



UNIVERSITE DE LIMOGES, Faculté de Médecine

ANNEE 2013

THESE N°3147

**VALEUR PRONOSTIQUE DES MICROMETASTASES ET
CELLULES TUMORALES ISOLEES DU GANGLION
SENTINELLE DANS LE CANCER DU SEIN**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 octobre 2013

Par

Chrystelle MESNARD

Née le 02 juin 1983 à La Seyne sur Mer (83)

Président et directeur de thèse :

Monsieur **AUBARD Yves** Professeur

Juges :

Monsieur **VALLEIX Denis** Professeur

Monsieur **DUMAS Jean-Philippe** Professeur

Madame **TUBIANA-MATHIEU Nicole** Professeur

Madame **MOLLARD Joëlle** Praticien Hospitalier

Membre invité :

Madame **MAZOUNI Chafika** Praticien Hospitalier

UNIVERSITE de LIMOGES
FACULTE de MEDECINE

TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES

ABOYANS Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
ARNAUD Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
AUBRY Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
BEDANE Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE Responsable de service
BERTIN Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
BONNAUD François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire

BORDESSOULE Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
CHARISSOUX Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
CLEMENT Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
COGNE Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
COLOMBEAU Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
CORNU Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
DANTOINE Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
DARDE Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
DAVIET Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION

DRUET-CABANAC Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRVAIL Responsable de service
DUMAS Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service
ESSIG Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service
FAUCHAIS Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
FEISS Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FEUILLARD Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
FUNALOT Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAINANT Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
LACROIX Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE

LASKAR Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service
LOUSTAUD-RATTI Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
MABIT Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Chef de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
MAGY Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
MATHONNET Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
MERLE Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
MOREAU Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
MOULIES Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

NATHAN-DENIZOT Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-RENIMATION Chef de service
PARAF François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
PLOY Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service
PREUX Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service DU sime Assesseur
ROBERT Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
SALLE Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
SAUTEREAU Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
STURTZ Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
TEISSIER-CLEMENT Marie- Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
VALLAT Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIE

VERGNENEGRE Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
VIDAL Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
VINCENT François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
WEINBRECK Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MALADIES INFECTIEUSES Responsable de service
YARDIN Catherine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE Responsable de service
BUCHON Daniel	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
BUISSON Jean-Gabriel	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
DUMOITIER Nathalie	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
AJZENBERG Daniel	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE Responsable de service
BOURTHOUMIEU Sylvie	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE
ESCLAIRE Françoise	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
MARIN Benoît	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE
MENARD Dominique	Maître de Conférences associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
BONNETBLANC Jean-Marie	Professeur des Universités Emérite
DENIS François	Professeur des Universités Emérite
SAUVAGE Jean-Pierre	Professeur des Universités Emérite
VANDROUX Jean-Claude	Professeur des Universités Emérite

A Monsieur le Professeur Yves AUBARD

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Vous m'avez également aidée dans l'élaboration de ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils et vos encouragements.

Trouvez ici le témoignage de mon estime et de ma sympathie.

A Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

Vous avez accepté de juger mon travail. J'ai pu apprécier la clarté et la rigueur de votre enseignement pendant six mois et je vous remercie de votre accueil au sein de votre service. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe DUMAS

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de votre accueil lors de mon passage dans votre service et de votre enseignement. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

Vous avez accepté sans hésiter de juger ce travail. J'ai eu la chance de travailler au sein de votre équipe et de découvrir les autres aspects de la prise en charge des patients atteints d'une néoplasie. Ce fut une expérience très enrichissante. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Joëlle MOLLARD

Vous avez accepté de juger ce travail sans hésiter et je vous en remercie. Au cours de ces cinq dernières années, j'ai su apprécier votre disponibilité, vos conseils et votre bonne humeur. Merci pour votre accompagnement et votre bienveillance au cours de mon internat. Vous m'avez fait découvrir et partager votre passion pour la sénologie. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Chafika MAZOUNI

Tu as accepté sans hésiter de venir sur Limoges pour juger mon travail et je t'en remercie. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés ces six derniers mois, toujours dans la bonne humeur. Un grand merci pour tes conseils et tes encouragements. Trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

A mes chefs et seniors

Au Docteur Jean-Luc Eyraud : merci pour ton enseignement et tes conseils en obstétrique. Ce fut un vrai plaisir de travailler à tes côtés tout au long de mon internat. Et pour tous les bons moments partagés avec Aymeline, Perrine et Steph aux congrès.

Au Docteur Loum Ousmane : merci pour la confiance que tu m'as accordé et pour ton enseignement chirurgical. Je garde un très bon souvenir de toi en tant que chef.

Au Docteur Tristan Gauthier : merci pour ton enseignement chirurgical et pour m'avoir conseillée et aidée à partir six mois à l'IGR.

Une pensée pour Stéphanie Hardeman qui n'a pu malheureusement rester parmi nous pour le reste de sa carrière et pour Angeline qui a récemment quitté l'équipe. Je garde de très bons souvenirs de toutes les deux.

A tous les autres chefs pour leur accompagnement : au Docteur Hugues Caly, au Docteur Piver Pascal, au Docteur Servaud Michel, au Docteur Martin Sophie, au Docteur Véronique Aubard et au Docteur Maryse Fiorenza.

A mes anciennes co-internes, devenues chefs de clinique : Lorène D, Lise-Marie , Aurèlie et Marie.

Un grand merci à toute l'équipe de l'IGR de m'avoir accueillie et tout particulièrement au Professeur P. Morice, au Docteur C. Uzan, E. Bentivena, C.Touboul.

A mes co-internes

A Aymeline : à tous les bons moments passés ensemble. Merci d'être là. Profite de ton inter-CHU et reviens vite parmi nous !!!

A Marie F. : contente de t'avoir pour amie, aux supers week-ends découverte partagés. A quand le prochain ?

A Perrine, la petite Christelle, Dorra, Charlotte, Alexandra, François.

A mes co-internes de l'IGR : Sara, Marida, Leyla, Patrick, Koceila, Eva, Bruno, Marie et Anne-sophie.

A mes parents

Pour m'avoir toujours guidée dans mes études et m'avoir donné la possibilité et les moyens d'en arriver là. Mille mercis pour tout.

A ma sœur, Sandrine

A toutes les heures passées à relire ma thèse. Merci de tes conseils. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie personnelle et professionnelle.

A mon frère, Sébastien

Merci de ton soutien tout au long de mes études. Ca n'a pas toujours été simple de me supporter, notamment à l'approche des examens. Je te souhaite beaucoup de bonheur.

A Florian

Merci de ton soutien, surtout ces derniers mois et de ton aide.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	19
1. GENERALITES ET SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	22
1.1 Cancer du sein : généralités	23
1.1.1 Epidémiologie : incidence du cancer du sein	23
1.1.2 Epidémiologie : mortalité liée au cancer du sein.....	23
1.1.3 Epidémiologie : perspective mondiale et cancer du sein.....	24
1.1.4 Facteurs de risque du cancer du sein	24
1.2 Facteurs pronostiques dans le cancer du sein	30
1.2.1 Facteurs pronostiques de première génération	30
1.2.2 Facteurs pronostiques de deuxième génération	33
1.3 Rappels anatomiques et réseau lymphatique de la glande mammaire.....	35
1.3.1 Anatomie du creux axillaire	35
1.3.2 Eléments vasculo-nerveux du creux axillaire.....	36
1.3.3 Anatomie du drainage lymphatique mammaire.....	36
1.3.4 Classification anatomo-chirurgicale de Berg	40
1.3.5 Anatomie du ganglion lymphatique	42
1.4 Technique du ganglion sentinelle.....	44
1.4.1 Définition du ganglion sentinelle	44
1.4.2 Historique du ganglion sentinelle.....	44
1.4.3 Avantages de la technique du ganglion sentinelle.....	45
1.4.4 Indications de la technique du ganglion sentinelle.....	46
1.4.5 Technique d'identification et chirurgicale du ganglion sentinelle.....	48
1.4.6 Examen anatomo-pathologique du GS.....	52
1.5 Envahissement tumoral du ganglion sentinelle	54
1.5.1 Fréquence des GS envahis.....	54
1.5.2 Taux d'envahissement des ganglions non sentinelles (GNS)	54
1.5.3 Scores prédictifs d'envahissement des GNS.....	55
1.6 Récidives axillaires et survie après technique du ganglion sentinelle.....	57
1.6.1 Récidive axillaire en cas de GS négatif.....	57
1.6.2 Récidive axillaire et survie en cas de GS envahi.....	57

2. ETUDE REALISEE DANS LE SERVICE DE CHIRURGIE GYNECOLOGIQUE AU CHRU DE LIMOGES.....	60
2.1 Patientes et méthode.....	61
2.1.1 Présentation de l'étude.....	61
2.1.2 La population et critères étudiés.....	61
2.1.3 Recueil des données.....	63
2.1.4 L'analyse statistique.....	63
2.2 Résultats.....	65
2.2.1 Caractéristiques histo-pathologiques de la population.....	67
2.2.2 Caractéristiques histo-pathologiques des GS et des GNS.....	72
2.2.3 Mode de découverte des tumeurs primitives.....	74
2.2.4 Traitements loco-régional et systémique.....	75
2.2.5 Survie globale et sans récurrence de la maladie.....	78
2.2.6 Survie globale et sans récurrence des patientes ayant un seul ganglion axillaire atteint... 83	
2.2.7 Facteurs prédictifs d'envahissement des ganglions non sentinelles.....	86
2.2.8 Evaluation des séquelles liées au CA.....	89
2.3 Discussion.....	90
2.3.1 Taux d'envahissement des GNS en cas de GS indemne.....	90
2.3.2 Taux d'envahissement des GNS en cas de GS métastatique.....	91
2.3.3 Survie globale et survie sans récurrence des patientes ayant une micrométastase ou des cellules tumorales isolées du GS.....	91
2.3.4 Facteurs prédictifs d'envahissement des GNS en cas de GS métastatique.....	92
2.3.5 Prélèvement du GS sous anesthésie locale.....	93
2.3.6 Quelles sont les pratiques médicales dans les autres équipes françaises ?.....	94
CONCLUSION.....	96
BIBLIOGRAPHIE.....	99
ANNEXES.....	106
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	110

INDEX DES TABLEAUX

<i>Tableau 1.</i> Antécédents familiaux et risque de cancer du sein.....	25
<i>Tableau 2.</i> Risque de cancer du sein selon le type de THS, E3N.....	28
<i>Tableau 3.</i> Envahissement ganglionnaire et survie selon Fisher.....	30
<i>Tableau 4.</i> Fréquence comparée des métastases axillaires (période pré GS) et des métastases des GS du cancer du sein.....	52
<i>Tableau 5.</i> Survie globale et sans récurrence en fonction du statut du GS.....	58
<i>Tableau 6.</i> Caractéristiques histo-pathologiques de la population globale.....	70
<i>Tableau 7.</i> Caractéristiques histo-pathologiques des patientes en fonction de l'atteinte du GS.....	71
<i>Tableau 8.</i> Nombre moyen de GS prélevés et taux d'envahissement des GNS.....	74
<i>Tableau 9.</i> Pourcentage selon le mode de découverte de la tumeur primitive.....	74
<i>Tableau 10.</i> Traitement loco-régional et systémique selon le statut ganglionnaire.....	77
<i>Tableau 11.</i> Taux de décès et de récurrence de la néoplasie dans la population globale.....	78
<i>Tableau 12.</i> Décès et récurrences de la néoplasie selon l'atteinte du GS.....	81
<i>Tableau 13.</i> Taux en pourcentage de décès et de récurrence du cancer en fonction du mode prélevement du GS.....	83
<i>Tableau 14.</i> Caractéristiques histo-pathologiques des patientes ayant un seul ganglion axillaire atteint.....	84
<i>Tableau 15.</i> Traitement loco-régional et systémique chez les patientes ayant un seul ganglion axillaire atteint.....	85
<i>Tableau 16.</i> Taux de décès et récurrences en fonction du statut ganglionnaire chez les patientes ayant un seul GS atteint.....	86
<i>Tableau 17.</i> Facteurs prédictifs d'envahissement des GNS. Analyse univariée.....	88
<i>Tableau 18.</i> Evaluation des séquelles chez les patientes pN1mi et pN0(i+)ayant eu un CA.....	89

INDEX DES FIGURES

<i>Figure 1.</i> Voie de drainage lymphatique axillaire principale.....	38
<i>Figure 2.</i> Voie de drainage lymphatique mammaire interne	39
<i>Figure 3.</i> Voie de drainage lymphatique axillaire sus-claviculaire	40
<i>Figure 4.</i> Etages de Berg.	41
<i>Figure 5.</i> Schéma illustrant l'architecture d'un ganglion lymphatique.	43
<i>Figure 6.</i> Concept du ganglion sentinelle.	44

INDEX DES GRAPHIQUES

<i>Graphique 1.</i> Effectif de la population globale et en fonction du statut du GS.....	66
<i>Graphique 2.</i> Répartition de la population selon le type histologique.....	67
<i>Graphique 3.</i> Répartition de la population en fonction de la taille tumorale.....	68
<i>Graphique 4.</i> Répartition de la population selon le mode de prélèvement du GS.....	72
<i>Graphique 5.</i> Répartition de la population en fonction du statut ganglionnaire.....	73
<i>Graphique 6.</i> Courbe de survie globale de la population globale.....	79
<i>Graphique 7.</i> Courbe de survie sans récurrence de la population globale.....	79
<i>Graphique 8.</i> Courbe de survie globale en fonction de l'atteinte du GS.....	82
<i>Graphique 9.</i> Courbe de survie sans récurrence en fonction de l'atteinte du GS.....	82

LISTE DES ABREVIATIONS

AG : Anesthésie générale

AJCC : American Joint Committee on Cancer

AL : Anesthésie locale

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ASCO : American Society of Clinical Oncology

CA : Curage axillaire

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CIC : Carcinome intra-canalaire

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

CLIS : Carcinome lobulaire in situ

CMI : Chaîne mammaire interne

CTA : Chimiothérapie adjuvante

CTNA : Chimiothérapie néo-adjuvante

GNS : Ganglions non sentinelles

GS : Ganglion sentinelle

HES : Hemalum Eosine Safran

IHC : Immuno-histochimie

INCa : Institut National du Cancer

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

MS : Membre supérieur

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RE : Récepteurs aux oestrogènes

RH : Récepteurs hormonaux

RP : Récepteurs à la progestérone

INTRODUCTION

De nos jours, le cancer du sein reste un important problème de santé publique. En effet, il s'agit du cancer le plus fréquent chez la femme et représente plus du tiers de l'ensemble des nouveaux cas de cancers dans cette population.

Depuis l'époque de la mastectomie radicale préconisée par Halsted à la fin du XXème siècle (mastectomie associée à un curage axillaire et exérèse du muscle pectoral), une désescalade du traitement chirurgical est observée en cancérologie mammaire. Ce dernier tend à devenir de plus en plus conservateur.

Jusqu'au début des années 2000, le curage axillaire était le standard nécessaire pour définir le statut ganglionnaire des patientes atteintes d'une néoplasie mammaire invasive. Le but de cette chirurgie était de fournir des informations sur le statut histologique des ganglions axillaires afin d'avancer un pronostic ⁽¹⁾ et de guider le choix du traitement adjuvant le mieux adapté. Cependant, cette chirurgie axillaire induit une morbidité non négligeable à court terme (infection, plaie chirurgicale, lymphocèle, hématome) et à plus long terme (troubles sensitifs et moteurs, douleurs persistantes et lymphoedème). Ainsi, la technique du ganglion sentinelle (GS) s'est développée afin de limiter le risque de séquelles et d'améliorer la qualité de vie des patientes.

La procédure du GS a permis le prélèvement et une étude anatomopathologique plus précise du ou des premier(s) relais ganglionnaire(s) considéré(s) comme "représentatif(s)", évitant l'exérèse de l'ensemble des ganglions. De ce fait, on observe plus fréquemment des atteintes de petite taille correspondant aux micrométastases (pN1mi) et cellules tumorales isolées (ITC ou pN0(i+)).

La taille de la métastase dans le GS a été évaluée comme un facteur prédictif majeur d'atteinte des ganglions non sentinelles (GNS) ⁽²⁾. En cas de macrométastase, le risque est globalement important de l'ordre de 40 à 60%, justifiant jusqu'alors la réalisation d'un curage axillaire complémentaire.

Les micrométastases et cellules tumorales isolées représentent donc une entité biologique puisque nous avons les moyens de les mettre en évidence mais ces atteintes de petite taille ont-elles une réalité clinique, c'est-à-dire un impact pronostique et en conséquence un impact sur les décisions thérapeutiques ?

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer, à partir d'une série rétrospective de patientes traitées par la technique du GS associée plus ou moins à un curage axillaire, l'impact pronostique de l'atteinte micrométastatique du GS sur la survie globale et la survie sans récurrence des patientes.

1. GENERALITES ET SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1 Cancer du sein : généralités

1.1.1 Epidémiologie : incidence du cancer du sein

Le cancer du sein représente, en France, un véritable problème de santé publique. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez la femme, avec 48 763 cas estimés en 2012 par l'Institut National du Cancer (INCa), avant le cancer colo-rectal (18 926 nouveaux cas/an) et le cancer du poumon (11 284 nouveaux cas/an).

Cela représente 31,5 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers féminins.

D'après les données de l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), l'incidence du cancer du sein connaît en France une augmentation régulière de 2,4% par an entre 1980 et 2005. Cette élévation est vraie pour toutes les tranches d'âge, mais elle est cependant moindre avant 40 ans (1% par an), alors qu'elle est de 3% entre 50 et 74 ans. De plus, celle-ci est parallèle à la généralisation du dépistage individuel et organisé et se fait essentiellement au dépend des cancers récepteurs hormonaux positifs, lentement évolutifs et de meilleur pronostic.

Cette incidence tend à diminuer depuis 2005, coïncidant avec la réduction de la prescription des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ainsi que la stabilisation de différents facteurs de risque au cours des dernières années.

1.1.2 Epidémiologie : mortalité liée au cancer du sein

La mortalité liée au cancer du sein, qui était restée stable depuis 1980, amorce une décroissance depuis l'année 2000. Le taux d'évolution annuel de la mortalité est de moins 0,4 % sur la période 1980-2000 alors qu'il est de moins 1,3% sur la période 2000-2005.

Selon les données de l'INCa, on chiffre le nombre de décès en France en 2012 à 11 886 personnes, soit 18,9% des décès par cancer.

Il est également observé une augmentation de la mortalité avec l'âge : l'INVS relève 10 décès pour 100 000 femmes entre 35-40 ans, 80 décès pour 100 000 femmes vers 65 ans et

150 décès pour 100 000 femmes après 80 ans. Néanmoins, la mortalité par cancer du sein représente 30 % de la mortalité par cancer chez les femmes entre 35 et 55 ans.

1.1.3 Epidémiologie : perspective mondiale et cancer du sein

Dans le monde, le taux de cancer du sein a presque doublé entre 1980 et 2005 passant de 56,8 à 101,5 / 100 000 femmes, notamment dans les pays développés (Europe de l'Ouest, Amérique du Nord). D'après l'étude de Forouzanfar ⁽³⁾, le nombre de cancers du sein a globalement été multiplié par 2,6 avec un taux d'accroissement annuel de 3,1% entre 1980 et 2010.

Plus des 2/3 des cas de néoplasie mammaire surviennent chez des femmes de plus de 50 ans et majoritairement dans les pays économiquement développés. Entre 15 et 49 ans, on note deux fois plus de cancers du sein dans les pays en développement par rapport aux pays développés.

L'auteur remarque également une augmentation de l'incidence de ce cancer en Asie, au Moyen orient et en Amérique centrale.

