

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N° 118

THESE

pour le

**DIPLOME D' ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE**

par

Virginie BORDES

née le 26/12/1977 à Chambray-les-Tours

Présentée et soutenue publiquement le 28 Septembre 2007

Validité de la technique du ganglion sentinelle axillaire après
chimiothérapie néoadjuvante pour cancer du sein avancé :
résultats d'une étude prospective multicentrique.

Président : Monsieur le Professeur Henri-Jean Philippe

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Marc Classe

Sommaire

I- INTRODUCTION	4
II- TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE AXILLAIRE.....	6
II-1 Cancer du sein et diffusion lymphatique	6
II-1-1 Topographie et modalités du drainage lymphatique.....	6
II-1-2 Le curage axillaire.....	8
II-2 Technique du ganglion sentinelle axillaire	10
II-2-1 Principe	10
II-2-2 Détection du ganglion sentinelle.....	11
II-2-3 Examen anatomopathologique.....	14
II-2-4 Les indications de la technique du ganglion sentinelle.....	17
III- MATERIEL ET METHODE	19
III-1 Objectifs et paramètres étudiés.....	19
III-2 Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude.....	21
III-3 Méthodologie de l'étude.....	23
III-4 Analyse statistique.....	25
IV RESULTATS	26
IV-1 Description de la population.....	27
IV-2 Caractéristiques chirurgicales et anatomopathologiques.....	29
IV-3 Résultats ganglionnaires	31
IV-3-1 Résultats ganglionnaires de l'ensemble de la population.....	31
IV-3-2 Résultats ganglionnaires en fonction du statut ganglionnaire clinique pré thérapeutique	35
IV-3-3 Taux de détection et de faux négatifs en fonction de la réponse histopathologique.	37
V- DISCUSSION	39
V-1 Taux de détection du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante.....	39
V-1-1 Revue de la littérature.....	39
V-1-2 Les échecs de détection du GAS après chimiothérapie néoadjuvante.....	42

V-1-3 Faut-il limiter la technique du GAS en terme de détection, après chimiothérapie néoadjuvante.....	46
V-2 Taux de faux-négatifs.....	48
V-2-1 revue de la littérature et analyse des résultats de notre série	49
V-2-2 risque de récurrence axillaire après GAS et chimiothérapie néoadjuvante.	53
V-3 Introduction de l'application de la technique du GAS en cas de chimiothérapie néoadjuvante.....	58
V-3-2 TEP et risque d'atteinte axillaire	60
V-3-3 GAS avant chimiothérapie néoadjuvante	61
V-3-4 GAS et carcinome lobulaire infiltrant.....	63
 VI- CONCLUSION.....	 65
 BIBLIOGRAPHIE	 66
 Document annexe 1 : cahier de protocole	 73

I- INTRODUCTION

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 adjuvants¹⁻³. Le curage axillaire des étages I et II de Berg a longtemps été la méthode de référence pour connaître l'envahissement des ganglions axillaires. Le curage axillaire est source de morbidité à court terme (lymphocèles, abcès, douleurs) et de séquelles tardives : lymphoedème et troubles fonctionnels du membre supérieur⁴. La détection du ganglion axillaire sentinelle (GAS) correspond à une alternative au curage axillaire permettant, avec une moindre morbidité, de sélectionner les patientes présentant un envahissement axillaire⁵. Cette technique a été validée pour les tumeurs infiltrantes du sein, de taille inférieure à 2 cm, sans envahissement axillaire clinique⁶.

Les patientes présentant des tumeurs infiltrantes avancées du sein sont traitées par chimiothérapie néoadjuvante pour pouvoir permettre un traitement chirurgical secondaire conservateur au niveau mammaire. Un curage axillaire est alors systématiquement réalisé chez ces patientes après la chimiothérapie néoadjuvante (CN).

Après CN le curage axillaire est négatif dans 59% des cas⁷. 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 axillaire qu'aux patientes dont le GAS détecté serait métastatique⁸.

Les performances en terme de taux de détection et taux de faux négatif de l'application du GAS après CN restent controversées. Deux études concluent à un taux élevé de faux négatifs, entre 22 et 33%^{9,10}. Six études concluent à un taux de faux négatifs inférieur à 5%¹¹⁻¹⁶. Ces études présentent d'importants biais limitant leurs portées : faible effectif, séries rétrospectives,

inclusion de lésion T4, méthodes hétérogènes d'analyse anatomopathologiques, inclusion des courbes d'apprentissage du GAS.

Le protocole GANEA (pour Evaluation de la technique du Ganglion Axillaire sentinelle chez des patientes préalablement traitées par chimiothérapie Néo Adjuvante pour cancer du sein) est une étude de faisabilité prospective multicentrique étudiant la question de l'application de la technique du GAS après CN pour cancer du sein avancé. Les principaux paramètres étudiés sont l'évaluation du taux de détection et du taux de faux-négatifs du GAS.

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer la faisabilité de la détection du GAS dans le cadre particulier des patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante (CN), c'est à dire avant la chirurgie pour des tumeurs mammaires volumineuses. Cette CN poursuit le double objectif de lutter précocement contre la diffusion métastatique et de permettre un traitement chirurgical conservateur^{17, 18}.

II- TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE AXILLAIRE

Les indications thérapeutiques du cancer infiltrant du sein sont basées sur les facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement. L'envahissement ganglionnaire définit le risque métastatique. Il détermine une augmentation du risque de décès par évolution métastatique et une augmentation du risque de récurrence locale et axillaire permettant de poser l'indication des traitements adjuvants^{19 20}.

II-1 Cancer du sein et diffusion lymphatique

II-1-1 Topographie et modalités du drainage lymphatique

Le drainage lymphatique du cancer du sein se dirige essentiellement vers les ganglions axillaires²¹. Le drainage lymphatique direct exclusif vers la chaîne mammaire interne ou vers les ganglions sous-claviculaires est rare et son exploitation en terme d'information pronostique est controversée²².

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 (Figure n°1).

Cette progression anatomique de proche en proche a été illustrée par les travaux de Berg en 1955.

L'auteur a désigné le muscle petit pectoral comme étant le repère central de l'aisselle²³.

L'analyse de l'envahissement ganglionnaire axillaire de 324 patientes a permis à l'auteur de définir 3 étages en associant à cette notion d'étage le risque d'envahissement ganglionnaire.

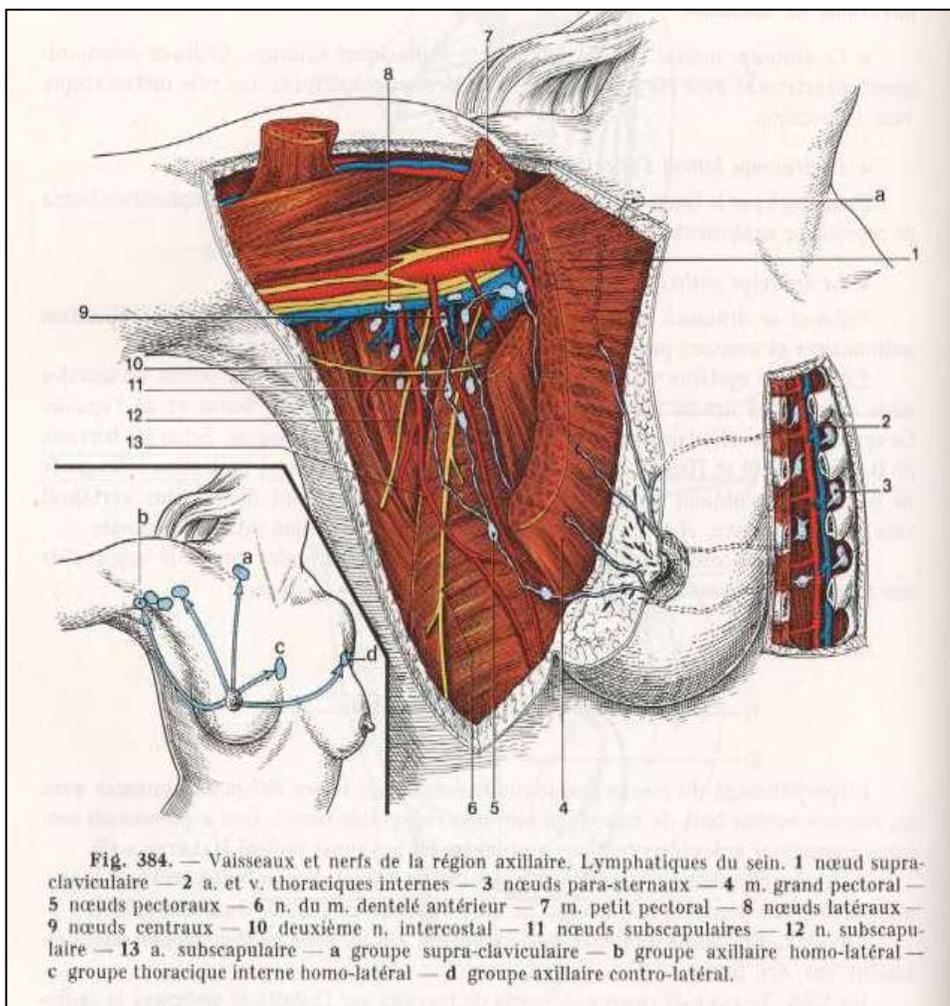
Les ganglions de l'étage III, situés au-dessus du niveau du muscle petit pectoral, les plus éloignés du sein, n'étaient atteints que dans 9% des cas et pratiquement jamais si les ganglions des niveaux inférieurs n'étaient pas atteints (0,5%, 1/125).

Plus récemment Veronesi et al, ont confirmé ces données à partir d'une série plus importante de patientes ²⁴.

En reprenant la notion d'étage défini par Berg, les auteurs confirment la progression étagée de l'envahissement ganglionnaire qui débute par la partie basse de l'aisselle

De ces constatations il ressort que seuls les étages I et II sont les étages explorés systématiquement dans la technique du curage axillaire standard

Figure 1 : Anatomie du creux axillaire d'après KAMINA

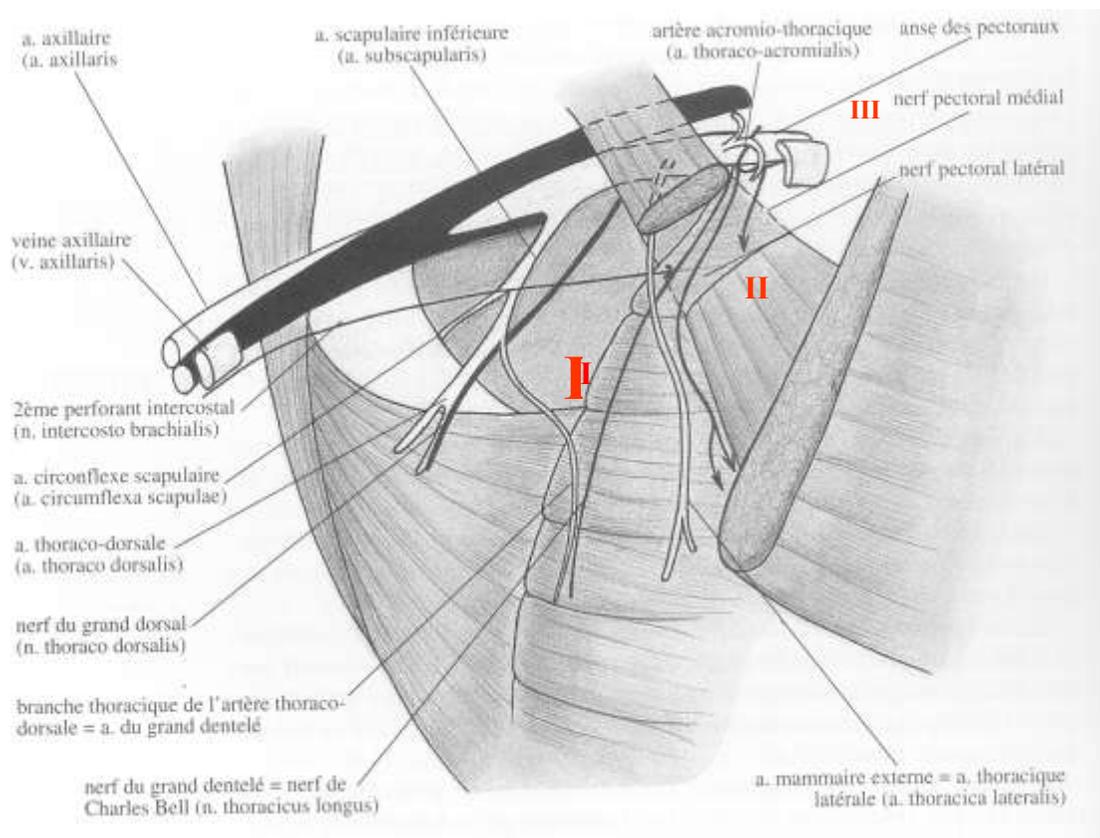


II-1-2 Le curage axillaire

Le curage axillaire fonctionnel consiste à prélever les ganglions situés sous la veine axillaire en respectant les principaux éléments anatomiques que sont les nerfs perforants intercostaux, les nerfs du dentelé antérieur et du grand dorsal, les pédicules artério-veineux thoracique latéral et scapulaire inférieur ²⁵ (**Figure 2**)

Dans l'objectif de limiter les séquelles, le curage axillaire a tendance à ne plus concerner que les étages I et II de Berg et non plus systématiquement l'étage III ²⁶.

Figure n°2 : Anatomie du creux axillaire. Les étages I à III de Berg, d'après Kamina.



Les ganglions du curage sont ensuite disséqués de façon minutieuse et inclus en totalité jusqu'à épuisement de la pièce et analysés en coloration standard.

La nouvelle classification TNM 2003 inclut des changements dans la classification anatomopathologique (Tableau n°1).

Tableau n°1. Classification TNM ganglionnaire extrait de la classification AJCC, de Singletary et al, JCO, 2002 ²⁷

Aires ganglionnaires	
NX	Impossible à évaluer
N0	Pas de ganglion suspect
N1	Ganglion axillaire homolatéral mobile suspect
N2	Ganglion axillaire homolatéral suspect fixé ou ganglion mammaire interne homolatéral apparent sans atteinte axillaire
N2a	Ganglion axillaire homolatéral suspect fixé
N2b	Ganglion mammaire interne homolatéral apparent sans atteinte axillaire
N3	Ganglion suspect sous claviculaire homolatéral ou ganglion mammaire interne homolatéral apparent avec atteinte axillaire homolatérale ou ganglion sus claviculaire homolatéral suspect
N3a	Ganglion suspect sous claviculaire homolatéral
N3b	Ganglion mammaire interne homolatéral apparent avec atteinte axillaire homolatérale
N3c	Ganglion sus claviculaire homolatéral suspect

La qualité de l'information pronostique du curage axillaire dépend plus de la qualité de l'analyse anatomopathologique de ces ganglions que du nombre absolu ou du siège anatomique des ganglions prélevés.

Le curage axillaire entraîne une morbidité à court terme, caractérisée essentiellement par des lymphocèles, des douleurs, et une morbidité à long terme caractérisée par une limitation des

mouvements de l'épaule, une fatigabilité et un lymphoedème du membre supérieur. Dans 15% des cas les patientes ressentent une gêne ou une douleur du membre supérieur qui altère leur qualité de vie au quotidien²⁸.

