et 2^e étages de Berg, soit une dizaine de ganglions¹⁴. Tous ces ganglions sont analysés mais après inclusion partielle et un nombre restreint de coupes, en coloration standard de type Hématoxyline-Eosine-Safran (HES). Il apporte donc une information pronostique, complète sur le creux axillaire, mais inutile sur le plan thérapeutique en l'absence d'envahissement et parfois délétère.

II.3.b Le ganglion axillaire sentinelle (GAS)

La technique du GAS permet de ne confier au pathologiste que 1 à 3 ganglions au lieu d'une dizaine en cas de curage axillaire. L'analyse anatomopathologique ne s'adresse plus à l'ensemble des ganglions du curage, mais plus aux seuls GAS, et peut comporter un examen extemporané en plus de l'examen définitif.

La place de l'examen extemporané des ganglions sentinelles est controversée. Il n'a d'intérêt que de permettre la réalisation d'un complément de curage axillaire dans le même temps opératoire si le GAS est métastatique, permettant un traitement de l'aisselle en un temps opératoire unique²⁹, dans environ 20% des cas³⁰. La sensibilité de l'examen

extemporané est défini par le nombre de métastases découvertes à l'examen extemporané sur le nombre de métastases axillaires. Deux méthodes sont utilisées par les pathologistes : les empreintes cytologiques et les coupes en congélation.

L'examen définitif est également modifié, en effet le nombre restreint de ganglions permet de développer des techniques sophistiquées d'analyse comportant plus de coupes par ganglion et des techniques particulières notamment d'immunohistochimie et d'affiner l'analyse histologique définitive ³¹.

Les ganglions doivent être inclus en totalité en coupe sériés de 150 à 200 µm. Les lames sont ensuite soumises aux colorations standards et éventuellement analysées grâce à l'immunohistochimie (IHC). Ce sont des anticorps monoclonaux dirigés contre les cytokératines permettant de visualiser les amas de cellules carcinomateuses de petite taille, non vus en coloration standard.

L'information pronostique correspond à l'envahissement ganglionnaire métastatique. Sur le plan anatomopathologique, trois niveaux d'envahissement sont définis, liés à la taille et non à la localisation métastatique: les métastases, les micrométastases et les cellules isolées. Les métastases sont supérieures à 2 mm, les micrométastases sont comprises entre 0,2 et 2 mm et les cellules isolées correspondent à des amas de cellules de moins de 0,2 mm. Les classifications TNM et pTNM, de l'envahissement ganglionnaire ont été mises à jour en 2002 et sont présentées dans le tableau n°2 ³². Cette classification intègre la technique du ganglion sentinelle et le problème des micrométastases.

Tableau n°2: classification des métastases ganglionnaires, extraite de la classification de AJCC (American Joint Committee on Cancer) ³²

*pNx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)
*pN0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées
pN0(i-)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude négative en immunohistochimie
pN0(i+)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude positive en immunohistochimie, envahissement \leq 0,2 mm
pN0(mol-)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR)
pN0(mol+)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)
*pN1Mi	Présence de micrométastases ($> 0,2$ mm, aucune > 2 mm)
*pN1	Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
pN1a	Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires
pN1b	Métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique repérée par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectée cliniquement
pN1c	Métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions et métastase mammaire interne avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
*pN2	Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires
pN2a	Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement > 2 mm)
pN2b	Métastase ganglionnaire mammaire interne clinique en l'absence d'envahissement axillaire
*pN3	Métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous-claviculaire (niveau III), ou envahissement mammaire interne homolatéral et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique ou ganglion sus-claviculaire envahi

Cette classification reprend la classification pTNM antérieure et y intègre les résultats des techniques d'HIC et les envahissements ganglionnaires de type micrométastases et cellules isolées.

II.4 Indications- recommandations

Les recommandations internationales portent essentiellement sur l'indication d'utilisation de la technique du ganglion sentinelle et les indications de curage axillaire complémentaire. Hors essai, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) propose de réserver la technique du ganglion sentinelle pour des patientes présentant un carcinome mammaire infiltrant unifocal de moins de 2 cm (c'est-à-dire aux stades T1), voir aux stades T2 sans envahissement axillaire clinique ³³. Elle n'est pas indiquée pour les tumeurs multicentriques, les seins déjà opérés, ni dans le cas d'une chimiothérapie néoadjuvante, du fait de séries mettant en évidence un taux de faux négatifs trop important dans ces conditions particulières.

Dans ses recommandations de 2003, l'ANAES reprend les données de l'ASCO et insiste sur la nécessité de favoriser les inclusions dans des essais ou des enregistrements prospectifs et sur la formation de l'équipe médicale (chirurgien, anatomopathologiste, médecin nucléaire) pratiquant des biopsies de ganglions sentinelles ³⁴.

Les recommandations françaises - Recommandation pour la pratique clinique de Saint Paul de Vence 2005 - précisent les indications et les conditions de réalisation de la technique du ganglion sentinelle : elle est réalisée chez des patientes informées et consentantes, présentant un carcinome infiltrant unifocal de moins de 2cm, sans envahissement ganglionnaire axillaire clinique, sans traitement néoadjuvant et en dehors de la grossesse. Un curage axillaire complémentaire sera réalisé dans les indications suivantes : échec de détection du GAS, mise en évidence du caractère métastatique du GAS, taille histologique supérieure à 20 mm, découverte du caractère multiple de la tumeur sur la pièce opératoire.

Au plan technique, il est recommandé d'effectuer le repérage du GAS par la méthode combinée (isotopique et colorimétrique) ^{6 33} et d'effectuer une lymphoscintigraphie pré-opératoire, car elle faciliterait le geste chirurgical ⁶.

Le site d'injection utilisé au cours des études de validation du concept était surtout la voie péri tumorale. A travers le résultat de cohortes non randomisées, il semble que le site d'injection péri tumoral ou péri aréolaire n'influerait pas sur le taux de détection ³⁵. L'étude

française prospective randomisée FRANCENODE, comparant les deux sites d'injection, a démontré un taux de détection équivalent entre ces 2 voies d'injection ³⁶.

Il n'y a pas de consensus concernant l'utilisation des techniques d'IHC. Les recommandations de Saint Paul de Vence préconisent leur utilisation. Bien qu'elles soient largement pratiquées et exploitées dans les publications internationales, l'ASCO ne les recommande pas, car les données sont insuffisantes pour déterminer si la présence de cellules isolées doit influencer la prise en charge ^{6 33}.

III MATERIEL ET METHODE

Entre juin 1999 et avril 2008, 712 interventions de chirurgie conservatrice pour cancer infiltrant avec recherche du ganglion sentinelle ont été réalisées.

Après validation de la courbe de leur courbe d'apprentissage du ganglion sentinelle par l'ensemble des praticiens du Centre René Gauducheau, il a été décidé de pratiquer en routine cette technique, lorsque les critères d'éligibilité de la technique étaient réunis et en application des recommandations³⁷.

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, intéressant : la technique de repérage, le taux de détection, les données anatomopathologiques, le suivi à distance. Les données ont été extraites de BERENIS (Base d'évaluation et de Recherche du Néoplasme Infiltrant et In Situ). Cette base de données, informatisée et régulièrement remise à jour, regroupe les données administratives, cliniques, paracliniques, anatomopathologiques des patientes traitées et suivies au Centre René Gauducheau (CRG) pour carcinome mammaire.

Pour ces patientes, le curage axillaire n'était pas systématique, mais basé sur la détection du GAS. La majorité des patientes n'ont eu que la détection du GAS, sans curage.

III.1 Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude

Les critères d'inclusion étaient :

- Intervention chirurgicale avec recherche du GAS
- Carcinome infiltrant, unifocal, et dont la taille estimée cliniquement et mesurée en imagerie, était inférieure à 20 mm.
- Tumeur en place
- Traitement chirurgical conservateur strict
- En dehors de la période des courbes d'apprentissage
- Absence de traitement néoadjuvant.

Les critères d'exclusion étaient :

- Absence de recherche du GAS
- Carcinome in situ pur
- Traitement chirurgical radical
- Inclusion dans les courbes d'apprentissage.

III.2 Méthodologie de l'étude

III.2.a Phase préchirurgicale

Avant l'intervention, le diagnostic histologique de malignité était systématiquement établi sur des prélèvements effectués par voie per cutanée (microbiopsies et macrobiosies). Les lésions infra cliniques étaient repérées par un repère métallique mis en place en radiologie la veille ou le jour même de l'intervention.

La technique de repérage du GS utilisait préférentiellement la méthode combinée, parfois la méthode isotopique seule.

Le colloïde marqué au ^{99m}Tc (Nanocis®) était injecté en intra parenchymateux superficiel en deux injections de 0,1mL chacune, en région péri tumorale. L'activité injectée correspondait à 0,8mC si l'injection était faite la veille, et de 0,5mC en cas d'injection le matin même de l'intervention. Une lymphoscintigraphie, qui n'était pas systématique, était réalisée deux heures après l'injection. Il n'y avait pas de lymphoscintigraphie pour les patientes prise en charge en ambulatoire.

III.2.b Phase chirurgicale

En cas de méthode de détection combinée, le protocole chirurgical débutait par une injection de 2 mL, de Bleu Patenté® en intra parenchymateux superficiel, au niveau péri aréolaire. Cette injection se faisait au bloc opératoire après induction de l'anesthésie générale, 10 minutes avant l'incision axillaire, et était associée à un massage doux autour du point de ponction pour favoriser le drainage lymphatique et la diffusion du bleu.

La radiodétection per opératoire s'effectuait à l'aide d'une sonde de radio détection. (Néoprobe, Navigator).

Le protocole de radiodétection per opératoire comprenait successivement : le comptage de la paroi thoracique controlatérale, défini comme le bruit de fond, et le comptage des GAS. Le GAS était défini soit par son aspect colorimétrique, soit par le résultat de la radiodétection per opératoire, soit par l'association des deux. La définition colorimétrique du GAS était une cotation à deux ou trois croix sur une échelle visuelle allant de 0 à 3 croix. La définition du GAS en terme de radiodétection correspondait à un comptage, en coups par seconde (cps), supérieur à au moins 2 fois le bruit de fond. Le GAS pouvait donc être soit bleu (2 à 3 croix) soit radiodéecté, soit les deux.

III.2.c L'analyse Anatomopathologique

La prise en charge anatomopathologique était différente pour le GAS et la lymphadénectomie axillaire.

Pour le GAS, l'examen extemporané était réalisé selon la technique des empreintes cytologiques. Chaque ganglion était mesuré et sectionné perpendiculairement à son grand axe en tranches de 2mm. Chaque tranche faisait l'objet de plusieurs appositions sur lames. Les lames sont séchées à l'air par agitation manuelle puis fixées dans un bain d'alcool absolu.

Après fixation, les lames étaient colorées au bleu de méthylène puis examinées au microscope. Trois réponses sont possibles en extemporané : indemne, suspect, métastatique.

Si l'analyse per opératoire concluait à une métastase formelle, le curage axillaire était réalisé dans le même temps opératoire. Dans le cas de ganglions sentinelles d'apparence sains ou suspects, on s'abstenait de réaliser un curage.

Le geste mammaire était effectué après exérèse des GAS, et consistait en une chirurgie conservatrice.

L'examen définitif du GAS était réalisé après inclusion totale en paraffine et réalisations de coupes sériées.

Une coloration standard (HES) était réalisée sur trois coupes tissulaires faites à 150µm d'intervalle, en conservant une lame non colorée pour chaque niveau de coupe. En l'absence de métastase, un marquage immunohistochimique par la cytokératine 7 était réalisé sur les 3 niveaux intermédiaires.

En cas d'échec de détection ou de positivité du GAS (macrométastase, micrométastase, cellules isolées), un curage axillaire était proposé.

Concernant le curage axillaire, la prise en charge histologique était réalisée avec des colorations standards sans immunohistochimie. Il n'y avait pas d'examen anatomopathologique en extemporané.

IV RESULTATS

IV.1 Caractéristiques des patientes

De juin 1999 à Avril 2008, 712 patientes ont été opérées avec recherche du GAS dans le cadre d'un traitement conservateur d'un cancer du sein infiltrant de petite taille. Les caractéristiques cliniques de cette population sont présentées dans le tableau n°3.

Tableau n°3 : Caractéristiques cliniques

Age	59 ans (30-85 ans)	
Statut hormonal		
Réglée	202 patientes	28,4%
Ménopausée	510 patientes	71,6%
TNM		
T0	305 patientes	42,8%
T1	362 patientes	50,9%
T2	45 patientes	6,3%
N0	689 patientes	96,8%
N1	23 patientes	3,2%
M0	709 patientes	99,6%
M1	3 patientes	0,4%

Quarante-huit tumeurs sont classées T2, mais toutes sont estimées à moins de 20mm en échographie. 23 patientes sont N1 : il s'agit d'adénopathies réactionnelles à une biopsie ou non douteux pour le clinicien. Le bilan d'extension réalisé au début de la prise en charge a révélé une localisation métastatique chez 3 patientes.