Par ailleurs, il est noté une augmentation globale de la mortalité par cancer du sein avec une élévation de 1,8% par an. L'âge médian de décès par cancer du sein dans les pays en développement est de 54 ans. La Mongolie, l'Arabie Saoudite, la Gambie et le Bangladesh sont les pays où le risque de décès par cancer du sein est le plus faible (moins de 0,4%).

Il est donc noté une diminution globale du rapport mortalité/incidence. Celle-ci est liée à une meilleure prise en charge thérapeutique ainsi qu'à l'instauration du dépistage organisé permettant de diagnostiquer des cancers à un stade précoce.

L'étude EURO CARE a mis en évidence en France une survie à 5 ans de 83,1%, ce qui la place au 4ème rang en Europe, après l'Islande, la Finlande et la Suède ⁽⁴⁾.

1.1.4 Facteurs de risque du cancer du sein

Les facteurs de risque du cancer du sein sont nombreux et très variés. On retrouve :

1.1.4.1 *Le sexe*

Le sexe est le principal facteur de risque de cancer du sein puisqu'il concerne 99% des femmes contre 1% des hommes.

1.1.4.2 *L'âge*

Après le sexe, l'âge représente un facteur important pour tout type de cancer. Le cancer du sein affecte très rarement les femmes de moins de 30 ans; cependant plus une femme avance en âge, plus le risque de développer un cancer du sein augmente ⁽³⁾.

En France, moins de 10 % des cancers surviennent avant 40 ans, 25 % avant 50 ans et près de la moitié avant 65 ans. Le risque relatif associé à un âge supérieur à 65 ans est de 5,8 ⁽⁵⁾.

1.1.4.3 *Les antécédents familiaux de cancer du sein*

Cela concerne essentiellement les apparentés au premier degré avec un risque plus important si le cancer survient chez la mère ou une sœur avant la ménopause.

Offit et Brown ⁽⁶⁾ ont montré que les risques relatifs estimés sont dépendants du degré et du type de parenté, de la bilatéralité, du caractère pré ou post ménopausique et de l'âge d'apparition chez l'apparenté.

Les données sont résumées dans le tableau 1.

Apparenté atteint	Risque relatif
Mère	1,7-4
Sœur	2-3
Sœur pré-ménopausique	3,6-5
Sœur post-ménopausique	2
Sœur, cancer bilatéral, < 40 ans	11
Sœur et mère	2,5-14
Apparenté au 2ème degré	1,4-2
Apparenté au 3ème degré	1,3

Tableau 1. Antécédents familiaux et risque de cancer du sein ⁽⁶⁾.

1.1.4.4 *Les facteurs génétiques*

Cela concerne 5 à 10% des néoplasies mammaires. Différentes anomalies génétiques sont décrites. Les plus connues sont les suivantes :

- La mutation de BRCA 1 et BRCA 2 : d'après l'étude d'Antoniou ⁽⁷⁾, en cas de mutation BRCA 1, une femme a 65% de risque de développer un cancer jusqu'à l'âge de 70 ans avec un risque accru de cancer du sein controlatéral et 40% de risque de développer un cancer de l'ovaire. Ce risque est moins important en cas de mutation de BRCA 2 avec un risque de 45% pour le cancer du sein et de 11% pour celui de l'ovaire.

D'autres syndromes génétiques sont associés à une prédisposition au cancer du sein, à savoir :

- Le syndrome de Li-Fraumeni : maladie autosomique dominante liée à la mutation du gène TP3. Le risque de cancer du sein est majeur chez la femme jeune, associé à d'autres néoplasies (sarcomes des tissus mous, ostéosarcomes, tumeurs du système nerveux central, leucémie, lymphome...).
- La maladie de Cowden : liée à la mutation du gène PTEN avec un risque de cancer du sein de 30 à 50 %. D'autres néoplasies peuvent s'y associer (endomètre, mélanome, thyroïde, reins et voies urinaires, colique...).
- L'ataxie télangiectasique : maladie autosomique récessive responsable d'hémopathies malignes chez l'enfant et de cancer du sein chez la femme hétérozygote.

1.1.4.5 *La vie génitale et les facteurs hormonaux*

Les premières années de vie sembleraient importantes dans l'étiologie du cancer du sein et peut-être même in utéro où l'embryon est soumis à d'importantes stimulations hormonales, notamment celles des estrogènes. Les principaux facteurs hormonaux sont :

- L'âge précoce des premières règles, c'est-à-dire avant 12 ans. Cet effet est noté par la plupart des auteurs, à tout âge, aussi bien pour les cancers survenant avant ou après la ménopause.

- L'âge tardif de la ménopause (supérieur à 50 ans) : un âge avancé de la ménopause apparaît dans de nombreuses études comme un facteur de risque de développer un cancer du sein.

Dans une de ses études, Brinton retrouve une diminution du risque de 23% lorsqu'il compare les femmes qui ont été réglées après 15 ans et celles qui l'ont été avant 12 ans. De plus, il retrouve un risque relatif (RR) à 2,1 pour les femmes ménopausées après 55 ans ⁽⁸⁾.

- L'âge de la première grossesse et parité : le risque de cancer du sein augmente lors d'une première grossesse tardive (après 35 ans) et semble diminuer si cette première grossesse est menée avant 30 ans.

Dans sa méta-analyse, Ewertz ⁽⁹⁾ montre qu'une femme qui a mené sa première grossesse après 35 ans a un RR de 1,5 par rapport à une femme ayant mené sa grossesse à 20 ans.

La multiparité semble également avoir un effet protecteur. Le risque de cancer diminue de 7% pour chaque grossesse supplémentaire, tout en tenant compte de l'âge à la première grossesse. Plus la femme est jeune, plus le risque décroît ⁽¹⁰⁾.

- L'allaitement : il aurait un effet protecteur uniquement s'il est poursuivi pendant un ou deux ans. Dans ce cas, il entraînerait une diminution du risque de cancer du sein de 4,3% par année d'allaitement ⁽⁹⁾.

- La contraception orale : la majorité des études publiées n'ont pas relevé d'élévation du risque de cancer.

La Collaborative Group on Hormonal Factor in Breast Cancer a publié une méta-analyse en 1996 ⁽¹¹⁾ regroupant 54 études. Le RR global est de 1,07 avec un RR légèrement plus élevé pour les utilisatrices en cours de contraception et dans les 10 ans qui suivent (RR : 1,24). Après 10 ans d'arrêt le RR revient à 1,01. De plus, ils

précisent que le risque est légèrement plus important si la prise de la pilule a été débutée avant l'âge de 20 ans (RR : 1,22).

- *Le traitement hormonal substitutif (THS)* : toutes les études vont dans le même sens, à savoir une légère augmentation du risque de cancer du sein sous THS. La méta-analyse de 1997 ⁽¹²⁾ retrouve un RR à 1,14 avec un risque variant selon la durée d'utilisation et qui s'annule à l'arrêt du traitement. L'étude E3N ⁽¹³⁾ étudie le risque en fonction du type de THS utilisé (tableau 2).

Type de THS	N	RR (IC)
Estrogènes seuls	76	1,29 (1,02-1,65)
Estrogènes + progestérogène	129	1,00 (0,83-1,22)
Estrogènes + dydrogestérogène	108	1,16 (0,94-1,43)
Estrogènes + autres progestatifs	527	1,69 (1,50-1,91)

Tableau 2. Risque de cancer du sein selon le type de THS, E3N ⁽¹³⁾

- *La densité mammaire* : il est retrouvé dans plusieurs études une augmentation du risque de cancer du sein en cas de seins très denses. Dans l'étude de Boyd ⁽¹⁴⁾, le RR est à 6,5 (IC 95% : 2,82-12,87) chez les femmes ayant des seins très denses.

1.1.4.6 Les pathologies mammaires à risque de cancers infiltrants

Certaines pathologies mammaires sont associées à un sur-risque de cancer infiltrant ⁽¹⁵⁾. Il s'agit :

- Du carcinome canalaire ou lobulaire in situ avec un risque multiplié par 8-10.
- De l'hyperplasie épithéliale lobulaire ou canalaire atypique avec un risque multiplié par 4.
- A un moindre degré (risque multiplié par 1,5-2) : les adénofibromes complexes, les hyperplasies sans atypie, le papillome solitaire, le centre prolifératif d'Aschoff ou cicatrice radiaire.

1.1.4.7 *Autres facteurs de risque*

- Facteur alimentaire : Cottet ⁽¹⁶⁾ retrouve une augmentation du risque de cancer du sein en cas d'alimentation "alcoolique/occidentale" avec un HR à 1,20 par rapport à une alimentation de type "méditerranéen" (HR : 0,58)
- L'obésité après la ménopause : on estime qu'il existe un sur-risque de 18% par 5kg/m² d'élévation d'IMC.
- L'exposition à des radiations ionisantes chez les enfants ou adolescentes.

1.2 Facteurs pronostiques dans le cancer du sein

Un facteur pronostique est un témoin dont l'état initial est associé à la survie sans récurrence ou à la survie globale indépendamment de la thérapeutique utilisée.

Ces facteurs ont été établis pour savoir quelles patientes traiter et à partir de quel niveau de risque. Le but est d'avoir une évaluation fiable de ce risque pour la patiente et non pour une population statistiquement représentative. Ils aident donc le praticien dans la décision d'instaurer un traitement adjuvant ainsi que dans le choix du type de traitement.

Ces facteurs pronostiques ont été validés et sont reproductibles par tous les laboratoires en dehors des centres de recherche.

Il existe deux types de facteurs pronostiques : ceux de 1ère génération dit "classiques" et ceux de 2ème génération.

1.2.1 Facteurs pronostiques de première génération

1.2.1.1 *Le statut ganglionnaire*

Il représente à l'heure actuelle le facteur pronostique le plus important dans le cancer du sein ⁽¹⁾. Le taux de survie des patientes ayant des ganglions envahis au curage axillaire est de 40% à 5 ans alors qu'il est de 70-72% pour les patientes pN0 quelles que soient les autres caractéristiques ⁽¹⁷⁾.

De plus, il existe une corrélation entre la survie et le nombre de ganglions atteints. En 1983, Fisher ⁽¹⁸⁾ a établi un pourcentage de survie à 5 ans en fonction de l'envahissement ganglionnaire (tableau 3).

Nombre de ganglions atteints	Survie à 5 ans
Ganglions négatifs	82,8%
1 à 3 ganglions atteints	73%
4 à 12 ganglions atteints	45,7%
> 13 ganglions atteints	28,4%

Tableau 3. Envahissement ganglionnaire et survie selon Fisher ⁽¹⁸⁾.

1.2.1.2 La taille tumorale

Son importance est bien établie puisqu'une taille tumorale supérieure à 4 cm est corrélée à un risque potentiel métastatique de 50%⁽¹⁹⁾. Il existe un lien entre la taille tumorale et la survie à 10 ans, justifiant ainsi la mise en place d'un dépistage organisé pour traiter les patientes à un stade précoce. Ainsi, la survie à 10 ans passe de 75% pour les tumeurs de moins de 2 cm à 41% pour celles de 4 à 5 cm⁽¹⁹⁾. De plus, il existe une relation entre taille tumorale et envahissement ganglionnaire⁽²⁰⁾.

1.2.1.3 Les signes inflammatoires

La présence de signes inflammatoires au niveau du sein tels la rougeur, l'œdème, la douleur et parfois l'atteinte du derme signe un pronostic identique à celui d'un cancer métastatique.

Ces signes guident la conduite thérapeutique puisqu'il s'agit d'une urgence thérapeutique. La chimiothérapie néoadjuvante doit être débutée le plus rapidement possible. Le traitement chirurgical sera réalisé dans un second temps, avec un traitement conservateur ou radical en fonction de la réponse à la chimiothérapie. C'est également un facteur prédictif car il existe le plus souvent une hormonorésistance dans ce type de cancer.

1.2.1.4 Le grade histopronostique de la tumeur

Il s'agit d'un score histologique établi par Bloom et Richardson (grade SBR) qui est basé sur 3 éléments :

- le taux de mitoses
- le grade nucléaire
- la différenciation du stroma

Le taux de mortalité à 5 ans par cancer du sein chez les patientes pN0 passe donc de 1% en cas de grade SBR1 à 11% en cas de grade SBR 3.

De plus, les patientes avec tumeur de grade 3 ont un RR de rechute multiplié par 4,4 par rapport aux tumeurs de grade 1.

Il s'agit également d'un facteur prédictif puisqu'il existe une corrélation entre le grade SBR et la présence de récepteurs hormonaux. 85% des tumeurs de grade 1 sont récepteurs hormonaux

positives contre 50% dans les tumeurs de grade 2. Les tumeurs de grade 3 sont généralement associées à une hormonorésistance.

1.2.1.5 Les récepteurs hormonaux (RH)

Il s'agit de l'expression au niveau de la tumeur des récepteurs aux oestrogènes (RE) et progestérones (RP). Ils ne représentent pas des facteurs pronostiques puissants, avec un RR de 1,2 sur la survie sans progression ⁽⁵⁾. De plus, leur valeur pronostique s'estompe au-delà de 5 ans.

De ce fait, leur dosage est recommandé non pas tant pour l'information pronostique mais pour leur valeur prédictive d'une réponse au traitement adjuvant (hormonothérapie en cas de RH positifs et plus grande chimiosensibilité en cas de tumeur RH négatifs).

1.2.1.6 L'âge

Les données de la littérature sont controversées. Certains auteurs ne trouvent pas de différence de survie en fonction de l'âge, tandis que d'autres notent une survie péjorative quand l'âge est inférieur à 35 ans ⁽²²⁾.

L'âge est également un facteur prédictif puisqu'il existe un taux de récurrence loco-régionale plus important chez les femmes jeunes, conduisant à proposer le plus souvent des traitements radicaux (mastectomie totale).

1.2.1.7 Le type histologique

Les formes tubuleuses, colloïdes et médullaires ont un meilleur pronostic mais elles sont assez rares (5% des cancers) ⁽²³⁾. La majorité des cancers du sein est représentée par des carcinomes canaux et, à un degré moindre, par des formes lobulaires.

1.2.1.8 Embolies vasculaires

La présence d'embolies vasculaires est un élément pronostique important à rechercher lors de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire. Cela correspond à la présence

de structures carcinomateuses dans la lumière des vaisseaux lymphatiques ou sanguins péricarcinomaux.

Leur rôle est connu depuis plusieurs années. En 1989, Rosen a montré que la survie sans récurrence pour les tumeurs de stade I passe de 78 % à 62 % en cas d'embolies vasculaires.

1.2.2 Facteurs pronostiques de deuxième génération

Ces facteurs pronostiques ont été développés plus tardivement et ne sont pas tous utilisés en pratique courante.

On distingue :

- Les marqueurs de la prolifération : phase S, Ki 67, le marquage de la thymidine tritiée et la thymidine kinase.
- Les anti-oncogènes : p53.
- Les récepteurs aux facteurs de croissance : HER2 (c erb B2).
- Les marqueurs de l'invasion : UPA- PAI1, facteurs de l'angiogénèse (VEGF), cathépsine D.

Dans cet exposé, nous développerons uniquement les marqueurs utilisés de manière courante dans certains centres.

1.2.2.1 *Taux du Ki 67*

Il s'agit d'une protéine nucléaire exprimée pendant toutes les phases du cycle cellulaire sauf G0. Ce marqueur est très reproductible, facile à doser en immunohistochimie (IHC) et peu coûteux. Une méta-analyse de 2007 regroupant 38 études soit 12 155 patientes retrouve un risque de récurrence élevé en cas de Ki 67 élevé (supérieur à 15 %).

1.2.2.2 *HER 2 ou c erb B2*

HER 2 appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance incluant l'EGFR, HER 3 et HER 4.

Il s'agit d'un oncogène impliqué dans les phénomènes de croissance cellulaire anormale. L'amplification du gène HER 2 entraînant la surexpression de la protéine transcrite produit une activation des récepteurs qui stimulent la croissance cellulaire.

Son amplification a été mise en évidence dans 10 à 20 % des cancers du sein.

De nombreuses études ont évalué la valeur pronostique de la surexpression d'HER 2 dans le cancer du sein. Les résultats sont très hétérogènes.

Celle-ci apparaît comme un facteur de mauvais pronostic pour les patientes N+ ⁽²⁴⁾ et il semble exister une corrélation entre les grades SBR élevés et une surexpression de cet oncogène.

De plus, la surexpression d'HER2 constitue un facteur prédictif de réponse au traitement. C'est un marqueur à la fois d'hormonorésistance et de chimiorésistance hormis aux taxanes et aux anthracyclines ⁽²⁵⁾. En revanche, les patientes HER2 +++ sont plutôt sensibles à un traitement par "thérapie ciblée" : le trastuzumab et très chimiosensibles aux taxanes et anthracyclines.

Plusieurs techniques sont décrites pour mettre en évidence une amplification de Her 2 mais seulement deux sont validées : l' IHC et les techniques d'hybridation par fluorescence in situ (FISH ou CISH).

1.2.2.3 Les protéases : l'urokinase plasminogen activator (uPA) et le plasminogen activator inhibitor 1 (PAI 1)

UPA catalyse la transformation du plasminogène en une enzyme qui active la plasmine, elle-même impliquée dans le processus de l'invasion tumorale. Elle est inhibée naturellement par PAI 1 et PAI 2.

Une étude publiée en 2001 ⁽²⁶⁾ réalisée à partir de 556 patientes pN0 retrouve à 3 ans un taux de rechute de 14,7 % si uPA et PAI 1 sont élevés contre 6,7 % s'ils sont normaux.

Une autre étude ⁽²⁷⁾ , publiée récemment, a confirmé le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante sur la survie des patientes ayant un taux d'uPA-PAI1 élevé et un GS négatif.

1.3 Rappels anatomiques et réseau lymphatique de la glande mammaire

1.3.1 Anatomie du creux axillaire

La région axillaire est le carrefour entre le cou, le thorax et le membre supérieur (MS). C'est une région de passage pour les vaisseaux et les nerfs destinés au MS.

De forme pyramidale, la région axillaire est constituée de 4 parois, d'une base et d'un sommet.

○ La paroi antérieure

Elle est constituée de deux plans musculaires superposés :

- le muscle grand pectoral, séparé du deltoïde par le sillon delto-pectoral
- le plan clavi-pectoro-axillaire comprenant :
 - le muscle sous clavier (Subclavius)
 - le muscle petit pectoral (Pectoralis minor)
 - ces deux muscles sont unis par le fascia clavi-pectoro-axillaire constitué par l'aponévrose clavi-pectorale et le ligament suspenseur de l'aisselle.

○ La paroi postérieure, constituée par :

- le muscle sous-scapulaire (Subscapularis) et petit rond (Teres minor)
- le muscle grand rond (Teres major)
- le muscle grand dorsal (Llatissimus dorsi)

○ La paroi interne

Elle correspond à la paroi thoracique latérale, recouverte par le muscle grand dentelé (Serratus anterior) sur lequel cheminent le nerf du grand dentelé et les vaisseaux thoraciques latéraux.

○ La paroi externe, dont les éléments sont les suivants :

- le muscle coraco-brachial (Coracobrachialis)
- le chef court du muscle biceps brachial (Biceps brachii)

- La base est formée de la peau axillaire et du fascia superficialis du creux axillaire adhérant aux muscles grand dorsal et grand pectoral.
- Le sommet du creux axillaire, ou espace sous-claviculaire, est un défilé osseux compris entre:
 - la clavicule et le muscle sous-clavier en avant
 - le bord supérieur de la scapula et le processus coracoïde en arrière et en dehors
 - la 1ère côte et la 1ère digitation du grand dentelé en dedans

1.3.2 Eléments vasculo-nerveux du creux axillaire

Ils sont représentés par la veine axillaire dont le bord inférieur est la limite supérieure du curage axillaire, la veine et l'artère mammaires externes, le pédicule vasculo-nerveux du muscle grand dorsal (à préserver au maximum, notamment dans l'optique d'une reconstruction mammaire ultérieure), le nerf du grand dentelé, élément le plus profond du curage axillaire et les nerfs perforants intercostaux qui assurent l'innervation sensitive de la face postéro-interne du bras.