II-2 Technique du ganglion sentinelle axillaire

II-2-1 Principe

Le ganglion sentinelle est le premier ganglion drainant directement la tumeur et par conséquent le premier susceptible d'être envahi par la diffusion métastatique.

L'analyse anatomopathologique de ce ganglion permettra d'en déterminer le caractère métastatique.

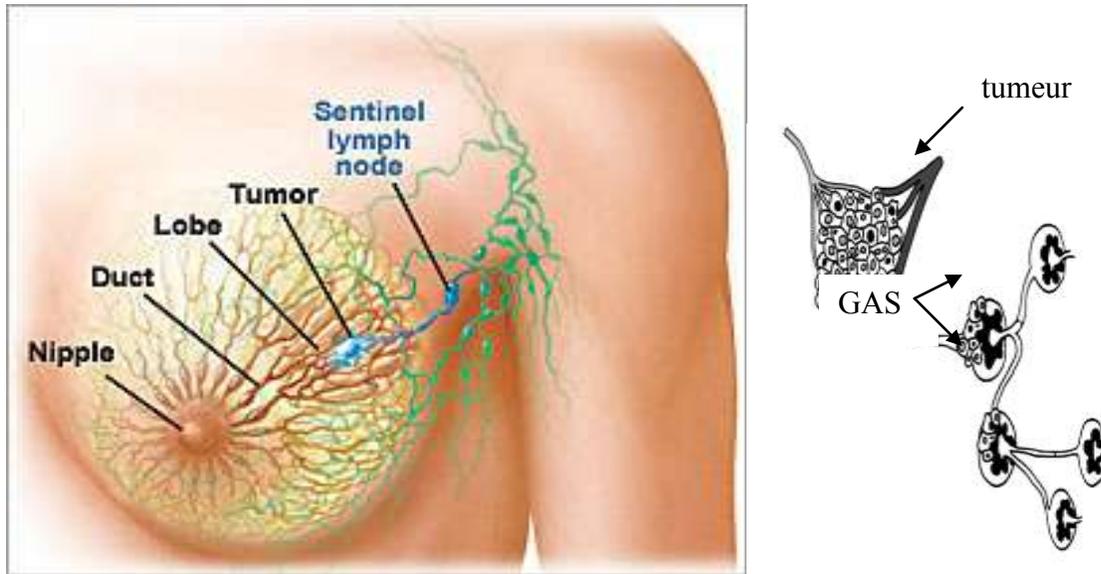
Le terme de « ganglion sentinelle » a été utilisé pour la première fois par Gould et al, en 1960 dans un article intitulé: "Observations on a « sentinel node » in cancer of the parotid " publié dans la revue Cancer²⁹.

L'intérêt de cette cartographie de l'envahissement ganglionnaire loco régional a été décrit en 1977 par Cabannas pour orienter le prélèvement ganglionnaire dans la prise en charge du cancer de la verge³⁰.

Ce concept a ensuite été appliqué en 1992 par Morton et al, au mélanome malin³¹. En 1994, Giuliano et al, l'ont appliqué à la prise en charge du cancer du sein (**Figure n°3**)⁵. La première publication française en 1998, de Rodier et al, décrivait l'expérience initiale des Centres de Lutte Contre Le Cancer³².

Le concept du ganglion axillaire sentinelle appliqué au cancer du sein abouti à sélectionner les patientes susceptibles de ne pas avoir d'envahissement ganglionnaire axillaire afin de leur éviter un curage axillaire inutile.

Figure 3 : drainage lymphatique tumeur-GAS



II-2-2 Détection du ganglion sentinelle

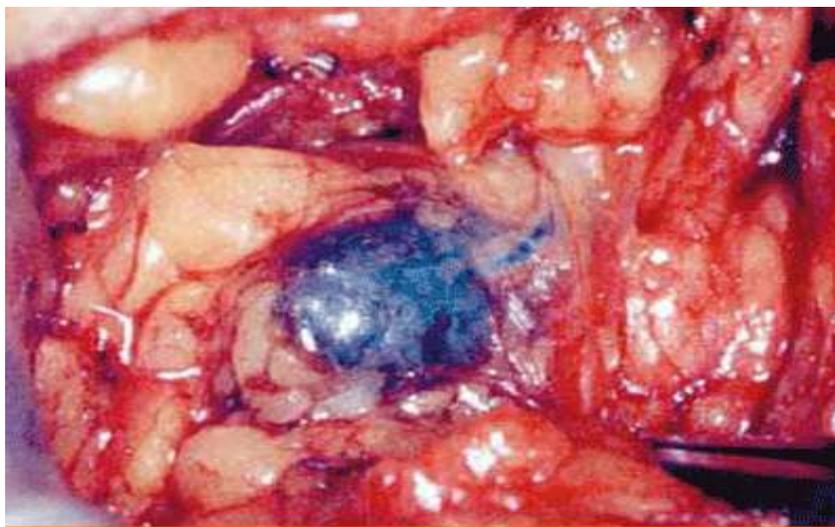
Le principe du ganglion sentinelle repose sur une analyse physiopathologique : l'injection de traceurs lymphotropes dans le territoire de drainage lymphatique de la tumeur qui atteignent et révèlent le ou les premiers ganglions drainant directement la tumeur.

Il existe deux types de méthode de détection : la méthode colorimétrique et la méthode isotopique.

La méthode colorimétrique utilise différents types de Bleu : : le bleu de méthylène, le bleu isosulfan, le bleu patent, la fluorescéine et le cyalume³¹. Le bleu de méthylène diffuse rapidement dans le parenchyme sans être stocké dans les ganglions, la fluorescéine diffuse rapidement dans tous les ganglions régionaux et le cyalume nécessite une pièce noire pour être révélé. Il n'existe pas d'étude randomisée comparative de ces différents types de bleu.

Le bleu est injecté en périaréolaire ou en zone pérítumorale, à raison d'une injection entre 1,4 et 2ml, le ganglion sentinelle est trouvé par le chirurgien en suivant le canalicule lymphatique bleuté (Figure n°4).

Figure n°4 : ganglion sentinelle bleu



Des réactions allergiques à type de choc anaphylactique ont été décrites avec chacun des types de bleu³³. Dewaechter et al, évoquent l'absence d'allergie croisée entre les différents types de bleu . Ces constatations amènent à prendre deux précautions : d'une part recommander chez les patients allergiques soit d'éviter d'utiliser le bleu, soit de le tester au préalable³⁴, et d'autre part de n'injecter le bleu qu'au bloc opératoire sous anesthésie générale afin de réunir toutes les précautions en cas de choc anaphylactique.

Une observation de nécrose cutanée consécutive à l'utilisation de bleu de méthylène a été publiée³⁵.

Le tatouage cutané de la zone d'injection peut persister jusqu'à un an dans 41% des cas³⁶.

L'injection de bleu entraîne des perturbations de la lecture de l'oxymétrie du patient, liée à une compétition de lecture avec le bleu, dont le spectre est de 640 nm, sans que cela n'ait d'impact clinique, l'oxygénation étant normale^{37 38}. Une étude randomisée récente a montré que l'Isosulfan perturbait plus cette lecture de l'oxymétrie que le Bleu de Méthylène sans que cela n'ait d'impact sur la valeur réelle de l'oxygénation sanguine³⁹.

La détection isotopique est basée sur l'étude du drainage lymphatique à l'aide d'un colloïde, utilisé comme traceur, marqué par le Technétium 99 métastable (Tc^{99m}).

Le ^{99m}Tc est adapté à l'application clinique diagnostique que représente la détection du ganglion sentinelle, dans sa forme « m », métastable, du fait de ses caractéristiques biophysiques. C'est aujourd'hui l'isotope validé dans les applications de radiodétection du ganglion sentinelle à travers le monde⁴⁰.

La migration du ^{99m}Tc à travers les canaux lymphatiques vers les macrophages du hile du premier ganglion de drainage direct de la tumeur est assurée par son lien à des microparticules qui sont des colloïdes.

Les colloïdes couramment utilisés sont soit inorganiques : le Sulfure de colloïde aux USA, Nanocis® en France, le trisulfure d'antimoine en Australie et au Canada ou organiques : les nanocolloïdes (Nanocoll®), dérivés d'albumine humaine, en Europe⁴⁰. En France le Nanocis®, sulfure de colloïde, est plus utilisé que le Nanocoll® constitué d'albumine humaine qui pose des problèmes de risque biologiques et de traçabilité.

Le composé injecté doit migrer vers les ganglions lymphatiques et y être absorbé dans le système macrophagique. En cas d'envahissement métastatique massif du ganglion, il n'y a plus d'absorption et le ganglion ne fixe pas les traceurs⁴¹. Cette notion est très importante à prendre

en compte pour éviter de sous estimer l'envahissement ganglionnaire et limiter le taux de faux négatifs ⁴².

Le ganglion sentinelle peut donc être Bleu et /ou radiodecté quand les deux techniques sont utilisées de manière combinée.

Une récente étude randomisée a confirmé que le taux de détection était meilleur avec la combinaison du bleu et de l'isotope, chez 61 patientes, comparé au bleu seul, chez 57 patientes, avec un taux de détection de 100% versus 86% (p=0,002) ⁴³.

Les principaux sites d'injection des produits sont la région péri tumorale et la région péri aréolaire. Les principales études de cohortes de patients publiées ayant validé la technique du ganglion sentinelle avec un curage axillaire concomitant ont utilisé l'injection péri tumorale, intraparechymateuse superficielle.

L'essai randomisé Français, FRANSENOD, a montré que le taux de détection du ganglion sentinelle était équivalent que l'injection soit faite en péri tumorale ou en péri aréolaire ⁴⁴.

Les résultats de cohortes non randomisées montrent que le site d'injection péri tumoral ou péri aréolaire n'influence pas le taux de détection ⁴⁵.

II-2-3 Examen anatomopathologique

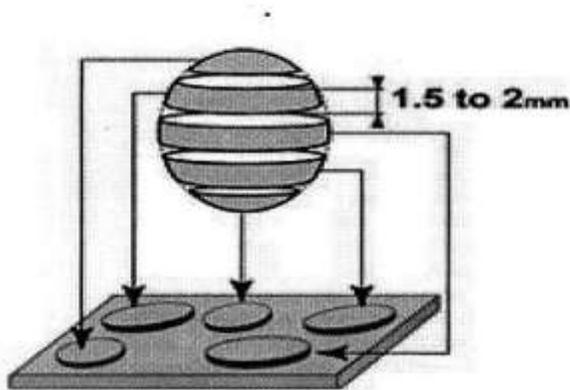
La technique du ganglion sentinelle permet de ne confier au pathologiste que 1 à 3 ganglions au lieu de 10 à 15 ce qui permet une analyse anatomopathologique plus ciblée. Comme le ganglion sentinelle a plus de chance de contenir une métastase par rapport aux ganglions non-sentinelles du curage, le pathologiste a intensifié son étude du ganglion sentinelle par une augmentation du nombre de coupes et/ou des colorations immunohistochimiques ⁴⁶.

Il existe des recommandations notamment européennes ou américaines permettant de guider les pratiques anatomopathologiques ^{47 48}.

II-2-3-1 Examen extemporané

Les ganglions sentinelles sont comptés, mesurés et chaque ganglion sentinelle est inclus en totalité. Le ganglion sentinelle est coupé soit selon un plan longitudinal soit selon un plan transversal, selon des coupes de 1,5 à 2 mm (Figure n°5).

Figure n°5: Schéma des coupes sériées d'après de Mascarel et al, 2003 ⁴⁶



Les principales méthodes d'examen extemporané sont l'examen cytologique par empreinte et l'examen histologique sur coupes en congélation, avec ou sans IHC. Les principaux avantages et inconvénients des deux méthodes sont décrits dans le Tableau n°2 ⁴⁷.

Tableau n°2: D'après Cserni, Eur J Cancer 2003 ⁴⁷

Avantages	Inconvénients
Cytologie par la méthode des empreintes	
Simple, Rapide	Moins de cellules examinées
Economique	Plus de diagnostic différé
Nécessite un cytologiste entraîné	Pas de différence entre macro et micro métastases
Peut donner des détails sur la cytologie	
Histologie sur coupe en congélation	
Accès à l'architecture	Artéfacts liés à la congélation
Moins de diagnostic différé	Prend plus de temps
Différencie micro et macro métastase	Perte tissulaire
Plus habituel pour les pathologistes	Plus cher

La comparaison
des deux
techniques
d'extemporanée,

cytologie par empreintes et histologie sur coupes en congélation ne permet pas de conclure sur la supériorité de l'une ou l'autre.

II-2-3-2 Examen microscopique

Le nombre et le niveau des coupes sont controversés. Les coupes sériées sont espacées en général de 150 à 250 μm ⁴⁹. Ces coupes sériées permettent d'augmenter la détection des micrométastases

(<2mm et > 0,2mm) et de diminuer le taux de faux négatifs ⁵⁰. La question de l'impact pronostique de ces métastases occultes reste controversée.

L'immunohistochimie (IHC), utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre des cytokératines, permet de visualiser des métastases occultes, sous la forme de petits amas de cellules carcinomateuses, non vues en HE, mais dont la signification pronostique est controversée.

Le compte rendu doit proposer une classification anatomoclinique utilisant la dernière classification AJCC, précisant notamment la taille des localisations ganglionnaires et la méthode de diagnostic, HE ou IHC ⁴⁷.

II-2-4 Les indications de la technique du ganglion sentinelle

Les principales recommandations internationales, soutenues par des sociétés savantes nationales, sont les recommandations canadiennes du Comité de Direction du Health Canada Breast Cancer Initiative en 2001 ⁵¹, celles de l'American Society of Clinical Oncology en 2005 ⁴⁸ et la conférence de consensus de Philadelphie réunissant des spécialistes américains et européens en 2001 ⁵². En France l'ANAES, Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé, a également publié des recommandations ⁵³.

Ces recommandations concluent, hors protocole de recherche, à l'indication de la technique du ganglion sentinelle pour un carcinome mammaire infiltrant, unifocal, en place, de petite taille. La taille tumorale limite est de 2 cm à 3 cm ^{48,52}. L'indication n'est pas liée à la technique chirurgicale appliquée au sein. L'indication du ganglion sentinelle est valide pour le traitement conservateur ou pour la mastectomie ⁴⁸.

La technique du ganglion sentinelle est actuellement contre indiquée en cas de ganglions axillaires cliniquement suspects, de tumeur multifocale, d'antécédent de chirurgie ou de radiothérapie mammaire et après chimiothérapie néoadjuvante.

La méthode de détection recommandée est la méthode combinée.

L'échec de détection du ganglion sentinelle ou son caractère métastatique doivent faire porter l'indication d'un curage axillaire

Les équipes multidisciplinaires, chirurgiens, pathologistes, médecins nucléaires, doivent avoir validé leur courbe d'apprentissage. Un chirurgien qui réalise que rarement la chirurgie du cancer du sein ne doit pas proposer la technique du ganglion sentinelle. Les critères de qualité de la détection du ganglion axillaire sentinelle préconisés par l'American Society of Breast Surgeons sont un taux de détection minimal de 85% et un taux de faux négatifs inférieur à 5%⁵⁴.