Il s'agit d'un cancer bilatéral pour 2% des patientes.

IV.2 Détection du GAS

IV.2.a Taux de détection en fonction du stade clinique

Le taux de détection du GAS a été calculé en fonction de la taille de la tumeur estimée en pré opératoire (T0 = non palpable, T1 < 2cm, T2 > 2cm et < 5cm) et est présenté dans le tableau n°4.

Tableau n°4: Taux de détection en fonction du stade clinique

	Nombre	Nomdre détecté	Taux de détection	P *
T0	305	293	96,1%	0,05
T1	362	355	98,1%	< 0,006
T0 +T1	667	648	97,2%	< 0,002
T2	45	40	88,9%	

(* , T2 *versus* T0, T1 et T0+T1)

Le taux de détection varie en fonction de la taille clinique de la tumeur. Il y a significativement plus de GAS détectés dans le groupe des tumeurs inférieures ou égales à 2 cm, palpables ou non, que dans le groupe des tumeurs de plus de 2 cm (97,2% vs 88,9% ; p<0,002)

IV.2.b Taux de détection en fonction de la méthode de détection

Dans notre série, le taux de détection global est de 96,6%, ce qui correspond à 24 échecs de procédure de détection :

-697 patientes ont bénéficié de la méthode de détection combinée: le GAS a été détecté chez 674 patientes, soit un taux de détection de 96,7%.

-chez 11 patientes, le GAS a été détectée par méthode isotopique seule : chez ces patientes le taux de détection est de 91%, puisque que le GAS n'a pas été détecté chez une des 11 patientes n'ayant pas reçu d'injection de Bleu Patenté®.

-chez 4 patientes, il n'a pas pu être précisé s'il y avait eu ou non injection de Bleu Patenté® en pré opératoire.

En moyenne, 2,6 GAS ont été prélevés par patiente.

IV.2.c Echec de détection

Dans notre série, le GAS n'a pas été identifié dans 3,4% des cas, soit 24 patientes. Les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques de ces patientes sont détaillées dans le tableau n°5

Tableau n°5: Echec de détection (n=24)

Age	62,2 ans (52-80 ans)		
TNM			
	T0	12 patientes	50%
	T1	7 patientes	29%
	T2	2 patientes	8%
	N0	23 patientes	96%
	N1	1 patientes	4%
	M0	0 patientes	
pTNM			
	pT1	18 patientes	75%
	pT2	6 patientes	25%
	pN0	17 patientes	71%
	pN1	7 patientes	29%

Dans notre série, le GAS n'a pas été identifié chez 24 patientes, soit 3,4% des cas. Toutes ces patientes ont eu un curage axillaire immédiat. Dans la population avec échec de détection, le taux de positivité des curages était de 33% (8/24).

IV.3 Histologie

IV.3.a Examen anatomopathologique des tumeurs opérées

Chaque tumeur prélevée a été analysée et sur le compte rendu anatomopathologique étaient détaillés : le type histologique, la taille de la tumeur, le grade histopronostique, le statut des récepteurs hormonaux, le statut Her2, les marges d'exérèse.

Les caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs analysées figurent sur le tableau n°6.

Tableau n°6: Caractéristiques histologiques des tumeurs opérées

Histologie de la tumeur	CCI	568 patientes	79,80%
	CLI	78 patientes	11%
	CCI+CLI	14 patientes	2%
	Tubuleux	18 patientes	2,50%
	Colloïde	8 patientes	1,10%
	Médulaire	7 patientes	1%
	Autres infiltrants	19 patientes	2,60%
pT	pT1	646 patientes	90,7%
	pT2	65 patientes	9,2%
	pT3	1 patientes	0,1%
Tumeur	Unifocal	613 patientes	86,1%
	Multifocal	94 patientes	13,2%
	Multicentrique	5 patientes	0,7%
Taille histologique de le composante invasive		13,3mm± (2-55mm)	
Grade histopronostique	I	268 patientes	37,5%
	II	346 patientes	48,4%
	III	96 patientes	13,4%
	Non précisé	2 patientes	0,3%
Récepteurs hormonaux	RO+ RP+	547 patientes	74,3%
	Récepteurs -	62 patientes	8,4%
	RO+ RP-	100 patientes	13,6%
	Non dosés	1 patientes	0,1%
	RO+ RP non dosé	2 patientes	0,3%
Herb2	Négatif	658 patientes	89,4%
	Positif	40 patientes	5,4%
	Non fait	14 patientes	1,9%

Les CCI sont majoritairement retrouvées dans cette population. Les CLI et les carcinomes tubuleux sont ensuite les plus représentés.

Les 66 tumeurs invasives de taille supérieure à 20 mm correspondaient a posteriori à des discordances entre l'évaluation anatomopathologique et la taille mesurée en échographie.

IV.3.b Histologie des ganglions

IV.3.b.1 Résultats globaux

Chaque GAS prélevé chez les 712 patientes opérées selon la technique du GAS a été examiné en extemporané. En cas de positivité, s'en suivait dans le même temps opératoire un curage complémentaire. Un curage axillaire fonctionnel a été réalisé d'emblée en cas de non détection du GAS. Les résultats concernant la détection du GAS, l'examen extemporané, et les curages sont présentés dans le tableau n°7.

Tableau n°7 : résultats globaux

Taux de détection	688/712 patientes	96,6%
Examen extemporané	63/688 patientes	9,2%
Examen définitif		
nombre des GAS envahis	184/688 patientes	26,7%
nombre de macrométastases	110/688 patientes	16%
nombre de micrométastases	70/688 patientes	10,1%
nombre de cellules isolées	4/688 patientes	0,6%
Ganglions non sentinelles envahis	37/712 patientes	0,5%

IV.3.b.2 Examen extemporané du GAS

L'examen extemporané du GAS a été réalisé par technique des empreintes cytologiques dans les 688 cas (96,6%) où le GAS a pu être identifié.

Pour 63 patientes, il a conclu à un envahissement métastatique du GAS et le curage axillaire a été réalisé dans le même temps opératoire. L'examen extemporané a permis de détecter 61 métastases ganglionnaires sur 184, et donc d'éviter une chirurgie axillaire en 2 temps à 33% des patientes N+.

Pour 625 patientes, l'examen extemporané était négatif. Sur ces 625 patientes, 50 avaient un GAS macrométastatique diagnostiqué sur l'histologie définitive, *versus* 60 diagnostiqué à l'examen extemporané, ce qui correspond à une sensibilité pour l'examen extemporané par empreintes pour la recherche de macrométastases de 55%.

Sur 625 extemporanés négatifs, 123 l'examen définitif des GAS ont mis en évidence un envahissement axillaire sous forme de micrométastases et de cellules marquées ce qui

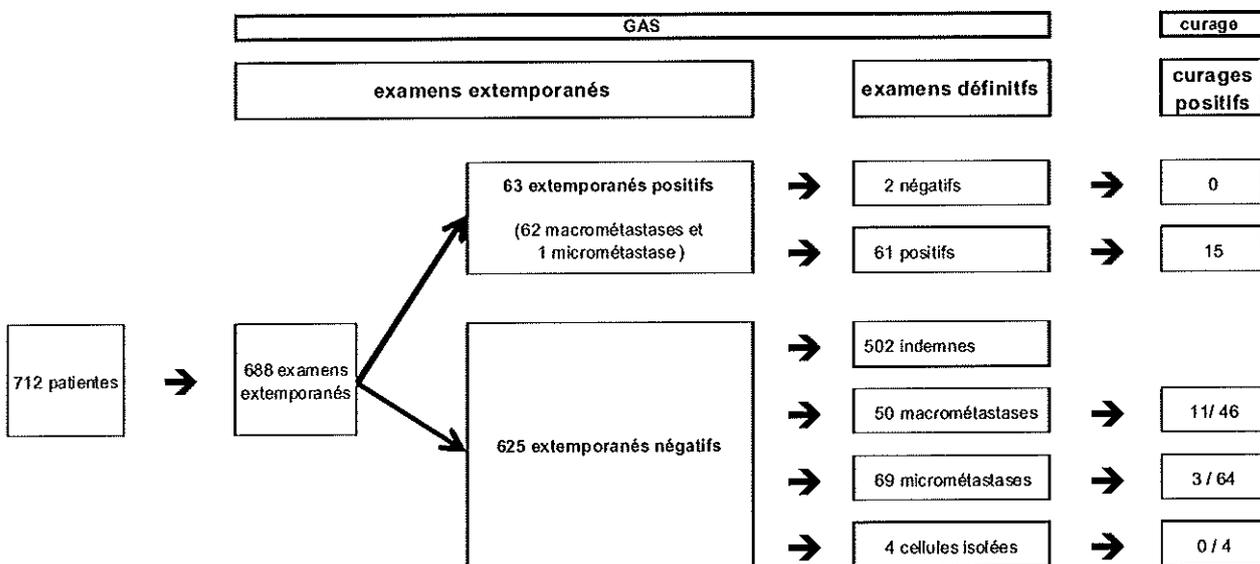
porte à 33% la sensibilité de l'examen extemporané toutes tailles ganglionnaires confondues (macrométastases, micrométastases, cellules isolées).

Chez les patientes $pT \leq 20$ mm, 43 macrométastases ont été détectées à l'extemporané *versus* 93 lors de l'examen définitif, soit une sensibilité de l'extemporané de 46,2% pour les macrométastases dans cette population. 44 métastases ont été détectées lors de l'examen extemporané *versus* 111 lors de l'examen définitif, soit une sensibilité globale de l'extemporané de 39,6%.

IV.3.b.3 Résultats définitifs

Les résultats du curage en fonction des caractéristiques du GAS sont répertoriés dans le tableau n°8.

Tableau n°8: Résultats définitifs de l'examen extemporané



Au total, 118 patientes sur 712 présentaient un envahissement axillaire métastatique :

- 60 découverts sur les GAS lors de l'examen extemporané
- 50 identifiés lors de l'examen définitif, après extemporané négatif
- 8 retrouvés sur les ganglions du curage réalisé pour échec de détection.

L'efficacité de l'examen extemporané par rapport à la détection des macrométastases est estimée à 50,8%, ce qui correspond à 60 macrométastases découvertes à l'examen extemporané sur les 118 patientes avec macrométastases.

Sur 688 examens extemporanés réalisés :

- 502 extemporanés négatifs ont été confirmés par l'examen définitif
- 60 extemporanés avec macrométastases à l'examen définitif et extemporané
- 50 extemporanés négatifs mais avec découverte de métastases à l'examen définitif
- 1 micrométastase a été découverte.

Dans 89,1% (613/688) des cas, l'information donnée par l'extemporané a été contributif.

Par contre, il y a eu 2 faux positifs de l'examen extemporané, le curage réalisé suite à ce résultat s'est révélé négatif et été inutile

Le taux d'envahissement des ganglions non sentinelle après curages pour cellules isolées est nul. Après curage pour micrométastases et cellules isolées, il est de 4,7% (3/64 patientes).

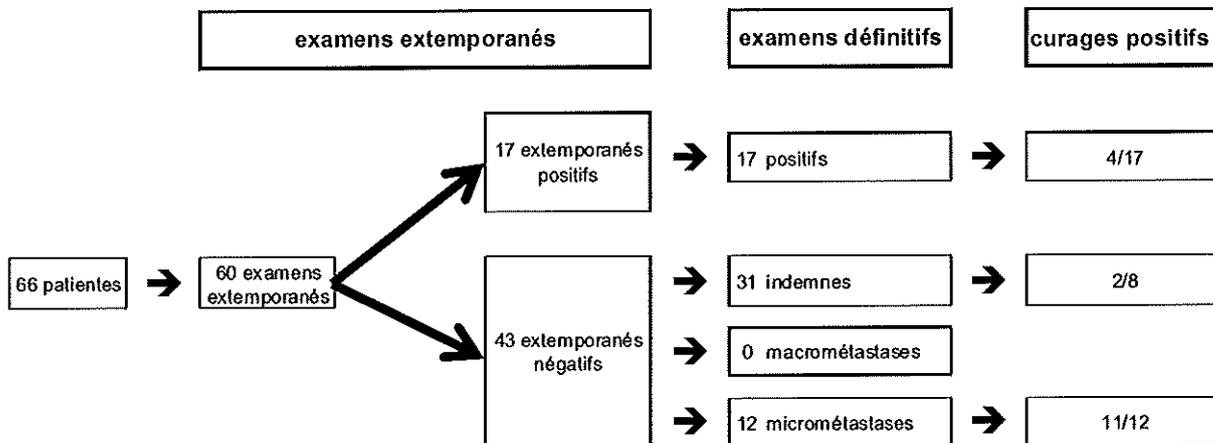
Dans la population avec échec de détection, le taux de positivité des curages (macrométastase) était de 33% (8/24). Le taux de positivité des curages d'emblée était de 26,7% (184/688, $p=0,48$) dans le groupe des GAS envahis (macrométastases, micrométastases, cellules marquées), de 16% (110/688, $p=0,04$) dans le groupe des GAS métastatiques.