Ces éléments sont importants à connaître car ils permettent d'expliquer la morbidité du curage axillaire.

1.3.3 Anatomie du drainage lymphatique mammaire

Le système lymphatique de la glande mammaire est étudié depuis le XVIIIème siècle. En 1786, Cruikshank fut le premier à décrire un double drainage lymphatique : mammaire externe et mammaire interne. Par la suite, l'anatomie des vaisseaux lymphatiques mammaires s'est développée, notamment à partir du XXème siècle, grâce aux études menées sur la dissémination lymphatique du cancer du sein ⁽²⁸⁾.

Les anatomistes s'attachent à décrire les lymphatiques du sein en distinguant le réseau lymphatique superficiel drainant la peau de la région mammaire, du réseau plus profond drainant la glande mammaire.

1.3.3.1 *Le réseau lymphatique cutané*

Il forme un réseau dense au niveau de l'aréole et du mamelon : le réseau aréolaire superficiel. De ce réseau aréolaire partent en profondeur de petits canaux qui se jettent dans un plexus sous-dermique : le plexus sous-aréolaire de Sappey (figure 1). Celui-ci reçoit une grande partie des lymphatiques de la glande mammaire et constitue le centre anastomotique principal entre le réseau glandulaire et le réseau cutané. Le réseau cutané superficiel se draine essentiellement dans les lymphonœuds axillaires.

1.3.3.2 *Le drainage lymphatique de la glande mammaire*

Il est tributaire de 3 régions lymphonodales :

- la région axillaire qui constitue la voie de drainage principale
- la région mammaire interne
- la région sus-claviculaire

- **Drainage lymphatique axillaire :**

Il comporte une voie de drainage principale et 2 voies de drainages accessoires.

- La voie principale : naît de deux troncs partant de la périphérie du plexus sous-aréolaire. Ils se dirigent vers la base du creux axillaire, traversent son aponévrose et se terminent dans un ou deux lymphonœuds situés sur la paroi interne de l'aisselle (figure 1).

- Les voies accessoires :

- la voie transpectorale : composée de lymphatiques qui émergent de la face postérieure de la glande mammaire. Certains sont satellites des vaisseaux artériels qui perforent le muscle grand pectoral et se drainent dans les lymphonœuds de l'aisselle. D'autres se drainent au niveau des lymphonœuds sous-claviculaires.
- la voie rétropectorale : dans laquelle les lymphatiques se drainent dans les lymphonœuds sous-claviculaires.

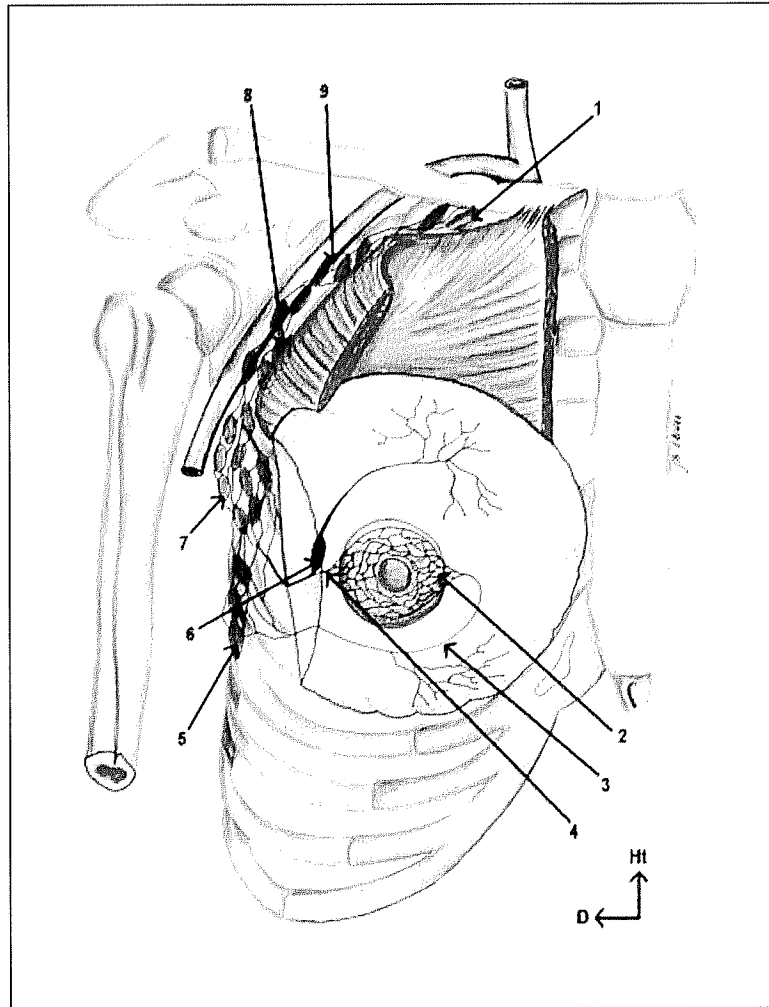


Figure 1. Voie de drainage lymphatique axillaire principale ⁽²⁸⁾.

1. Lymphonœuds sous-claviculaires; 2. Plexus sous-aréolaire de Shappy; 3. Tronc interne; 4. Tronc externe; 5. Lymphonœuds du groupe inférieur de la chaîne mammaire externe; 6. Lymphonœud paramammaire sous-cutané de Sorigus; 7. Lymphonœuds du groupe moyen de la chaîne mammaire externe; 8. Lymphonœuds du groupe supérieur de la chaîne mammaire externe; 9. Lymphonœuds sous-scapulaires

- **Drainage lymphatique mammaire interne** : les lymphatiques naissent de l'extrémité interne du sein et suivent le trajet des artéριοles provenant de l'artère mammaire interne (figure 2). D'après Caplan, il existe deux types de pédicules secondaires.

Le premier, prépectoral qui parcourt la face antérieure du grand pectoral puis perfore les muscles intercostaux avant de se jeter dans les ganglions de la chaîne mammaire interne.

Le second, sous-pectoral qui longe la face profonde du muscle grand pectoral avant de perforer les espaces intercostaux pour rejoindre les lymphonœuds mammaires internes.

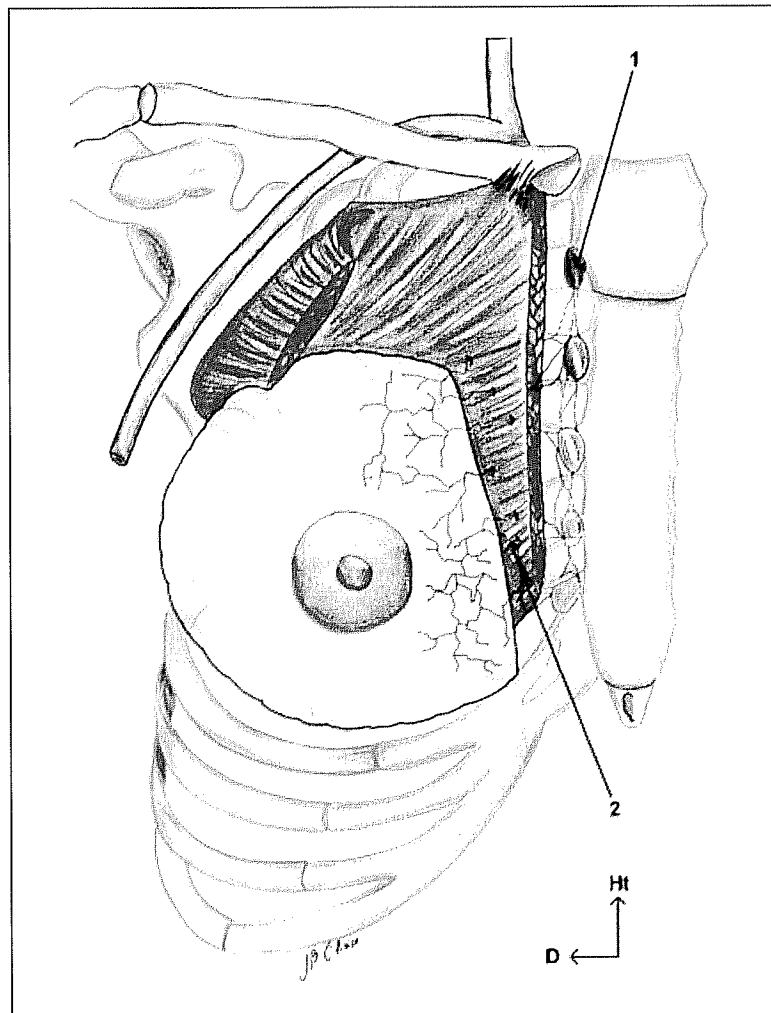


Figure 2. Voie de drainage lymphatique mammaire interne ⁽²⁸⁾

1. Lymphonœuds parasternaux 2. Rameaux lymphatiques perforant

- **Drainage lymphatique sus-claviculaire** : rarement, un tronc lymphatique naît de la partie supéro-interne de la glande, monte en arrière des muscles pectoraux pour se drainer au niveau des lymphonœuds sus-claviculaires. Ceci permet d'expliquer les atteintes métastatiques sus-claviculaires sans atteinte axillaire (figure 3).

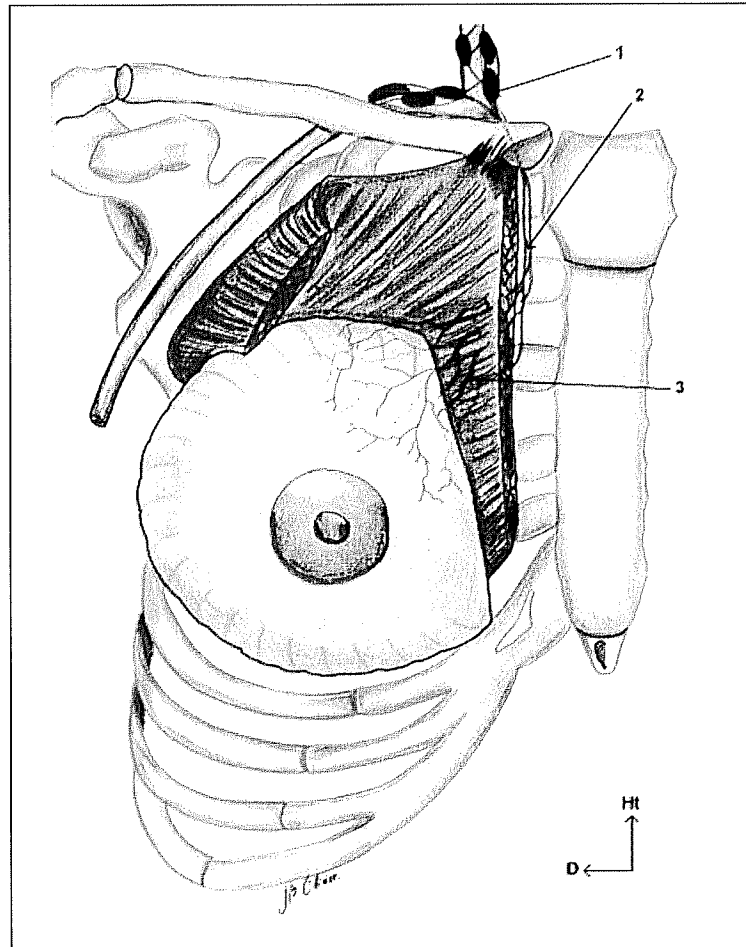


Figure 3. Voie de drainage lymphatique sus-claviculaire ⁽²⁸⁾.

1. lymphonœuds sus claviculaires 2. vaisseaux lymphatiques rétropectoraux 3. rameaux lymphatiques perforants

1.3.4 Classification anatomo-chirurgicale de Berg

Les étages de Berg définissent les différents lymphonœuds au niveau de la région axillaire (figure 4). On distingue 3 étages :

- L'étage I de Berg comporte les ganglions situés en dehors du bord externe du muscle petit pectoral.
- L'étage II de Berg est formé des ganglions situés en arrière du petit pectoral.
- L'étage III de Berg est représenté par les ganglions situés en dedans du bord interne du muscle petit pectoral.

En théorie, la diffusion des métastases se fait dans l'ordre de ces différents étages sans sauter de relais ⁽²⁹⁾.

Dans moins de 4% des cas, on peut avoir des "skip" métastases : le drainage se fait directement au niveau de l'étage II ou III de Berg sans passer par l'étage I.

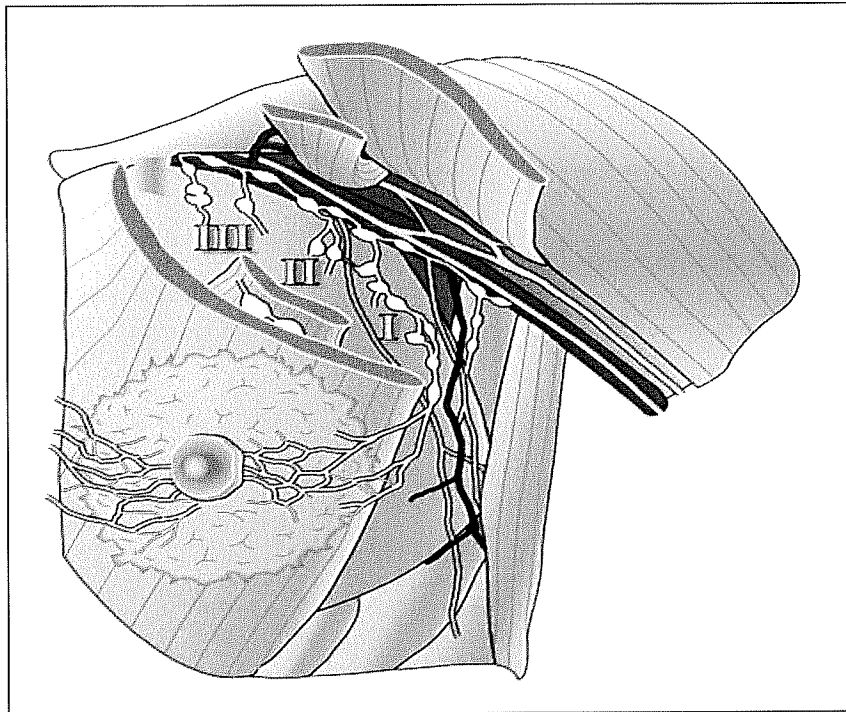


Figure 4. Etages de Berg.

Le curage axillaire correspond au prélèvement des ganglions situés au niveau de l'étage I et II de Berg. Pour être significatif, il doit comporter au moins 10 ganglions.

1.3.5 Anatomie du ganglion lymphatique

Le ganglion lymphatique est un organe lymphoïde secondaire dont sa fonction est de filtrer et épurer la lymphe. Il draine ainsi les cellules présentatrices d'antigène et les antigènes provenant des tissus et induit la réponse immunitaire adaptative contre cet antigène.

Il est entouré d'une capsule fibreuse qui se prolonge dans le ganglion jusqu'aux travées (ou trabécules) (figure 5). La substance du ganglion lymphatique est divisée en 2 parties : la médulla (interne) entourée par le cortex, excepté au niveau du hile.

La partie externe du cortex contient principalement les lymphocytes B organisés en follicules, alors que le cortex plus profond est majoritairement constitué de lymphocytes T. Le cortex possède également des fibres réticulées qui fournissent un support structural mais aussi une surface d'adhésion pour les cellules dendritiques, macrophages...

La médulla est composée de cordons médullaires contenant des plasmocytes et lymphocytes B, séparés par des sinus médullaires.

Dans le cadre du cancer du sein, les métastases sont localisées à la périphérie du ganglion, sous la capsule à la jonction des lymphatiques afférents et des sinus sous-capsulaires.

Van Deurzen ⁽³⁰⁾ montre que la localisation tumorale comporte l'atteinte sous-capsulaire dans 97% des cas, parfois combinée à l'atteinte parenchymateuse (11%). La localisation parenchymateuse profonde isolée est beaucoup plus rare (3%). De plus les micrométastases et les ITC sont presque exclusivement localisées dans ces zones sous-capsulaires, justifiant un examen électif de ces zones dans le GS.

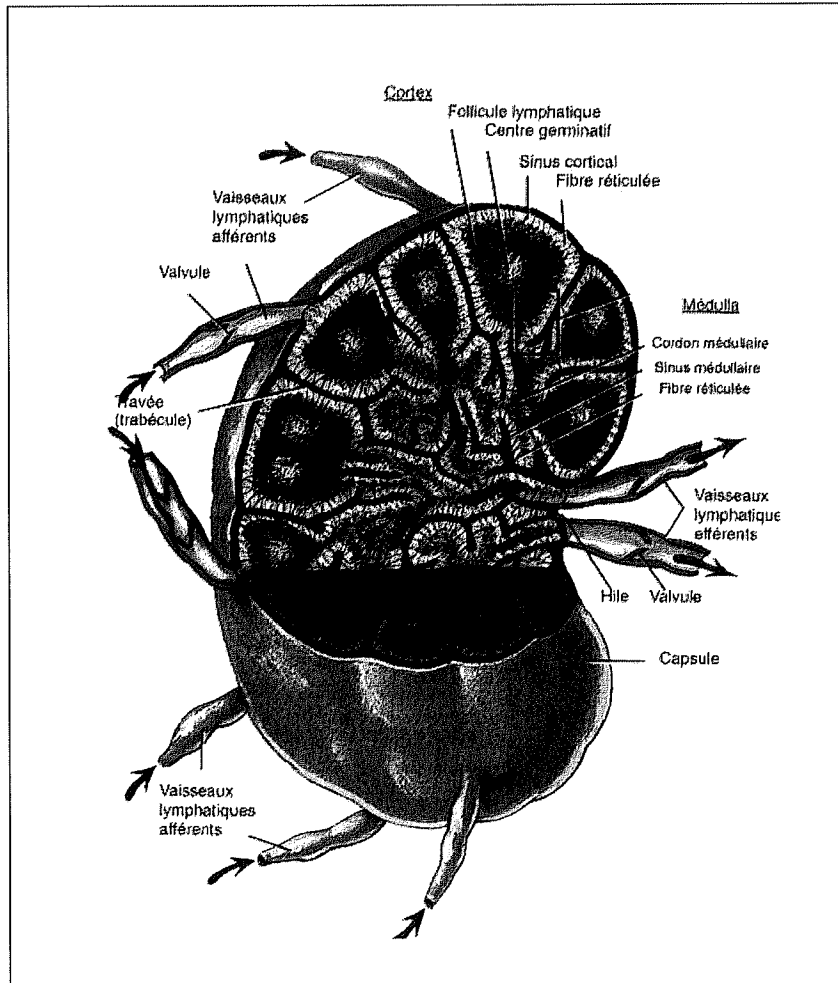


Figure 5. Schéma illustrant l'architecture d'un ganglion lymphatique.

1.4 Technique du ganglion sentinelle

1.4.1 Définition du ganglion sentinelle

Le GS est, par définition, le premier relais ganglionnaire de drainage d'une tumeur. Cette définition est basée sur le concept d'une diffusion séquentielle en reprenant les différents étages de Berg (figure 6).

Dans le cadre du cancer du sein, cette technique peu invasive, permettrait de prédire le statut ganglionnaire du creux axillaire sur la base d'un prélèvement ganglionnaire sélectif avec une morbidité moindre par rapport au curage axillaire.