L'analyse anatomopathologique doit porter sur un ganglion inclus en totalité, examiné en coupes sériées. L'examen extemporané est recommandé avec information de la patiente de l'éventualité d'un curage axillaire en un temps opératoire. Seuls les résultats de la coloration à l'Hématoxyline et Eosine, et non l'immuno-histochimie, doivent être exploités pour l'indication des traitements adjuvants

Les patientes doivent être informées du fait que le standard reste le curage axillaire, et des limites de la technique du ganglion sentinelle, surtout le taux de faux négatifs, et de sa morbidité. Les patientes doivent être informées du nombre de procédures réalisées par le chirurgien et de ses résultats en terme de taux de détection et de faux négatif.

En France l'ANAES insiste sur la nécessité d'inclure ces patientes dans des essais et de les enregistrer afin de pouvoir suivre leur évolution.

III- MATERIEL ET METHODE

L'étude GANEA est une étude prospective multicentrique évaluant la faisabilité et les performances de la technique du ganglion sentinelle chez les patientes atteintes d'un cancer du sein nécessitant une chimiothérapie néoadjuvante (protocole GANEA : Evaluation de la technique du Ganglion Axillaire sentinelle chez des patientes préalablement traitées par chimiothérapie Néo Adjuvante pour cancer du sein), étude sans bénéfice individuel direct.

Le promoteur de cette étude est le centre René Gauducheau (Saint Herblain, France).

10 centres régionaux de lutte contre le cancer ont participé à cette étude (Toulouse, Lille, Marseille, Rouen, Curie, Nancy, Saint Cloud, Lyon, Dijon, Nantes) ainsi que 2 CHU (Tours et Brest).

La durée du recrutement a été de 3 ans, 6 mois et 24 jours, avec une durée de suivi de 1 mois post opératoire de chaque patiente.

III-1 Objectifs et paramètres étudiés

L'objectif principal était d'évaluer le taux de détection de la détection du GAS des patientes ayant bénéficié d'un traitement par CN pour un cancer du sein.

Les objectifs secondaires étaient :

- Evaluer le taux de faux négatifs
- Evaluer le nombre de GAS, à comparer à la moyenne de 2 GAS en situation hors CN
- Evaluer les résultats de l'analyse anatomopathologique des GAS remaniés par la chimiothérapie néoadjuvante.

Les paramètres étudiés étaient :

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

-Taux de faux négatifs : Le taux de faux négatifs est mesuré chez les patientes ayant au moins un ganglion sentinelle détecté et correspond au rapport du nombre de patientes chez qui les ganglions sentinelles sont indemnes d'envahissement métastatique alors qu'il existe des métastases dans les ganglions non-sentinelles sur le nombre total de patientes chez qui il existe un envahissement métastatique au niveau des ganglions qu'ils soient sentinelles ou non.

-Nombre de GAS

- Valeur prédictive négative (VPN) de la technique du GAS après chimiothérapie néoadjuvante. La VPN correspond à la probabilité qu'une patiente soit réellement indemne d'envahissement ganglionnaire lorsque le GAS est négatif.

La VPN correspond au ratio : $\text{Vrai-négatif} / (\text{Vrai négatif} + \text{Faux-négatif})$

- Taux d'envahissement ganglionnaire : il correspond au nombre de patientes présentant une atteinte métastatique ganglionnaire (GAS ou LAF) sur le nombre total de patientes.

- Réponse histologique après la chimiothérapie néoadjuvante, évaluée par le score de SATALOFF au niveau tumoral et au niveau ganglionnaire.

Cette classification a été décrite pour la première fois en 1995⁵⁵.

Sataloff a étudié la réponse histopathologique tumorale et ganglionnaire séparément chez 36 patientes après chimiothérapie néoadjuvante avec cette classification.

Il s'agit d'une étude microscopique portant sur la tumeur et les ganglions.

L'effet thérapeutique est défini par la présence d'altérations microscopiques : fibrose, nécrose, infiltration myxoïde, hémorragie, dépôts d'hémosidérine, foyers de calcifications, histiocytes spumeux avec ou sans infiltrat inflammatoire polymorphe.

Classification de Sataloff :

tumeur

T-A effet thérapeutique total ou pratiquement complet

T-B effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50%

T-C moins de 50% d'effet thérapeutique mais effet évident

T-D pas d'effet thérapeutique

ganglions

N-A effet thérapeutique présent, pas de métastase

N-B pas de métastase, pas d'effet thérapeutique

N-C aspect d'effet thérapeutique, mais présence de métastase

N-D métastases viables, pas d'effet thérapeutique

III-2 Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude

Les critères d'inclusion étaient :

- Pas d'allergie connue au bleu patent
- Diagnostic histologique préopératoire de carcinome mammaire infiltrant unilatéral.
- Patiente incluse dans une démarche thérapeutique de Chimiothérapie néoadjuvante.
- Pas d'interruption de la chimiothérapie néoadjuvante pour cause de progression tumorale.
- Patiente ayant signé la feuille de consentement éclairé en accord avec la loi Huriet.

- Chirurgie possible dans les 4 à 6 semaines après la dernière cure de chimiothérapie.
- Chirurgie conservatrice
- Méthode combinée de détection du GAS (bleu et radioisotope)

Chaque chirurgien incluant des patientes dans le protocole GANEA s'était personnellement engagé à avoir validé sa courbe d'apprentissage sur une série de 30 patientes avec détection du GAS par la méthode combinée, en signant la liste des investigateurs.

Les critères d'exclusion étaient :

- Allergie connue au bleu patent
- Patiente candidate à un traitement radical d'emblée post chimiothérapie néoadjuvante
- Patiente pT4d (cancer du sein inflammatoire)
- Patiente avec un carcinome mammaire bilatéral, localement avancé ou métastatique.
- Traitement préalable par chimiothérapie d'un cancer mammaire controlatéral.
- Tumeur correspondant à une récurrence locale
- Patiente ayant eu une biopsie chirurgicale préalable
- Biopsie inadéquate pour l'analyse anatomopathologique requise.
- Patiente démente ou ayant un état mental altéré
- Patiente enceinte, allaitante ou sans méthode contraceptive adaptée.
- Contre indication à la chimiothérapie néoadjuvante.

Chaque inclusion a été transmise par fax avec le document approprié à la Cellule de Promotion de la Recherche Clinique.

Un cahier d'observation a été créé par patiente contenant un formulaire de consentement éclairé signé par le patient. Il a été complété par l'investigateur ou un ARC (Attaché de recherche clinique). Le cahier d'observation reprenait les différentes étapes de la prise en charge du patient dans le protocole.

Les cahiers étaient datés et signés lorsque le patient sortait d'essai afin d'en valider les données.

Les cahiers ont été archivés dans le secteur prévu à cet effet.

Les cahiers d'observation des autres centres ont été adressés régulièrement au centre de référence pour analyse et archivage.

Ce cahier figure en annexe 1.

III-3 Méthodologie de l'étude

L'étude a été réalisée selon le protocole suivant :

- Indication de Chimiothérapie néoadjuvante
- Réalisation des cures de Chimiothérapie néoadjuvante
- Contrôle des critères d'inclusion et d'exclusion, information sur le protocole GANEA entre l'avant dernière et la dernière cure de CN
- Inclusion dans GANEA : le formulaire signé est adressé par Fax au Centre Investigateur qui adressera un Cahier d'Observation avec le n° d'inclusion.
- Individualisation du GAS par la combinaison d'une injection d'un colloïde marqué (Sulfure de Rhénium marqué au Technétium ^{99m}Tc) réalisée la veille ou le jour de l'intervention et d'une injection d'un colorant lymphotrope. Les injections, isotope ou bleu, se font en péri aréolaire ou en péri tumoral en fonction des habitudes de chaque Centre.

➤ Protocole Isotopique :

- Traceur : Sulfure de Rhénium colloïdal (Nanocis[®], Shering CisBio International) non filtré marqué au ^{99m}Tc avec contrôle de la pureté radiochimique qui doit être > 95%.
- Activité et Volume : 15 à 30 MBq : 15 MBq pour une injection le matin, 30 MBq pour une injection la veille de l'intervention soit en 1 injection de 0,2 ml, soit en 2 injections de 0,1 ml chacune, seringue de 23 gauges.
- Lymphoscintigraphie : 1H après l'injection +/- clichés tardifs

➤ Protocole Colorimétrique :

Bleu Patent : 1 injection de 2 ml non dilué réalisée au bloc opératoire, seringue de 23 gauges, suivie d'un massage doux de la glande.

L'injection du Bleu est effectuée sur une patiente intubée ventilée.

La détection per opératoire du ou des GAS fait appel à une radiodétection à l'aide d'une sonde manuelle de radiodétection des rayons gamma et d'une détection colorimétrique. Quelle que soit la sonde utilisée, elle devra obligatoirement avoir le marquage CE. Les sondes utilisées pourront être notamment : Navigator (Tyco), Neoprobe 2000 (Breast Care), Clerad, Mallinckrodt, Modelo2.

La radiodétection s'exprime en coups par secondes (du bruit de fond pris à l'aplomb du bord antérieur du muscle grand dorsal homolatéral, et du ou des GAS in vivo et ex vivo)

La détection colorimétrique s'exprime en : non coloré, coloration moyenne, coloration intense
Par définition le GAS peut être soit radiodéfecté (activité > 2 fois le bruit de fond), soit Bleu (coloration moyenne à intense) ou les deux.

- Curage axillaire complémentaire des étages I et II de Berg.

Au total chaque patiente incluse dans le protocole GANEA bénéficie d'une CN, d'une détection du GAS par la méthode combinée et d'un curage axillaire, d'une chirurgie mammaire conservatrice.

- Protocole anatomopathologique

Concernant le GAS : après réception du ou des ganglion(s) à l'état frais, des coupes sériées sont réalisées. Puis une coloration standard Hématoxyline-Eosine-Safran (HES) est réalisée au niveau des coupes 1,4,7. S'il existe des cellules suspectes ou s'il n'y a pas d'envahissement tumoral, six niveaux de coupes (par bloc) séparés de 150µm seront réalisés : 3 pour l'HES et 3 pour l'IHC avec l'anticytokératine KL1.

Concernant le curage axillaire, la prise en charge histologique était réalisée avec des colorations standards sans immunohistochimie.

III-4 Analyse statistique

203 sujets évaluable étaient à inclure pour être sûr à 95% que le taux réel de faux-négatifs de l'examen dans la population dont est extrait l'échantillon des 203 patientes soit précis à +/- 3%.

Les taux observés ont été comparés par le test du Chi² ou le test exact de Fisher, à l'aide du logiciel SPSS.

IV RESULTATS

227 patientes ont participé à cette étude entre le 4 Septembre 2003 et le 28 Mars 2007.

32 patientes sur les 227 ont été exclues de l'étude au final pour les raisons suivantes :

- Chirurgie radicale : 15
- Tumeurs T4 : 4
- Absence de lésion tumorale infiltrante : 2
- Absence de contraception : 1
- Abstention chirurgicale : 1
- Détection au Bleu seul: 8

- Retrait du consentement : 1

195 patientes ont donc participé à l'analyse statistique.

IV-1 Description de la population

Les caractéristiques générales concernant les 195 patientes sont résumées dans le tableau 3.

Les tumeurs au moment du diagnostic étaient à 96% des stades T2 et T3.

Concernant les protocoles de chimiothérapie, les taxanes utilisés étaient soit du Docetaxel dans 66% des cas (129/195) soit du Paclitaxel pour 3,6% des patientes (7/195)

Les produits autres étaient principalement de l'Epirubicine, de l'Adriamicine, de la Doxorubicine.

Tableau 3 : Caractéristiques générales de la population

Caractéristiques : population = 195 patientes		Valeur absolue ou Moyenne	Pourcentage ou écart type
Coté	droit	103	52,8%
	gauche	92	47,2%

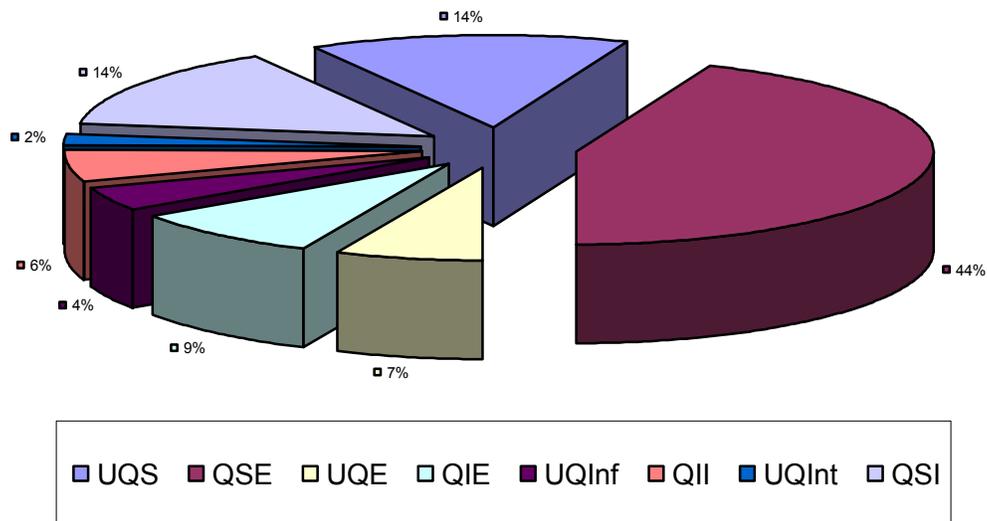
Classification TNM			
	T0	2	1%
	T1	6	3,1%
	T2	149	76,4%
	T3	38	19,5%
	N0	130	66,7%
	N1	64	32,8%
	NP	1	0,5%
Chimiothérapie			
	FEC 100 seul	44	22,7%
	FEC 100 et Taxanes	92	47,2%
	Taxanes et autres	44	22,5%
	Autres	15	7,8%
	Herceptine associée	15	7,8%
	Nombre moyen de cures	6,7	Ecart type : 2,01

Les localisations tumorales initiales par quadrant du sein sont représentées par le graphique 1.

On retrouve une prédominance de lésions des quadrants supérieurs et externes.

Graphique 1

localisation tumorale par quadrant



IV-2 Caractéristiques chirurgicales et anatomopathologiques

Les 195 patientes ont toutes bénéficié d'un traitement chirurgical conservateur au niveau mammaire, dans les 4 à 6 semaines suivant la fin de la chimiothérapie.

Concernant le protocole de réalisation de la chirurgie, 100% des patientes ont eu une scintigraphie. Pour 18% (35/195), il s'agissait d'une scintigraphie précoce dans l'heure suivant l'injection de colloïde marqué. On retrouve alors 82,8% de spot axillaire sur la scintigraphie soit chez 29 patientes (29/35).

Les 160 autres patientes ont eu une scintigraphie tardive avec 76,2% (122/160) de marquage axillaire positif à la scintigraphie.

On retrouve donc une détection axillaire à la scintigraphie dans 77,4% des cas (151 patientes/195).