IV.3.b.4 Cas particuliers

IV.3.b.4.1 Les tumeurs de plus de 20 mm

Les caractéristiques axillaires des patientes ayant une tumeur de plus de 20 mm sont présentées dans le tableau n°9.

Tableau n°9: Caractéristiques des tumeurs pT>20 mm (n=66)



Le taux de détection dans le groupe des tumeurs mesurant plus de 2 cm est de 90,9% (60/66 patientes), soit 6 patientes ayant subi un curage d’emblée, échec de détection du GAS.

17 patientes ont subi un LAF d’emblée pour macrométastases découvertes lors de l’examen extemporané. Sur ces 17 patientes, 13 (76%) curages complémentaires étaient indemnes de métastases résiduelles. Par contre, 2 curages complémentaires sur les 8 réalisées pour taille tumorale > 20mm malgré le GAS indemne, ont révélé l’existence de macrométastases sur les ganglions non sentinelles.

L’examen définitif des GAS a révélé l’existence de micrométastases pour 12 patientes. Toutes ont subi un curage de complément, qui a mis en évidence des macométastases sur les ganglions non sentinelles.

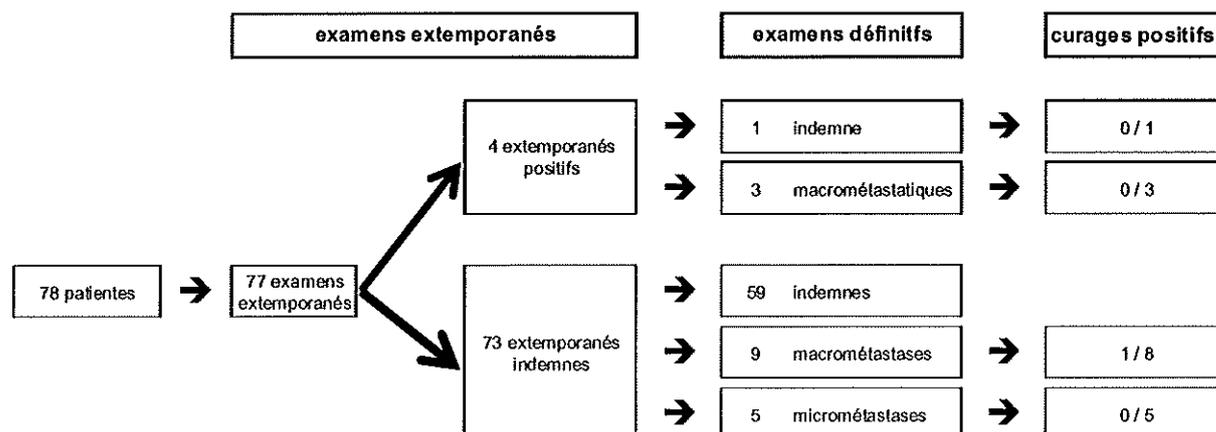
Chez les 31 patientes dont le GAS était négatif, 23 curages de complément n’ont pas été réalisés : 17 patientes avaient une tumeur de taille comprise entre 21 et 24 mm. Toutes ces patientes sont en rémission complète exceptée une dont la tumeur mesurait 25 mm et qui est décédée après une évolution métastatique de sa maladie. Il s’agissait d’un CCI, SBR II, Herb2 négatif, exprimant des récepteurs oestrogéniques.

Dans cette population, le taux d’envahissement ganglionnaire est de 27% (18/66 patientes). La sensibilité de l’examen extemporané pour la recherche de métastases en cas de tumeur de plus de 2cm est de 100%, puisque toutes les macrométastases ont été diagnostiquées lors de l’examen extemporané. La sensibilité de l’examen extemporané, tous types d’envahissement confondus, est de 59%.

IV.3.b.4.2 Les tumeurs de type CLI

Les caractéristiques des patientes présentant un CLI sont présentées dans le tableau n°10.

Tableau n°10: Caractéristiques des carcinomes lobulaires infiltrants



Sur les 78 patientes présentant un CLI, on note un échec de détection du GAS ayant obligé à la réalisation d'un curage d'emblée, soit un taux de détection de 98,7% (77/78 patientes). Pour les 77 succès, la procédure du GAS avec examen extemporané a permis d'éviter 3 reprises chirurgicales pour curage de complément.

La sensibilité de l'examen extemporané pour la recherche de macrométastases en cas de CLI est de 25% (3/12 patientes) dans cette série.

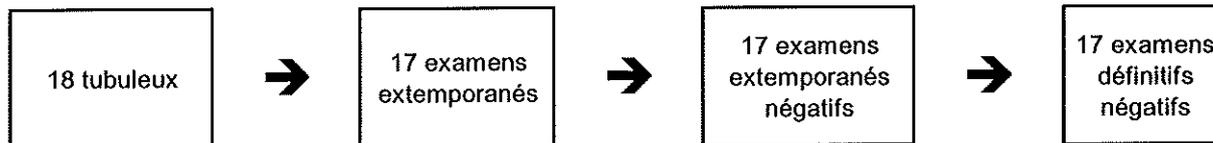
Pour 73 patientes dont l'examen extemporané était négatif, l'analyse définitive du GAS en coloration standard et IHC a permis de diagnostiquer des micrométastases et des cellules marquées ce qui porte à 18% la sensibilité de l'examen extemporané (macrométastases, micrométastases, cellules marquées).

Sur les 4 extemporanés positifs pour la recherche de macrométastase, un s'est révélé être un faux positif. Le curage réalisé suite à ce résultat s'est révélé négatif et été inutile.

IV.3.b.4.3 Les tumeurs de type carcinome tubuleux

Sur 18 patientes présentant un carcinome tubuleux, un échec de détection du GAS a motivé la réalisation d'un curage d'emblée, qui s'est révélé indemne. Pour les 17 patientes, l'examen du GAS a permis d'éviter un curage complémentaire (tableau n°11).

Tableau n°11: Caractéristiques des carcinomes tubuleux



IV.4 Hospitalisation

Le service d'hospitalisation chirurgicale en ambulatoire du centre René Gauducheau dispose de 6 places. Ce type d'hospitalisation était privilégié en l'absence de contre indication chirurgicales et anesthésiques pour une patiente habitant à moins de 100km du CRG et accompagnée d'un adulte au domicile. Au total, 128/712 patientes (18% des patientes) ont été traitées lors d'une hospitalisation ambulatoire. Les durées moyennes d'hospitalisation des patientes sont présentées dans le tableau n°12.

Tableau n°12: Durée d'hospitalisation

Durée d'hospitalisation	Moyenne	Extrêmes
624 patientes avec GAS	2,7j	[1 - 12j]
112 ambulatoires	1j	
512 traditionnelles et ambulatoires annulées	3j	[2 - 12j]
33 ambulatoires annulées	2j	[2 - 3j]
479 traditionnelles	3,1j	[2 - 12j]
	2,7j	[1 - 12j]
88 patientes avec GAS- LAF en 1 temps	2,8j	[1 - 7j]
16 ambulatoires	1j	
72 traditionnelles et ambulatoires annulées	3,2j	[2 - 7j]
3 ambulatoires annulées	2j	
69 traditionnelles	3,2j	[2 - 7j]

Au total, il y a eu 105 modifications du mode d'hospitalisation, soit un taux de conversion de 14,7%.

IV.5 Devenir des patientes

Trente trois pourcents des patientes avec envahissement axillaire ont pu bénéficier d'une chirurgie en un temps.

Les réinterventions ont concernées 196 patientes (27,5%). Pour 93 patientes (13,1%), la réintervention consistait en curage axillaire pour GAS positif. Pour 47 patientes (6,6%), la réintervention comprenait à la fois un curage axillaire et une reprise des berges de tumorectomie.

Il est à noter que 4 patientes qui présentaient un GAS positif n'ont pas été réopérées. Les caractéristiques de ces 4 patientes sont présenté dans le tableau n°13.

Tableau n°13: Caractéristiques des patientes avec GS macro métastatique, qui n'ont pas eu de curage axillaire

	Age	Nb de GS prélevés	Histologie	Tumeur	Raison de l'absence de curage	Suivi
1	80	2	CCI	Multifocale	Age	Rémission
2	55	3	CCI	Unifocale	Refus de la patiente	Rémission
3	56	3	CLI	Bifocale	Refus de la patiente	Rémission
4	58	2	CCI	Unifocale	Hémiplégie homlatérale	Rémission

Enfin, 4 patientes (2%) ont été reprises au bloc opératoire pour des complications post opératoires (hématome et abcès) et 51 patientes (26%) pour reprise des berges de tumorectomie.

IV.5.a Morbidité

Le taux de complications post opératoires est de 10% (72/712 patientes), ce qui représente 29 hématomes, 24 lymphocèles et 19 abcès.

Le taux de séquelles est de 14,7%, majoritairement des névralgies persistantes (78 patientes, 28 ayant eu un curage), ainsi que des lymphocèles du membre supérieur (18 patientes, 14 ayant eu un curage) et des gênes axillaires ayant nécessité des soins de kinésithérapie et des consultations de la douleur répétées (7 patientes, dont 3 ont eu un

curage). Deux patientes présentaient à la fois un lymphoedème et une névralgie, après réalisation d'un curage.

IV.5.b Récidives et décès

Vingt-deux patientes sur les 712 traitées avec la technique du GAS ont présenté une évolution défavorable sous forme de récurrence sur le sein traité, et à distance, ou liée à l'apparition d'un autre cancer primitif. Le suivi des patientes a permis de répertorier 6 décès chez les 712 patientes opérées. Les différentes localisations de récurrences et causes de décès sont répertoriées dans le tableau n°14.

Tableau n°14 : Récurrences et décès

Récurrences	22
Récurrence locale=même quadrant	2
Cancer homolatéral (autre quadrant)	1
Métastase axillaire	0
Métastase à distance	7
Cancer controlatéral	0
Autre cancer primitif	12
Décès	6
Après métastase	2
Iatrogène	1
De cause inconnue	3

A ce jour, aucune des 712 patientes, n'a fait de récurrence axillaire.

V DISCUSSION

V.1 Recommandations

V.1.a Méthodes de détection

Dans notre série le taux de détection est de 96,6% et est donc conforme aux recommandations de l'ASCO (taux de détection > 85%) et aux recommandations de Saint-Paul de Vence (taux de détection > 90%)⁶.

La méthode utilisée colorimétrique, isotopique, ou combinée intervient dans le taux de détection et il a été démontré que le taux de d'identification des GAS pouvait varier selon les méthodes entre 66% et 100%³⁸.

L'association des deux méthodes isotopique et colorimétrique améliore le taux de détection^{39 27 28}.

Pour Bobin *et al.*, le taux de détection est de 100% avec la méthode combinée *versus* 90% avec la méthode colorimétrique⁴⁰. Pour Mateos *et al.*³⁵, la méthode colorimétrique peut s'avérer utile quand la détection isotopique est un échec.

Dans notre série, la technique combinée a été proposée systématiquement. La méthode combinée est actuellement recommandée⁶.

Plusieurs paramètres peuvent influencer le taux de succès de la biopsie de GAS comme la taille tumorale, la localisation dans le sein, le site d'injection, le délai entre l'injection et la résection chirurgicale⁴¹.

Dans notre série, le risque d'envahissement du curage était supérieur en cas d'échec de détection (33%) qu'en cas de détection du GAS (16%) ($p < 0,002$).

Le site d'injection des produits est soit péri tumoral, soit péri aréolaire et se fait en général en intra parenchymateux superficiel. Les deux techniques semblent donner des résultats similaires³⁵. L'essai français prospectif et multicentrique portant sur 449 patientes, FRANSENODE, a montré l'équivalence des deux méthodes en termes de détection, avec un taux de détection de 99,1%³⁶.

Les sondes de radio détection opératoires permettant de guider l'acte chirurgical sont caractérisées par leur sensibilité (capacité à compter l'activité) et leur résolution (capacité à localiser la cible). Le choix de la sonde de détection a un impact sur la qualité des résultats ;

les sondes basées sur le principe du scintillateur sont plus sensibles que les sondes basées sur le principe du semi-conducteur et donnent les meilleurs résultats en terme de détection ⁴².