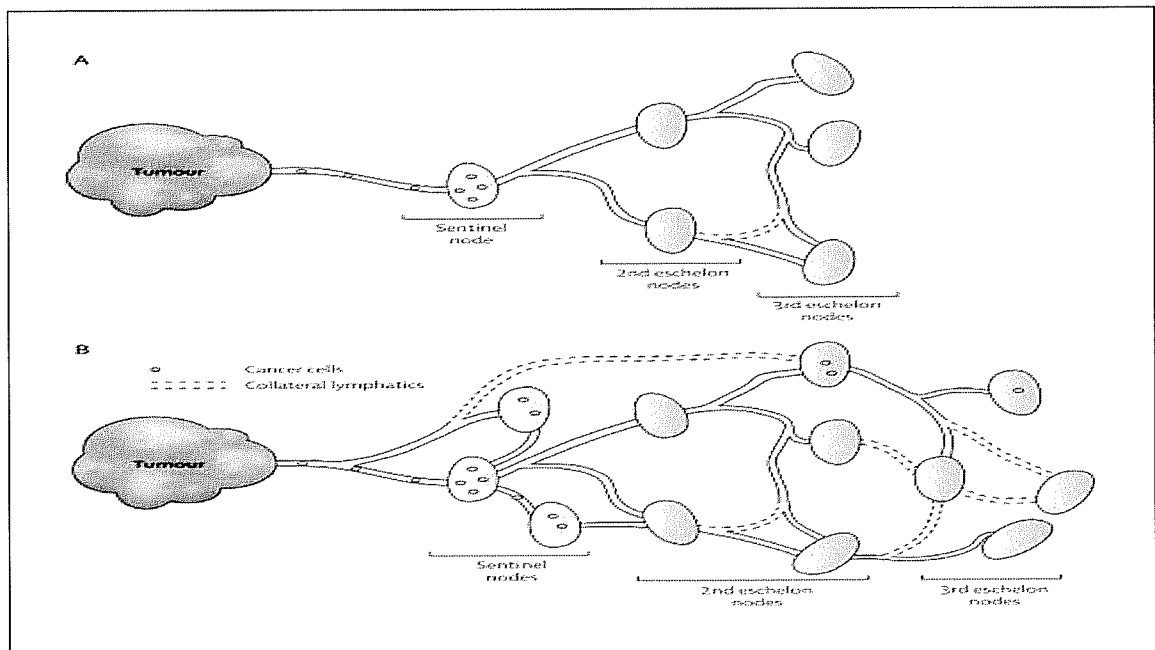


Figure 6. Concept du ganglion sentinelle.

1.4.2 Historique du ganglion sentinelle

En 1960, Gould a été le premier à employer le terme de "ganglion sentinelle" pour décrire le GS situé au confluent des veines faciales antérieure et postérieure. Ce ganglion prédisait le statut des ganglions du cou des patients atteints de cancer de la parotide⁽³¹⁾.

La première utilisation pratique du GS remonte à 1977 par Cabanas dans le cancer de la verge ⁽³²⁾. Il postule dès lors que si ce ganglion est indemne de métastase, les autres ganglions seraient dépourvus de tout envahissement métastatique.

Le principe a ensuite été étendu à d'autres pathologies cancéreuses dont la lymphophilie est connue comme le mélanome (Morton en 1992).

Les publications de Krag en 1993 ⁽³³⁾ et Guiliano en 1994 ⁽¹⁾ suivaient pour l'utilisation de cette technique dans le cancer du sein.

En France, la technique du GS a été validée par l'ANAES en 2002 puis admise par des experts qui l'ont intégrée à la nouvelle classification TNM AJCC (American Joint Committee on Cancer) de janvier 2003 (Annexe 1).

1.4.3 Avantages de la technique du ganglion sentinelle

Les bénéfices de la technique du GS sont schématiquement de deux ordres :

- En cas de GS indemne d'envahissement (60-65% des cas), un CA n'est pas nécessaire.

Ceci permet d'éviter la morbidité du CA, qui est très significativement supérieure au prélèvement du ou des GS, et qui a un impact significatif en terme de qualité de vie.

Dans l'essai ALMANAC ⁽³⁴⁾, Mansel a mis en évidence qu'il existe moins de risque de lymphoedème et de dysesthésie en cas de prélèvement du GS comparativement au CA, entraînant ainsi une amélioration de la qualité de vie. En effet, dans cet essai, les femmes sont randomisées en deux groupes : soit prélèvement du GS, suivi d'un CA si celui-ci est positif, soit CA d'emblée. Lors du suivi à 12 mois, on note dans le groupe GS une diminution du risque de lymphoedème (5% vs 13%) et de dysesthésie au niveau du membre supérieur (11% vs 31%). De plus, il est noté une baisse de la durée opératoire, du temps d'hospitalisation, de l'utilisation de drains ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie dans le groupe GS.

- L'analyse de quelques GS (en moyenne 2) permet de réaliser des analyses anatomopathologiques beaucoup plus précises, non réalisables en cas de CA.

Cela permet donc de détecter des atteintes de petite taille qui sont généralement ignorées par une analyse standard d'un ganglion. Ainsi, on détecte beaucoup plus de micrométastases et de cellules tumorales isolées depuis l'émergence de la technique du GS.

- Enfin, il semble que la sécurité carcinologique soit assurée avec la technique du GS. Les patientes ayant un GS négatif sans CA complémentaire ne présentent pas de risque accru de rechute axillaire en comparaison à des séries de patientes avec CA négatif.

Ceci est confirmé par l'essai NSABP B-32 ⁽³⁵⁾ comparant 2 groupes : GS et CA contre GS et CA uniquement si le GS est positif. A 8 ans de suivi, il n'est pas noté de différence significative entre les deux groupes en terme de survie globale et de récurrence (82,4% dans le groupe GS avec CA contre 81,5% dans le groupe GS).

1.4.4 Indications de la technique du ganglion sentinelle.

1.4.4.1 Indications validées de la technique du GS

Selon les recommandations pour la pratique clinique de Saint Paul de Vence en 2005, la procédure du GS peut être appliquée en cas de carcinome infiltrant ayant les critères suivants :

- Taille tumorale inférieure à 2 centimètres
- Tumeurs unifocales
- Tumeurs non inflammatoires
- Absence d'adénopathie palpable, si possible contrôlée par une échographie axillaire
- Absence de traitement ou geste d'exérèse préalable au niveau du sein et du creux axillaire
- Absence de traitement systémique néo-adjuvant

Dans les carcinomes canaux in situ, le prélèvement du GS peut être proposé dans les quatre situations à risque de cancer infiltrant suivantes :

- En cas d'indication de mastectomie

- Dans les histologies à risque (carcinome intra-canaux de haut grade)
- En cas de présentation nodulaire
- En cas de suspicion de micro-invasion à la biopsie pré-opératoire

1.4.4.2 *Extension de la technique du GS à d'autres indications*

Depuis 2011, les données de la littérature ont permis de valider l'indication de la technique pour les tumeurs allant jusqu'à 5 centimètres cliniquement et/ou radiologiquement. De même, aux Etats Unis, les recommandations de l'American Society Of Clinical Oncology (ASCO) valident la technique du GS pour les tumeurs unifocales, non inflammatoires, de moins de 5 cm (T1 ou T2) sans adénopathie palpable ⁽³⁶⁾.

En cas d'adénopathie palpable, il est possible de réaliser une échographie axillaire associée à une cytoponction. Si celle-ci s'avère négative, la technique du GS peut être utilisée.

De plus, actuellement, certaines équipes utilisent la technique du GS en cas de chimiothérapie néo-adjuvante et en cas d'antécédent de chirurgie mammaire.

- **GS après chimiothérapie néo-adjuvante (CTNA)**

Elle correspond à l'utilisation d'un traitement cytotoxique systémique avant le traitement loco-régional. Ce traitement a, dans un premier temps, été instauré pour les tumeurs inopérables d'emblée. Depuis une vingtaine d'années, elle est utilisée dans le cancer du sein à tout stade, y compris pour les tumeurs opérables d'emblée.

Les objectifs sont les suivants :

- Permettre plus fréquemment une chirurgie conservatrice par réduction du volume tumoral.

- Tenter d'obtenir une meilleure éradication de la maladie micrométastatique par un traitement précoce. Le but est donc d'augmenter la survie globale.

Par ailleurs, il est démontré que la CTNA induit un "down staging" ganglionnaire dans 24 à 40% des cas ⁽³⁷⁾.

Dans l'étude française, prospective et multicentrique (Etude GANEA), le taux de détection du GS est de 90,2% avec un taux de faux-négatifs de 11,5%. Ce dernier est plus élevé que le taux recommandé par l'ASCO. Cependant, dans le contexte de la CTNA, le taux de faux-négatifs ne fait pas risquer l'absence de traitement systémique adjuvant. Cette étude a ainsi montré la faisabilité de la technique du GS après chimiothérapie néo-adjuvante. Il reste alors à valider l'indication de la détection du GS

seul, sans curage, si celui-ci est indemne. C'est l'objectif de l'étude GANEA 2, actuellement en cours.

- **GS et antécédent de chirurgie mammaire**

L'antécédent de chirurgie mammaire constitue classiquement une contre-indication à la procédure du GS. En effet, la chirurgie peut modifier le drainage lymphatique du sein et ainsi être responsable d'un échec de détection du GS. Ceci est surtout noté en cas de remodelage important de la glande mammaire, notamment en cas de mammoplastie, et en particulier de réduction. Néanmoins, une méta-analyse publiée en 2011⁽³⁸⁾ souligne que le taux de détection du GS n'est pas modifié par un antécédent de tumorectomie mais que le taux de faux-négatifs semble légèrement plus élevé.

1.4.5 Technique d'identification et chirurgicale du ganglion sentinelle

Toujours selon les recommandations de l'ASCO⁽³⁶⁾, le taux d'identification du GS doit dépasser 90% et le taux de faux-négatifs doit être inférieur à 5%.

1.4.5.1 Technique d'identification du ganglion sentinelle

Il s'agit d'une technique pluridisciplinaire, comportant plusieurs étapes et nécessitant une collaboration entre chirurgiens, radiologues et anatomopathologistes. Le procédé d'identification reconnu comme un standard, le plus souvent rapporté, correspond à la technique dite combinée qui associe :

- la méthode isotopique par injection de Technétium 99
- la méthode colorimétrique par injection de 1 à 2 ml de bleu patenté

Ceci met en jeu deux mécanismes complémentaires mais physiologiquement différents. L'un mécanique, fondé sur la dynamique des fluides (drainage du colorant) et l'autre lié à la captation par les macrophages du radio-colloïde selon la taille de ses particules. Ce dernier témoigne de la capacité fonctionnelle ganglionnaire.

- **La méthode isotopique**

Elle représente la première étape de la technique. Elle est réalisée par l'équipe de médecine nucléaire, premier maillon de la pluridisciplinarité de la procédure.

L'isotope utilisé est du sulfure de rhénium marqué au technétium 99m non filtré.

La taille optimale des molécules utilisées doit être comprise entre 10 et 100 nm.

Le repérage du GS se fait la veille ou le jour même de l'intervention, par injection péri-tumorale ou péri-aréolaire de 0,2 à 0,4 ml de radiotracteur.

Il est conseillé d'effectuer une lymphoscintigraphie pré-opératoire, environ deux heures après l'injection du radiotracteur, afin de réaliser une cartographie du drainage lymphatique du sein et pour déterminer le nombre de GS détectés ⁽³⁹⁾. La négativité d'une lymphoscintigraphie ne préjuge pas d'un échec d'identification isotopique du GS à la gamma caméra.

A noter que la toxicité de l'isotope est faible et ne justifie pas de mesure spécifique en matière de radioprotection ⁽⁴⁰⁾.

- **La méthode colorimétrique**

Elle est utilisée au moment de l'intervention, environ dix minutes avant l'incision cutanée. En France, seul le bleu patenté est utilisé. Elle se réalise par une injection de 1 à 2 ml de bleu en péri-tumoral ou péri-aréolaire, suivi d'un massage de la zone.

La diffusion du colorant se fait par des phénomènes mécaniques de circulation lymphatique et va ainsi colorer en bleu le GS (Image 1).

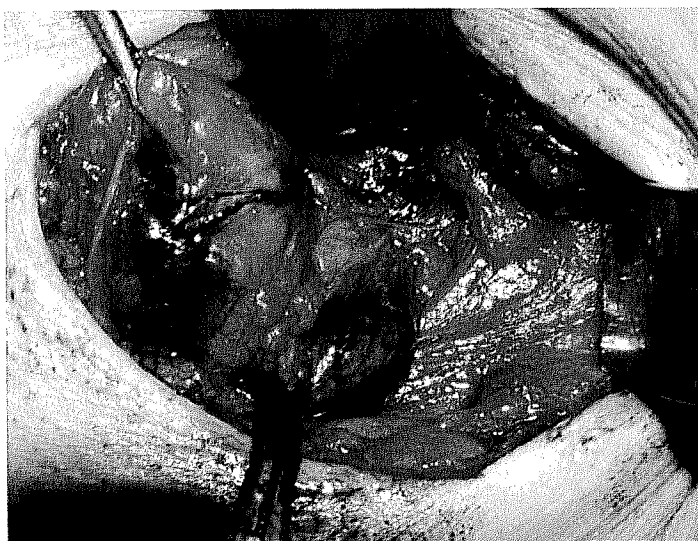


Image 1. GS coloré en bleu après repérage colorimétrique.

La combinaison des deux techniques augmente le taux global d'identification et réduit le taux de faux-négatifs⁽⁴⁰⁾. L'essai ALMANAC⁽³⁴⁾ a montré que le taux d'échec d'identification augmente d'un facteur 3,6 (14,4% versus 4%) en cas de détection par une seule méthode. La supériorité de la double détection est donc actuellement admise. Néanmoins, la méthode isotopique seule a été reconnue comme valide ou acceptable, d'autant qu'il existe des risques allergiques avec le bleu patenté qui ne sera donc pas utilisé dans les cas où un terrain allergique a été mis en évidence.

- **Site d'injection du bleu patenté et du radiotracteur**

Il existe différents sites d'injection : péri-tumoral ou péri-aréolaire, sous-cutané ou en profondeur.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus. Quelque soit le site d'injection, le taux d'identification du GS est similaire.

Néanmoins, l'injection péri-tumorale donne en théorie un meilleur reflet du drainage de la tumeur et permet d'identifier une voie de drainage extra-axillaire, notamment au niveau de la chaîne mammaire interne (CMI).

1.4.5.2 Principaux facteurs de risque d'échec de l'identification du GS

Différentes études retrouvent **l'âge et l'index de masse corporelle (IMC)** comme facteurs de risque de non identification. Effectivement, dans l'étude de Chakera⁽⁴¹⁾, le taux d'identification est moins élevé chez les patientes de plus de 60 ans (OR : 1,46, p= 0,006). De plus, le taux d'échec d'identification passe de 1,9 à 12,4% selon que l'IMC est respectivement inférieur ou supérieur à 30.

Par ailleurs, il existe une augmentation du risque d'échec de la technique qui est liée au nombre de ganglions envahis et en cas d'effraction capsulaire⁽⁴²⁾. Une obstruction des vaisseaux lymphatiques est effectivement retrouvée en cas d'envahissement massif des ganglions, empêchant la circulation et la captation des traceurs.

Les tumeurs situées dans la partie médiale du sein, notamment dans le quadrant inféro-interne, sont associées à une moins bonne détection du GS⁽⁴³⁾. Il en est de même pour les tumeurs non palpables.

Dans 75% des cas d'échec de détection du GS, le curage axillaire ne met pas en évidence d'atteinte tumorale⁽⁴⁴⁾.

1.4.5.3 *Technique chirurgicale du ganglion sentinelle*

Le prélèvement du GS peut se faire :

- soit sous anesthésie locale, quelques jours avant l'exérèse de la tumeur, et avoir ainsi l'examen anatomo-pathologique définitif du GS pour compléter ou non le geste chirurgical par un curage axillaire ⁽⁴⁵⁾.
- soit sous anesthésie générale, au cours de l'exérèse tumorale. On peut ainsi demander un examen extemporané du GS pour éventuellement réaliser dans le même temps opératoire un curage axillaire ou envoyer directement le GS en examen anatomo-pathologique définitif et prendre le risque d'une intervention ultérieure si celui-ci est envahi.

La technique chirurgicale recommandée est la suivante :

La patiente est positionnée avec le bras en abduction. Après anesthésie de la patiente, le bleu patenté est injecté en péri-aréolaire ou péri-tumoral, puis un massage doux est effectué pour aider à la migration du colorant à travers les vaisseaux lymphatiques.

Une mesure de la radioactivité ambiante (bruit de fond) est réalisée, puis l'aisselle est sondée à l'aide d'une gamma caméra. La zone la plus radioactive est repérée et une petite incision est réalisée. La dissection est par la suite guidée par le repérage des vaisseaux lymphatiques colorés en bleu.

Un ganglion est sentinelle lorsqu'il est chaud et/ou bleu. Il faut relever le niveau d'intensité de la radioactivité ainsi que celle de la coloration. Après avoir prélevé le GS (en moyenne 1 à 3 ganglions), la sonde est utilisée pour vérifier la radioactivité résiduelle du creux axillaire.

A la fin de l'intervention, il faut systématiquement palper le creux axillaire. Tout ganglion suspect doit être retiré et analysé. Il sera appelé ganglion non sentinelle (GNS).

Contrairement au CA, il n'est pas nécessaire de laisser en place un redon puisque le risque de lymphocèle est faible.

En cas d'échec de détection du GS, la réalisation d'un CA est nécessaire pour évaluer le statut ganglionnaire.

1.4.6 Examen anatomo-pathologique du GS

Le nombre moyen de GS analysés est de 2. L'analyse anatomopathologique de ces ganglions est plus précise, ce qui explique une légère augmentation du taux d'envahissement axillaire (Tableau 4) ⁽⁴⁶⁾. On estime que 30 à 40 % des femmes ont un GS positif et dans 40% il s'agit d'une atteinte micrométastatique ou de cellules tumorales isolées.

	T1mic	T1a	T1b	T1c	T2 <3 cm	T2 >3 cm	T3
Curage axillaire	10%	9-13%	13-19%	26-29%	39-50%	48-59%	71-80%
Ganglion sentinelle	10,7%	13,5%	21,8%	35,6%	54,7%	66,2%	88%

Tableau 4. Fréquence comparée des métastases axillaires (période pré GS) et des métastases des GS du cancer du sein ⁽⁴⁶⁾.

1.4.6.1 Nomenclature des atteintes métastatiques du GS

Elle dépend de la taille de l'envahissement ganglionnaire. Lorsque celle-ci est supérieure à 2mm, on parle de macrométastase. Une micrométastase correspond à une atteinte ganglionnaire comprise entre 0,2 et 2 mm. Lorsque l'atteinte est invisible à l'examen histologique mais positive à l'IHC, on parle de cellules tumorales isolées (ITC ou pN0(i+)), correspondant à des atteintes inférieures à 0,2 mm.

1.4.6.2 Examen extemporané du GS

Il permet d'adapter le geste chirurgical en un seul temps opératoire et d'éviter la ré intervention des patientes ayant un GS positif.

Il existe différentes techniques :

- les coupes à congélation
- les méthodes cytologiques par apposition
- plus récemment, les techniques moléculaires

Une récente méta-analyse ⁽⁴⁷⁾ a montré que les examens par coupes congelées et par apposition présentent une spécificité de 100%, ainsi qu'une sensibilité correcte pour les macrométastases (respectivement comprise entre 84-92% et 70-81%) mais médiocre pour les micrométastases (respectivement comprise entre 17-27% et 6-22%).