Tableau 4 : Caractéristiques histologiques tumorales

Caractéristiques	Valeur absolue	Pourcentage
Type histologique		
CCI	166	85,1%
CLI	23	11,9%
Autres	3	1,5%
NP	3	1,5%
Grade SBR		
I	19	9,7%
II	83	42,6%
III	82	42,1%
NP	11	5,6%
Score de Sataloff tumoral		
A	67	34,3%
B	59	30,2%
C	47	24,1%
D	20	10,3%
NP	2	
Récepteurs hormonaux		
RH +	118	60,5%
RH-	77	39,5%
Emboles vasculaires		
Embole +	27	13,8%
Emboles –	156	80%
NP	12	6,2%
Tumeurs “basal like”	64	32,8%

Le bleu patent a été injecté chez 70,2% (137/195) des patientes en périaréolaire, chez 11,8% (23/195) en péri-tumoral et pour les 35 autres patientes le site d'injection n'était pas précisé.

Les caractéristiques histologiques tumorales sont résumées dans le tableau 4.

114 (58,4%) tumorectomies et 81 (41,6%) zonectomies ont été réalisées.

Les patientes ont été suivies durant 1 mois après la chirurgie.

64,1% (125/195) des patientes ont eu des suites simples, 31,8% (62/195) ont présenté une lymphocèle nécessitant une ou plusieurs ponctions et 4,1% (8/195) ont été prises en charge pour des abcès ou des hématomes

IV-3 Résultats ganglionnaires

IV-3-1 Résultats ganglionnaires de l'ensemble de la population

Dans notre étude, **le taux de détection du GAS est de 90,2%** (176/195 patientes).

Toutes les patientes ont bénéficié d'une détection combinée colorimétrique et radiodétection.

Concernant la détection au bleu, les données ne sont détaillées que chez 160 patientes.

On retrouve 93,7% (150/160) de détection de GAS par le bleu.

Concernant la radiodétection les données ne sont détaillées que chez 159 patientes et on retrouve une détection positive dans 89,3% des cas (142/159).

Sur les 151 scintigraphies retrouvant un spot axillaire, le GAS a été détecté dans 82,1% des cas (124/151). Chez 12 patientes on note un GAS détecté malgré une scintigraphie négative (précoce ou tardive).

Dans cette population où le ganglion sentinelle a été identifié, 52 patientes présentent encore après chimiothérapie néoadjuvante, dans le GAS ou le curage axillaire un envahissement ganglionnaire macrométastatique soit 26,7%. (52/195).

Il existe 6 cas de faux négatifs, définis comme un envahissement ganglionnaire macrométastatique présent dans le curage axillaire et non détecté dans le ganglion sentinelle macro ou micrométastases.

Le taux de faux négatifs est donc de 11,5% (6 patientes sur 52).

Chez 170 patientes sur 176, le GAS apporte une information exacte sur l'envahissement ganglionnaire axillaire, soit une **valeur prédictive négative de 96%**.

L'ensemble des résultats ganglionnaires est rassemblé dans le tableau 5, comparant les données du GAS et du curage axillaire.

Chez 20 patientes on retrouve une atteinte macrométastatique au niveau du GAS et au niveau du curage axillaire, donc chez 56,5% (26/46) des patientes avec un GAS positif pour une macrométastase, le curage axillaire était indemne de métastases.

3 patientes présentaient des micrométastases au niveau du GAS et une invasion macrométastatique au niveau du curage axillaire.

Les corrélations invasions ganglionnaires dans le GAS et le curage axillaire sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 5 : résultats anatomopathologiques au niveau ganglionnaire

Caractéristiques	GAS	LAF
Nombre moyen prélevé	1,9 (1-6)	10,6 (2-26)
Atteinte ganglionnaire positive avec		
Macrométastase	42 patientes	30 patientes
Micrométastase	18 patientes	6 patientes
Coloration HES positive pour		
Macrométastase	90,5% (38/42) patientes	
Micrométastase	38,9% (7/18) patientes	
IHC positive pour		
Macrométastase	9,5% (4/42) patientes	
Micrométastase	61,1% (11/18) patientes	

Sataloff ganglionnaire		
	A	21% (37 /176)
	B	42,6% (75/176)
	C	21% (37/176)
	D	15,4% (27/176)
Effraction capsulaire		
	Oui	10,2% (18/176)
	Non	158

Tableau 6 : Corrélation invasion ganglionnaire GAS/ curage axillaire

		Nombre de ganglion atteint dans le curage	
GAS + pour une macrométastase (42 patientes)			
	22	0	
	7	1	
	7	2	
	6	> 2 (3-7)	
GAS + pour une micrométastase (18 patientes)			
	3	1	
	15	0	

Concernant les 6 patientes qui constituent la population de faux négatifs (GAS négatif et curage axillaire positif), leurs caractéristiques cliniques et histologiques sont résumées dans le tableau 7.

Cette population est donc essentiellement composée de tumeurs T2, N1, carcinome canalaire infiltrant, grade II, RH+, avec détection axillaire à la lymphoscintigraphie pré opératoire.

Concernant les 19 patientes de la population générale chez qui le GAS n'a pas été détecté, soit 9,7% de la population globale, leurs caractéristiques figurent tableau 7. On retrouve chez ces patientes une prédominance de tumeurs N1 en pré thérapeutique : 12/ 19 patientes soit 63,1%. La scintigraphie retrouvait un spot axillaire chez seulement 26,3% (5/19) de ces patientes.

Tableau 7 : caractéristiques des patientes « faux négatifs » et des patientes avec échec de détection

Caractéristiques	Patientes faux-négatifs GAS-/ LAF+	GAS non détecté
	6 patientes	19 patientes
Stade :		
T1	0 / 0%	0
T2	5 / 83,3 %	10/ 52,6%
T3	1 / 16,7 %	9/ 47,4%
N0	3 / 50%	7/ 36,8%
N1	3/ 50%	12/ 63,2%
Type :		
CCI	5 / 83,3%	16/ 84,2%
CLI	1/ 16,7%	3 / 15,8%
Autres	0/ 0%	0
Basal like	0	0

Grade SBR			
I	1/ 16,7%		0
II	4/ 66,7%		7/ 36,8%
III	1/ 16,7%		12/ 63,2%
RH			
+	5/ 83,3%		11/ 57,9%
-	1/ 16,7%		8/ 42,1%
Lymphoscintigraphie			
Spot axillaire +	5/ 83,3%		5/ 26,3%

Concernant les 19 patientes présentant un échec de détection, 10 (52,6%) ne présentaient pas d'envahissement ganglionnaire dans le curage axillaire.

Sur les 9 patientes avec métastases axillaires, chez 4 (44,4%) d'entre elles le nombre de ganglion atteint était inférieur ou égal à trois.

Pour les 5 autres le nombre moyen de ganglion envahi était de 7,2.

Pour les 6 patientes faux-négatifs, le nombre moyen de ganglions métastatiques dans le curage axillaire était de 1,4 ganglions.

IV-3-2 Résultats ganglionnaires en fonction du statut ganglionnaire clinique pré thérapeutique

Au stade initial, avant chimiothérapie, 130 patientes était N0 cliniquement et 65 patientes présentaient un envahissement ganglionnaire clinique : 65 N1.

Les données histologiques de ces deux sous-populations sont résumées dans le tableau 8.

Dans la population N0, le taux de détection du GAS est de 94,6% (123/130).

Le taux de faux négatifs est de 9% (3/32) avec une VPN de 97%.

Dans la population avec atteinte ganglionnaire clinique (N1), le taux de détection du GAS est de 81,5% (53/65).

Le taux de faux négatifs est de 15% (3/20) avec une valeur prédictive négative de 93,7%.

La différence est statistiquement significative entre le taux de détection des patientes N0 et le taux de détection des patientes N1, $p < 0,01$

Il n'existe pas de différence significative entre les deux sous-groupes N0 et N1 en terme de taux de faux négatifs ($p=0,6$) et de valeur prédictive négative ($p=0,9$).

Tableau 8 : Caractéristiques en fonction du statut ganglionnaire pré thérapeutique

Caractéristiques	NO 130 patientes	N1 65 patientes
Stade T		
T0	1	1
T1	3	3
T2	96	53
T3	30	8

Type histologique		
CCI	109	57
CLI	16	7
Autres	3	1
Grade		
I	14	5
II	55	28
III	55	27
NP	6	5
RH		
+	80	43
-	50	22
Emboles vasculaires		
+	15	12
-	107	49

IV-3-3 Taux de détection et de faux négatifs en fonction de la réponse

histopathologique.

La réponse à la chimiothérapie néoadjuvante n'a pas été évaluée sur le plan clinique mais sur le plan histopathologique via la classification de Sataloff au niveau tumoral et au niveau ganglionnaire.

Les taux de détection et de faux-négatifs du GAS en fonction de ce score sont résumés dans le tableau 9.

Concernant la réponse tumorale, le taux de détection et le taux de faux-négatifs sont les plus performants chez les patientes TD, c'est à dire ne présentant pas d'effet thérapeutique de la chimiothérapie.

Tableau 9 : Détection et faux-négatifs en fonction du score de Sataloff

Classification de Sataloff	Taux de détection (%)	Taux de faux-négatifs (%)
----------------------------	-----------------------	---------------------------

Tumoral		
A	88 (59/67)	66% (2/3)
B	89,8 (53/59)	10% (2/20)
C	93,6 (44 /47)	9,5% (2/21)
D	95 (19/20)	0 (0/8)
Ganglionnaire		
A	84,1 (37/44)	0 (0/0)
B	97,4 (75/77)	0 (0/1)
C	86 (37/43)	10,3% (3/29)
D	89,7 (26/29)	13,6% (3/22)

Remarque, pour le taux de détection, les données ne concernent que 193 patientes (données manquantes pour 2 patientes)

Concernant la réponse ganglionnaire, le taux de détection est supérieur chez les patientes NB (pas d'effet thérapeutique, pas de métastase).

La différence est significative entre le taux de détection chez les patientes NB et le taux de détection chez les autres patientes (NA+ NC + ND), $p < 0,01$.

On ne retrouve pas de faux-négatif chez les patientes NA et NB (effet thérapeutique complet ou absence de métastase).

V- DISCUSSION

Les résultats de notre étude prospective multicentrique sont un taux de détection du ganglion sentinelle axillaire de 90,2% et un taux de faux-négatifs de 11,5%.

La valeur prédictive négative du GAS est de 97%.

V-1 Taux de détection du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante.

Le but de ce travail est d'apprécier la faisabilité du GAS après chimiothérapie néoadjuvante.

Notre taux de détection est donc conforme aux recommandations de l'American Society of Breast Surgeons (taux de détection > 85%) et aux recommandations de Saint Paul de Vence 2005 (taux de détection > 90%)⁵⁶.

V-1-1 Revue de la littérature

Xing a publié en 2006, dans *British Journal of Surgery*⁵⁷, une méta-analyse concernant le GAS après chimiothérapie néoadjuvante.

Il regroupe 21 études publiées entre 2000 et 2004, dont les patientes ont toutes bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante, puis d'une chirurgie mammaire avec recherche de GAS et réalisation systématique d'un curage axillaire ; ceci correspond à la même méthodologie que le protocole GANEA.

Deux autres études ont été publiées depuis, avec les mêmes critères de réalisation., L'une⁵⁸ est le prolongement d'une étude déjà relatée par Xing, l'autre⁵⁹ correspond à une série non publiée au moment de la méta-analyse mais présentée lors du Breast San Antonio Symposium en 2004 et traitée par Xing.

L'ensemble des résultats de ces 23 études, concernant le taux de détection du GAS après chimiothérapie néoadjuvante constitue le Tableau 10.

Tableau 10 : Taux d'identification du GAS après chimiothérapie néoadjuvante, d'après Xing⁶⁰.

Références	Année	Nb de patientes avec recherche de GAS	Nb de patientes avec identification de GAS	Taux de détection (%) (IC)
Nason et al. ¹⁰	2000	15	13	87 (62, 96)
Fernandez et al. ⁹	2001	40	34	85 (71, 93)
Tafra et al. ⁶¹	2001	29	27	93 (78, 98)
Brady ¹⁵	2002	14	13	93 (68, 99)
Stearns et al. ¹³	2002	26	23	88 (71, 96)
Piato et al. ⁶²	2003	42	41	98 (87, 100)
Balch et al. ⁶³	2003	32	31	97 (84, 99)
Haid et al. ⁶⁴	2003	45	42	93 (82, 98)
Mamounas ⁶⁵	2003	428	363	85 (81, 88)
Schwartz and Meltzer ⁶⁶	2003	21	21	100 (84, 100)
Reitsamer et al. ⁶⁷	2003	30	26	87 (70, 95)
Aihara et al. ⁶⁸	2004	20	17	85 (63, 95)
Shimazu et al. ⁶⁹	2004	47	44	94 (83, 98)
Hauschild et al. ⁷⁰	2004	29	29	100 (88, 100)
Patel et al. ⁷¹	2004	42	40	95 (84, 99)
Kang et al. ⁷²	2004	54	39	72 (59, 83)
Tio et al.	2004	89	83	93 (86, 97)
Lang et al. ⁷³	2004	52	50	96 (87, 99)
Shen et al. ⁷⁴	2007	70	65	93 (84, 97)
Kinoshita et al.	2004	46	42	91 (79, 97)
Bonardi et al.	2004	102	99	97 (92, 99)
Tausch et al. ⁵⁹	2006	167	144	85
Kinoshita et al. ⁵⁸	2007	104	97	93
Pooled data		1498	1341	90 (IC : 88-91)

On y retrouve une inclusion totale de 1498 patientes.

64% de ces patientes présentaient des tumeurs T2, les produits de chimiothérapie utilisés étaient majoritairement les anthracyclines en association avec du cyclophosphamide (83%). Le taux de détection moyen du GAS dans cette population de 1498 patientes est de 90%, ce qui est identique au taux de notre série, avec des extrêmes allant de 72 à 100%.

15 études retrouvent un taux de détection supérieur à 90% mais la plupart d'entre elles présentent très peu de patientes et sont des études monocentriques et rétrospectives.

8 études^{9, 10, 13, 59, 65, 67, 68, 72} retrouvent un taux de détection inférieur à 90% dont une un taux inférieur à 85%.

Si l'on détaille les résultats de ces 8 séries de patientes, on note des effectifs faibles pour six d'entre elles. Seules deux de ces études présentent des cohortes de plus de 100 patientes.

La première de ces deux études, et la plus importante de la littérature actuelle, est celle de Mamounas et al⁶⁵, avec une cohorte de 428 patientes.

Cette étude présente les résultats du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B 27, étude américaine prospective multicentrique. Elle compare les effets des différents protocoles de chimiothérapie néoadjuvante à travers 3 bras : Doxorubicine/Cyclophosphamide vs Doxorubicine/ cyclophosphamide suivis de Docetaxel en néoadjuvant vs Doxorubicine/Cyclophosphamide suivis de Docetaxel en adjuvant.

Les patientes de cet essai bénéficiaient après la chimiothérapie néoadjuvante d'une prise en charge chirurgicale à type de chirurgie mammaire (conservatrice ou radicale) suivie d'un curage axillaire. 428 d'entre elles ont eu une recherche de ganglion sentinelle suivie d'un curage axillaire systématique.

La recherche du GAS n'était pas prévue dans cet essai.