Des études sont actuellement en cours pour mettre au point des gammas caméras opératoires capables d'effectuer une cartographie des GAS en début d'intervention, puis en fin d'intervention pour identifier des GAS non détectés par des sondes opératoires habituelles ⁴³.

La lymphoscintigraphie a pour objectif de visualiser les GAS exprimant le rayonnement gamma et de les quantifier. Sa réalisation est actuellement recommandée ^{6 33}.

L'intérêt de la lymphoscintigraphie pré-opératoire, comme guide du geste chirurgical est controversé.

La lymphoscintigraphie pré-opératoire n'augmente pas le taux de détection et n'influence pas le taux de faux négatif ⁴⁴. De même, une lymphoscintigraphie pré opératoire négative n'est pas systématiquement corrélée à un échec de la biopsie du GAS, puisque dans ce cas, le taux d'indentification reste élevé ^{45 46 47}.

Par contre, l'absence de visualisation des GAS sur la lymphoscintigraphie, pourrait être en faveur d'un envahissement axillaire ^{48 49}. Ceci s'explique par le délai séparant la réalisation de la lymphoscintigraphie pré-opératoire et l'intervention durant lequel se poursuit la diffusion du produit. Des lymphoscintigraphies tardives réalisées sur des patientes dont la première lymphoscintigraphie était négative, ont révélé des GAS initialement muets ^{45, 50}.

V.1.b L'examen anatomopathologique extemporané et définitif

L'examen anatomopathologique des GAS peut débiter par un examen extemporané dont l'intérêt est la réalisation d'un curage axillaire dans le même temps opératoire si le GAS est métastatique et un traitement complet du creux axillaire en une seule intervention chirurgicale. On évite ainsi l'inconvénient d'une deuxième intervention chirurgicale pour la patiente, avec le coût qui en résulte et sa difficulté opératoire même si la morbidité liée à cette deuxième intervention est controversée ^{51 52 53}.

De plus, la technique du GAS permet de ne confier au pathologiste qu'un à trois ganglions au lieu d'une dizaine pour un curage, ce qui permet une analyse plus ciblée.

Pourtant, la place de l'examen extemporané est controversée du fait :

- Du surcoût lié à cet examen et lié à l'augmentation de la durée d'intervention (même si l'examen est réalisable pendant la tumorectomie qui suit le prélèvement du GAS).
- Du risque d'altération des GAS, en cas de coupe au cryostat risquant de compromettre l'analyse définitive.
- De son faible rendement, évalué à partir de la sensibilité, c'est-à-dire par le rapport des métastases découvertes en extemporané sur le nombre total de métastases ganglionnaires.

Néanmoins, dans notre série, l'examen extemporané a permis de découvrir 61 métastases ganglionnaires sur 184, et donc d'éviter un traitement chirurgical en 2 temps à 33% des patientes N+.

Les principales techniques d'examen extemporané sont l'examen cytologique par empreintes et l'examen histologique sur coupe en congélation.

L'examen cytologique par empreinte est un test rapide, 5 à 10 minutes par GAS en fonction de leur taille, peu couteuse qui préserve le tissu lymphoïde ⁵⁴.

L'examen histologique extemporané sur coupe en congélation permet de détecter des métastases de plus petite taille que l'examen cytologique, mais sa réalisation est plus longue que l'examen cytologique ²⁹.

L'étude de Brogi *et al.* ⁵⁵ comparant les deux techniques montre des sensibilités comparables (59% pour la technique des empreintes et 57% pour la technique par congélation).

Pour Tew *et al.*, l'examen cytologique par empreintes semble moins performant, mais l'impact d'un sacrifice inutile de tissu dans le cryostat lors de la réalisation des coupes congelées ne peut pas être évalué ³⁰. Cette perte de tissu serait notamment responsable de la destruction de micrométastases, faussant ainsi le résultat final. Par contre, il y aurait plus de résultats douteux, c'est-à-dire obligeant à attendre l'examen définitif, avec la technique par empreintes par rapport à la technique par congélation ⁵⁶.

La méta-analyse de Tew *et al.*, ³⁰ portant sur 31 études retrouve une sensibilité globale de l'examen extemporané globale de 63% avec la technique par empreintes, avec une

importante hétérogénéité entre les études. Les faux négatifs sont essentiellement liés à la mauvaise détection des micrométastases. Au total, 21% de toutes les patientes ayant eu une biopsie du GAS ont été correctement identifiées comme ayant un envahissement métastatique et ont pu bénéficier d'un curage de complément dans le même temps. A noter, que les patientes incluses correspondaient à des stades allant de T0 à T2 c'est-à-dire inférieures à 5 cm, ce qui diffère de la pratique française.

Or la sensibilité de l'examen extemporané augmente avec la taille de la tumeur. En effet, le taux de curage axillaire immédiat des tumeurs de moins de 10 mm était de 5%, comparé à 18% pour les tumeurs supérieures à 10 mm ($p=0,01$) sur une série de 250 patientes ⁵⁷.

Dans notre série, la sensibilité globale de l'extemporané est de 55% pour les macrométastases, ce qui correspond à 50 patientes avec macrométastases découvertes à l'examen définitif et 60 découvertes à l'examen extemporané et de 100% pour les tumeurs de plus de 2 cm, puisque aucune métastase non détectées en extemporané n'a été mise en évidence lors de l'examen définitif.

Le deuxième temps de l'examen anatomopathologique des GAS est l'analyse définitive dont le protocole diffère de l'examen classique des ganglions issus d'un curage. En effet, elle est plus précise car elle concerne un nombre augmenté de coupes. De plus, il est possible de réaliser une IHC, ce qui permet de mettre en évidence des envahissements ganglionnaires autrefois occulte, sous la forme de micrométastases et de cellules isolées.

Le taux d'envahissement des ganglions non sentinelles en cas de micrométastases varient de 0 à 57% selon les séries, avec une moyenne de 20,2% ⁵⁸. Une étude française multicentrique publiée par Houvenaeghel *et al.*, incluant 700 patientes concernant les métastases et les cellules isolées comme facteur prédictif d'envahissement macrométastatique des ganglions non sentinelles rapporte un taux d'envahissement des ganglions non sentinelles en cas de micrométastases sur le GAS de 14,3%, ce qui diffère 4,7% (3/64 patientes) de notre série ⁵⁹.

L'indication d'un curage complémentaire chez ces patientes ne semble pas apporter de bénéfices en termes de récurrence axillaire ou de survie sans récurrence ⁶⁰ mais les essais

prospectifs ayant suffisamment de recul manquent pour affirmer les risques à long terme lié à l'absence de curage complémentaire.

L'American College of surgeons a tenté de répondre à cette interrogation à travers le ACOSOG Z0011 Trial portant sur des patientes avec GAS envahi. Ces patientes devaient après randomisation subir ou non le curage de complément, mais l'essai n'a pu être mené à terme, faute d'inclusions. Ce défaut d'inclusion serait dû aux inquiétudes des patientes et de leurs médecins face à la possible persistance de cellules cancéreuses dans le creux axillaire en cas de GS pNi mi ou pNOi+ ^{33,60}.

L'impact pronostique des cellules isolées est controversé et l'indication d'un curage axillaire complémentaire en cas de cellules isolées n'apparaît pas dans les recommandations ⁶
⁶¹.

Le taux d'envahissement des ganglions non sentinelles varie de 0 à 19% en cas s'il existe des cellules isolées sur les GAS ^{59 62}. Il est nul dans notre série, mais seules 4 patientes étaient dans ce cas. De plus, les différences de taille entre les métastases et cellules isolées n'apparaissent comme significativement corrélées à l'envahissement des ganglions non sentinelles ^{59, 62}. Houvenaeghel *et al.* constatent qu'il n'y a pas de différence entre les micrométastases et les cellules isolées en terme de taux d'envahissement des ganglions du curage complémentaire ⁵⁹.

Pour Weaver *et al.*, les cellules isolées ne permettent pas d'identifier un groupe de patientes, dont le pronostic serait statistiquement plus péjoratif que les patientes sans aucun envahissement ⁶¹. Pour Gauthier *et al.*, l'ambiguïté tient à la définition histologique des cellules isolées. En appliquant la 6^e édition de la classification TNM et les recommandations du EWGPSP (European Working Group in Breast Screening Pathology), et après relecture des lames de 72 patientes initialement classées pN1 et pN0i+ : il n'y a pas d'envahissement au niveau du curage de complément réalisé pour cellules isolées sur GAS ^{63 64}. Les études Houvenhagel *et al.*, Menes *et al.* concluant à des risques plus élevés d'envahissement auraient été réalisées avant la parution de ces nouvelles recommandations ^{59 62 63}.

V.1.c Le taux de faux négatifs

Le taux de faux négatifs est mesuré chez les patientes sans échec de détection du GAS. Il correspond au nombre de patientes dont les GAS sont indemnes alors que le curage de complément est métastatique rapporté au nombre total de patientes avec métastases axillaires⁶⁵.

Le taux de faux négatifs ne peut être précisé qu'avec la réalisation concomitante d'une détection du GAS et du curage axillaire de complément. De manière indirecte, il peut être appréhendé par le risque de récurrence axillaire. Notre étude ne permet pas d'évaluer le taux de faux négatifs. La courbe d'apprentissage de notre équipe avec curage systématique montrait un taux de faux négatifs de 3,1%³⁷. A ce jour, aucune des 712 patientes, n'a fait de récurrence axillaire.

Une méta-analyse récente portant sur 70 essais publiés a montré un taux de faux négatifs poolé de 8,4%⁶⁶. Dans l'essai NSABP, le taux de faux négatifs est de 9,8% et dans l'essai de Véronesi et al est de 8,8%^{7, 46}. Le taux recommandé de 5% apparaît comme un objectif théorique.

Le taux de faux négatifs dépend du nombre de patientes, du taux de détection, de la méthode de détection, de la taille tumorale, de type d'analyse anatomopathologique³³. Certains auteurs ont évoqué l'expérience de l'opérateur comme facteur influençant le taux de faux négatifs. Le nombre de GAS prélevés influe également sur le taux de faux négatifs. L'étude ALMANAC montre une réduction significative du taux de faux négatifs quand plusieurs GAS ont été prélevés (TFN=1,1% si GS \geq 3 *versus* TFN=10,1% si un seul GAS prélevé⁶⁷). Avec le retrait de 5 GAS maximum, la technique permet de mettre en évidence d'éventuels GAS positifs chez 99% des patientes⁶⁸.

La palpation du creux axillaire et la recherche d'activité résiduelle, en fin d'intervention, afin de retirer d'éventuels ganglions non sentinelles suspects, est une précaution qui permet de limiter le taux de faux négatifs^{69 70}.

Ces faux négatifs sont source de sous évaluation du stade de la maladie et donc de sous-traitement, avec perte de chance pour la patiente. Cependant, en cas de GAS faussement

négatif, les autres facteurs pronostic interviennent et amènent à proposer une chimiothérapie adjuvante réduisant les risques de sous traitement ⁷¹.

Les faux négatifs exposent au risque de récurrence axillaire, qui représente le taux de faux négatifs indirect chez les patientes pour qui le GAS était faussement négatif et qui n'ont pas eu de curage axillaire complémentaire.

Pour l'équipe du Memorial Sloan Kettering Cancer Center, le risque de récurrence axillaire est de 0,13% en cas de prélèvement du GAS seul, avec un suivi moyen de 31 mois ⁷². Une méta-analyse récente a montré que le taux poolé de récurrence axillaire augmente avec la durée du suivi : 2,8% des patientes GAS négatif ont développé une récurrence axillaire après en moyenne 65 mois de suivi, ce qui correspond à un taux de faux négatifs de 6,8% ⁷³.

V.2 Morbidité

Le curage axillaire est associé à une morbidité sévère. Dans une étude prospective portant sur 400 patientes ayant subi un curage axillaire, 9% des patientes ont développé un lymphœdème sévère. Plus de 20% des patientes rapportaient des troubles physiques subjectifs : douleur chez 21% des patientes, troubles sensitifs chez 35%, atteinte motrice chez 28%. Ces troubles ne semblent pas s'atténuer avec le temps ⁴.

La biopsie du GAS est moins délétère en terme de morbidité puisqu'on constate une diminution significative de la survenue des troubles subjectifs et du lymphœdème en de chirurgie de type recherche du GAS par rapport au curage classique ^{74 75}.

L'essai randomisé multicentrique ALMANAC a montré une diminution significative du taux de lymphocèle ponctionnée, de lymphoedème, de paresthésie, et atteinte motrice de l'épaule chez les patientes traitée par biopsie du GAS, comparé au groupe de patientes traitées par curage ⁷⁶. Une revue de la littérature parue en 2009 rapporte une diminution de la douleur de 7,5% à 36% du lymphoedème de 0 à 14%, diminution de la force du bras de 11 à 15% et de troubles sensitifs de 1 à 66%, troubles moteurs de 0 à 31% en cas de biopsie du GAS plutôt qu'un curage ⁷⁷. Cette étude précise que la prévalence de la morbidité après GAS décroît avec le temps et que le jeune âge un important facteur prédictif de morbidité tardive.