L'analyse du GS par analyse biomoléculaire est actuellement la plus fiable. En France, on utilise actuellement la technique OSNA (On Step Nuclear Acid amplification) qui correspond à une analyse automatisée amplifiant directement l'ARNm de la cytokératine 19 présente uniquement dans les ganglions tumoraux. Cette technique apporte une amélioration de la sensibilité pour la détection des macrométastases mais aussi des micrométastases avec une cohérence avec l'examen anatomo-pathologique définitif comprise entre 92-98% ⁽⁴⁸⁾.

La réalisation d'un examen extemporané ne constitue pas un standard même s'il est actuellement fréquemment utilisé.

1.4.6.3 Examen anatomo-pathologique définitif du GS

L'analyse définitive du GS permet de détecter des atteintes de petite taille, plus fréquemment que lors des analyses simples réalisées sur les ganglions d'un curage axillaire.

La méthodologie anatomopathologique est très diverse mais la majorité des équipes européennes réalisent des coupes sériées, espacées de 150 à 200 microns, avec une coloration standard trichromique HES (Hemalum, Eosine, Safran) de chaque ganglion jusqu'à épuisement du GS ⁽⁴⁹⁾.

Si aucune atteinte n'est détectée en coloration HES, une étude en IHC est réalisée sur ces coupes sériées. La positivité de cet examen ne permet pas d'estimer la taille de la métastase, mais elle sensibilise la lecture histologique en améliorant le signal visuel, du fait de la technique chromogène utilisée. Cette amélioration est surtout efficace pour les amas de petite taille.

1.5 Envahissement tumoral du ganglion sentinelle

1.5.1 Fréquence des GS envahis

Environ 30 à 40% des GS prélevés sont envahis, quelque soit le type d'envahissement. Dans à peu près 60% des cas, il s'agit d'un envahissement par une macrométastase.

La répartition entre micrométastases et cellules tumorales isolées est étroitement corrélée aux méthodes anatomo-pathologiques utilisées. De plus, la distinction entre ces deux types d'envahissement est difficilement reproductible, même auprès de professionnels expérimentés.

1.5.2 Taux d'envahissement des ganglions non sentinelles (GNS)

En cas de GS indemne, la présence d'un envahissement des GNS correspond à un faux négatif de la technique. Ce taux doit idéalement être inférieur à 5%. En pratique, il est proche de 10%.

En cas d'envahissement du GS, la taille de la métastase est un facteur prédictif majeur d'atteinte des GNS.

En cas de macrométastases, le taux d'envahissement des GNS est élevé, proche de 50% avec des variations en fonction des caractéristiques de la tumeur.

En cas de micrométastases du GS ou d'ITC détectées en analyse standard sur coupes sériées ou IHC, le taux de GNS envahis se situe entre 12 et 22%⁽⁵⁰⁾.

Le taux d'envahissement des GNS varie également en fonction de la taille tumorale, de la taille de la micrométastase et du mode de découverte de la métastase lors de l'examen extemporané.

On retrouve de faibles taux d'envahissement des GNS en cas de tumeur de petite taille (moins de 2 cm), avec une micrométastase du GS retrouvée uniquement en IHC ou en cas d'ITC.

Dans l'étude de Van Rijk⁽⁵¹⁾, 5,6% des patientes avec une micrométastase du GS présentaient 3 ou plus de 3 GNS envahis (6 patientes sur 106).

De même, Rivers dans son étude retrouve un risque de 1,5% d'avoir 4 ou plus de 4 GNS envahis en cas de micrométastase du GS ⁽⁵²⁾.

1.5.3 Scores prédictifs d'envahissement des GNS

Plusieurs auteurs ont élaboré des modèles qui permettent de déterminer, de manière prédictive, le risque d'envahissement des GNS. Ces modèles sont établis à partir de nombreux facteurs prédictifs, indépendants :

- **la taille tumorale** : le risque d'atteinte des GNS augmente de façon exponentielle avec la taille tumorale.
- **la taille de la métastase dans le GS** : comme nous l'avons vu précédemment, le risque d'envahissement des GNS est très important en cas de macrométastase du GS, de l'ordre de 40 à 60%.
- **la présence d'emboles tumoraux** : leur rôle est connu depuis plusieurs années puisque, Rosen en 1989, a montré que la survie sans récurrence pour les tumeurs de stade 1 passe de 78% à 62% en cas d'emboles vasculaires.
- **Le nombre de GS positifs et le ratio entre le nombre de GS positifs sur le nombre de GS prélevés** : il a été montré que le risque d'envahissement des GNS est important (supérieur à 60%) si plus de 3 GS sont atteints ⁽⁵³⁾. A l'inverse, si un grand nombre de GS a été prélevé (6 ou plus) et qu'un seul GS revient positif, le curage axillaire ne paraît pas nécessaire dans cette situation.
- **La présence d'une rupture capsulaire** au niveau du GS atteint : celle-ci est associée à un risque plus important d'envahissement des GNS ⁽⁵⁴⁾.
- **Autres facteurs** : grade SBR, surexpression HER2, le statut des récepteurs hormonaux, le type histologique.

Différents "scores" prédictifs ont été développés pour estimer, chez une patiente donnée, le risque de maladie résiduelle au niveau du creux axillaire en cas d'atteinte du GS.

Le nomogramme le plus connu est le **modèle MSKCC** (Van Zee, 2003) ⁽⁵⁵⁾. Il prend en compte les huit éléments suivants :

- le grade nucléaire et le type histologique de la tumeur
- la présence d'emboles tumoraux

- le caractère multifocal de la tumeur primitive
- le statut des récepteurs hormonaux
- le nombre de GS négatifs
- le nombre de GS positifs
- la taille tumorale
- la méthode de détection de la métastase dans le GS

Ce nomogramme présente une bonne sensibilité et spécificité. Son utilisation a permis dans certaines équipes de réaliser moins de CA. Néanmoins, il présente plusieurs inconvénients :

- Du fait de sa complexité, son utilisation en pratique courante paraît difficile.
- La taille de la métastase du GS, qui constitue un élément essentiel, n'est pas prise en compte.
- Ce modèle ne paraît pas adapté en cas de micrométastases du GS, avec une aire sous la courbe ROC proche de 0,5, donc non prédictive ⁽⁵⁶⁾.

D'autres nomogrammes, plus simples d'utilisation, ont été établis. Nous décrivons ici uniquement **le score de Tenon**, rapporté par Barranger en 2005 ⁽⁵⁷⁾.

Il fait intervenir trois facteurs correspondants chacun à un nombre de points définis :

- La présence d'une macro-métastase : 2 points
- La taille tumorale : 0 point si < 1cm, 1,5 points si entre 1 et 2 cm, 3 points si > 2cm
- Le ratio entre le nombre de GS positifs et le nombre de GS prélevés : 1 point si ratio entre 0,5 et 1, 2 points si égal à 1

Si la somme de ces trois éléments est inférieure ou égale à 3,5, la probabilité de ne pas avoir de GNS envahis est très élevée (97 %).

1.6 Récidives axillaires et survie après technique du ganglion sentinelle

1.6.1 Récidive axillaire en cas de GS négatif

De nombreuses études ont été publiées à ce sujet. Les premières, datant de 2001, ne retrouvent pas de cas de récidive axillaire en cas de GS négatif mais avec un recul insuffisant.

Par la suite, les études sont concordantes entre elles et mettent en évidence des taux comparables de récidive axillaire en cas de GS indemne entre 0 et 2%.

La plus importante série publiée est celle du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Quatre mille huit patientes ayant bénéficié de la technique du GS ont été incluses. Le GS est indemne chez 2666 patientes et parmi celles-ci, 326 femmes ont également eu un curage axillaire.

Après un suivi moyen de 31 mois, il n'est pas observé de récidive axillaire dans le groupe avec curage axillaire et 3 cas de récidive dans le groupe GS seul (0,13%) ⁽⁵⁸⁾.

1.6.2 Récidive axillaire et survie en cas de GS envahi

1.6.2.1 Récidive axillaire en cas de GS envahi

Les résultats des différentes études ne sont pas concordants, notamment en ce qui concerne les micrométastases et il existe surtout des études observationnelles.

Toujours dans l'étude du MSKCC ⁽⁵⁸⁾, le GS est envahi chez 1342 patientes. Un CA a été réalisé chez 1132 patientes. L'atteinte du GS a été diagnostiquée soit lors de l'examen extemporané (66,7%), soit par coloration HES (12,7%), soit par IHC et/ou coupes sériées (20,6%). Il est noté 4 cas de récidive axillaire dans le groupe GS et CA (0,35%) et 3 cas dans le groupe GS seul (1,4%).

Dans l'étude de Langer et al ⁽⁵⁹⁾, publiée en 2005, il n'est pas observé de cas de récidive axillaire chez les 27 patientes présentant une micrométastase au niveau du GS, avec un suivi moyen de 42 mois.

Dans l'étude hollandaise MIRROR, publiée en 2009, en cas de micrométastase du GS, le taux de récidive axillaire à 5 ans était de 5% en absence de curage axillaire ⁽⁶⁰⁾.

L'étude rapportée par Bilimoria en 2009 ⁽⁶¹⁾, à partir du "National Cancer Data Base", regroupe 97 314 patientes présentant un GS envahi. 20,8% de ces patientes n'ont pas eu de CA. Le délai médian de suivi est de 63 mois. Le taux de récurrence axillaire est de 0,6% après GS seul par rapport à un taux de 0,2% en cas de curage après GS chez des patientes qui présentaient une ou plusieurs micrométastases.

1.6.2.2 *Survie en cas de GS envahi*

Une méta-analyse a été publiée sur ce sujet en 2010 ⁽⁶²⁾ rapportant une survie globale et sans récurrence diminuée en cas d'atteinte ganglionnaire inférieure à 2 mm par rapport à l'absence d'atteinte du GS. Cependant, les études ne permettaient pas de conclure du fait de faibles effectifs et de délais de suivi trop courts.

Une étude hollandaise ⁽⁶³⁾ ne retrouve aucune différence significative de survie entre les patientes pN1mi et pN0(i+) en comparaison aux patientes pN0.

Enfin, une étude italienne récente, publiée en 2012, a mis en évidence que les patientes avec des micrométastases au niveau du GS ont un pronostic similaire aux patientes avec macrométastases ⁽⁶⁴⁾. Le recueil des données s'est fait à partir du Modena Cancer Registry. Sur les 2078 patientes, 590 présentent un envahissement du GS. Il s'agit d'une macrométastase dans 64,1% des cas, d'une micrométastase dans 28,8% des cas et d'une ITC dans 6,3 % des cas.

En cas de micrométastase du GS, un CA a été réalisé dans 80% des cas. Toujours dans le même groupe, on n'a pas noté de récurrence axillaire et dans 3 CA, on a retrouvé 4 ou plus de 4 ganglions envahis.

Les résultats concernant la survie globale et sans récurrence sont récapitulés dans le tableau 5.

	N	Survie globale	Survie sans récurrence
pN0	1488	99,2%	97,7%
pN1	383	96,1%	92,4%
pN1mi	176	96%	93,2%
pN0(i+)	31	100%	100%

Tableau 5. Survie globale et sans récurrence en fonction du statut du GS ⁽⁶⁴⁾.

1.6.2.3 *L'essai ACOSOG Z0011*

L'essai américain ACOSOG Z0011 ⁽⁶⁵⁾ est une étude randomisée, multicentrique comparant les récurrences et la survie des patientes avec GS envahis bénéficiant ou non d'un curage axillaire. Il devait normalement inclure plus de 1900 patientes mais a dû être fermé prématurément du fait d'une faible participation des différents centres.

Au final, 856 patientes ont été incluses. Elles ont toutes bénéficié d'un traitement conservateur comportant : tumorectomie, radiothérapie mammaire avec administration d'un traitement systémique (chimiothérapie ou hormonothérapie) dans la majorité des cas (97%), mais de manière équivalente dans les 2 bras.

L'envahissement des GS correspondait à une macrométastase dans 50,2% des cas, à une micrométastase dans 35,1% des cas et sans précision dans 14,6%. Le suivi médian des patientes est de 6,2 ans. Le nombre de GS métastatique dans le groupe GS seul est de 1 dans 71% des cas et de 2 dans 18,3% des cas.

En terme de récurrence loco-régionale, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes. Il en est de même pour la survie globale et la survie sans récurrence.

La survie globale à 5 ans était de 91,8% (IC 95% : 89,1%-94,5%) avec curage axillaire et de 92,5% (IC 95% : 90%-95,1%) avec GS seul. Respectivement, la survie sans récurrence à 5 ans était de 82,2% (IC 95% : 78,3%-86,3%) contre 83,9% (IC 95% : 80,2%-87,9%) (p=0,14).

La conclusion des auteurs est donc la suivante : "Chez les patientes ayant un envahissement modéré des GS et recevant un traitement systémique, l'absence de CA complémentaire n'influence pas la survie globale."

Ces résultats sont encourageants, mais il faut néanmoins rester prudent puisque, du fait d'un arrêt prématuré de l'essai, celui-ci manque de puissance. De plus, il manque certaines informations importantes dans cette étude, notamment :

- la taille des métastases au niveau du GS
- le ratio ganglionnaire n'est pas précisé, or nous avons vu précédemment qu'il s'agit d'un facteur prédictif important
- le statut Her2 n'est également pas précisé
- il manque des informations sur un suivi plus tardif, à 10 ans. Or, nous savons que le cancer du sein est une maladie qui peut récidiver très tardivement.

**2. ETUDE REALISEE DANS
LE SERVICE DE
CHIRURGIE
GYNECOLOGIQUE AU
CHRU DE LIMOGES**

2.1 Patientes et méthode

2.1.1 Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude analytique rétrospective, monocentrique, couvrant une période de onze ans, de 2001 à 2012, au cours de laquelle ont été répertoriées les patientes opérées d'une néoplasie mammaire avec évaluation du statut ganglionnaire par la technique du GS.

Les patientes ont été classées en quatre catégories selon le statut du GS : indemne (pN0), macrométastase (pN1), micrométastase (pN1mi), cellules tumorales isolées (pN0i+ ou ITC).

Nous nous sommes intéressés, dans un premier temps, au suivi des patientes dans le but d'évaluer la survie globale et sans récurrence de la maladie au niveau de la population globale puis uniquement chez les patientes ayant un seul ganglion axillaire atteint.

Dans un second temps, nous allons tenter de mettre en évidence, dans notre population, des facteurs prédictifs d'envahissement des GNS et de confirmer la fiabilité du prélèvement du GS sous anesthésie locale (AL).

2.1.2 La population et critères étudiés

Ont été incluses dans l'étude les patientes traitées pour un cancer du sein entre janvier 2001 et mars 2012 au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges avec évaluation du statut ganglionnaire par la technique du GS.

Quelque soit le statut du GS, les patientes métastatiques d'emblée n'ont pas été intégrées dans l'analyse statistique.

La population étant très hétérogène, nous avons donc exclu de l'étude :

- Les patientes ayant un CIC ou un CLIS puisque leur pronostic est meilleur par rapport aux carcinomes infiltrants.
- Les patientes dont la taille tumorale est supérieure à 5cm (pT3) ou ayant un cancer inflammatoire, une atteinte cutanée ou du muscle pectoral (pT4).
- Les patientes ayant un antécédent de cancer du sein controlatéral.
- Les patientes dont les dossiers sont incomplets (perdus de vue).

Pour chaque patiente, nous avons relevé les renseignements suivants :

- L'âge de la patiente au moment du diagnostic
- Le statut du GS : pN0, pN1, pN1mi et ITC ou pN0(i+)
- Le nombre de GS prélevés et son mode de prélèvement : AG ou AL
- La réalisation d'un curage axillaire et si celui-ci présente ou non un envahissement tumoral
- L'histologie de la néoplasie mammaire
- La localisation et la taille tumorale
- Les autres facteurs pronostiques de la néoplasie mammaire, à savoir :
 - le statut en récepteurs hormonaux
 - le statut HER2
 - le taux de prolifération : Ki 67, divisé en deux catégories : soit $\leq 15\%$, soit $> 15\%$
 - le grade SBR
 - la présence d'emboles vasculaires
- Le traitement loco-régional réalisé :
 - Traitement chirurgical : soit conservateur (tumorectomie) soit radical (mastectomie)
 - Radiothérapie, en précisant la zone irradiée : le sein avec plus ou moins le lit tumoral (boost), la CMI, le creux sus-claviculaire, la paroi thoracique.
- Le traitement systémique :
 - Chimiothérapie néo-adjuvante ou chimiothérapie adjuvante réalisée ou non. Dans le premier cas, le GS est toujours prélevé avant réalisation de la chimiothérapie.
 - Administration ou non d'une hormonothérapie
- Le suivi des patientes :
 - La date des dernières nouvelles. Les patientes dont on n'a plus de nouvelle sont considérées comme perdues de vue.
 - L'état de la patiente aux dernières nouvelles : en vie ou non. En cas de décès, on cherche à savoir si celui-ci est lié ou non à la néoplasie. De plus, on relève les cas de récurrence locale, axillaire ou à distance (métastases).
 - Si la patiente a développé un cancer du sein bilatéral, de manière synchrone ou non.

2.1.3 Recueil des données

Le recueil de ces différentes informations a été réalisé à partir d'une base de données informatique.

Dans le service de chirurgie gynécologique du CHRU de Limoges, les dossiers médicaux sont informatisés depuis quelques années dans le logiciel Filemaker. Ainsi, toutes les patientes traitées pour une néoplasie mammaire sont répertoriées dans un dossier de cancérologie. Il est donc aisé de retrouver les patientes ayant bénéficié de la technique du GS depuis 2001.

Les différentes données ont été recueillies en consultant à la fois le dossier gynécologique et le dossier informatique commun du CHU de Limoges (Cross way) où l'on peut avoir accès aux comptes rendus des hospitalisations et consultations des autres spécialistes intervenant dans la prise en charge de ces patientes (oncologues médicaux, radiothérapeutes, radiologues).

Certaines patientes n'étant plus suivies au CHRU de Limoges pour des raisons géographiques, nous avons adressé, à leur médecin généraliste ou gynécologue, un questionnaire afin d'avoir des renseignements sur le suivi de celles-ci. Sur ce questionnaire, il est précisé la date de la dernière consultation et l'état de santé de la patiente à ce moment-là (en vie ou non, récurrence de la néoplasie ou non).

Toutes ces données ont été centralisées sur un fichier Excel pour réaliser, dans un premier temps, une analyse descriptive de la population dans son ensemble, puis pour chacun des 4 groupes : pN0, pN1, pN1mi et pN0(i+) ou ITC. Par la suite, des courbes de survie globale et de survie sans récurrence ont été établies.

2.1.4 L'analyse statistique

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne \pm écart-type, minimum, maximum et médiane. Ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages. Les comparaisons de variables qualitatives entre deux groupes considérés dans l'étude (récurrence O/N par exemple) ont été réalisées par des tests du Chi2 ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques dans les variables considérées. Les distributions des variables quantitatives entre les deux groupes ont été comparées par des

tests de Student pour séries indépendantes. Un modèle de régression logistique a été utilisé. Une analyse univariée a été suivie d'une analyse multivariée. Pour entrer dans le premier modèle multivarié, les variables devaient présenter en analyse univariée un degré de significativité $\leq 0,20$. Le modèle multivarié a été simplifié en utilisant la méthode pas à pas descendante pour aboutir au modèle final. Les interactions pertinentes entre variables présentes dans le modèle final ont été recherchées. Des courbes de survie ont été tracées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées entre elles à l'aide de tests de log-rank.