Il s'agit donc dans cet article d'une analyse rétrospective de la problématique du GAS après chimiothérapie néoadjuvante et de ce fait il n'y a pas de protocole homogène de détection du GAS commun à tous les chirurgiens.

On retrouve le même problème de méthode de détection hétérogène du GAS dans la série de Tausch⁵⁹ (cohorte supérieure à 100 patientes (167), série prospective multicentrique) avec des détections au bleu seul dans 17% des cas, des détections radioisotopiques seules dans 12% et des détections combinées pour le reste des patientes (71%), les sites d'injection des produits de détection étant eux aussi divers.

Aucune de ces 23 études ne présente les critères de réalisation du protocole GANEA, c'est à dire une réalisation prospective multicentrique, avec un protocole de réalisation du GAS homogène et une cohorte de plus de 100 patientes.

On peut cependant à travers la lecture de ces études, et malgré les différents biais de réalisation, tenter de déterminer les facteurs faisant varier le taux de détection du GAS après chimiothérapie néoadjuvante.

V-1-2 Les échecs de détection du GAS après chimiothérapie néoadjuvante.

- Quelle méthode de détection employer ?

En dehors du contexte de chimiothérapie néoadjuvante, une étude randomisée a confirmé que le taux de détection était meilleur avec la combinaison du bleu et de l'isotope, chez 61 patientes, comparé au bleu seul, chez 57 patientes, avec un taux de détection de 100% versus 86% ($p=0,002$)⁴³.

Dans notre étude le taux de détection de 90,2% correspond à une détection combinée réalisée chez toutes les patientes.

On observe que le bleu a permis une détection dans 93,7% des cas, le radioisotope dans 89,3% des cas.

Les résultats des taux de détection des 23 études du Tableau 10 en fonction du protocole de détection employé sont résumés dans le tableau 11.

Tableau 11 : taux de détection en fonction de la technique de GAS

Méthode de détection	Nombre d'études	Taux de détection (%)
Bleu + isotope	5	92
Isotope seul	4	95
Bleu seul	2	93
Méthode hétérogène	11	87
Total	22	90

On peut constater que les plus mauvais résultats sont ceux obtenus dans les études où le protocole de détection était hétérogène.

On ne note pas de différence entre les résultats obtenus dans les études ayant utilisé un mode homogène de détection

Il n'existe pas actuellement d'étude comparant spécifiquement les différents protocoles de détection du GAS après chimiothérapie néo adjuvante. Il semble donc légitime d'appliquer le même protocole de détection du GAS avec ou sans chimiothérapie néo adjuvante.

- Taux de détection et statut ganglionnaire

Concernant les différences de taux de détection du GAS en fonction du statut ganglionnaire préthérapeutique, les résultats varient selon les études.

Dans notre étude, le taux de détection est de 94,6% chez les patientes N0 préthérapeutique et de 81,5% chez les patientes N1 préthérapeutique avec une différence statistiquement significative, $p < 0,01$.

Il s'agit d'une stadification purement clinique. Dans notre étude, nous n'avons pas réalisé d'échographie et de cytoponction ganglionnaire pour connaître le statut axillaire avant chimiothérapie.

Dans l'étude récente de Kinoshita⁵⁸, on retrouve un taux de détection du GAS de 96% chez les patientes N0 et de 90% chez les patientes N1, sans différence statistiquement significative.

Mamounas, dans les résultats du NSABP B27 retrouve un taux de détection de 84,4% chez les patientes N0 et 86,3% chez les patientes N1⁶⁵.

Shen dans une étude prospective publiée en 2007⁷⁴ a inclus 69 patientes pN1 (prouvé histologiquement). Ces patientes recevaient ensuite une chimiothérapie néoadjuvante puis recherche de GAS et curage axillaire systématique.

Chez ces patientes avec envahissement ganglionnaire initial, le taux de détection du GAS est de 92,8%.

On ne retrouve pas dans la littérature de différence significative en terme de taux de détection du GAS selon le statut ganglionnaire préthérapeutique.

- Détection du GAS et réponse à la chimiothérapie néoadjuvante.

Dans notre étude nous avons défini le statut clinique préthérapeutique des patientes selon la classification TNM avant la chimiothérapie néoadjuvante.

Nous n'avons pas évalué la réponse clinique après chimiothérapie.

Kinoshita et al ont analysé le taux de détection du GAS en fonction de la réponse clinique⁵⁸.

Il retrouve un taux de détection supérieur chez les patientes présentant une réponse clinique tumorale partielle ou une lésion stable que chez les patientes ayant une réponse tumorale complète (96 vs 91%) sans différence significative.

Le protocole GANEA propose une évaluation de la réponse histopathologique via le score de Sataloff. Cette classification évalue la réponse histologique après chimiothérapie néoadjuvante au niveau tumoral et ganglionnaire séparément. On retrouve un meilleur taux de détection du GAS chez les patientes n'ayant pas ou peu présenté de réponse au niveau tumoral à la chimiothérapie (TC, TD) .

Kinoshita retrouve lui aussi une meilleure détection chez les patientes n'ayant peu ou pas répondu à la chimiothérapie néoadjuvante que chez les patientes présentant une réponse histopathologique complète.

Il émet l'hypothèse que la chimiothérapie néoadjuvante entraîne en agissant sur la tumeur des modifications du drainage lymphatique au niveau mammaire et ganglionnaire.

Les patientes qui ne répondraient peu ou pas à la chimiothérapie néoadjuvante présenteraient donc moins de modification ce qui permettrait une meilleure réalisation de la technique du GAS.

Par contre, on retrouve une différence significative entre le taux de détection des patientes NB et le taux de détection des autres patientes (NA, NC, ND), $p < 0,01$.

Ces patientes NB ne présentent pas de métastases histologiques et pas de trace d'effet thérapeutique de la chimiothérapie.

Elles n'ont donc pas de métastase axillaire ni avant ni après la chimiothérapie.

Cette donnée rejoint les résultats du taux de détection selon la classification TNM.

Il ressort donc de notre étude que, chez les patientes ne présentant pas d'envahissement axillaire, le taux de détection du GAS après chimiothérapie est supérieur.

- Les échecs de détection du protocole GANEA

Dans notre étude, 19 patientes sur les 195 ont présenté un échec de détection du GAS.

Ces patientes ne présentent pas de caractéristiques cliniques particulières expliquant ces échecs au niveau tumoral : taille grade, récepteurs hormonaux.

Par contre elles présentent au niveau de la réponse histopathologique une prédominance de stades TA et TB selon Sataloff (présentant une réponse complète ou supérieure à 50%) et des patientes NA, NC, ND, c'est à dire ayant présenté un envahissement métastatique avant la chimiothérapie avec une réponse complète, partielle ou absente.

Cette donnée est confirmée par le fait que l'on retrouve deux fois plus de patientes N1 dans les échecs de détection.

Il n'y a pas d'autre explication à ces échecs dans les réalisations des protocoles de GAS, toutes les patientes ayant bénéficié de la même prise en charge.

V-1-3 Faut-il limiter la technique du GAS en terme de détection, après chimiothérapie néoadjuvante.

Notre série et la plupart des données de la littérature retrouvent un taux de détection supérieur à 90%, ce qui est conforme aux recommandations actuelles.

Il existe 3 méta-analyses répertorient les résultats de la technique du ganglion sentinelle chez des patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante⁷⁵⁻⁷⁷.

La plus importante des trois regroupe 69 études réalisées entre 1970 et 2003 regroupant au total 8059 patientes⁷⁷. Le taux moyen de détection du GAS varie de 41 à 100%

Seulement 28 études sur les 69, soit moins de la moitié, retrouvent un taux de détection du GAS supérieur à 90%, c'est à dire conforme aux recommandations actuelles.

5 études extraites de la méta-analyse de Xing comparent les taux de détection du GAS avec et sans chimiothérapie néoadjuvante, regroupant les patientes prises en charge par les mêmes chirurgiens, durant la même période avec les mêmes protocoles de détection du GAS.

Ces résultats figurent Tableau 12.

On ne retrouve pas de différence significative entre les deux populations de patientes concernant le taux de détection du GAS.

Tableau 12 : Taux de détection du GAS avec et sans chimiothérapie néoadjuvante, d'après Xing⁵⁷

Références	Taux de détection après chimiothérapie néoadjuvante		Taux de détection sans chimiothérapie néoadjuvante	
	Nb de patientes	%	Nb de patientes	%
Nason ¹⁰	13/15	87	52/67	78
Fernandez ⁹	34/40	85	32/36	89
Tafra ⁶¹	27/29	93	822/939	88
Patel ⁷¹	40/42	95	70/74	95
Kang ⁷²	39/54	72	222/230	97

En terme de taux de détection, le GAS après chimiothérapie néoadjuvante est conforme aux recommandations nationales et internationales.

Il n'existe pas à ce jour d'étude prouvant que dans les populations de patientes avec atteinte ganglionnaire ou ne répondant pas ou peu à la chimiothérapie néoadjuvante la détection du GAS sera moins performante.

De même on ne peut pas recommander de protocole de détection entre le bleu seul, la radiodétection et la méthode combinée en l'absence d'étude spécifique au contexte de chimiothérapie néoadjuvante.

V-2 Taux de faux-négatifs.

La validité de la technique du GAS est définie par le taux de détection et par le taux de faux-négatifs.

Le taux de faux négatifs est mesuré chez les patientes ayant au moins un ganglion sentinelle détecté et correspond au rapport du nombre de patientes chez qui les ganglions sentinelles sont indemnes d'envahissement métastatique alors qu'il existe des métastases dans les ganglions non-

sentinelles sur le nombre total de patientes chez qui il existe un envahissement métastatique au niveau des ganglions qu'ils soient sentinelles ou non.

V-2-1 revue de la littérature et analyse des résultats de notre série

L'American Society of breast Surgeons recommande un taux de faux-négatifs inférieur à 5%.

On retrouve ce même taux dans les recommandations de Saint Paul de Vence 2005⁵⁶.

Dans notre étude, le taux de faux-négatifs est de 11,5% pour la population globale après chimiothérapie.

Ce taux est nettement supérieur aux recommandations.

D'après la méta-analyse de Xing⁵⁷, on retrouve dans la littérature un taux moyen de faux-négatifs de 12% pour le GAS après chimiothérapie néoadjuvante.

Seule l'étude de Nason¹⁰ retrouve un taux de faux négatifs très élevé de 33% mais dans cette étude de 15 patientes, on retrouve 9 patientes sont pN1 après chimiothérapie néoadjuvante dont 3 faux-négatifs.

A l'opposé, 4 études^{11, 14-16} retrouvent un taux de faux-négatifs de 0% mais il s'agit de 4 études avec des cohortes très faibles de patientes (<35 patientes), ce qui peut expliquer ces résultats.

Les autres séries retrouvent des taux de faux-négatifs plus homogènes aux alentours de 10% ce qui est conforme à nos résultats.

Si l'on compare ces résultats au taux de faux négatifs du GAS sans chimiothérapie néoadjuvante, on n'observe peu ou pas de différence.

En effet Veronesi et al retrouvent dans le seul essai randomisé publié comparant le GAS au curage axillaire retrouve un taux de faux-négatifs du GAS de 8,7%⁷⁸.

L'étude de cohorte multicentrique de Krag⁶ retrouve un taux de faux-négatifs aux alentours de 10%.

Les taux moyens de faux-négatifs des 3 méta-analyses concernant le GAS chez les patientes sans chimiothérapie néoadjuvante sont respectivement : 8,4%⁷⁷, 5,1%⁷⁶ et 9%⁷⁵.

Le taux de faux-négatifs du GAS sans chimiothérapie néoadjuvante est donc supérieur aux recommandations et reste aux alentours de 9-10% mais cela ne constitue pas une contre-indication à la réalisation du GAS en routine.

Il est impératif pour essayer de diminuer ce taux de comprendre les facteurs impliqués dans sa variation.

Kim, chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante retrouve une diminution statistiquement significative du taux moyen de faux négatifs à 6,7% dans les études avec plus de 100 patientes vs 9% pour les études avec moins de 100 patientes (P=0,007)⁷⁷.

De même il note une différence significative si le taux de détection du GAS est de 100%, avec un taux de faux-négatifs de 6,8% vs 9% (p=0,017)

Seules 5 études après chimiothérapie néoadjuvante, dont la notre, ont des effectifs supérieurs à 100 patientes et seulement 2 ont des taux de détection de 100% (mais avec des effectifs réduits).

Les taux de faux-négatifs de ces 7 études sont réunis dans le tableau 13.

On ne retrouve pas dans le contexte du GAS après chimiothérapie néoadjuvante de variation importante du taux de faux-négatifs en fonction de l'effectif ou du taux de détection.

Tableau 13 : Taux de faux-négatifs en fonction de l'effectif de la série et du taux de détection

Références		Taux de faux négatifs
Mamounas ⁶⁵		10,7%
Bonardi		np
Kinoshita ⁵⁸	Effectif >100	10%
Classe : GANEA		11,5%
Tausch ⁵⁹		8%
Schwartz and Meltzer ⁶⁶	Taux de detection=100%	9%
Hauschild ⁷⁰		

Dans l'étude GANEA, si l'on analyse les caractéristiques des patientes faux-négatifs, on ne note pas de différence par rapport à la population globale sur les caractéristiques tumorales.

On retrouve 66% de faux-négatifs chez les patientes TA selon la classification de Sataloff, ce qui correspond aux patientes présentant une réponse tumorale histopathologique complète après chimiothérapie ; mais il s'agit de très faibles effectifs puisque ce taux ne représente seulement que 2 patientes sur trois.

Mamounas et al⁶⁵ a étudié les taux de faux-négatifs du GAS en fonction de la réponse clinique tumorale chez les patientes du NSABP B27.

Il retrouve des résultats différents des notre : 11,1% de faux-négatifs chez les patientes avec réponse clinique et histopathologique complète, 12,3% si réponse partielle ou lésion tumorale stable.

Par contre il retrouve un taux de 8,9% chez les patientes avec réponse clinique complète mais avec lésion invasive résiduelle histologique. Les lésions avec une bonne réponse semblent donc entraîner moins de risque de faux-négatifs.

Dans notre étude, nous retrouvons une augmentation du taux de faux-négatifs entre les patientes N0 et N1 (9% vs 15%), mais cette différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,6\%$).

Là encore les résultats de la littérature sont contradictoires.

L'étude de Shen et al concernant 69 patientes N1 retrouve un taux de faux-négatifs de 25%, ce qui est supérieur à nos résultats.

Lang et al retrouve 9% de faux-négatifs chez les N1 et 0% chez les N0⁷³.

Kinoshita et al retrouve quant à lui un taux de faux négatifs deux fois moins élevé chez les patientes N1 comparé à celui des patientes N0 : 7% vs 14%⁵⁸.

Mamounas et al retrouve également un taux plus élevé de faux-négatifs chez les patientes N0 par rapport aux patientes N1 : 12,4% vs 7%⁶⁵.

Il ne semble donc pas exister de corrélation entre le statut ganglionnaire préthérapeutique et le taux de faux-négatifs du GAS après chimiothérapie néoadjuvante.