La technique du GAS est moins morbide que le curage, mais ces chiffres montrent aussi, qu'elle possède une morbidité propre non négligeable et les patientes doivent en être informées. L'augmentation de la morbidité liée à un curage effectué secondairement à la biopsie du GAS, comparée à la morbidité liée au curage réalisé dans le même temps opératoire est controversée. Sur une série rétrospective de 370 patientes et un recul moyen de 23,5 mois, Hussen *et al.* ont montré que les patientes opérées d'un curage dans un deuxième temps étaient plus à risque de complications que les patientes traitées en un 2^e temps ⁵¹. Mais les résultats des essais prospectifs multicentriques ASCOG trial Z0010 et Z0011 ⁵³ et l'ALMANAC ⁷⁸ n'ont pas mis en évidence des différences significatives au niveau de la morbidité à long terme. Néanmoins une deuxième intervention expose à une durée opératoire plus longue et une durée d'hospitalisation plus longue ⁷⁸.

V.3 Cas particuliers

Concernant le type histologique, on retrouve majoritairement dans notre série des CCI et près de 11% de CLI et 2,5% de carcinomes tubuleux.

V.3.a GAS et carcinome lobulaire infiltrant

Concernant le type histologique, on retrouve majoritairement dans notre série des CCI et près de 11% de CLI. Le CLI est caractérisé par une absence de stroma rendant les cellules rondes, non cohésives entre elles, ceci rend ces tumeurs difficilement individualisables en imagerie, et parfois indétectables à la palpation ³⁷.

Malgré ces particularités de structure, la technique du GAS chez les patientes présentant un CLI a été peu étudiée, en tant que paramètre pouvant influencer les taux de réussite de la technique. Le taux de détection était de 94,3% pour les CLI *versus* 93,3% pour les CCI ce qui correspond aux constatations de *Krag et al.* ²⁰ et aux 99% pour les CLI *versus* 96% pour les CCI publiés par *Cody et al.* ³⁹.

Sur une série prospective de 243 patientes, comparant le taux de détection et le taux de faux négatifs du GAS entre des populations de patientes avec CCI et de CLI, *Classe et al.* ne montrent pas de différence significative entre les 2 groupes : le taux de détection était de

94,3% pour les CLI *versus* 93,3% pour les CCI. Le taux de faux négatifs était de 9% pour les CLI *versus* 7,1% pour les CCI, ce qui ne constitue pas une différence significative ⁴¹.

L'examen extemporané du GAS en cas de CLI peut être rendu difficile par les particularités histologiques de ces tumeurs qui les rendent difficilement distinguables des cellules lymphoïdes. De ce fait, certains auteurs ont rapporté que l'examen extemporané du GAS était moins sensible que pour les CCI ^{79 80 81}.

Les études les plus récentes, concluent à une sensibilité de l'extemporéné équivalente à celle du CCI ^{82 83} et en concordance avec les recommandations ⁸³. Les résultats concernant les performances de l'examen extemporané comparant CCI et CLI sont répertoriés dans le tableau n°15.

Tableau n°15 : comparaison de la sensibilité de l'examen extemporané pour les CCI et CLI

Auteur	Année	Effectif	Extemporané	Sensibilité pour les CCI %	Sensibilité pour les CLI %
Creager	2004	678	empreintes	53	52
Cox	2005	2137	congélation	55,5	38,7
Chicken	2006	133	empreintes	80	33
Chan	2008	5298	congélation	62	52
Taras	2009	876	mixte	71	71

(Creager, 2004 ⁷⁹. Cox, 2005 ⁸⁰. Chiken, 2006 ⁸¹. Chan, 2008 ⁸². Taras, 2009 ⁸³)

Dans notre série, le taux de détection en cas de CLI était de 98,7% pour 78 CLI. La sensibilité de l'examen extemporané est de 25% pour la recherche de macro métastases ce qui a permis d'éviter 3 reprises chirurgicales pour curage de complément, sur les 12 présentant 1 GAS métastatique. Elle est de 55% pour la recherche de macrométastases dans l'ensemble de notre population.

La biopsie du GAS semble donc être une technique valide pour les patientes présentant un CLI, et comme pour le CCI, l'efficacité de l'examen augmente avec la taille des tumeurs, et chez les patientes les moins âgées ⁸².

V.3.b GAS et sous types histologiques favorables (carcinome tubuleux, colloïdes, papillaires, médullaires)

Les carcinomes tubuleux, colloïdes, papillaires, médullaires sont considérés comme des sous types histologiques de pronostic favorable, avec incidence de métastases axillaires plus faible qu'en cas de CCI et CLI⁸⁴. La nécessité d'une évaluation axillaire en cas de type histologique favorable a souvent été remise en question^{84 85}.

Dans notre série, aucune des 17 patientes atteintes d'un carcinome tubuleux n'avait d'envahissement du GAS.

En cas de GAS positif, le risque de l'envahissement des ganglions non sentinelles n'est pas nul et le curage axillaire de complément reste recommandé⁸⁵. En effet une méta-analyse de 2001, évaluait la prévalence des métastases axillaires du carcinome tubuleux à 7%⁸⁶, alors que des études plus récentes incluant les micrométastases découvertes sur les ganglions sentinelles retrouvaient 17 à 27 % de GAS métastatiques sur les carcinomes tubuleux y compris de petites tailles^{84 85}.

Par contre, l'examen extemporané du GAS est moins intéressant que pour les CCI et les CLI, du fait du faible rendement (nombre de patientes avec GAS envahis à l'extemporané/nombre total d'extemporanés) en cas de cancer invasif de type histologique favorable. Ce rendement est de 21-22% pour les CLI et CCI versus 3% pour les types histologiques favorables (p<0,001) et une sensibilité moindre pour les types favorables, mais sans différence significative d'après une série de 5298 patientes⁸².

V.4 Vers de nouvelles indications

La technique du GAS est actuellement validée en France pour les tumeurs infiltrantes, de moins de 2 cm, n'ayant par reçu de traitement néoadjuvant et sans chirurgie préalable (c'est-à-dire tumeur en place) et sans suspicion clinique d'atteinte axillaire⁶.

Des recherches sont en cours pour établir la validité de la biopsie du GAS, en cas de tumeurs préalablement ôtées, de lésions multifocales, de tumeurs de plus de 2cm, de chimiothérapie néoadjuvante.

En termes de méthodologie, ces différents essais sont construits sur les mêmes bases :

- une méthode de détection combinée
- une analyse anatomopathologique des GAS, comportant des coupes sériées et de l'IHC en cas de coloration standard négative
- la réalisation concomitante systématique d'une détection du GAS et d'un curage pour disposer du taux de faux négatif
- un calcul de l'effectif nécessaire basé sur un taux de faux négatif acceptable entre 5 et 10%.
- une étude multicentrique.

V.4.a GAS et tumeurs de plus de 2 cm

Les recommandations américaines et françaises divergent concernant la taille tumorale à partir de laquelle la technique du GAS ne doit plus être appliquée. En effet, si en France les indications sont limitées aux tumeurs de moins de 2 cm⁶, l'ASCO quant à elle considère que la technique est applicable aux tumeurs classées T2 [2-5 cm] avec un niveau de preuve s'appuyant sur de multiples études ayant démontré la fiabilité de la technique, notamment par la réalisation d'un curage de complément systématique³³.

Le tableau n°16 résume les résultats de ces études.

Tableau n°16 : faisabilité du GAS en de cancer de plus de 2cm

Auteurs	Année	Effectif	% de GAS détectés	% de faux négatifs	% de patientes N+
Bedrosian	2000	104	99	3	59
Chung	2001	41	100	3	76
Lelièvre	2007	150	97	4	67

(Bedrosian, 2000⁸⁷; Chung, 2001⁸⁸; Lelièvre, 2007⁸⁹)

Les taux d'identification restent élevés (97 à 100%) et les taux de faux négatifs varient de 3 à 4%.

Dans notre série, le taux de détection est de 90,6% pour les tumeurs pT2, c'est dire plus faible qu'attendu, mais supérieur aux recommandations (85%)³³. Alors que si l'on se réfère à l'évaluation clinique de la taille de la tumeur, il y a significativement plus de GAS

détectés dans le groupe des tumeurs inférieures ou égales à 2 cm, palpables ou non, que dans le groupe des tumeurs de plus de 2 cm (97,2% vs 88,9% ; $p < 0,002$)

Le récent travail français de l'équipe de Lelièvre *et al.* souligne notamment l'importance de la palpation axillaire en per-opératoire, associée à la technique du GAS, pour diminuer le taux de faux négatifs puisque sans palpation axillaire, leur taux de faux négatif aurait été de 10%⁸⁹.

Par contre, l'ASCO conclut que la technique ne peut-être à l'heure actuelle appliquée aux tumeurs plus larges et aux tumeurs inflammatoires, fautes de données suffisantes dans ces situations³³.

Si la technique est largement validée pour les lésions T1, son utilisation pour les tumeurs plus larges demeure controversée⁹⁰. La limite de 2 cm décrite dans les recommandations de Saint-Paul, est arbitraire et ne repose sur aucune étude.

Elle a été suggérée pour limiter le nombre de réinterventions liées au taux croissant de N+ lorsque la taille augmente. En effet, le taux d'envahissement axillaire chez les patientes dont la tumeur mesure plus de 2 cm varie de 56 à 67%^{87, 89}. Ces taux élevés font que les patientes ne relevant pas du curage axillaires ont moins nombreuses et ceci limite la diffusion de la technique du GAS dans ce groupe de patientes et donc son intérêt⁹¹. Néanmoins, il faut souligner qu'à l'inverse pour 25 à 30% de ces patientes, la technique du GAS permettrait d'éviter la morbidité du curage axillaire^{88 87}.

La limite de 2 cm est également liée à la crainte d'augmenter le taux de faux négatif chez des patientes à haut risque d'envahissement ganglionnaire, mais ce raisonnement ne tient pas compte de l'augmentation de l'incidence des métastases dans ce groupe, or le taux de faux négatifs est corrélé au risque d'envahissement ganglionnaire^{92 91}.

Plusieurs études montrent que la taille tumorale n'augmente pas le taux de faux négatif. Dans l'essai prospectif et multicentrique ALMANACH portant sur 842 patientes, la taille tumorale (T1 versus T2) n'apparaît pas comme un facteur de faux négatifs⁶⁷. Une large étude multicentrique portant sur 3 870 patientes T1-T2 N0 a comparé les vrais positifs et faux négatifs par une analyse multivariée montrant qu'une taille tumorale > à 2,5 cm était associée à une diminution du taux de faux négatifs⁹³. Enfin, le Lièvre *et al.* ont mis en évidence sur

152 patientes T2, un taux de faux négatifs de 3,7% pour les tumeurs de 30 à 40 mm, de 4,4% pour les tumeurs de 30 à 40 mm, de 2,7% pour les tumeurs > à 50 mm ⁸⁹.

La technique du GAS en cas de tumeur supérieure à 2 cm est techniquement réalisable et semble fiable. Si l'indication s'élargissait à ces tumeurs, resterait à déterminer sa place dans le schéma thérapeutique. En effet, en cas de larges tumeurs, une chimiothérapie néoadjuvante est souvent proposée pour diminuer la taille de la tumeur et permettre une chirurgie mammaire conservatrice ^{87, 89}. Des essais sont encore nécessaires notamment afin de déterminer si les taux de faux négatifs sont acceptables en termes de risque pour la patiente.

Un essai français prospectif et multicentrique « GAS 2+ » (*évaluation de la technique de détection du GAS dans le cancer du sein de plus de 2 cm*), initié par le docteur H. Minotte au Centre Léon Bernard de Lyon, est actuellement en cours d'inclusion et permettra d'évaluer la place de la technique dans cette indication.

Le but de l'étude est d'évaluer de manière prospective et multicentrique les performances de la technique du GAS, en terme de taux de détection et de taux de faux négatifs, dans une population de patientes ayant un cancer infiltrant prouvé en pré opératoire, de plus de 2 centimètres de diamètre évalué cliniquement et/ou en imagerie, sans envahissement axillaire clinique. Cette étude s'est donnée pour objectif de vérifier la validité de la technique du GAS pour les tumeurs ayant une taille clinique comprise entre 2 et 3 centimètres et éventuellement d'étendre les indications aux lésions de plus de 3 centimètres. Une technique homogène de détection du GAS sera utilisée : méthode combinée, colorimétrique ou isotopique seule, en injection sub aréolaire ou péri tumorale.