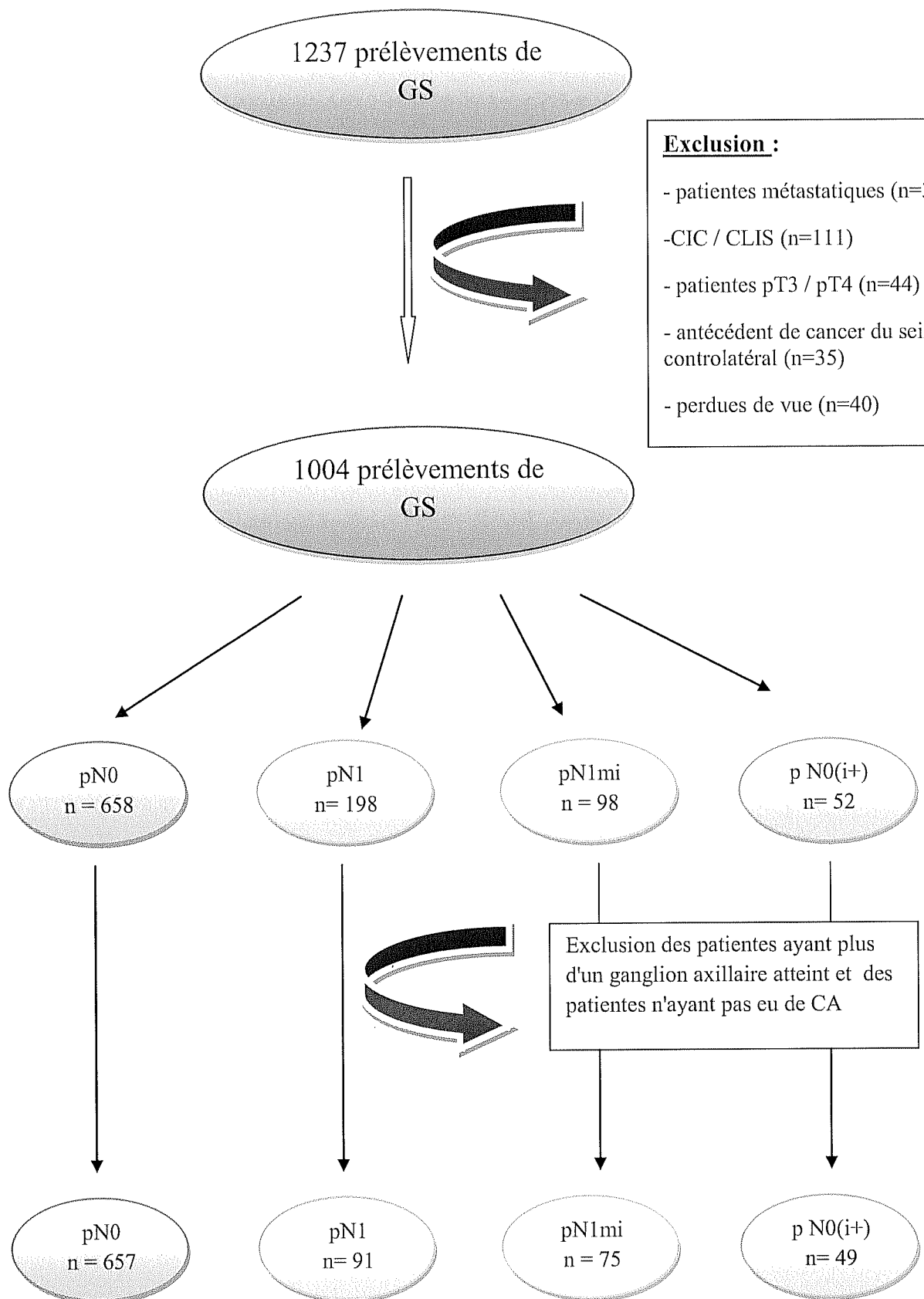
Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05. Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

2.2 Résultats

Mille deux cent trente sept patientes ont bénéficié de la technique du GS ces onze dernières années au CHRU de Limoges. La répartition en fonction du statut ganglionnaire est la suivante : 835 patientes ont un GS indemne, 236 présentent une macrométastase, 109 une micrométastase et 57 des cellules tumorales isolées.

Deux cent trente trois patientes ont été exclues de l'étude. Trois patientes étaient métastatiques d'emblée, 111 présentaient un CIC, 43 étaient classées pT3 et 1 pT4, 35 avaient un antécédent de cancer du sein controlatéral. Enfin, 40 patientes ont été perdues de vue suite à l'intervention.

Une première analyse statistique a été réalisée à partir de ces 1004 patientes. Par la suite, nous avons enlevé de l'étude les patientes ayant plus d'un ganglion atteint afin de comparer le taux de décès et de récurrence selon le statut ganglionnaire. Les patientes ayant soit un GS indemne (pN0), soit un seul ganglion axillaire atteint (pN1, pN1mi et pN0(i+)) (Graphique 1).



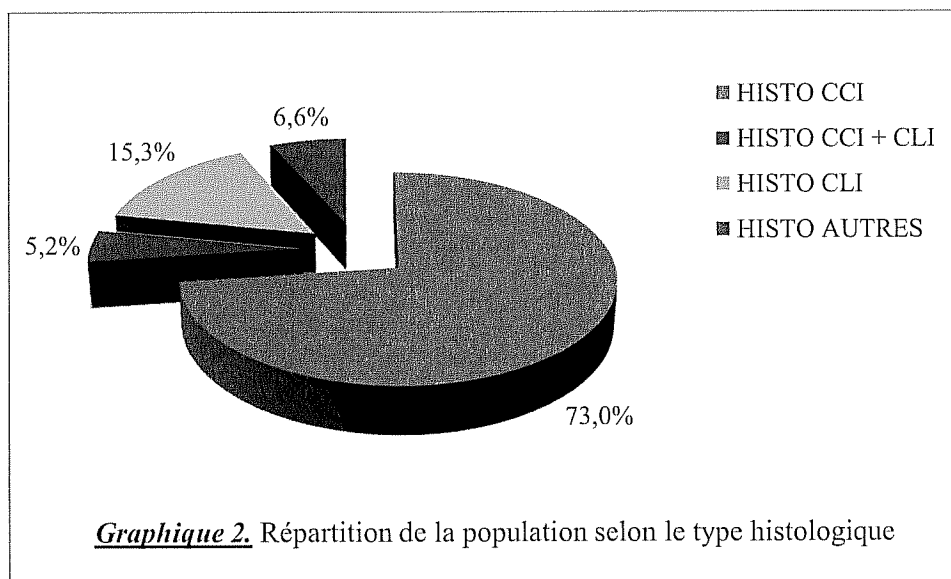
Graphique 1 : Effectif de la population globale et en fonction du statut du GS.

2.2.1 Caractéristiques histo-pathologiques de la population

L'âge moyen est de 59,4 ans avec des extrêmes de 28 à 91 ans. Deux patients étaient de sexe masculin dans cette étude (soit 0,19%).

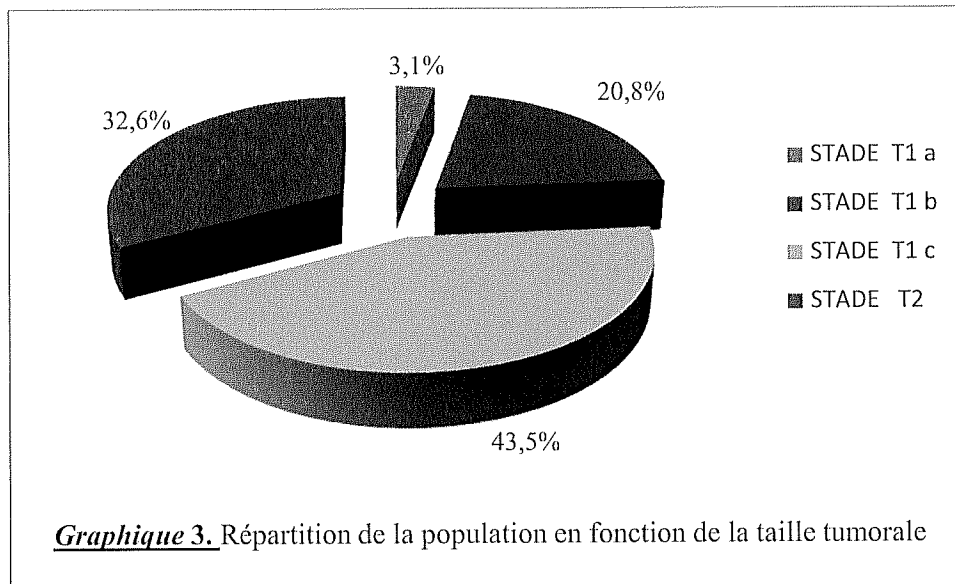
2.2.1.1 Histologie de la tumeur primitive

Le type histologique (donc post-opératoire) de la tumeur primitive était un carcinome canalaire infiltrant (CCI) dans 732 cas (72,9%), un carcinome lobulaire infiltrant (CLI) dans 153 cas (15,2%) et les 2 associés dans 5,2% des cas. De manière plus rare (6,6%), on retrouve d'autres types histologiques, en général de meilleur pronostic, avec notamment les carcinomes colloïdes et tubulo-lobulaires (Graphique 2).



2.2.1.2 Taille de la tumeur primitive

La taille tumorale était inférieure ou égale à 10mm chez 239 patientes (23,8%), comprise entre 11 et 20 mm dans 436 cas (43,4%) et comprise entre 21 et 50 mm dans 32,6% des cas.



2.2.1.3 Facteurs pronostiques du cancer du sein

- **Grade histologique SBR**

Cent soixante huit patientes (16,7%) avaient un grade histologique SBR égal à 1, 59,4 % des patientes un grade à 2 et 14,0% des patientes un grade égal à 3. Dans 99 cas (9,9%), il n'était pas précisé dans le compte-rendu anatomo-pathologique.

- **Emboles lympho-vasculaires**

Il n'est pas retrouvé d'embole lymphatique ou vasculaire dans 89,3% des cas.

- **Récepteurs hormonaux**

Huit cent quatre vingt onze patientes, soit 88,7% avaient des récepteurs positifs aux œstrogènes avec dans la majorité des cas (plus de 80%) une expression très forte de ces récepteurs. Les récepteurs à la progestérone étaient positifs dans 59,6% des cas.

Cent cinq patientes (10,5%) avaient des récepteurs négatifs aux estrogènes et à la progestérone.

- **Statut HER2**

Il n'était pas précisé dans 155 cas (15,4%). Dans la majorité des cas, il revenait négatif (72,4% des cas). La sur-expression d'HER2 a été retrouvée chez 61 patientes (6,1%) impliquant la possibilité d'un traitement par thérapie ciblée (Trastuzumab).

Le profil tumoral dit "triple négatif" (les récepteurs hormonaux négatifs et le statut HER2 négatif) a été retrouvé dans 71 cas (7,1% de la population globale). On relève 57 cas dans le groupe pN0 (8,7%), 12 dans le groupe pN1 (6,1%), 1 chez les pN1mi (1,0%) et 1 chez les patientes ayant des cellules tumorales isolées (1,9%).

- **Taux du Ki 67**

Nous avons séparé les patientes en deux catégories : taux inférieur ou égal à 15% et taux supérieur à 15 %. Celui-ci est inférieur ou égal à 15% dans 43,5% des cas et supérieur à 15% dans 14,3% des cas. Chez 423 patientes, le taux du Ki67 n'a pas été recherché.

2.2.1.4 Formes bilatérales de cancer du sein

Vingt sept patientes (2,7%) ont présenté un cancer du sein bilatéral au moment du diagnostic. Le même nombre de patientes a développé par la suite un cancer au niveau du sein controlatéral.

Tous ces éléments sont résumés dans le tableau 6 et 7.

Variables étudiées	Nombre de patientes	Pourcentage
Taille tumorale		
≤ 10 mm	239 / 1004	23,8%
11-20 mm	436 / 1004	43,4%
20-50 mm	329 / 1004	32,6%
Type histologique de la tumeur		
CCI	732 / 1004	72,9%
CLI	153 / 1004	15,2%
Autres	119 / 1004	11,9%
RE		
RE positifs	891 / 1004	88,7%
RE négatifs	109 / 1004	10,6%
RP		
RP positifs	598 / 1004	59,6%
RP négatifs	402 / 1004	40,0%
Présence d'embolies vasculaires		
Oui	107 / 1004	10,7%
Grade histologique SBR		
SBR 1	168 / 1004	16,7 %
SBR 2	596 / 1004	59,4%
SBR 3	141 / 1004	14,0%
Statut HER2		
HER2 négatif	727 / 1004	72,4%
HER2 positif +++	61 / 1004	6,1%
Taux de Ki67		
Ki 67 ≤ 15%	437 / 1004	43,5%
Ki 67 > 15%	144 / 1004	14,3%

Tableau 6. Caractéristiques histo-pathologiques de la population globale (1004 prélèvements de GS).

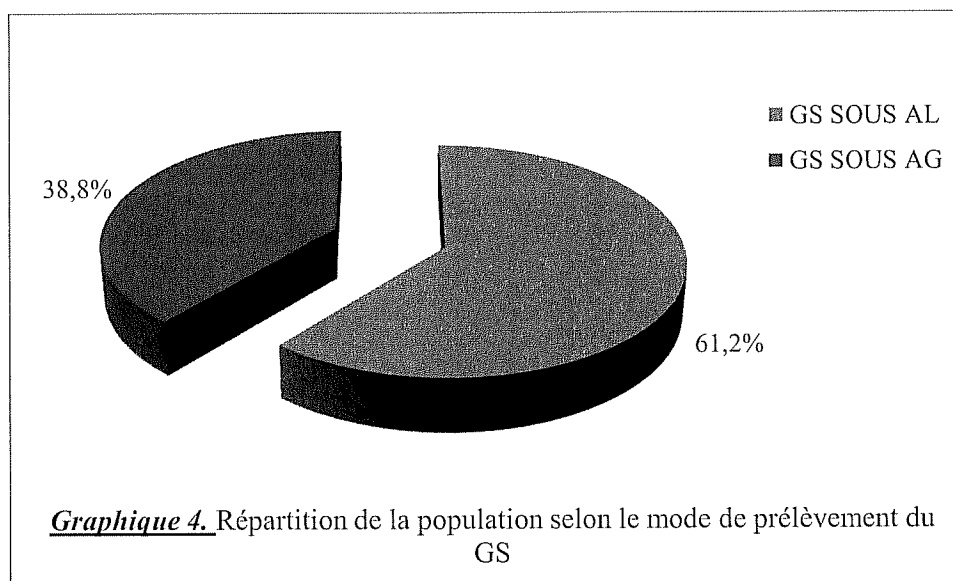
Variables étudiées	pN0 (n= 658)	pN1 (n = 198)	pN1mi (n= 96)	PN0(i+) (n=52)	p
Age moyen	60,1	57,7	58,9	58,6	0,0902
Taille tumorale					
≤ 10 mm	208 (31,6%)	13 (6,6%)	11 (11,5%)	7 (13,5%)	<0,0001
11-20 mm	299 (45,4%)	76 (38,4%)	38 (39,6%)	23 (44,2%)	0,2925
21-50 mm	149 (22,6%)	109 (55,0%)	47 (48,9%)	22 (42,3%)	<0,0001
Type histologique					
CCI	471 (71,6%)	148 (74,7%)	72 (75,0%)	41 (78,8%)	0,5586
CLI	106 (16,1%)	30 (15,2%)	13 (13,5%)	4 (7,7%)	0,4082
RE					
RE positifs	572 (86,9%)	179 (90,4%)	92 (95,8%)	48 (92,3%)	0,0419
RE négatifs	82 (12,5%)	19 (9,6%)	4 (4,2%)	4 (7,7%)	0,0702
RP					
RP positifs	394 (59,9%)	116 (56,6%)	65 (66,3%)	23 (44,2%)	0,0522
RP négatifs	260 (39,5 %)	82 (41,4%)	31 (31,6%)	29 (55,8%)	0,0338
Présence emboles					
Oui	31 (4,7%)	47 (23,7%)	22 (22,9%)	7 (13,5%)	<0,0001
Grade SBR					
SBR 1	131 (19,9%)	19 (9,6%)	11 (11,5%)	7 (13,5%)	0,0025
SBR 2	372 (56,5%)	125 (63,1%)	69 (71,9%)	30 (57,7%)	0,0219
SBR 3	87 (13,2%)	36 (18,2%)	11 (11,5%)	7 (13,5%)	0,2930
Statut HER2					
HER2 négatif	468 (71,1%)	143 (72,2%)	79 (82,3%)	37 (71,2%)	0,1523
HER2 +++	34 (5,2%)	18 (9,1%)	4 (2,0%)	5 (9,6%)	0,0438
Taux Ki 67					
≤ 15 %	302 (45,9%)	74 (37,4%)	41 (42,7%)	20 (38,5%)	0,1631
> 15 %	84 (12,8%)	37 (18,7%)	15 (15,6%)	8 (14,5%)	0,2081

Tableau 7. Caractéristiques histo-pathologiques des patientes en fonction de l'atteinte du GS.

2.2.2 Caractéristiques histo-pathologiques des GS et des GNS

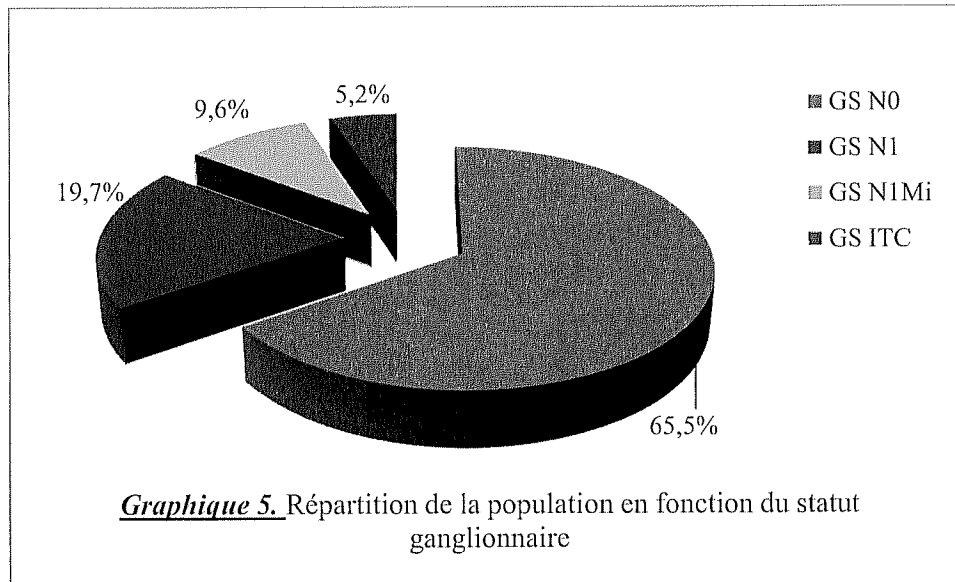
Dans la majorité des équipes, le GS se prélève sous AG, en même temps que le geste d'exérèse tumorale. Au CHRU de Limoges, plus de la moitié des GS sont prélevés sous AL une semaine avant l'intervention chirurgicale. Ceci permet d'avoir le résultat anatomo-pathologique définitif le jour de l'opération et de réaliser, si nécessaire, un CA.

Trois cent quatre vingt dix patientes (38,8%) ont bénéficié du prélèvement du GS sous AG. Les autres GS (61,2%) ont été prélevés sous AL.