En dehors du contexte de chimiothérapie néoadjuvante, ces patientes « faux-négatifs » représentent donc des patientes dont l'atteinte ganglionnaire n'a pas été détectée par le GAS, et donc, en l'absence de curage axillaire complémentaire systématique cette atteinte ganglionnaire restera méconnue.

Cette méconnaissance du statut réel axillaire a pour conséquence de laisser en place des ganglions envahis et surtout de ne pas proposer les traitements complémentaires adaptés au statut pN1 : chimiothérapie adjuvante et radiothérapie.

On peut donc logiquement penser que la mortalité de ces patientes faux-négatifs va alors augmenter car elles ne bénéficieront pas des traitements adaptés.

Or, d'après les résultats tirés de l'étude NSABP B32 (étude prospective multicentrique américaine comparant le GAS au curage axillaire chez des patientes avec des tumeurs infiltrantes

du sein T1-T2 N0), Vaidya et al retirent une extrapolation statistique concernant ce taux de faux-négatifs : un taux de faux-négatifs de 9% du GAS augmente le risque de décès de 0,6% à 10 ans⁷⁹.

Dans le cas particulier du GAS après chimiothérapie néoadjuvante, le risque n'est pas de sous-traiter les patientes au niveau des traitements systémiques mais de laisser en place des ganglions métastatiques et d'augmenter le risque de récurrence axillaire.

V-2-2 risque de récurrence axillaire après GAS et chimiothérapie néoadjuvante.

Il est impératif, pour pouvoir proposer la technique du GAS après chimiothérapie néoadjuvante sans curage axillaire systématique si le GAS est négatif, d'évaluer le risque de récurrence axillaire et de diffusion métastatique.

Le récurrence axillaire a été étudiée par de nombreux auteurs, après curage et après GAS.

Ces données sont résumées dans le tableau 14.

Les taux de récurrence axillaire sont faibles avec le GAS, même en cas de positivité de celui-ci sans curage axillaire complémentaire.

Naik et al⁸⁰ retrouvent cependant une différence significative en terme de récurrence axillaire chez les patientes avec un GAS macrométastatique et qui n'ont pas eu de curage axillaire($p=0,013$).

Tableau 14 : Survie sans récurrence et taux de récurrence axillaire en fonction du type de chirurgie axillaire, d'après Naik⁸⁰

référence	Nb Patientes	Durée du suivi (mois)	Récurrence axillaire
Curage axillaire seul			
Haagensen	935	np	0.2%
Fisher ⁸¹	654	54	1.2%
Fowble ⁸²	914	40	1.9%
Veronesi ²⁴	1232	72	0%
Siegel ²⁶	259	27	0.8%
Recht ⁸³	420	77	2.1%
Halverson ⁸⁴	309	55	0.3%
Chua ⁸⁵	782	88	1%
Louis-Sylvestre ⁸⁶	320	180	1.6%
GAS négatif sans curage axillaire complémentaire			
Giuliano ⁸⁷	67	39	0%
Veronesi ⁸⁸	285	14	0%
Roumen ⁸⁹	100	24	1%
Reitsamer ⁹⁰	116	22	0%
Chung ⁹¹	206	26	1.4%
Veronesi ⁷⁸	167	46	0
Blanchard ⁹²	685	29	0.1%
Winchester and Jeruss ⁹³	614	28	0.16%
Janssen and Smidt ⁹⁴	401	26	0.5%
GAS positif sans curage axillaire complémentaire			
Guenther ⁹⁵	46	32	0%
Fant ⁹⁶	31	30	0%
Winchester	73	28	0%
Naik ⁸⁰	210	31	1.4%
Hwang ⁹⁷	196	30	0%

Concernant les tumeurs localement avancées, bénéficiant d'une chimiothérapie néoadjuvante, Il existe deux études analysant les récurrences et leurs facteurs favorisants.

Kuerer et al, dans une étude prospective de 166 patientes retrouvent 32% de récurrence à 3 ans avec 22% de décès⁹⁸.

Les taux observés dans cette étude sont importants mais il s'agissait de patientes présentant essentiellement des tumeurs T3 ou T4, N1 ou N2, bénéficiant de 4 cycles de chimiothérapie néoadjuvante avant la chirurgie et la radiothérapie.

La plupart montraient de mauvaises réponses cliniques et histopathologiques à la chimiothérapie néoadjuvante.

Par contre, l'auteur met en évidence un taux de survie significativement supérieur chez les patientes ayant obtenu une réponse tumorale complète après chimiothérapie néoadjuvante ($p=0,005$).

De plus la survie sans récurrence est significativement augmentée chez les patientes ne présentant aucun ganglion axillaire envahi après chimiothérapie néoadjuvante ou moins de 3 ($p=0,006$).

Cette étude présente un recul moyen de 3 ans.

Cox et al retrouvent des résultats similaires concernant la survie sans récurrence et la réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante sur un délai moyen de 25 mois⁹⁹.

Il apparaît donc qu'après chimiothérapie néoadjuvante, les patientes ayant une mauvaise réponse tumorale et ganglionnaire présentent un risque plus important de récurrence.

Faut-il alors proposer à ces patientes un curage axillaire systématique pour diminuer le risque de récurrence ?

Plusieurs études ont démontré que 48 à 87% des patientes avec un GAS macrométastatique présentaient une atteinte des ganglions axillaires non sentinelles¹⁰⁰⁻¹⁰³.

De plus cette atteinte augmente avec la taille tumorale.

Ces résultats sont présentés dans le tableau 15.

Dans l'étude GANEA, on retrouve une atteinte ganglionnaire dans le curage axillaire quand le GAS est positif dans 48% des cas, ce qui correspond aux données de la littérature, sans chimiothérapie néoadjuvante.

Tableau 15 : Incidence des métastases ganglionnaires dans le curage axillaire en cas de GAS macrométastatique, d'après Noguchi, EJSO, Mars 2007¹⁰⁴

Macrométastase	Taille tumorale	Nb de patientes	Incidence des métastases dans les ganglions non-sentinelles
Chu ¹⁰⁰	T1	40	48%
Reynolds ¹⁰¹	T2-T3	49	59%
	T1	18	50%
Viale ¹⁰²	T2	15	87%
Menes ¹⁰³	T1-T2	794	50%
	T1-T3	63	46%

Dans une étude rétrospective de 459 patientes avec un GAS positif et un curage axillaire complémentaire, Takei et al observent seulement 0,6% de récurrence locale avec un recul moyen de 34 mois¹⁰⁵.

De plus, la présence de métastases axillaires non traitées ne signifie pas obligatoirement récurrence.

Dans l'essai du NSABP B-04, chez des patientes cliniquement N0, avec une estimation de l'envahissement axillaire de 40% (selon la littérature), on observe seulement 18% de récurrence axillaire, sans traitement chirurgical axillaire¹⁰⁶.

Ces patientes bénéficiaient d'une chirurgie mammaire conservatrice suivie d'une radiothérapie uniquement mammaire à la dose de 50 Gy.

Aucun curage axillaire n'était réalisé.

En cas de GAS positif après chimiothérapie, il semble donc légitime de réaliser ce curage axillaire complémentaire.

Par contre, si le GAS est indemne, peut-on se permettre de ne pas réaliser ce curage, par analogie avec les indications classiques et validées du GAS, car le taux de faux-négatifs est de 11,5% dans notre série.

Van Zee et l'équipe du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ont mis au point un nomogramme permettant d'évaluer le risque d'avoir des ganglions non-sentinelles positifs lorsque le GAS présente une atteinte macrométastatique¹⁰⁷, sans chimiothérapie néoadjuvante.

Ce nomogramme a été établi grâce à une cohorte rétrospective de 702 patientes qui avaient toutes bénéficié d'un GAS et d'un curage axillaire complémentaire, en se basant sur plusieurs caractéristiques tumorales : taille, grade, type histologique, récepteurs hormonaux, embolus vasculaires, multifocalité, méthode d'analyse du GAS.

Aucune de ces patientes n'avait reçu de chimiothérapie néoadjuvante.

Ce nomogramme a été ensuite appliqué à une série prospective de 373 patientes avec une fiabilité de 77% pour la prédiction de la présence de métastases axillaires non-sentinelles.

Deux autres équipes ont appliqué ce nomogramme sur des séries rétrospectives et retrouvent une fiabilité de 71%¹⁰⁸ et 72,4%¹⁰⁹.

Alran et al retrouvent par contre une diminution de la fiabilité de ce nomogramme à 54% dans les cas où le GAS présente seulement une atteinte micrométastatique¹⁰⁹.

Il n'existe pour le moment qu'une seule étude appliquant ce nomogramme après chimiothérapie néoadjuvante.

Seuls Evrensel et al, avec une série de 32 patientes avec GAS après chimiothérapie, retrouvent une fiabilité du nomogramme à 66% après chimiothérapie néoadjuvante, ce qui est légèrement inférieur aux études sans chimiothérapie¹¹⁰.

Il explique cette différence par le problème de la taille tumorale qui n'est pas la même avant et après chimiothérapie néoadjuvante ; le nomogramme n'étant pas conçu pour pouvoir intégrer deux tailles tumorales différentes pour la même patiente.

La question de la prédictivité de l'envahissement non-sentinel en fonction des résultats du GAS après chimiothérapie néoadjuvante devra faire l'objet de nouvelles études.

V-3 Introduction de l'application de la technique du GAS en cas de chimiothérapie néoadjuvante.

Avant de pouvoir proposer la réalisation du GAS après chimiothérapie néoadjuvante, il est important d'étudier les facteurs prédictifs d'échec de détection.

V-3-1 La scintigraphie.

Dans notre étude, une scintigraphie a été réalisée chez toutes les patientes, retrouvant une fixation axillaire dans 77,4% des cas, pour une détection dans 90,2% des cas.

Chez les 19 patientes présentant un échec de détection du GAS, seules 5 (26%) présentaient une fixation axillaire à la scintigraphie.

L'étude française de Brenot-Rosi et al évalue les paramètres associés à une scintigraphie négative en dehors du contexte de chimiothérapie¹¹¹.

Ils retrouvent, avec une différence significative, qu'une scintigraphie « blanche » est plus souvent associée à une atteinte axillaire positive et massive (plus de 4 ganglions).

Dans notre étude, après chimiothérapie, on ne retrouve pas chez les 19 patientes avec échec de détection, une atteinte métastatique plus importante.

Il apparaît donc que l'absence de fixation axillaire à la scintigraphie serait corrélée à un taux de détection du GAS après chimiothérapie plus faible.

Par contre chez les 6 patientes faux-négatifs, le spot axillaire est retrouvé dans 83% des cas, ce qui est supérieur à la moyenne de l'étude.

En dehors du contexte de la chimiothérapie néoadjuvante, l'apport de la scintigraphie a été étudié par plusieurs auteurs.

Mc Masters et al, dans une étude prospective multicentrique, comparent le taux de détection du GAS et le taux de faux-négatifs dans 2 populations de patientes présentant des lésions T1-T2 N0 : 348 patientes avec scintigraphie préopératoire et 240 sans scintigraphie¹¹².

Elle retrouve un taux de détection de 89,1% et un taux de faux-négatifs de 8,7% chez les patientes avec scintigraphie vs 92,1% et 1,6% sans la scintigraphie.

On ne retrouve pas dans cette étude de caractéristiques chez les patientes pouvant expliquer cette différence ; Mc Masters met en avant le grand nombre de centres ayant participé à ce travail, avec des services de médecine nucléaire aux compétences inégales en matière de ganglion sentinelle.

Pour Mc Masters la scintigraphie préopératoire n'a donc pas d'utilité pour la détection du GAS.

Une étude française a étudié l'intérêt d'une scintigraphie positive pour la recherche du GAS.

Rousseau et al¹¹³, dans une série prospective monocentrique de 280 patientes ayant toutes eu une scintigraphie préopératoire, retrouve un meilleur taux de détection du GAS chez les patientes avec une fixation axillaire à la scintigraphie (taux de détection = 93,2% vs 84,6%, $p < 0,05$).

Pour cette équipe, avec une prise en charge homogène des patientes, la scintigraphie apporte donc aux chirurgiens une aide à la détection du GAS.

Il n'existe pas à ce jour d'étude sur l'apport de la scintigraphie après chimiothérapie néoadjuvante et en l'absence de données il semble légitime de réaliser une scintigraphie préopératoire dans ce contexte.

V-3-2 TEP et risque d'atteinte axillaire

Le TEP scanner peut présenter alors un complément décisionnel.

En effet, la Tomodensitométrie par Emission de Positron au 18 Fluorodeoxyglucose peut détecter des métastases infracliniques au niveau axillaire.

Gil Rendo et al ¹¹⁴ ont évalué l'apport du TEP scanner chez une série prospective de 275 patientes.

Les 150 premières patientes ont bénéficié d'un TEP puis d'un curage axillaire systématique.

Ils montrent une sensibilité et une spécificité du TEP de 90 et 98,7% pour déterminer l'envahissement axillaire et un taux de faux-négatifs de 9,8%.

Les 125 autres patientes ont bénéficié d'un TEP puis d'un GAS si le TEP était négatif.

Il retrouve alors une sensibilité de 78% et une spécificité de 98%. ; le taux de faux-négatif est lui plus élevé (21%)

Mais la sensibilité de détection des métastases axillaires du TEP augmente avec la taille des lésions, le grade histopronostique, avec l'intensité des SUV.

Ces résultats sont également confirmés par d'autres auteurs, mais sur des séries plus petites. ¹¹⁵

Plus la lésion présente des facteurs de mauvais pronostic, plus le TEP est sensible, ce qui présente un intérêt par rapport à notre étude car les lésions nécessitant une chimiothérapie néoadjuvante présentent ces facteurs. L'autre intérêt du TEP scanner est la détection d'une autre lésion mammaire infraclinique ou de métastase à distance, en plus des métastases ganglionnaires.

Gil Rendo montre dans son étude une modification du schéma thérapeutique pour 30% des patientes grâce au TEP, modification chirurgicale axillaire ou mammaire ou indication de chimiothérapie néoadjuvante.

Il n'existe pas d'étude évaluant spécifiquement l'apport du TEP scanner dans la technique du GAS avant chimiothérapie néoadjuvante et il serait intéressant de l'évaluer dans les suites de notre protocole.

La TEP pourrait être un facteur prédictif du taux de faux-négatifs du GAS après chimiothérapie. En cas de TEP négative en axillaire, on pourrait donc proposer un GAS, complété par un curage axillaire si le GAS est positif.

En cas de TEP positive en axillaire, il serait intéressant de réaliser un GAS et un curage axillaire systématique (comme dans le protocole GANEA).

Ceci permettrait d'évaluer l'apport de la TEP pour la technique du GAS après chimiothérapie.

V-3-3 GAS avant chimiothérapie néoadjuvante

Concernant toujours les modalités de réalisations, certaines équipes proposent de détecter le ganglion sentinelle axillaire avant la chimiothérapie néoadjuvante.

Un des arguments en faveur de cette technique est la possibilité de connaître réellement le statut ganglionnaire des patientes.

En effet la chimiothérapie néoadjuvante agit au niveau de la tumeur et donc sur les canaux lymphatiques intramammaires mais également sur le creux axillaire.