Le traitement chirurgical au niveau du sein pourra être soit une mastectomie soit un traitement conservateur et au niveau du creux axillaire comportera une recherche du GAS, immédiatement suivie d'un curage axillaire des étages I et II de Berg.

La procédure anatomopathologique sera également homogène, avec coupes sériées du GAS, coloration HES classique et éventuellement immunohistochimie.

Durant la phase de recrutement il est prévu d'inclure 240 patientes, sur une période de 2 ans.

Les objectifs en terme de résultats sont conformes aux recommandations, à savoir un taux de détection > 85 %, un taux de faux négatif < 5 % ³³.

V.4.b GAS après tumorectomie

La technique du GAS est actuellement reconnaître pour les patientes présentant une tumeur mammaire infiltrante, en place lors de l'exploration, en place lors de l'exploration et pas en cas de chirurgie du sein préalable.

Le cas de patientes ayant subi une tumorectomie préalable, amenant au diagnostic, représentant une contre-indication à la réalisation, par la suite de la technique de GAS ⁶.

La contre-indication est liée au risque de modification et d'altération du drainage lymphatique de la zone de tumorectomie, qui pourrait ne plus guider les produits lymphotropes vers le premier ganglion de la chaîne ganglionnaire. Ceci aurait un impact négatif sur le taux de détection et le nombre de GAS prélevés et risquerait surtout d'augmenter le taux de faux négatifs et donc de sous traiter la patiente.

Cette théorie explique que les patientes n'ayant plus la tumeur en place soit le plus souvent exclus des grandes séries de GAS publiées ^{27 75}. Les études ayant analysé la fiabilité du GAS en terme de faux négatifs, dans un deuxième temps opératoire, après tumorectomie initiale sont peu nombreuses, se limitant au taux de détection (évalué à 98-99%). Il s'agit souvent de petites séries ne comportant pas de curage axillaire systématiquement à détection du GAS, rendant impossible l'évaluation du taux de faux négatifs ^{94 95}.

Quelques études ont également comparé l'efficacité du GAS en fonction du mode biopsie : per cutanée *versus* chirurgicale sans mettre en évidence de différences statistiques au niveau du taux de détection et du taux de faux-négatifs entre les deux techniques ^{96 84}. Il s'agit, concernant de la série de Wong *et al.*, d'une étude prospective portant sur plus de 2 200 patientes.

Des études plus importantes qui permettraient d'étendre l'indication de la technique du GAS aux tumeurs non en place, sont nécessaires. Cette technique pourrait concerner les lésions mammaires de très petite taille, souvent non palpables, ne permettant pas de biopsie préopératoire ou un examen extemporané, et authentifié sur une tumorectomie chirurgicale à visée diagnostique. Ces lésions pourraient concerner un nombre croissant de patientes issues du dépistage organisé qui est proposé à toutes les patientes de 50 à 74 ans, puisque avec le développement de ces campagnes, la population de femmes porteuses de lésions infra cliniques devrait aller en augmentant ⁵.

L'étude française prospective multicentrique « GATA » (*évaluation de la technique du GAS après tumorectomie première pour le cancer du sein*), initiée par le docteur JM Classe au Centre René Gauducheau de Nantes, est actuellement en cours d'inclusion.

L'objectif est d'évaluer, de manière prospective et multicentrique, la faisabilité et les performances de la technique du GAS, en terme de taux de détection et de taux de faux négatifs, dans une population de patientes ayant déjà eu une tumorectomie préalable. La démarche comportera une sélection rigoureuse des patientes, une méthode homogène de détection combinée du GAS, un curage axillaire concomitant systématique, et une méthode d'analyse anatomopathologique du GAS homogène. La procédure anatomopathologique sera également homogène, avec coupes sériées du GAS, coloration HES classique et éventuellement immunohistochimie. Une relecture centralisée des lames par un panel d'experts est prévue. Les ganglions du curage seront traités en coloration HES standard.

Les objectifs en terme de résultat sont conformes aux recommandations, à savoir un taux de détection > 85 %, un taux de faux négatif < 5 %³³.

V.4.c GAS et invasif multiple du sein

Le cas particulier des patientes ayant un cancer multiple du sein représente jusqu'à une contre indication à la recherche du GAS en France⁶. L'ASCO considère que la procédure est acceptable mais souligne que cette situation n'a été étudiée qu'au travers de séries de faible effectif³³.

Ces réserves peuvent s'expliquer par la crainte que le GAS représente le premier relai ganglionnaire spécifique d'une tumeur donnée. Veronesi *et al.* en particulier attribuent 50% de leurs faux-négatifs aux tumeurs multifocales⁹⁷. Ces auteurs supposent que la dissémination tumorale se ferait par des collecteurs lymphatiques distincts et topographiquement proches de chacun des foyers conduisant ainsi à l'existence vraisemblable de plusieurs GAS.

Des travaux plus récents, semblent indiquer que le premier relais de drainage lymphatique du sein indépendant de la localisation d'une tumeur ou des tumeurs de ce sein⁹⁸. L'autre réserve émise quant à la faisabilité de la technique du GAS tient à la difficulté d'établir la voie d'injection des lymphotraceurs. En effet, l'injection péri tumorale ou intra tumorale apparaît inapplicable dans ce cas et la plupart des auteurs s'appuient sur cette constatation pour inscrire la multifocalité dans les critères d'exclusion des grandes séries^{20 75}.

La voie péri aréolaire a récemment été explorée dans le cas de tumeurs unifocales et donne, en termes de détection, les mêmes résultats que les voies péri et intra tumorales ³⁵.

Les cancers multiples désignent arbitrairement les cas avec 2 foyers de carcinomes infiltrant séparés de plus de 5mm bord à bord ⁹⁹. Parmi les cancers multiples synchrones, on distingue les cancers multicentriques et multifocaux. Les cancers multicentriques sont définis par l'existence d'au moins deux foyers invasifs situés dans deux quadrants différents alors que les cancers multifocaux sont définis par la présence dans un même quadrant d'au moins deux foyers invasifs.

Plusieurs études évaluant la faisabilité du GAS dans cette indication de cancers multiples ont été conduites. Le tableau n°17 en résume les résultats.

Tableau n°17 : faisabilité du GAS en cas de cancer multiple

Auteur	Année	Essai	Effectif	TD %	TFN %	Taux d'envahissement %
Mertz	1999	prospective	16	98	0	—
Schrenk	2001	prospective	19	100	0	50,5
Kim	2002	cases reports	5	100	—	—
Ozmen	2002	prospective	21	85,5	33	—
Kumar	2003	rétrospectif	59 (48 CA)	93,5	0	39,5
Tousimis	2003	rétrospectif	70	95,9	8	54
Goyal	2004	multicentrique	75 (40 CA)	100	9	—
Knauer	2006	multicentrique	150 (125 CA)	NS	4,1	—
Ferrari	2006	prospective	31	100	7	41

(Schrenk ,2001 ¹⁰⁰; Kim, 2002 ¹⁰¹; Ozmen, 2002 ¹⁰²; Kumar, 2003 ¹⁰³; Tousimis, 2003 ¹⁰⁴; Goyal, 2004 ⁵²; Knauer, 2006 ¹⁰⁵; Ferrari, 2006 ¹⁰⁶)

Ces études, outre leurs faibles effectifs, ne sont pas toutes prospectives et varient quant à leur définition du caractère multiple des lésions et aux techniques de détection utilisée, et ne s'appuyant pas toutes sur un curage systématique. Le taux d'envahissement ganglionnaire varie dans ces séries de 39,5 à 50,5%. Ce qui implique que 50 à 60% des patientes atteintes de cancer multiples pourraient bénéficier de cette technique, si la validité de la technique était établie à partir de larges études prospectives, avec curage de complément systématique.

En France, l'essai prospectif et multicentrique « IGASSU » (*Intérêt de la technique du GAS dans le cancer du sein*), initié par le docteur S. Giard du centre Oscar Lambret de Lille va tenter de répondre à la question de la faisabilité du GAS en cas de tumeurs multifocales et multicentriques.

Les inclusions sont actuellement terminées: 203 patientes ont pris part à l'étude. Le but de l'essai est d'évaluer les performances de la technique du GAS en terme de taux de détection, de faux-négatifs, et nombre moyen de GAS prélevés avec des résultats attendus : taux de détection >85%, taux de faux négatifs proche de 5%, nombre moyen de GAS =2.

Dans cet essai, sont incluses des patientes ayant 2 foyers différents de cancers sur un même sein (dans le quadrant ou plusieurs quadrants) identifiés cliniquement ou en imagerie. Le diagnostic préopératoire de carcinome infiltrant aura été diagnostiqué sur au moins un foyer. La multiplicité des foyers sera confirmée sur les pièces opératoires. En sont exclues, les patientes métastatiques, T4d, N1 homolatérale. La technique de détection du GAS utilise la méthode combinée, sauf contre-indication. La chirurgie inclut la recherche du GAS immédiatement suivie de la réalisation du curage complémentaire correspondant aux 2^e et 3^e étages de Berg. La procédure anatomopathologique est celle habituellement recommandée pour l'étude du GAS, en dehors de l'examen extemporané, avec immunohistochimie si la coloration HES est négative. Les ganglions du curage sont traités en coloration HES standard.

V.4.d GAS et chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie néoadjuvante est proposée aux patientes porteuses d'une volumineuse tumeur mammaire. Ces patientes relevaient a priori d'un traitement par mastectomie et curage axillaire. La chimiothérapie néoadjuvante représente un espoir de conservation mammaire si le volume de la tumeur diminue de façon significative à la fin des cures de chimiothérapie. La chimiothérapie néoadjuvante poursuit donc le double objectif de lutter précocement contre la diffusion métastatique et de permettre un traitement conservateur¹⁰⁷.

Après chimiothérapie néoadjuvante, le traitement chirurgical standard comporte un curage : ce curage est négatif dans 59% des cas¹⁰⁸. Il est logique de chercher à appliquer la technique du GAS à ces patientes afin de leur éviter un curage axillaire systématique, ne réservant le curage qu'aux patientes dont le GAS détecté serait métastatique³².

En cas de chimiothérapie néoadjuvante, la technique du GAS peut être réalisée après ou avant la chimiothérapie néoadjuvante.

V.4.d.1 GAS après chimiothérapie néoadjuvante

L'intérêt du GAS dans la prédiction du statut ganglionnaire après chimiothérapie néoadjuvante est controversé. La principale hypothèse expliquant l'échec de la technique après chimiothérapie néoadjuvante est l'altération du drainage lymphatique du sein vers le creux axillaire, dû à une fibrose des canaux lymphatiques ou à leur potentiel obstruction par du matériel issu de la fonte tumorale ¹⁰⁹.

Parmi les séries publiées, plusieurs présentent des chiffres qui ne correspondent pas aux critères de validation de la technique avec des taux de détection <85% et des taux de faux négatifs de 22 à 33 % ¹¹⁰⁻¹¹². Il s'agit de petites séries rétrospectives présentant des biais méthodologiques.

Les séries les plus importantes incluant au moins 100 patientes présentent des résultats de taux de détection allant de 85 à 93% et des taux de faux négatifs de 8 à 11,5% ^{109, 113}.

Une méta-analyse a regroupé 21 études (1 273 patientes) ayant subi une recherche de GAS après chimiothérapie néoadjuvante, puis un curage axillaire systématique : le taux de détection est de 91% [IC= 88-94%] et un taux de faux négatifs de 12% ¹¹⁴. Ce taux de faux négatifs est plus élevé que celui constaté dans une revue des études concernant le GAS, suivi d'un curage systématique, sans chimiothérapie préalable (taux de faux négatifs =7,3% pour 69 études regroupant 8 059 patientes) ¹¹⁵.

Dans le cas particulier de la chimiothérapie néoadjuvante, le taux de faux négatifs n'augmente pas le risque de traitement systémique inadéquat, car la chimiothérapie a déjà été réalisée et le traitement adjuvant ne va pas être modifié par un éventuel envahissement métastatique ¹⁰⁹.

Le risque n'est donc pas de sous traiter les patientes, mais de laisser en place des ganglions métastatiques et d'augmenter le risque de récurrence ganglionnaire. Ce risque n'a jamais été évalué sur la technique du GAS après la chimiothérapie néoadjuvante. Hors chimiothérapie néoadjuvante, ce risque existe mais semble faible : sur une population de 4000 patientes, il est de 1,4% en cas de GAS métastatique sans curage axillaire *versus* 0,18% en cas de GAS indemne ou atteint mais suivi d'un curage ($p < 0,013\%$) ⁷².