En moyenne, 1,93 GS ont été prélevés par patiente, avec des extrêmes de 1 à 9. En moyenne, 1,88 GS ont été prélevés sous AL contre 1,97 sous AG, sans différence significative entre les 2 groupes ($p=0,2731$).

Parmi les 1004 patientes, 658 (soit 65,5% de la population) ne présentaient pas d'envahissement du GS (pN0). L'envahissement tumoral du GS était lié à une macrométastase (pN1) dans 198 cas (soit 19,7%), à une micrométastase (pN1mi) dans 96 cas (soit 9,6%) et à des cellules tumorales isolées (ITC) dans 52 cas (soit 5,2%).



Trois cent quarante quatre curages axillaires ont été réalisés, soit chez 34,3% des patientes avec la répartition suivante :

- 12 CA réalisés dans le groupe pN0 (1,8%)
- 193 dans le groupe pN1 (97,5%)
- 89 dans le groupe pN1mi (92,7%)
- 50 dans le groupe ITC (96,2%)

Ainsi, 96,0% des patientes présentant un envahissement du GS ont eu un CA.

Parmi les 344 CA réalisés, 90 présentaient un envahissement métastatique des GNS (26,2%).

Le taux d'envahissement des GNS dans les différents groupes était le suivant :

- pN0 : 1 CA atteint, soit un taux d'envahissement des GNS à **8,3%**
- pN1 : 76 CA atteints, soit un taux d'envahissement des GNS à **39,4%**
- pN1mi : 11 CA atteints, soit un taux d'envahissement des GNS à **12,4%**
- pN0(i+) ou ITC : 2 CA atteints, soit un taux d'envahissement des GNS à **4,0%**.

	Population globale	pN0	pN1	pN1mi	pN0(i+)	p
Nombre moyen de GS						
Sous AG	1,93					
Sous AL	1,97					
Nombre de CA						
Réalisés	344	12	193	89	50	
Atteints	90 (26,2%)	1 (8,3%)	76 (39,4%)	11 (12,4%)	2 (4,0%)	<0,0001

Tableau 8. Nombre moyen de GS prélevés et taux d'envahissement des GNS.
AG : anesthésie générale, AL : anesthésie locale

2.2.3 Mode de découverte des tumeurs primitives

L'instauration du dépistage de masse organisé du cancer du sein a permis de dépister un grand nombre de cancers du sein à un stade précoce. Ainsi, 53,0% des patientes ont découvert leur néoplasie à l'occasion d'une mammographie de dépistage de masse ou individuel, 39,6% devant la présence d'une masse tumorale palpable, 3,2% devant une anomalie cutanée ou du mamelon, et très peu devant une mastodynie (1,6%).

Les tableau ci dessous résume le mode de découverte en fonction de l'atteinte du GS.

	pN0	pN1	pN1mi	pN0(i+)
MDM	265 (40,3%)	54 (27,3%)	29 (30,2%)	20 (38,5%)
MDI	117 (17,8%)	23 (11,6%)	16 (16,7%)	8 (15,4%)
Masse palpable	238 (36,2%)	99 (50,0%)	43 (44,8%)	18 (34,6%)
Anomalie cutanée	10 (1,5%)	15 (7,6%)	3 (3,1%)	4 (7,7%)
Mastodynie	12 (1,8%)	2 (1,0%)	2 (2,1%)	0 (0,0%)
Autres	14 (2,1%)	5 (2,5%)	3 (3,1%)	2 (3,8%)

Tableau 9. Pourcentage selon le mode de découverte de la tumeur primitive.
MDM : mammographie de dépistage de masse, MDI : mammographie de dépistage individuel

2.2.4 Traitements loco-régional et systémique

Le traitement loco-régional comprend à la fois l'exérèse chirurgicale de la tumeur et le contrôle local de la néoplasie par la radiothérapie.

Un traitement chirurgical conservateur (tumorectomie) est réalisé dès que possible. Il faut évidemment prendre en compte la taille tumorale mais également le rapport entre la taille tumorale et le volume du sein. En cas de lésions étendues ou multifocales, une mastectomie est nécessaire.

En cas de tumorectomie, une radiothérapie du sein, éventuellement associée à un boost au niveau du lit tumoral, est proposée aux patientes. En cas de mastectomie, une irradiation de la paroi thoracique peut-être parfois envisagée, notamment en cas de lésions infiltrantes de grande taille. L'irradiation des aires ganglionnaires (CMI et creux sus-claviculaire) est possible. Son indication tient essentiellement au statut ganglionnaire positif et parfois à la localisation tumorale (proche des aires ganglionnaires).

Le traitement systémique est représenté par la chimiothérapie néo-adjuvante (CTNA), la chimiothérapie adjuvante (CTA), les thérapies ciblées (surtout le Trastuzumab) et l'hormonothérapie.

Les indications de la CTA ont beaucoup évolué ces dix dernières années. On retrouve : une taille tumorale supérieure à 2 cm, l'envahissement métastatique du GS, les tumeurs avec récepteurs hormonaux négatifs, une forte sur-expression d'HER2 (HER2 +++), et plus récemment, les marqueurs de prolifération cellulaire élevés : Ki 67 élevé (seuil mal déterminé, entre 10 et 20%), élévation des taux d'UPA et PAI 1.

Enfin, l'hormonothérapie est proposée aux patientes ayant une tumeur avec récepteurs hormonaux positifs. Celle-ci est donc largement prescrite avec une utilisation préférentielle du Tamoxifène avant la ménopause et des anti-aromatases après celle-ci.

2.2.4.1 *Traitement chirurgical*

Parmi les 1004 patientes, 770 (76,7%) ont bénéficié d'un traitement conservateur par tumorectomie. Dans le groupe des patientes pN1 et pN1mi, le taux de mastectomie est plus

élevé que dans les deux autres groupes (respectivement 35,4% et 34,4% contre 18,2% et 21,2%).

2.2.4.2 Traitement par radiothérapie

Une radiothérapie du sein a été réalisée chez 98,9% des patientes ayant bénéficié d'une tumorectomie. Un boost sur le lit tumoral est administré dans 87,0 % des cas.

En cas de mastectomie, une radiothérapie de la paroi thoracique est entreprise dans 50,9% des cas.

L'irradiation des aires ganglionnaires (CMI et creux sus-claviculaire) a été réalisée chez 308 patientes, soit 30,7% de la population. Elle est notamment pratiquée chez les patientes présentant une macro et une micrométastase du GS (respectivement 89,9% et 45,8%). Le détail des zones irradiées en fonction de l'atteinte du GS est précisé dans le tableau 11.

2.2.4.3 Traitement par chimiothérapie néo-adjuvante

Trente huit patientes ont bénéficié d'une CTNA (3,8% des cas) avec dans la majorité des cas une chimiothérapie de type FEC 100 associée à du Taxotere (65,5% des CTNA). Elle est surtout administrée chez les patientes ayant une atteinte métastatique du GS.

2.2.4.4 Traitement par chimiothérapie adjuvante

Parmi les 1004 patientes, 439 ont bénéficié d'une CTA, soit 43,7% de l'effectif global. Les types de chimiothérapie les plus fréquemment utilisés étaient le FEC 75 dans 18,2% des cas, le FEC 100 dans 26,8% des cas et le FEC 100 associé à du taxotère dans 35,4 % des cas. Le trastuzumab (Herceptine) a été prescrit chez 45 patientes, soit 10,3% des patientes ayant reçu une CTA. Il s'agit d'une thérapie ciblée, mais nous pouvons la classer parmi les CTA puisqu'elle s'administre toujours en association à une chimiothérapie.

La CTA était surtout utilisée chez les patientes ayant présenté une macrométastase du GS (84,8% des pN1) et à un moindre degré en cas de micrométastases et cellules tumorales

isolées (respectivement 52,1% des pN1mi et 48,1% des ITC). Dans la catégorie des GS indemnes, elle était administrée dans 29,8% des cas.

2.2.4.5 *L'hormonothérapie*

Elle fut globalement très utilisée puisque 824 patientes prenaient un traitement anti-hormonal, soit 82,1% de la population globale. Quelque soit le statut ganglionnaire, son taux d'administration est très élevé dans les 4 groupes, variant entre 78,6% et 92,7%.

	pN0 (n=658)	pN1 (n=198)	pN1mi (n=96)	pN0(i+) (n=52)	p
Chirurgie					
Tumorectomie	538 (81,8%)	128 (64,6%)	63 (65,6%)	41 (78,8%)	<0,0001
Mastectomie	120 (18,2%)	70 (35,4%)	33 (34,4%)	11 (21,2%)	<0,0001
Radiothérapie					
Sein	532 (80,9%)	126 (63,6%)	63 (65,6%)	41 (78,8%)	<0,0001
Lit tumoral	465 (70,7%)	110 (55,6%)	56 (58,3%)	39 (75,0%)	0,0001
CMI	117 (17,8%)	139 (70,2%)	36 (37,5%)	16 (30,8%)	<0,0001
CSC	15 (2,3%)	178 (89,9%)	44 (45,8%)	15 (28,8%)	< 0,0001
Paroi thoracique	31 (4,7%)	67 (33,8%)	14 (14,6%)	7 (13,5%)	<0,0001
Chimiothérapie					
Néo-adjuvante	14 (2,1%)	15 (7,6%)	5 (5,2%)	4 (7,7%)	0,0144
Adjuvante	196 (29,8%)	168 (84,8%)	50 (52,1%)	25 (48,1%)	<0,0001
Hormonothérapie					
Oui	517 (78,6%)	171 (86,4%)	89 (92,7%)	47 (90,4%)	0,0005

Tableau 10. Traitement loco-régional et systémique selon le statut ganglionnaire.

2.2.5 Survie globale et sans récurrence de la maladie

2.2.5.1 Au niveau de la population globale

La durée moyenne du suivi des patientes est de 55,6 mois avec des extrêmes de 12 à 145 mois.

Parmi les 1004 patientes suivies, 61 sont décédées, ce qui représente 6,1% de la population. Dans 23 cas, les décès étaient liés à la néoplasie, soit 2,3% de la population.

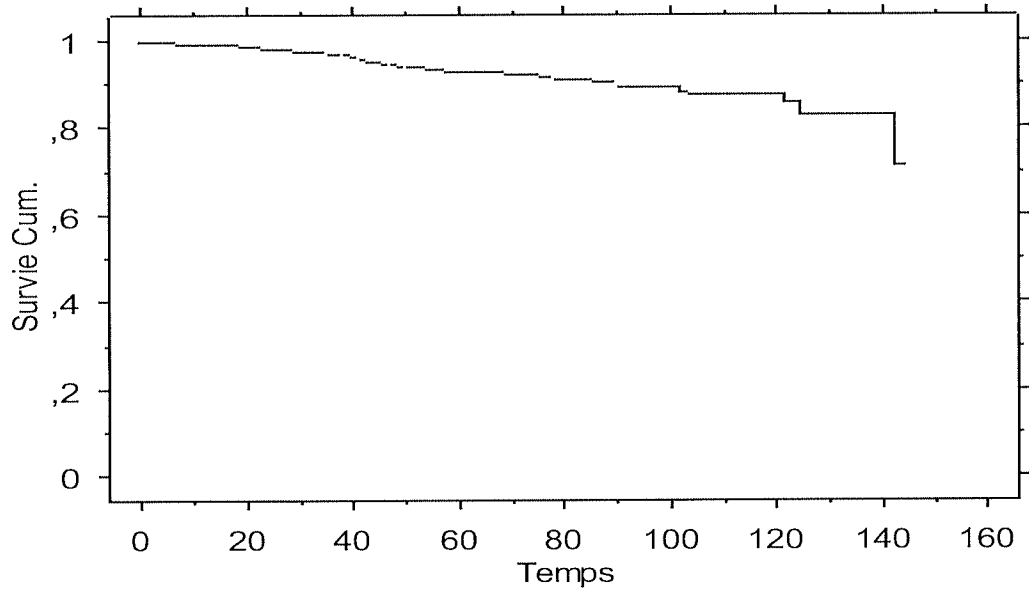
Concernant les récurrences de la néoplasie, on note : 23 cas (2,3%) de récurrences loco-régionales et 37 cas (3,7 %) de récurrences à distance (métastases).

Variable étudiée	Nombre patientes	Pourcentage
Suivi moyen (mois)	55,6±33,5	
DECES		
Nombre total	61/1004	6,1%
Lié au cancer	23/1004	2,3%
RECIDIVES		
Nombre total	60/1004	6,0%
Loco-régionales	23/1004	2,3%
Métastases	37/1004	3,7%

Tableau 11. Taux de décès et de récurrence de la néoplasie dans la population globale.

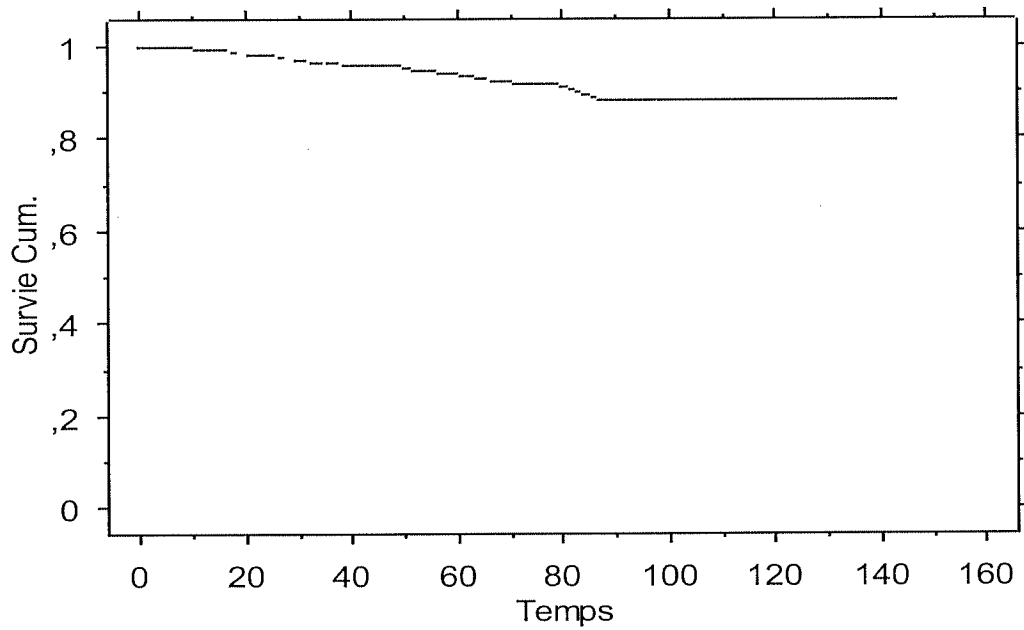
Avec ces données, nous avons pu ainsi établir des courbes de survie globale et de survie sans récurrence pour la population globale (Graphiques 6 et 7).

Kaplan-Meier Graphe de Survie Cum. pour Délai suivi
Variable censure : DECES



Graphique 6. Courbe de survie globale de la population globale.

Kaplan-Meier Graphe de Survie Cum. pour Délai suivi
Variable censure : Récidive



Graphique 7. Courbe de survie sans récidive de la population globale.

2.2.5.2 *Chez les patientes ayant un GS indemne*

Trente quatre sont décédées (5,2%), 8 décès étant liés à la néoplasie (1,2%). On observe également 13 cas (2,0%) de récurrences loco-régionales dont 5 cas (0,8%) de récurrences ganglionnaires (axillaire dans 3 cas et sus-claviculaire dans 2 cas) et 14 cas (2,1%) de récurrences à distance (métastases).

2.2.5.3 *Chez les patientes avec macrométastase du GS*

On note dans ce groupe : 19 décès (9,6%) dont 13 (6,6%) liés à la néoplasie, 9 cas (4,5%) de récurrences loco-régionales, ainsi que 20 cas (10,1%) de récurrences à distance.

2.2.5.4 *Chez les patientes avec micrométastase du GS*

Six patientes (6,3%) sont décédées dans ce groupe, 2 décès (2,1%) étant liés au cancer du sein. On note aucun cas de récurrence loco-régionale. Trois cas (3,1%) de récurrence à distance sont relevés.

2.2.5.5 *Chez les patientes avec cellules tumorales isolées du GS*

On observe 2 cas de décès (3,9%) mais aucun n'est lié au cancer. Un seul cas de récurrence locale est noté (1,9%) et aucun cas de métastase.

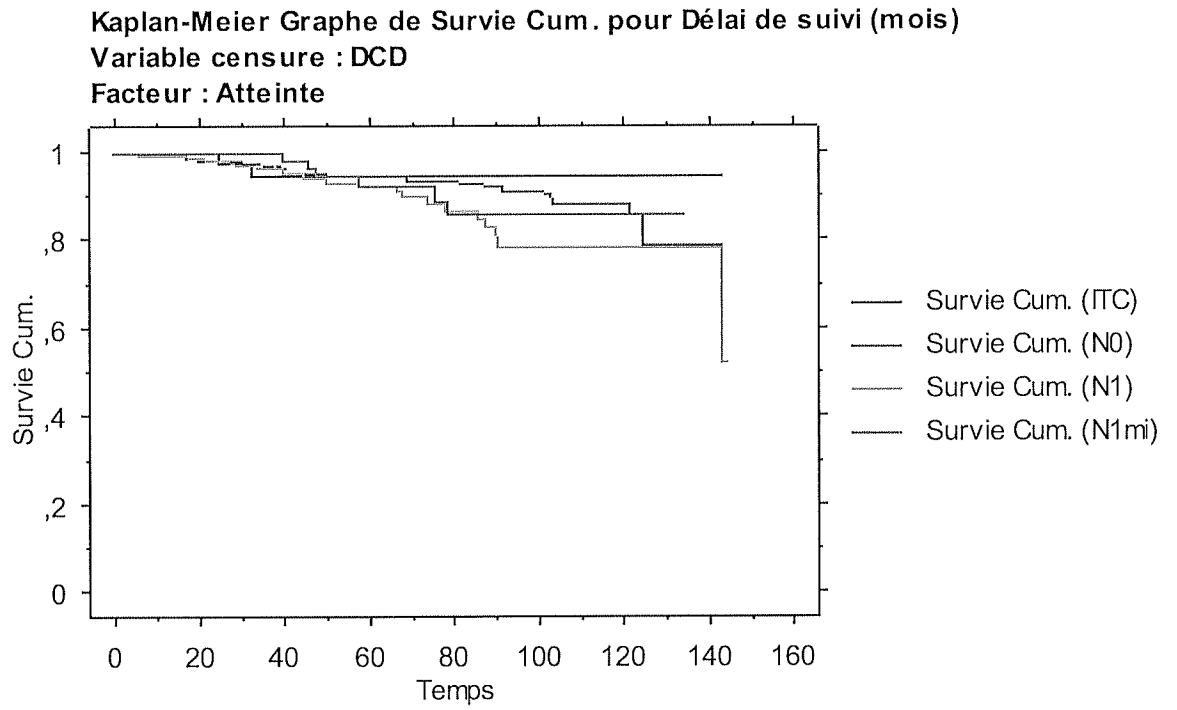
Tous ces renseignements sont reportés dans le tableau 12.

	pN0 (n=658)	pN1 (n=198)	pN1mi (n= 96)	pN0(i+) (n= 52)	p
Suivi moyen (mois)	55,2±33,3	56,3±34,4	55,0±32,9	59,2±33,5	0,8467
Décès					
Nombre total	34 (5,2%)	19 (9,6%)	6 (6,3%)	2 (3,9%)	0,1266
Lié au cancer	8 (1,2%)	13 (6,6%)	2 (2,1%)	0 (0,0%)	0,0001
Autres causes	26 (4,0%)	6 (3,0%)	4 (4,2%)	2 (3,9%)	0,9405
Récidives					
Nombre total	27 (4,1%)	29 (14,6%)	3 (3,1%)	1 (1,9%)	<0,0001
Loco- régionales	13 (2,0%)	9 (4,5%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0,0697
Métastases	14 (2,1%)	20 (10,1%)	3 (3,1%)	0 (0,0%)	<0,0001

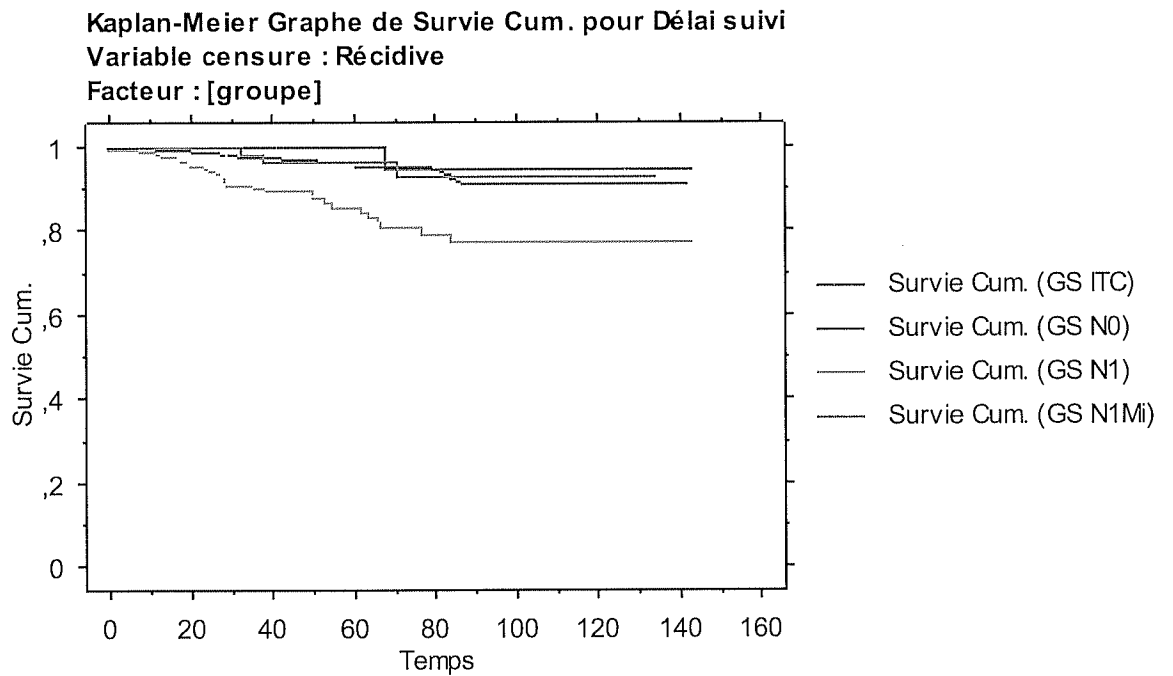
Tableau 12. Décès et récidives de la néoplasie selon l'atteinte du GS.