Ces effets ne sont pas bien connus mais des études retrouvent une stérilisation du creux axillaire après chimiothérapie néoadjuvante dans 23 à 33% des cas^{116, 117, 118}.

Cette stérilisation axillaire correspond aux patientes NA, selon la classification de Sataloff, soit 21% des patientes dans notre étude.

Le curage axillaire complémentaire n'est réalisé qu'en cas de positivité du ganglion sentinelle et il est réalisé après la chimiothérapie. Cela permettrait donc à environ 30 % à 50% des patientes d'éviter un curage axillaire¹¹⁹ systématique et la morbidité qu'il entraîne.

5 études ont été publiées en utilisant cette technique.

Les résultats sont résumés dans le tableau 16.

On retrouve dans toutes ces études un excellent taux de détection du GAS mais 3 de ces séries présentent de faibles effectifs. Par contre seule l'étude d'Ollila et al présente un résultat du taux de faux-négatifs.

Le taux d'envahissement ganglionnaire est environ de 42-45%, excepté pour la série de Cox ou il est très élevé. Il est de 26,7% dans notre série après chimiothérapie.

Tableau 16 : Résultats des études ayant réalisé un GAS avant chimiothérapie néoadjuvante

Référence	effectif	Taux de détection	GAS +	Nb de curage négatif après chimiothérapie
Zirngibl	15	93%	43%	100%
Sabel ¹²⁰	24	100%	42%	30%
Ollila ¹²¹	22	100%	45%	12 GAS-, 100% CA - 10 GAS+, 60% CA -
Khan ¹¹⁹	91	100%	42%	33%
Cox ⁹⁹	89	100%	92%	35%

Le curage axillaire complémentaire systématique n'a été réalisé que dans une seule de ces études avec un taux de faux-négatifs de 0%¹²¹. Il s'agit d'une série prospective de 22 patientes présentant toutes des tumeurs supérieures à 3,5cm. La détection du GAS était réalisée avec la méthode combinée.

On retrouve un envahissement axillaire dans 46% des cas, toutes les métastases axillaires ayant été détectées par le GAS.

On observe une bonne réponse ganglionnaire dans toutes les études, supérieure aux données de la littérature.

Une étude de Jones et al compare le taux de détection du GAS en fonction de sa réalisation avant ou après la chimiothérapie néoadjuvante¹²².

Les auteurs retrouvent un taux de détection de 100% avant chimiothérapie versus 80,6% après chimiothérapie mais cette différence n'est pas significative.

Cette technique semble donc réalisable mais implique une réintervention au niveau axillaire chez presque la moitié des patientes.

De plus ces résultats ne doivent pas influencer l'indication de chimiothérapie néoadjuvante qui dans ce contexte dépend le plus souvent de la taille tumorale et des facteurs pronostics comme le grade, les récepteurs hormonaux.

Une étude prospective multicentrique française débutera prochainement sur ce sujet (protocole EVA).

V-3-4 GAS et carcinome lobulaire infiltrant

Concernant le type histologique on retrouve majoritairement dans notre série des carcinomes canaux infiltrants et près de 12% de carcinome lobulaire infiltrant (CLI).

La technique du GAS chez les patientes présentant un CLI a été peu étudié de façon spécifique.

Classe et al¹²³ ont comparé le taux de détection et le taux de faux-négatifs du GAS entre des populations de patientes avec un CCI et des patientes avec un CLI, sur une série prospective de 243 patientes, hors chimiothérapie néoadjuvante. Ces auteurs ne retrouvent pas de différence

significative entre les deux populations ; les GAS semble donc être une technique valide pour les patientes présentant un CLI.

Dans le cas de la chimiothérapie néoadjuvante, le problème posé par le carcinome lobulaire infiltrant est la réponse de ce type tumoral à la chimiothérapie.

Katz, dans une métaanalyse récente¹²⁴ a recensé tous les essais proposant une chimiothérapie néoadjuvante, pour lesquels les sous populations de patientes avec un CLI était identifié.

Dans les séries rétrospectives, on observe des taux très faibles de réponse clinique pour les tumeurs lobulaires allant de 0 à 2%.

Dans les séries prospectives, une seule a calculé le taux de réponse clinique complète en fonction du type histologique et retrouve un taux de 4% pour les CLI après chimiothérapie néoadjuvante, comparé à 8,3% pour le CCI durant la même période et avec le même protocole de traitement¹²⁵.

Les patientes présentant donc un CLI pourraient représenter de mauvaises candidates au GAS après chimiothérapie non pas à cause du GAS lui-même, puisqu'il est réalisé avec les mêmes résultats chez ces patientes mais plus pour un problème de réponse tumorale à la chimiothérapie néoadjuvante.

VI- CONCLUSION

Avec un taux de détection de 90,2% et un taux de faux-négatifs de 11,5%, la technique du GAS après chimiothérapie néoadjuvante semble applicable sans proposer de curage axillaire en complément si le GAS est détecté et indemne de métastases.

L'étude GANEA était une étude pilote permettant de valider de façon multicentrique la faisabilité de la technique du GAS après chimiothérapie et de mettre en évidence les éventuelles situations où cette technique doit être contre-indiquée.

Par analogie à la situation des petites tumeurs opérables d'emblée et pour aboutir à valider l'indication de la technique du GAS sans curage axillaire systématique après chimiothérapie, d'autres études seront néanmoins nécessaires.

A la suite de GANEA, ses investigateurs vont mettre en place le suivi prospectif multicentrique d'une cohorte de patientes T1-T3, traitées par chimiothérapie néoadjuvante, puis détection du GAS avec méthode combinée et curage axillaire en cas de positivité du GAS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fisher B, Ravdin RG, Ausman RK, Slack NH, Moore GE, Noer RJ. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968; 168:337-56.
2. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinne DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. *J Clin Oncol* 1989; 7:1239-51.
3. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332:901-6.
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; 37:991-9.
5. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220:391-8; discussion 398-401.
6. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339:941-6.
7. Fisher BJ, Perera FE, Cooke AL, et al. Long-term follow-up of axillary node-positive breast cancer patients receiving adjuvant systemic therapy alone: patterns of recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:541-50.
8. Singletary SE. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of stage II and III breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182:341-6.
9. 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. *Nucl Med Commun* 2001; 22:361-6.
10. Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89:2187-94.
11. Julian TB, Patel N, Dusi D, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182:407-10.
12. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, et al. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:3480-6.
13. Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:235-42.
14. Miller AR, Thomason VE, Yeh IT, et al. Analysis of sentinel lymph node mapping with immediate pathologic review in patients receiving preoperative chemotherapy for breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:243-7.
15. Brady EW. Sentinel lymph node mapping following neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast J* 2002; 8:97-100.
16. Haid A, Tausch C, Lang A, et al. Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? *Cancer* 2001; 92:1080-4.

17. 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; 16:2672-85.
18. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998; 16:93-100.
19. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339:974-84.
20. Noguchi M, Katev N, Miyazaki I. Diagnosis of axillary lymph node metastases in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 40:283-93.
21. Glass EC, Essner R, Giuliano AE. Sentinel node localization in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1999; 29:57-68.
22. Mansel RE, Goyal A, Newcombe RG. Internal mammary node drainage and its role in sentinel lymph node biopsy: the initial ALMANAC experience. *Clin Breast Cancer* 2004; 5:279-84; discussion 285-6.
23. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955; 8:776-8.
24. 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. *Ann Surg* 1990; 211:250-9.
25. Garnier JM, Hamy A, Classe JM, et al. [A new approach to the axilla: functional axillary lymphadenectomy and padding]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1993; 22:237-42.
26. Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 1990; 125:1144-7.
27. 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; 20:3628-36.
28. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66:136-8.
29. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. *Cancer* 1960; 13:77-8.
30. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456-66.
31. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127:392-9.
32. 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* 1998; 123:239-46.
33. Masannat Y, Shenoy H, Speirs V, Hanby A, Horgan K. Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:381-4.
34. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Benhajjoub A, Abel-Decollogne F, Mertes PM. Anaphylactic reaction to patent blue V after sentinel lymph node biopsy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:245-7.
35. Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. Skin and fat necrosis of the breast following methylene blue dye injection for sentinel node biopsy in a patient with breast cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2005; 2:26.
36. 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; 31:373-5.

37. Koivusalo AM, Von Smitten K, Lindgren L. Sentinel node mapping affects intraoperative pulse oximetric recordings during breast cancer surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:411-4.
38. Nasif LA, Campos JM, Pinol S, Delgado MO, Casas JI, Landeira JM. [False low oximetry reading caused by patent blue vital dye during breast surgery]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005; 52:169-71.
39. Pinero A, Illana J, Garcia-Palenciano C, et al. Effect on oximetry of dyes used for sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004; 139:1204-7.
40. Mariani G, Moresco L, Viale G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001; 42:1198-215.
41. McCready DR. Intraoperative sentinel node assessment is a touchy subject. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:321-3.
42. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Kroon BB. Eight false negative sentinel node procedures in breast cancer: what went wrong? *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:336-40.
43. Hung WK, Chan CM, Ying M, Chong SF, Mak KL, Yip AW. Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 2005; 92:1494-7.
44. 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; 25:3664-9.
45. Mateos JJ, Vidal-Sicart S, Zanon G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients: subdermal versus peritumoural radiocolloid injection. *Nucl Med Commun* 2001; 22:17-24.
46. de Mascarel I, MacGrogan G. [Strategies for management of axillary lymph nodes in breast cancer. Point of view of the Institut Bergonie.]. *Ann Pathol* 2003; 23:518-33.
47. Cserni G. [Pathological work-up and assessment of sentinel lymph nodes in melanoma patients]. *Magy Onkol* 2003; 47:51-7.
48. 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; 23:7703-20.
49. Mathieu MC. [Histopathological analysis of sentinel lymph node in breast cancer. The experience of Institut Gustave-Roussy]. *Ann Pathol* 2003; 23:508-17.
50. Canavese G, Gipponi M, Catturich A, et al. Sentinel lymph node mapping opens a new perspective in the surgical management of early-stage breast cancer: a combined approach with vital blue dye lymphatic mapping and radioguided surgery. *Semin Surg Oncol* 1998; 15:272-7.
51. Cantin J, Scarth H, Levine M, Hugi M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy. *Cmaj* 2001; 165:166-73.
52. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J* 2002; 8:124-38.
53. [The technique of sentinel node for breast cancer: interim report of the ANAES (October 2002)]. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31:567-71.
54. Tafra L, McMasters KM, Whitworth P, Edwards MJ. Credentialing issues with sentinel lymph node staging for breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180:268-73.

55. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg* 1995; 180:297-306.
56. *Recommandations pour la pratique clinique, Saint Paul de Vence. Oncologie* 2005; 7:342-379.
57. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93:539-46.
58. Kinoshita T, Takasugi M, Iwamoto E, Akashi-Tanaka S, Fukutomi T, Terui S. Sentinel lymph node biopsy examination for breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2006; 191:225-9.
59. Tausch C, Konstantiniuk P, Kugler F, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy After Preoperative Chemotherapy for Breast Cancer: Findings From the Austrian Sentinel Node Study Group. *Ann Surg Oncol* 2006.
60. Xing Y, Cormier JN, Kuerer HM, Hunt KK. Sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant chemotherapy: review of the literature and recommendations for use in patient management. *Asian J Surg* 2004; 27:262-7.
61. Tafra L, Verbanac KM, Lannin DR. Preoperative chemotherapy and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2001; 182:312-5.
62. Piato JR, Barros AC, Pincerato KM, Sampaio AP, Pinotti JA. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. A pilot study. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:118-20.
63. Balch GC, Mithani SK, Richards KR, Beauchamp RD, Kelley MC. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy after preoperative therapy for stage II and III breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:616-21.
64. Haid A, Koeberle-Wuehrer R, Offner F, Jasarevic Z, Fritzsche H, Zimmermann G. [Clinical usefulness and perspectives of sentinel node biopsy in the management of breast cancer]. *Chirurg* 2003; 74:657-64.
65. 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; 23:2694-702.
66. Schwartz GF, Meltzer AJ. Accuracy of axillary sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant (induction) chemotherapy for carcinoma of the breast. *Breast J* 2003; 9:374-9.
67. Reitsamer R, Peintinger F, Rettenbacher L, Prokop E. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 2003; 84:63-7.
68. Aihara T, Munakata S, Morino H, Takatsuka Y. Feasibility of sentinel node biopsy for breast cancer after neoadjuvant endocrine therapy: a pilot study. *J Surg Oncol* 2004; 85:77-81.
69. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Akazawa K, Inoue T, Noguchi S. Sentinel lymph node biopsy using periareolar injection of radiocolloid for patients with neoadjuvant chemotherapy-treated breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100:2555-61.
70. Hauschild A. [Sentinel lymph node biopsy]. *Hautarzt* 2005; 56:888-9.
71. Patel NA, Piper G, Patel JA, Malay MB, Julian TB. Accurate axillary nodal staging can be achieved after neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer. *Am Surg* 2004; 70:696-9; discussion 699-700.
72. Kang SH, Kim SK, Kwon Y, et al. Decreased identification rate of sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *World J Surg* 2004; 28:1019-24.

73. Lang JE, Esserman LJ, Ewing CA, et al. Accuracy of selective sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy: effect of clinical node status at presentation. *J Am Coll Surg* 2004; 199:856-62.
74. 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; 109:1255-63.
75. Fraile M, Rull M, Julian FJ, et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: an approach to its validity. *Ann Oncol* 2000; 11:701-5.
76. Miltenburg DM, Miller C, Karamlou TB, Brunicardi FC. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Surg Res* 1999; 84:138-42.
77. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106:4-16.
78. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:546-53.
79. Vaidya JS, Dewar JA, Brown DC, Thompson AM. A mathematical model for the effect of a false-negative sentinel node biopsy on breast cancer mortality: a tool for everyday use. *Breast Cancer Res* 2005; 7:225-7.
80. 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. *Ann Surg* 2004; 240:462-8; discussion 468-71.
81. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312:674-81.
82. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:703-10.
83. Recht A, Pierce SM, Abner A, et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9:988-96.
84. Halverson KJ, Taylor ME, Perez CA, et al. Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:593-9.
85. Chua B, Ung O, Boyages J. Competing considerations in regional nodal treatment for early breast cancer. *Breast J* 2002; 8:15-22.
86. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22:97-101.
87. 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; 18:2553-9.
88. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37:454-8.
89. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH, van Beek MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without further axillary dissection. *Br J Surg* 2001; 88:1639-43.
90. Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Menzel C, Cimpoca W, Rettenbacher L. Sentinel lymph node biopsy alone without axillary lymph node dissection--follow up of sentinel lymph node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:221-3.

91. Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillary recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2002; 184:310-4.
92. Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003; 138:482-7; discussion 487-8.
93. Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, et al. Axillary recurrence after sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:34-40.
94. Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:29-33.
95. Guenther JM, Hansen NM, DiFronzo LA, et al. Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes. *Arch Surg* 2003; 138:52-6.
96. Fant JS, Grant MD, Knox SM, et al. Preliminary outcome analysis in patients with breast cancer and a positive sentinel lymph node who declined axillary dissection. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:126-30.
97. Hwang RF, Gonzalez-Angulo AM, Yi M, et al. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer* 2007; 110:723-30.
98. Kuerer HM, Newman LA, Buzdar AU, et al. Residual metastatic axillary lymph nodes following neoadjuvant chemotherapy predict disease-free survival in patients with locally advanced breast cancer. *Am J Surg* 1998; 176:502-9.
99. Cox CE, Cox JM, White LB, et al. Sentinel node biopsy before neoadjuvant chemotherapy for determining axillary status and treatment prognosis in locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:483-90.
100. Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999; 229:536-41.
101. Reynolds C, Mick R, Donohue JH, et al. Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer? *J Clin Oncol* 1999; 17:1720-6.
102. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005; 241:319-25.
103. 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. *J Am Coll Surg* 2005; 200:323-7.
104. Noguchi M. Avoidance of axillary lymph node dissection in selected patients with node-positive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007.
105. Takei H, Suemasu K, Kurosumi M, et al. Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer. *Breast Cancer* 2007; 14:16-24.
106. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347:567-75.
107. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1140-51.

108. Lambert LA, Ayers GD, Hwang RF, et al. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:310-20.
109. Alran S, De Rycke Y, Fourchette V, et al. Validation and Limitations of Use of a Breast Cancer Nomogram Predicting the Likelihood of Non-Sentinel Node Involvement After Positive Sentinel Node Biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2195-2201.
110. Evrensel T, Johnson R, Ahrendt G, et al. The predicted probability of having positive non-sentinel lymph nodes in patients who received neoadjuvant chemotherapy for large operable breast cancer. *Int J Clin Pract* 2007.
111. 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; 44:1232-7.
112. McMasters KM, Wong SL, Tuttle TM, et al. Preoperative lymphoscintigraphy for breast cancer does not improve the ability to identify axillary sentinel lymph nodes. *Ann Surg* 2000; 231:724-31.
113. Rousseau C, Classe JM, Champion L, et al. The impact of nonvisualization of sentinel nodes on lymphoscintigraphy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:533-8.
114. Gil-Rendo A, Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Regueira FM, Beorlegui C, Cervera M. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel lymph node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93:707-12.
115. Lovrics PJ, Chen V, Coates G, et al. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:846-53.
116. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999; 230:72-8.
117. Newman LA, Pernick NL, Adsay V, et al. Histopathologic evidence of tumor regression in the axillary lymph nodes of patients treated with preoperative chemotherapy correlates with breast cancer outcome. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:734-9.
118. Rouzier R, Extra JM, Klijanienko J, et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol* 2002; 20:1304-10.
119. Khan A, Sabel MS, Nees A, et al. Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:697-704.
120. Sabel MS, Schott AF, Kleer CG, et al. Sentinel node biopsy prior to neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2003; 186:102-5.
121. Ollila DW, Neuman HB, Sartor C, Carey LA, Klauber-Demore N. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy prior to neoadjuvant chemotherapy in patients with large breast cancers. *Am J Surg* 2005; 190:371-5.
122. Jones JL, Zabicki K, Christian RL, et al. A comparison of sentinel node biopsy before and after neoadjuvant chemotherapy: timing is important. *Am J Surg* 2005; 190:517-20.
123. Classe JM, Loussouarn D, Champion L, et al. Validation of axillary sentinel lymph node detection in the staging of early lobular invasive breast carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2004; 100:935-41.

124. Katz A, Saad ED, Porter P, Pusztai L. Primary systemic chemotherapy of invasive lobular carcinoma of the breast. *Lancet Oncol* 2007; 8:55-62.
125. Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:4958-65.

Document annexe 1 : cahier de protocole

Protocole GANEA

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

Etude Multicentrique Française de Faisabilité Sans Bénéfice Individuel Direct.

CAHIER D'OBSERVATION

Nom (3 premières lettres)

Prénom (2 premières lettres)

Nom du Centre

Investigateur

Promoteur	Investigateur Coordinateur
------------------	-----------------------------------

<p>Centre R Gauducheau Bd J Monod 44805 St Herblain Contact : cellule de Promotion 5 allée de l'île Gloriette 44093 Nantes Cedex 1 tel : 02 40 08 71 77 fax : 02 40 08 72 31</p>	<p>Docteur Jean-Marc Classe Département de Chirurgie Oncologique Centre René Gauducheau Site Hôpital Nord 44805 St Herblain Email : jm-classe@nantes.fnclcc.fr</p>
--	--

Schéma du protocole

Démarche de Validation de la Technique du GAS dans la prise en charge du Cancer du Sein par Chimiothérapie Néoadjuvante (après avoir réalisé la courbe d'apprentissage)

Diagnostic Premier (microbiopsie)

Indication de Chimiothérapie néoadjuvante

Absence de critères d'exclusion
(allergie au bleu, pT4d, ATCD chimiothérapie, ATCD néo sein homolatéral)

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

+

Détection GAS :

1. Bleu+ ^{99m}Tc (2x20MBq)
Sonde de détection gamma
(définition du gas : bleu +/- $\geq 2x$ Bdf)
+
2. Curage axillaire I/II

Histologie

HES +/- IHC

Définition de la micro métastase

Paramètres étudiés

Taux de détection

Taux de Faux négatifs

Nombre de GAS moyen / patiente

Lymphoscintigraphie

Formulaire d'Inclusion

	Oui	Non
Critères d'inclusion (toute réponse cochée non entraîne l'exclusion)		
Diagnostic histologique préopératoire de carcinome infiltrant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente incluse en Chimiothérapie Néoadjuvante.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente ayant signé la feuille de consentement éclairé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chirurgie possible 4 à 6 semaines post chimiothérapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Critères d'exclusion (toute réponse cochée oui entraîne l'exclusion)		
allergie connue au bleu patent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente pT4d, carcinome bilatéral, localement avancé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tumeur correspondant à une récurrence locale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente ayant eu une biopsie chirurgicale préalable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Biopsie inadéquate pour l'analyse anatomo-pathologique requise.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente démente ou ayant un état mental altéré	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patiente enceinte, allaitante ou sans méthode contraceptive adaptée.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Contre indication à la chimiothérapie néoadjuvante.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chirurgie radicale d'emblée post chimio néoadjuvante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FORMULAIRE D'INCLUSION

A faxer au 02.40.08.72.31
(Cellule de Promotion de la Recherche Clinique)

Initiales patiente : ---- / --- --- Date prévue pour la chirurgie : --- / ---- /-----

Nom du Chirurgien :

Le chirurgien a validé sa courbe d'apprentissage sur une série de 30 patientes
avec détection du GAS par la méthode combinée **OUI** **NON**

La patiente présente tous les critères d'inclusion définis par le protocole :

OUI **NON** (si « non » est coché, le patient n'est pas incluable)

La patiente présente un des critères de non-inclusion définis dans le protocole :

OUI **NON** (si « oui » est coché, le patient n'est pas incluable)

La patiente a signé le formulaire de consentement éclairé

OUI **NON** (si « non » est coché, le patient n'est pas incluable)

Date de la signature (jj/mm/aa) :

Signature de l'investigateur :

Centre :

Service :

Numéro de téléphone :

Numéro de Fax :-----

Partie complétée puis renvoyée par la Cellule de Promotion de Recherche

La Patiente --- / --- / ---- --- / --- N° du Centre : -----/-----

Peut être incluse dans le protocole

Numéro d'enregistrement de la patiente: --- ----

Ne peut pas être incluse dans le protocole

Fiche Clinique

Caractéristiques cliniques initiales de la tumeur (entourer le n° choisi)

Côté: sein droit (1), sein gauche (2)

Quadrant: QSE (1), QSI (2), UQSup (3), QIE (4), QIIInt (5), UQInf (8), UQE (9), UQInt (10)

T.....N.....M.....

Chimiothérapie Néoadjuvante

Type de Produits (entourer le n° choisi): FEC100 (1), Paclitaxel (2), Docetaxel (3), Autre (en clair).....

Nombre de cures effectuées:

Date dernière cure:/...../.....

Protocole d'injection colloïdes marqués

N° de lot:

Par injection:

Activité (MBq):MBq ; Volume (ml):ml,

Nbre d'injection:

Site d'injection (entourer le n° choisi): périaréolaire (1), péricapulaire (2)

Date de l'injection:...../...../.....; heure d'injection:.....

Incident: oui / non (si oui compléter le tableau des évènements indésirables p 8 ou 9, faxer tout EIG au promoteur)

Lymphoscintigraphie

Précoce: date/...../..... heure:

- spot (entourer le n° choisi): axillaire (1)(nombre):...: CMI (2), sus claviculaire (3), autre (4)

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

- spot (entourer le n° choisi): axillaire (1)(nombre):...: CMI (2), sus claviculaire (3), autre

(4)

Incident: oui / non (si oui compléter le tableau des évènements indésirables p8 ou 9, faxer tout EIG au promoteur)

Chirurgie

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

Au niveau du sein (entourer le n°): Tumorectomie (1), Zonectomie (2), Aucune (3)

Au niveau du creux axillaire:

- **sonde employée** (entourer le n°): navigator (1), néoprobe (2), clerad (3), eurorad (4), modelo 2 (5), autre (6): en clair.....

Incident: oui / non (si oui compléter le tableau des évènements indésirables p8 ou 9, faxer tout EIG au promoteur)

- **injection du Bleu**

heure : N° du lot :

site (entourer le n°) : péri tumoral (1), périaréolaire (2)

Incident: oui / non (si oui compléter le tableau des évènements indésirables p8 ou 9, faxer tout EIG au promoteur)

- **nombre de GAS** détectés :

- **Etage de Berg** (entourer le/les n°)

GAS n°1 : I (1) II (2), III (3)

GAS n°2 : I (4) II (5), III (6)

GAS n°3 I : (7) II (8), III (9)

GAS n°4 : I (10) II (11), III (12)

Par définition le GAS est soit Bleu, coloration modérée à intense, soit Radiodétekté, comptage $\geq 2BdF$, soit les deux

Comptages

Bruit de fond (muscle grand dorsal homolatéral):.....

GAS n°1 In vivo:..... / GAS n°1 ex vivo:

GAS n°2 In vivo:..... / GAS n°2 ex vivo:

GAS n°3 In vivo:..... / GAS n°3 ex vivo:

GAS n°4 In vivo:..... / GAS n°4 ex vivo:

Coloration Bleu

entourer le n°:
Faible (1), modérée (2), Intense (3)

GAS n°1 :

GAS n°2 :

GAS n°3 :

GAS n°4 :

Complications Post opératoires

suites post opératoires (entourer le/les n° choisi): simples (1), abcès (2), lymphocèle ponctionnée (3), reprise pour complication (3), hématome (4) :

incident : oui / non (si oui compléter le tableau p8 ou 9, des évènements indésirable, faxer tout EIG au promoteur)

Fiche Anatomie Pathologique

(entourer le chiffre choisi)

Ganglions Sentinelles	GASn°1	GAS n°2	GAS n°3	GAS n°4
HPS initial - micrométastase (≤ 2 mm)				
HPS initial - métastase (> 2 mm)				
HPS initial - effraction capsulaire				
HPS complémentaire - micrométastase (≤ 2 mm)				
HPS complémentaire - métastase (> 2 mm)				
Immunohistochimie - micrométastase (≤ 2 mm)				
Immunohistochimie - métastase (> 2 mm)				

RESTE DU CURAGE AXILLAIRE

- Nb de ganglions individualisés :
- Nb de ganglions atteints :
 - Micrométastases (≤ 2 mm) *oui(1) non(2)*
Nb de ganglions concernés :
 - Métastases > 2 mm *oui(1) non(2)*
Nb de ganglions concernés :

TUMEUR (biopsie préopératoire)

- **Type histologique** : carcinome infiltrant canalaire(1), lobulaire (2), autre (3)
- **Grade** selon Elston & Ellis : *I(1) II (2) III(3)*
- **Récepteurs hormonaux** **RO** + (1) - (2) en immunohistochimie
RP + (1) - (2)
- **Emboles vasculaires** *oui(1) non (2)*

TUMEUR et GANGLIONS

réponse histologique selon la classification de SATALOFF

➤ tumeur

- T-A effet thérapeutique total ou pratiquement complet (1)
- T-B effet thérapeutique supérieur subjectivement à 50% (2)
- T-C moins de 50% d'effet thérapeutique mais effet évident (3)
- T-D pas d'effet thérapeutique (4)

➤ ganglions

- N-A effet thérapeutique présent, pas de métastase (1)

N-B pas de métastase, pas d'effet thérapeutique (2)

N-C aspect d'effet thérapeutique, mais présence de métastase (3)

N-D métastases viables, pas d'effet thérapeutique (4)

SATALOF : T	N
-------------	---

FIN D'ETUDE

Fin Normale (date résultat anatomie pathologique) <input type="checkbox"/>	Fin Prématurée <input type="checkbox"/>
Date de Fin d'étude : ----- / ----- / -----	

- Violation majeure du protocole
- Retrait du consentement
- Etude terminée par le promoteur
- Evènement intercurrent
- Décès du patient
- Autre
- Préciser :

SIGNATURE DU CAHIER

--

--

Je soussigné, Docteur, certifie exactes les données recueillies dans ce cahier d'observation, sauf erreur ou omission involontaire de ma part.

Date.....|_|_|/|_|_|

Signature

|_____|

RESUME

Introduction : La détection du ganglion axillaire sentinelle (GAS) correspond à une alternative au curage axillaire permettant, avec une moindre morbidité, de sélectionner les patientes présentant un envahissement axillaire. Cette technique a été validée pour les tumeurs infiltrantes du sein, de taille inférieure à 2 cm, sans envahissement axillaire clinique et sans traitement antérieur. Les patientes présentant des tumeurs du sein avancé bénéficient d'une chimiothérapie néoadjuvante (CN). Après ce traitement, près d'un tiers de ces patientes ne présentent plus d'envahissement axillaire. Il semble donc légitime de proposer à ces patientes la technique du GAS pour leur éviter la morbidité d'un curage axillaire systématique.

GANEA est une étude prospective multicentrique nationale dont le but est d'évaluer la faisabilité et la validité du GAS pour les tumeurs avancées du sein après CN. **Matériel et méthode** : 195 patientes ont été incluses prospectivement entre 2003 et 2006 par 12 centres. Après CN, elles bénéficiaient d'une chirurgie mammaire conservatrice avec recherche de GAS et curage axillaire systématique. **Résultats** : Le taux de détection du GAS est de 90,2% (176/195). Chez ces patientes avec un GAS détecté, 52 patientes présentent au moins 1 ganglion envahi (GAS ou non). On retrouve 6 cas de faux-négatifs, soit un taux de faux-négatifs de 11,5% (6/52). Chez les patientes N0 (n=130), on retrouve un taux de détection de 94,6% et un taux de faux-négatif de 9%. Chez les patientes N1 (n=65), on retrouve un taux de détection de 81,5% et un taux de faux-négatif de 15%. La différence de taux de détection entre les patientes N0 et N1 est statistiquement significative, $p < 0,01$. **Conclusion** : Après CN, les taux de détection et de faux-négatif du GAS sont conformes à ceux retrouvés sans CN dans les cancers du sein de stade précoce. La technique du GAS semble donc applicable aux tumeurs avancées du sein après CN.

Mots-cles : cancer du sein, ganglion sentinelle, chimiothérapie néoadjuvante