En 2009, sont parus les résultats de l'essai français multicentrique, prospectif, « GANEA » (*Evaluation de la technique du Ganglion Axillaire sentinelle chez des patientes préalablement traitées par chimiothérapie Néo Adjuvant pour le cancer du sein*) initié par le Docteur JM Classe au CRLCC René Gauducheau de Nantes. Sur un effectif de 195 patientes, le taux de détection est de 90% et le taux de faux négatifs de 11,5%. L'impact du statut ganglionnaire avant traitement et l'impact de la réponse à la chimiothérapie dans les résultats en terme de taux de détection et de faux négatifs a été mis en évidence: dans le cadre des patientes sans envahissement ganglionnaire le taux de détection était de 94% et le taux de faux négatifs de 9.4%, alors que ces résultats sont respectivement de 81.5% et de 15% en cas d'envahissement ganglionnaire ¹⁰⁹.

L'impact de l'envahissement ganglionnaire et de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante est controversé ^{109, 113}. Les effectifs de l'étude GANEA 1 avaient été calculés pour affirmer l'hypothèse d'un taux de faux négatifs à 10% mais la scission de la population en deux groupes différents et l'importance des écarts types retrouvés ne permettent pas de conclure. Il est donc nécessaire d'envisager une nouvelle étude en calculant les effectifs des deux situations retrouvées : bonnes répondeuses et mauvaises répondeuses. Les résultats de GANEA 1 servent de référence pour le calcul des effectifs de GANEA 2. Pour démontrer que le taux de faux négatifs, dans la population sans envahissement ganglionnaire, est de 10%, avec un risque d'erreur de 5% et une puissance de 90%, en faisant l'hypothèse que la répartition des patientes avec et sans envahissement ganglionnaire soit équivalente à ce qui a été observé dans GANEA 1, il est nécessaire d'inclure 975 patientes.

Le but de l'étude GANEA 2 est d'évaluer de manière prospective multicentrique les performances de la technique du GAS, en terme de taux de détection et de taux de faux négatifs, dans une population de patientes préalablement traitées par une chimiothérapie néoadjuvante. La méthode de détection du GAS, à savoir la méthode combinée, la procédure anatomopathologique seront homogènes répondant à un cahier des charges pré déterminé. A terme, cette étude permettra de répondre à l'intérêt de proposer la technique du GAS aux patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante, ce qui aurait l'intérêt d'éviter la morbidité du curage axillaire à la moitié d'entre elles.

V.4.d.2 GAS avant chimiothérapie néoadjuvante

Pour contourner les difficultés résultant des potentielles modifications du drainage lymphatique secondaires à la chimiothérapie néoadjuvante, il a été proposé de réaliser la recherche du GAS avant la réalisation de la chimiothérapie néoadjuvante. Un argument en faveur de cette technique est la possibilité de connaître réellement le statut ganglionnaire des patientes. Mais cette stratégie a deux inconvénients :

- les patients avec GAS métastatique devront subir 2 interventions sur le creux axillaire : l'une avant et l'autre après la chimiothérapie néoadjuvante.
- Les patientes avec métastase axillaire qui aurait pu être éliminée par la chimiothérapie néoadjuvante devront subir un curage axillaire inutile ¹⁰⁹.

Peu d'études ont été réalisées sur la détection du GAS avant chimiothérapie néoadjuvante. Il s'agit d'études de faibles effectifs où le curage axillaire n'est pas systématique. Le taux de détection serait meilleur avant qu'après chimiothérapie néoadjuvante, proche de 100% ¹¹⁶.

L'essai EVA est actuellement en cours pour évaluer l'intérêt du GAS dans cette indication.

V.5 Où va la recherche (technique de biologie moléculaire) ?

Dans le but d'améliorer la sensibilité dans l'examen extemporané des tests basés sur des techniques de biologie moléculaire, sont en cours de développement. Les résultats obtenus par RT PCR (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) semblent très encourageants. Les protéines détectées sont la cytokératine 19, exprimée par les cellules hématopoïétiques et épithéliales dont les cellules d'origine mammaire qu'elles soient néoplasiques ou non ; et la mammaglobine, exprimée essentiellement dans le tissu mammaire sain, et probablement surexprimée en cas de néoplasie mammaire.

L'essai OSNA (One Step Nucleid Acid Amplification), basé sur l'utilisation de la cytokératine 19 a montré que la technique était fiable dans l'examen extemporané des GAS et qu'il était possible de distinguer les micrométastases des macrométastases ¹¹⁷.

L'essai VERIDEX, utilisant la cytokératine 19 et la mammablobine a montré une sensibilité de 95% de l'examen extemporané, c'est-à-dire supérieure à celle des techniques par empreintes et par congélation, pour une durée d'examen allant de 36 à 46 minutes en fonction du nombre de GAS à examiner ¹¹⁸. Les résultats pourraient être disponibles après 30 à 40 minutes d'examen ¹¹⁹.

En France, quelques équipes commencent à mettre en place ces techniques.

VI CONCLUSION

L'envahissement ganglionnaire axillaire est un des principaux facteurs pronostiques du cancer du sein évaluant le risque métastatique et déterminant l'indication des traitements systémiques adjuvants ². Le curage axillaire des étages I et II de Berg est l'intervention validée pour obtenir l'information de l'envahissement ganglionnaire dans le cadre du cancer du sein et améliorer le contrôle local de la maladie. Le curage axillaire présente une morbidité à court terme, à type de douleurs, abcès, lymphocèles, et à long terme, à type de lymphoedèmes du membre supérieur et de troubles fonctionnels du membre supérieur ⁴. Les risques de séquelles sont notamment liés au nombre de ganglions prélevés au cours du curage axillaire ^{13 15}.

La recherche du ganglion axillaire sentinelle (GAS) a été développée dans l'objectif de sélectionner par une intervention moins délabrante que le curage classique, les patientes susceptibles d'avoir un envahissement ganglionnaire axillaire ¹⁸. La théorie du ganglion sentinelle repose sur l'hypothèse selon laquelle le drainage lymphatique de la tumeur se dirige initialement vers un à deux premiers ganglions relais puis progressivement vers les autres ganglions de la région. Selon cette hypothèse, le statut anatomopathologique du ganglion sentinelle reflète le statut anatomopathologique des autres ganglions régionaux ¹⁶. Adaptée au cancer du sein, cette théorie suppose que si le GAS est indemne les autres ganglions régionaux le sont aussi, rendant inutile un curage axillaire complet ¹²⁰. Le curage est alors réservé aux patientes dont le GAS est soit non détecté, soit métastatique.

La technique du GAS est recommandée pour les tumeurs infiltrantes uniques, de moins de 2 cm, sans envahissement axillaire clinique, sans traitement préalable (chirurgie, chimiothérapie). La fiabilité de la technique a été démontrée au travers de nombreux essais prospectifs et multicentriques, notamment en terme de taux de détection et de faux négatifs ¹¹⁵.

Avec la technique du GAS, les patientes avec ganglion sentinelle indemne d'envahissement métastatique se voient éviter la morbidité du curage axillaire. La morbidité du GAS est moindre mais non nulle : elle permet d'éviter une réduction de moitié de la morbidité axillaire à long terme du membre supérieur et une amélioration de la qualité de vie.

Parmi les contre-indications à la technique en routine, se trouvent la chimiothérapie néoadjuvante, des antécédents de chirurgie mammaire, les tumeurs localement avancées, le caractère multiple des lésions. Dans ces situations, le curage systématique est la règle. La technique du GAS permettrait d'éviter aux patientes sans envahissement axillaire la morbidité du curage. Les essais prospectifs multicentriques actuellement en cours en France devraient permettre d'établir la fiabilité de la technique en terme de taux de détection et de taux de faux négatif

Par rapport au curage axillaire, la technique du GAS permet de centrer l'analyse anatomopathologique sur ces ganglions et d'avoir recours à l'examen extemporané et à l'immunohistochimie.

VII BIBLIOGRAPHIE

1. Guerin S, Doyon F, Hill C. [The frequency of cancer in France in 2006, mortality trends since 1950, incidence trends since 1980 and analysis of the discrepancies between these trends]. *Bulletin du cancer* 2009;96(1):51-7.
2. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *The New England journal of medicine* 1998;339(14):974-84.
3. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16(10):1569-83.
4. Ververs JM, Roumen RM, Vingerhoets AJ, et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37(8):991-9.
5. Cady B, Stone MD, Schuler JG, Thakur R, Wanner MA, Lavin PT. The new era in breast cancer. Invasion, size, and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch Surg* 1996;131(3):301-8.
6. "Cancer du Sein" recommandations pour la pratique clinique. *Oncologie* (2005) 7: 342-379
7. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *The New England journal of medicine* 2003;349(6):546-53.
8. Mansel RE, Goyal A, Newcombe RG. Internal mammary node drainage and its role in sentinel lymph node biopsy: the initial ALMANAC experience. *Clinical breast cancer* 2004;5(4):279-84; discussion 85-6.
9. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955;8(4):776-8.
10. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Annals of surgery* 1990;211(3):250-9.
11. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63(1):181-7.
12. Garnier JM, Hamy A, Classe JM, et al. [A new approach to the axilla: functional axillary lymphadenectomy and padding]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 1993;22(3):237-42.
13. Pezner RD, Patterson MP, Hill LR, et al. Arm lymphedema in patients treated conservatively for breast cancer: relationship to patient age and axillary node dissection technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(12):2079-83.
14. Raabe NK, Kaarsen R, Fossaa SD. Hospital-related differences in breast cancer management. Analysis of an unselected population-based series of 1353 radically operated patients. *Breast cancer research and treatment* 1997;43(3):225-35.
15. Kuehn T, Klauss W, Darsow M, et al. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients--clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast cancer research and treatment* 2000;64(3):275-86.
16. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39(2):456-66.
17. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127(4):392-9.

18. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annals of surgery* 1994;220(3):391-8; discussion 8-401.
19. Rodier JF, Routiot T, Mignotte H, et al. [Identification of axillary sentinel node by lymphotropic dye in breast cancer. Feasibility study apropos of 128 cases]. *Chirurgie; memoires de l'Academie de chirurgie* 1998;123(3):239-46.
20. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *The New England journal of medicine* 1998;339(14):941-6.
21. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(3):252-9.
22. Martin RC, 2nd, Edwards MJ, Wong SL, et al. Practical guidelines for optimal gamma probe detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a multi-institutional study. For the University of Louisville Breast Cancer Study Group. *Surgery* 2000;128(2):139-44.
23. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate. *Journal of the American College of Surgeons* 2001;192(6):684-9; discussion 9-91.
24. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Benhajjoub A, Abel-Decollogne F, Mertes PM. Anaphylactic reaction to patent blue V after sentinel lymph node biopsy. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 2006;50(2):245-7.
25. Nasif LA, Campos JM, Pinol S, Delgado MO, Casas JJ, Landeira JM. [False low oximetry reading caused by patent blue vital dye during breast surgery]. *Revista espanola de anestesiologia y reanimacion* 2005;52(3):169-71.
26. Govaert GA, Oostenbroek RJ, Plaisier PW. Prolonged skin staining after intradermal use of patent blue in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(4):373-5.
27. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *Jama* 1996;276(22):1818-22.
28. Radovanovic Z, Golubovic A, Plzak A, Stojiljkovic B, Radovanovic D. Blue dye versus combined blue dye-radioactive tracer technique in detection of sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(9):913-7.
29. Classe JM, Houvenaeghel G, Sagan C, et al. [Sentinel node detection applied to breast cancer: 2007 update]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction* 2007;36(4):329-37.
30. Tew K, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer. *The British journal of surgery* 2005;92(9):1068-80.
31. McIntosh SA, Going JJ, Soukop M, Purushotham AD, Cooke TG. Therapeutic implications of the sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet* 1999;354(9178):570.
32. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3628-36.
33. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-20.
34. [The technique of sentinel node for breast cancer: interim report of the ANAES (October 2002)]. *Gynecologie, obstetrique & fertilite* 2003;31(6):567-71.
35. Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanon G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoural radiocolloid injection. *Nuclear medicine communications* 2001;22(1):17-24.
36. Rodier JF, Velten M, Wilt M, et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection

of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3664-9.

37. Classe JM, Curtet C, Campion L, et al. Learning curve for the detection of axillary sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(5):426-33.

38. Kelley MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *American journal of surgery* 2004;188(1):49-61.

39. Cody HS, 3rd, Fey J, Akhurst T, et al. Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Annals of surgical oncology* 2001;8(1):13-9.

40. Bobin JY, Spirito C, Isaac S, et al. [Lymph node mapping and axillary sentinel lymph node biopsy in 243 invasive breast cancers with no palpable nodes. The south Lyon hospital center experience]. *Annales de chirurgie* 2000;125(9):861-70.

41. Classe JM, Loussouarn D, Campion L, et al. Validation of axillary sentinel lymph node detection in the staging of early lobular invasive breast carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2004;100(5):935-41.

42. Classe JM, Fiche M, Rousseau C, et al. Prospective comparison of 3 gamma-probes for sentinel lymph node detection in 200 breast cancer patients. *J Nucl Med* 2005;46(3):395-9.

43. Mathelin C, Salvador S, Huss D, Guyonnet JL. Precise localization of sentinel lymph nodes and estimation of their depth using a prototype intraoperative mini gamma-camera in patients with breast cancer. *J Nucl Med* 2007;48(4):623-9.

44. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Annals of surgery* 2000;231(5):724-31.

45. Wang L, Yu JM, Wang YS, et al. Preoperative lymphoscintigraphy predicts the successful identification but is not necessary in sentinel lymph nodes biopsy in breast cancer. *Annals of surgical oncology* 2007;14(8):2215-20.

46. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, 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. *The lancet oncology* 2007;8(10):881-8.

47. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, et al. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(2):238-43.

48. Brenot-Rossi I, Houvenaeghel G, Jacquemier J, et al. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? *J Nucl Med* 2003;44(8):1232-7.

49. Rousseau C, Classe JM, Campion L, et al. The impact of nonvisualization of sentinel nodes on lymphoscintigraphy in breast cancer. *Annals of surgical oncology* 2005;12(7):533-8.

50. Tulpin L, Morel O, Akerman G, Malartic C, Desfeux P, Barranger E. [Interest of preoperative lymphoscintigraphy on sentinel lymph node identification in patients with breast cancer]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité* 2008;36(7-8):808-14.

51. Husen M, Paaschburg B, Flyger HL. Two-step axillary operation increases risk of arm morbidity in breast cancer patients. *Breast (Edinburgh, Scotland)* 2006;15(5):620-8.

52. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(5):475-9.

53. Olson JA, Jr., McCall LM, Beitsch P, et al. Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3530-5.

54. Pugliese MS, Kohr JR, Allison KH, Wang NP, Tickman RJ, Beatty JD. Accuracy of intraoperative imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer. *American journal of surgery* 2006;192(4):516-9.
55. Brogi E, Torres-Matundan E, Tan LK, Cody HS, 3rd. The results of frozen section, touch preparation, and cytological smear are comparable for intraoperative examination of sentinel lymph nodes: a study in 133 breast cancer patients. *Annals of surgical oncology* 2005;12(2):173-80.
56. Turner RR, Chu KU, Qi K, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000;89(3):574-81.
57. Zgajnar J, Frkovic-Grazio S, Besic N, et al. Low sensitivity of the touch imprint cytology of the sentinel lymph node in breast cancer patients--results of a large series. *Journal of surgical oncology* 2004;85(2):82-6; discussion 7.
58. Cserni G, Gregori D, Merletti F, et al. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *The British journal of surgery* 2004;91(10):1245-52.
59. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1814-22.
60. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2946-53.
61. Weaver DL. Sentinel lymph nodes and breast carcinoma: which micrometastases are clinically significant? *The American journal of surgical pathology* 2003;27(6):842-5.
62. Menes TS, Tartter PI, Mizrahi H, Constantino J, Estabrook A, Smith SR. Breast cancer patients with pN0(i+) and pN1(mi) sentinel nodes have high rate of nonsentinel node metastases. *Journal of the American College of Surgeons* 2005;200(3):323-7.
63. Gauthier T, Fermeaux V, Mollard J, Aubard Y. [Low invasion in sentinel lymph node according to the European Working Group In Breast Screening Pathology (EWGBSP) recommendations and non sentinel invasion risk in breast cancer.]. *Gynecologie, obstetrique & fertilite* 2009;37(6):481-7.
64. Cserni G, Bianchi S, Boecker W, et al. Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells. *Cancer* 2005;103(2):358-67.
65. Nieweg OE, Estourgie SH. What is a sentinel node and what is a false-negative sentinel node? *Annals of surgical oncology* 2004;11(3 Suppl):169S-73S.
66. Newman LA. Current issues in the surgical management of breast cancer: a review of abstracts from the 2002 San Antonio Breast Cancer Symposium, the 2003 Society of Surgical Oncology annual meeting, and the 2003 American Society of Clinical Oncology meeting. *The breast journal* 2004;10 Suppl 1:S22-5.
67. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast cancer research and treatment* 2006;99(2):203-8.
68. Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, et al. How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer? *Cancer* 2008;113(1):30-7.
69. Tanis PJ, Nieweg OE, Merkus JW, Peterse JL, Kroon BB. False negative sentinel node procedure established through palpation of the biopsy wound. *Eur J Surg Oncol* 2000;26(7):714-5.

70. Carmon M, Olsha O, Rivkin L, Spira RM, Golomb E. Intraoperative palpation for clinically suspicious axillary sentinel lymph nodes reduces the false-negative rate of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *The breast journal* 2006;12(3):199-201.
71. Nano MT, Kollias J, Farshid G, Gill PG, Bochner M. Clinical impact of false-negative sentinel node biopsy in primary breast cancer. *The British journal of surgery* 2002;89(11):1430-4.
72. Naik AM, Fey J, Gemignani M, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Annals of surgery* 2004;240(3):462-8; discussion 8-71.
73. van Wely BJ, Smidt ML, de Kievit IM, Wauters CA, Strobbe LJ. False-negative sentinel lymph node biopsy. *The British journal of surgery* 2008;95(11):1352-5.
74. Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2000;88(3):608-14.
75. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(13):2553-9.
76. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, 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 research and treatment* 2006;95(3):279-93.
77. Liu CQ, Guo Y, Shi JY, Sheng Y. Late morbidity associated with a tumour-negative sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer* 2009;45(9):1560-8.
78. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Morbidity in breast cancer patients with sentinel node metastases undergoing delayed axillary lymph node dissection (ALND) compared with immediate ALND. *Annals of surgical oncology* 2008;15(1):262-7.
79. Creager AJ, Geisinger KR, Perrier ND, et al. Intraoperative imprint cytologic evaluation of sentinel lymph nodes for lobular carcinoma of the breast. *Annals of surgery* 2004;239(1):61-6.
80. Cox C, Centeno B, Dickson D, et al. Accuracy of intraoperative imprint cytology for sentinel lymph node evaluation in the treatment of breast carcinoma. *Cancer* 2005;105(1):13-20.
81. Chicken DW, Kocjan G, Falzon M, et al. Intraoperative touch imprint cytology for the diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *The British journal of surgery* 2006;93(5):572-6.
82. Chan SW, LaVigne KA, Port ER, et al. Does the benefit of sentinel node frozen section vary between patients with invasive duct, invasive lobular, and favorable histologic subtypes of breast cancer? *Annals of surgery* 2008;247(1):143-9.
83. Taras AR, Hendrickson NA, Pugliese MS, Lowe KA, Atwood M, Beatty JD. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in invasive lobular carcinoma of the breast. *American journal of surgery* 2009;197(5):643-6; discussion 6-7.
84. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, et al. The effect of prior breast biopsy method and concurrent definitive breast procedure on success and accuracy of sentinel lymph node biopsy. *Annals of surgical oncology* 2002;9(3):272-7.
85. Leikola J, Heikkila P, von Smitten K, Leidenius M. The prevalence of axillary lymph-node metastases in patients with pure tubular carcinoma of the breast and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(5):488-91.

86. Papadatos G, Rangan AM, Psarianos T, Ung O, Taylor R, Boyages J. Probability of axillary node involvement in patients with tubular carcinoma of the breast. *The British journal of surgery* 2001;88(6):860-4.
87. Bedrosian I, Reynolds C, Mick R, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in patients with large primary breast tumors. *Cancer* 2000;88(11):2540-5.
88. Chung MH, Ye W, Giuliano AE. Role for sentinel lymph node dissection in the management of large (> or = 5 cm) invasive breast cancer. *Annals of surgical oncology* 2001;8(9):688-92.
89. Lelievre L, Houvenaeghel G, Buttarelli M, et al. Value of the sentinel lymph node procedure in patients with large size breast cancer. *Annals of surgical oncology* 2007;14(2):621-6.
90. Olson JA, Jr., Fey J, Winawer J, et al. Sentinel lymphadenectomy accurately predicts nodal status in T2 breast cancer. *Journal of the American College of Surgeons* 2000;191(6):593-9.
91. Coutant C, Delpuch Y, Morel O, Uzan S, Barranger E. [Sentinel node biopsy in invasive breast cancer in 2007]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité* 2007;35(9):731-42.
92. Clough KB, Giard S. Chirurgie axillaire: curage et ganglions sentinelles
93. Martin RC, 2nd, Chagpar A, Scoggins CR, et al. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Annals of surgery* 2005;241(6):1005-12; discussion 12-5.
94. Heuts EM, van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Hulsewe KW, Hoofwijk AG. Results of sentinel node biopsy not affected by previous excisional biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(3):278-81.
95. Miner TJ, Shriver CD, Jaques DP, Maniscalco-Theberge ME, Krag DN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *The American surgeon* 1999;65(6):493-8; discussion 8-9.
96. Haigh PI, Hansen NM, Qi K, Giuliano AE. Biopsy method and excision volume do not affect success rate of subsequent sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Annals of surgical oncology* 2000;7(1):21-7.
97. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349(9069):1864-7.
98. Chao C, Wong SL, Woo C, et al. Reliable lymphatic drainage to axillary sentinel lymph nodes regardless of tumor location within the breast. *American journal of surgery* 2001;182(4):307-11.
99. Mertz L, Mathelin C, Marin C, et al. [Subareolar injection of 99m-Tc sulfur colloid for sentinel nodes identification in multifocal invasive breast cancer]. *Bulletin du cancer* 1999;86(11):939-45.
100. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet* 2001;357(9250):122.
101. Jin Kim H, Heerdt AS, Cody HS, Van Zee KJ. Sentinel lymph node drainage in multicentric breast cancers. *The breast journal* 2002;8(6):356-61.
102. Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N, et al. Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multi-focal breast cancer. *Breast cancer research and treatment* 2002;76(3):237-44.
103. Kumar R, Jana S, Heiba SI, et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003;44(1):7-10.

104. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *Journal of the American College of Surgeons* 2003;197(4):529-35.
105. Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A, et al. Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy--a multi-institutional validation study. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3374-80.
106. Ferrari A, Dionigi P, Rovera F, et al. Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World journal of surgical oncology* 2006;4:79.
107. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2672-85.
108. Fisher B, Brown A, Mamounas E, 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* 1997;15(7):2483-93.
109. Classe JM, Bordes V, Campion L, 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* 2009;27(5):726-32.
110. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, 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.
111. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89(11):2187-94.
112. Fernandez A, Cortes M, Benito E, et al. Gamma probe sentinel node localization and biopsy in breast cancer patients treated with a neoadjuvant chemotherapy scheme. *Nuclear medicine communications* 2001;22(4):361-6.
113. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, 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.
114. 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. *The British journal of surgery* 2006;93(5):539-46.
115. 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.
116. Khan A, Sabel MS, Nees A, et al. Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy. *Annals of surgical oncology* 2005;12(9):697-704.
117. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2007;13(16):4807-16.
118. Julian TB, Blumencranz P, Deck K, et al. Novel intraoperative molecular test for sentinel lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3338-45.
119. Visser M, Jiwa M, Horstman A, et al. Intra-operative rapid diagnostic method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *International journal of cancer* 2008;122(11):2562-7.
120. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Giuliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Annals of surgery* 1997;226(3):271-6; discussion 6-8.

NOM : GOARIN

PRENOM : Anne-Cécile

Titre de Thèse :

La technique du ganglion sentinelle appliquée au cancer du sein.

Actualisation des indications à partir d'une série rétrospective de 712 patientes.

RESUME

La détection du ganglion sentinelle axillaire (GAS) correspond à une alternative au curage axillaire permettant, avec une morbidité moindre, de sélectionner les patientes présentant un envahissement axillaire. Cette technique est validée pour les tumeurs infiltrantes unifocales du sein, mesurant moins de 2 cm, sans envahissement axillaire clinique, ni traitement antérieur.

Nous avons conduit une étude rétrospective monocentrique de 1999 à 2008, portant sur 712 patientes, traitées par chirurgie mammaire et avec recherche du GAS. Le taux de détection global était de 96,6% ; il est de 98,7% pour les carcinomes lobulaires infiltrant, de 90,9% pour les tumeurs pT2.

La sensibilité de l'examen extemporané est de 33% et a permis d'éviter une chirurgie axillaire en 2 temps à 33% des patientes présentant un envahissement axillaire.

Les taux de détection sont conformes à ceux attendus au regard des recommandations. La technique du GAS qui est validée pour les cancers de stades précoces, devraient prochainement voir ses indications s'élargir pour des tumeurs plus avancées.

MOTS-CLES

Mots-clefs : Cancer du sein, ganglion sentinelle, indications