Ainsi, à partir de ces données, nous avons établi des courbes de survie globale et de survie sans récurrence de la maladie pour chaque catégorie : pN0, pN1, pN1mi et ITC (Graphiques 8 et 9).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la survie globale entre les 4 catégories selon l'atteinte du GS ($p=0,26$). En revanche, en analyse univariée, le taux de récurrence dans le groupe pN1 (14,7%) est significativement plus élevé que dans les autres groupes ($p < 0,0001$).



Graphique 8. Courbe de survie globale en fonction de l'atteinte du GS.



Graphique 9. Courbe de survie sans récurrence de la maladie selon l'atteinte du GS.

2.2.5.6 En fonction du mode de prélèvement du GS

Le taux de récurrence axillaire, de métastase et de décès lié à la néoplasie sont similaires quelque soit le mode de prélèvement du GS : sous AL ou sous AG. On ne retrouve pas de différence statistique entre les deux groupes. Les données sont résumées dans le tableau 13.

	Anesthésie générale (n= 390)	Anesthésie locale (n= 614)	p
Récidives axillaires	4 (1,0%)	4 (0,7%)	0,7750
Récidives locales	6 (1,5%)	9 (1,5%)	0,9263
Métastases	17 (4,4%)	20 (3,3%)	0,3665
Décès liés au cancer	11 (2,8%)	12 (1,9%)	0,3713

Tableau 13. Taux en pourcentage de décès et de récurrence du cancer en fonction du mode prélèvement du GS.

2.2.6 Survie globale et sans récurrence des patientes ayant un seul ganglion axillaire atteint.

A partir de la population précédente, nous excluons toutes les patientes possédant plus d'un ganglion axillaire atteint et celles qui n'ont pas eu de CA complémentaire. Ainsi, nous pourrions comparer la survie globale et sans récurrence des patientes ayant un seul ganglion axillaire atteint en fonction de l'atteinte du GS.

Ainsi, 657 patientes (75,8%) avaient un GS indemne, 88 (10,1%) une macrométastase, 74 (8,5%) une micrométastase et 48 (5,5%) des cellules tumorales isolées. Le tableau 14 compare les caractéristiques histo-pathologiques des patientes et le tableau 15 le traitement loco-régional et systémique administré dans chaque groupe.

	pN0 (n= 657)	pN1 (n=88)	pN1mi (n=74)	ITC (n=48)	p
Type histologique					
CCI	471 (71,7%)	71(80,7%)	56 (75,7%)	36 (75,0%)	0,3109
CLI	106(16,1%)	11 (12,5%)	9 (12,2%)	4 (8,3%)	0,3567
CCI+CLI	24 / 657 (3,7%)	6 (6,8%)	5 (6,8 %)	4 (8,3%)	0,1937
autres	55/657 (8,4%)	0 (0%)	4 (5,4%)	4 (8,3%)	0,0359
Taille tumorale					
≤ 10 mm	207 (31,5%)	10 (11,4%)	7 (9,5%)	6 (12,5%)	<0,0001
11-20 mm	300 (45,6%)	39 (44,3%)	31 (41,9%)	23 (47,9%)	0,9082
21-50mm	148 (22,5%)	39 (44,3%)	36 (48,6%)	19 (39,6%)	<0,0001
RE					
RE positifs	576 (87,7%)	80 (90,9%)	71 (95,9%)	44 (91,7%)	0,1403
RE négatifs	81 (12,3%)	8 (9,1%)	3 (4,1%)	4 (8,3%)	0,1403
RP					
RP positifs	390(59,4%)	57 (64,8%)	50 (67,6%)	21 (43,8%)	0,0470
RP négatifs	260 (40,6%)	31 (35,2%)	24 (32,4%)	27 (56,3%)	0,0470
Grade SBR					
SBR 1	132 (20,1%)	11 (12,5%)	8 (10,8%)	5 (10,4%)	0,0418
SBR 2	373 (56,8%)	60 (68,2%)	54 (72,9%)	29 (60,4%)	0,0156
SBR 3	87 (14,2%)	12 (13,6 %)	6 (8,1%)	6 (12,5%)	0,5464
Emboles vasculaires					
Oui	30 (4,6%)	12 (13,6%)	12 (16,2%)	7 (14,6%)	<0,0001
Taux Ki 67					
NF	272 (41,4%)	40 (45,5%)	34 (45,9%)	22 (45,8%)	0,7490
≤ 15%	302 (46,0%)	33 (37,5%)	30 (40,5%)	20 (41,7%)	0,4007
> 15%	83 (12,6%)	15 (17,0%)	10 (13,5%)	6 (12,5%)	0,7174
Statut HER 2					
Négatif	468 (71,2%)	67 (76,1%)	59 (79,7%)	33 (68,8%)	-
Positif (+++)	33 (5,0%)	8 (9,1%)	3 (4,1%)	5 (10,4%)	-

Tableau 14. Caractéristiques histo-pathologiques des patientes ayant un seul ganglion axillaire atteint.

	pN0 (n = 657)	pN1 (n= 88)	pN1mi (n= 74)	pN0(i+) (n= 48)	p
Chirurgie					
Tumorectomie	537 (81,7%)	65 (73,9%)	52 (70,3%)	40 (83,3%)	<0,0001
Mastectomie	120 (18,3%)	23 (26,1%)	22 (29,7%)	8 (16,7%)	0,0454
Radiothérapie					
Sein	532 (81,0%)	65 (73,8%)	53 (71,6 %)	40 (83,3%)	0,1188
Lit tumoral	464 (70,6%)	58 (65,9%)	46 (62,1%)	37 (77,1%)	0,2511
CMI	116 (17,7%)	53 (60,2%)	25 (33,3%)	14 (29,2%)	<0,0001
SC	14 (2,1%)	80 (90,9%)	32 (43,2%)	12 (25,0%)	<0,0001
Paroi thoracique	31 (4,7%)	23 (26,1%)	8 (10,8%)	5 (10,4%)	<0,0001
Chimiothérapie					
Néo-adjuvante	14 (2,1%)	6 (6,8%)	4 (5,4%)	4 (8,3%)	0,0103
Adjuvante	134 (20,4%)	73 (83,0%)	38 (51,4%)	22 (45,8%)	<0,0001
Hormonothérapie					
Oui	516 (91,0%)	75 (85,2%)	69 (93,2%)	44 (89,8%)	0,2886

Tableau 15. Traitement loco-régional et systémique chez les patientes ayant un seul ganglion axillaire atteint.

2.2.6.1 *Survie globale des patientes ayant un seul ganglion atteint*

Parmi les 867 patientes, on relève 44 cas de décès toutes causes confondues : 34 dans le groupe pN0 (5,2%), 4 dans le groupe pN1(4,5%), 4 dans le groupe pN1mi (5,4%) et 2 dans le groupe pN0(i+) (4,2%). On ne note pas de différence significative entre les 4 groupes ($p = 0,9832$). Il en est de même concernant le taux de décès lié à la néoplasie, même si celui-ci est légèrement plus élevé chez les patientes ayant une macrométastase.

2.2.6.2 *Survie sans récurrence des patientes ayant un seul ganglion atteint*

Au total, on relève 41 cas de récurrence, 13 cas de récurrences locales (1,5%), 4 cas de récurrences ganglionnaires (0,5%) et 24 cas de métastases (2,8%). On ne note pas de différence significative entre les 4 groupes, hormis pour les récurrences à distance. Le nombre de métastases est significativement plus élevé dans le groupe pN1 (6,8%) par rapport aux 3 autres ($p=0,0513$).

Ces données sont résumées dans le tableau ci dessous.

	pN0 (n=657)	pN1 (n= 88)	pN1mi (n=74)	pN0(i+) (n= 48)	p
Récurrences nombre total	29 (4,4%)	8 (9,1%)	3 (4,1%)	1 (2,1%)	0,1967
Récurrences locales	10 (1,5%)	2 (2,3%)	0 (0%)	1 (2,1%)	-
Récurrences axillaires	4 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Métastases	15 (2,3%)	6 (6,8%)	3 (4,1%)	0 (0,0%)	0,0513
Décès	34 (5,2%)	4 (4,5%)	4 (5,4%)	2 (4,2%)	0,9832
Liés au cancer	8 (1,2%)	3 (3,4%)	2 (2,7%)	0 (0,0%)	-
Autres causes	26 (4,0%)	1 (1,1%)	2(2,7%)	2 (4,2%)	0,5706

Tableau16. Taux de décès et récurrences en fonction du statut ganglionnaire chez les patientes ayant un seul GS atteint.

2.2.7 **Facteurs prédictifs d'envahissement des ganglions non sentinelles**

Ces facteurs représentent la base du développement des nomogrammes. Nous avons noté, précédemment, que dans notre étude 26,6% des patientes ayant bénéficié d'un CA présentent un envahissement des GNS. A partir des 106 patientes concernées, nous avons tenté de rechercher des facteurs prédictifs d'envahissement des GNS. Pour cela nous avons, dans un premier temps, réalisé une analyse univariée puis une seconde analyse après ajustement du modèle.

2.2.7.1 *Analyse univariée : facteurs prédictifs d'envahissement des GNS en cas de GS positif.*

Nous avons étudié les différentes variables suivantes : la taille tumorale, le type histologique de la tumeur (CCI ou CLI), le grade SBR de la tumeur, le statut en récepteurs hormonaux, la présence ou non d'emboles vasculaires, le taux du Ki 67 et la taille de la métastase au niveau du GS. Pour cette dernière variable, nous avons décidé de séparer les patientes en quatre catégories en fonction de la taille de la métastase (inférieure à 0,2mm, comprise entre 0,2 et 1 mm, comprise entre 1 et 2mm, supérieure à 2mm).

En analyse univariée, on remarque que plusieurs variables pourraient être prédictives d'un envahissement des GNS. Il s'agit de : la taille tumorale avec un risque plus élevé pour les stades pT2 ($p = 0,006$), la présence d'emboles lympho-vasculaires ($p < 0,0001$), le grade histologique SBR 3 ($p = 0,0009$) et la présence d'une macrométastase au niveau du GS ($p < 0,0001$) (Tableau 17).

2.2.7.2 *Analyse multivariée après ajustement*

En analyse multivariée, après ajustement du modèle, seuls trois éléments ressortent comme prédictifs d'un envahissement des GNS :

- la taille tumorale avec un risque plus important pour les tumeurs de 21-50mm que pour les stades pT1a (HR : 5,7 , IC 95% (1,9 - 17,4), $p < 0,0022$).
- la présence d'emboles lympho-vasculaires avec $p < 0,0001$ (HR : 4,5 IC 95% (2,8- 7,1)).
- la présence d'une macrométastase au niveau du GS avec $p < 0,0012$ (HR : 4,7 IC 95% (1,8-12,2)).

Variables étudiées	CA non envahi Nombre de patientes et pourcentage (n = 254)	CA envahi Nombre de patientes et pourcentage (n=90)	P
Taille histologique de la tumeur			
T1a + T1b	29 (11,4%)	3 (3,33%)	0,0233
T1c	109 (42,9%)	27 (30%)	0,0313
T2	116 (45,7%)	60 (66,7%)	0,0006
Type histologique			
CCI	191 (75,2%)	64 (71,1%)	0,0006
CLI	34 (13,4%)	17 (18,9%)	0,2068
Grade SBR			
SBR 1	29 (11,4%)	7 (7,8%)	0,3324
SBR2	169 (66,5%)	53 (58,9%)	0,1926
SBR 3	30 (11,8%)	24 (26,7%)	0,0009
RE			
RE positifs	234 (92,1%)	84 (93,3%)	0,7096
RE négatifs	20 (7,9%)	6 (6,7%)	0,7096
RP			
RP positifs	152 (59,8%)	50 (55,6%)	0,4778
RP négatifs	102 (40,2%)	40 (44,4%)	0,4778
Présence d'embolies vasculaires			
Oui	40 (15,7%)	35 (38,9%)	<0,0001
Taux du Ki 67			
≤ 15%	97 (38,2%)	33 (36,7%)	0,7980
> 15%	39 (15,4%)	21 (23,3%)	0,0865
Statut HER2			
Positif (+++)	18 (7,1%)	8 (8,9%)	0,5783
Négatif	192 (75,6%)	63 (70,0%)	0,2980
Taille de la métastase du GS			
< 0,2mm	48 (18,9%)	2 (2,2%)	0,0001
0,2 - 1 mm	49 (19,3%)	7 (7,8%)	0,0110
1 - 2 mm	25 (9,8%)	4 (4,4%)	0,1132
> 2 mm	11 (46,1%)	76 (84,4%)	<0,0001

Tableau 17. Facteurs prédictifs d'envahissement des GNS. Analyse univariée.

2.2.8 Evaluation des séquelles liées au CA

Dans le cadre de notre étude, nous avons tenté d'évaluer les séquelles liées au CA chez les patientes pN1mi et pN0(i+). Pour cela, nous leur avons adressé un questionnaire pour évaluer : la nécessité de ponction de lymphocèle à répétition, la baisse de la mobilité du membre supérieur (MS), la présence d'un lymphoedème, la présence de troubles sensitifs et de douleur au niveau du MS (annexe 2).

Au total, un questionnaire a été envoyé à 139 patientes. Quatre-vingt quinze patientes nous ont répondu. L'évaluation est bien entendu subjective mais plus de la moitié des patientes ayant répondu (58,9%) présentent au moins une séquelle liée au CA. Les séquelles les plus souvent rapportées sont les douleurs et les troubles sensitifs du MS (tableau 18).

Variables étudiées	Nombre de patientes	Pourcentage
Lymphocèle (ponction à répétition)	15/95	15,8%
Infection du MS	2/95	2,1%
Trouble de la mobilité du MS	26/95	27,4%
Lymphoedème	13/95	13,7%
Douleur du MS	37/95	38,9%
Troubles sensitifs du MS	38/95	40%

Tableau 18. Evaluation des séquelles chez les patientes pN1mi et pN0(i+) ayant eu un CA
MS : membre supérieur

2.3 Discussion

Il s'agit d'une étude rétrospective qui comporte donc certains biais, notamment celui des patientes perdues de vue. Un certain nombre de patientes n'étaient plus suivies au CHRU de Limoges. Grâce à l'aide de nos confrères médecins généralistes, oncologues et gynécologues, nous avons pu recueillir un grand nombre d'informations et limiter ainsi ce nombre de perdue de vue.

Dans le cadre de cette étude, nous avons montré que 26,2% de nos patientes ayant un GS métastatique avaient un envahissement des GNS.

L'objectif principal était d'évaluer la survie globale et la survie sans récurrence des patientes ayant une micrométastase ou des ITC au niveau du GS. Si l'on considère la population globale, on note un taux de décès lié à la néoplasie et un taux de récurrence plus élevé dans le groupe pN1 par rapport aux 3 autres avec une différence significative. En revanche, cette différence l'est nettement moins lorsque qu'on prend en compte uniquement les patientes ayant un seul ganglion axillaire atteint.

De plus, cette étude montre que certains facteurs peuvent être prédictifs d'un envahissement des GNS comme la taille de la tumeur primitive, la taille de la métastase du GS et la présence d'emboles lympho-vasculaires.

Enfin, elle souligne que le prélèvement du GS sous AL est réalisable et fiable.

Nous allons reprendre chacun de ces points afin de les discuter et de les confronter à la littérature.

2.3.1 Taux d'envahissement des GNS en cas de GS indemne.

Ceci correspond au taux de faux-négatifs de la technique du GS. Selon l'ASCO, ce taux doit être idéalement inférieur à 5%, mais en pratique il est aux alentours de 10%. Dans notre étude, il est de 8,3%. Effectivement, l'instauration de la technique du GS a nécessité une "courbe d'apprentissage", période durant laquelle un CA était systématiquement réalisé après le prélèvement du GS pour s'assurer d'une bonne acquisition de la procédure. Chez les patientes pN0, un seul CA est revenu positif sur 12 retrouvés.

2.3.2 Taux d'envahissement des GNS en cas de GS métastatique.

Les taux d'envahissement des GNS relevés dans la littérature sont très variables, de 13 à 66% ⁽⁶⁶⁾. La plupart des auteurs rapportent un taux compris autour de 40% ⁽⁶⁷⁾. Notre pourcentage, de 26,2%, est donc plus faible que celui rapporté par la majorité des études. Ceci peut s'expliquer par la divergence entre les études sur les critères d'inclusion. Par exemple, certains auteurs prélèvent le GS alors qu'une adénopathie axillaire est cliniquement palpable, ce qui n'est pas le cas dans nos pratiques. Ainsi, plus de 70% des patientes ayant un GS métastatique ont eu un CA inutile.

En cas de micrométastase du GS, nous retrouvons un taux d'envahissement des GNS de 12,4%, ce qui est concordant aux taux retrouvés dans les études les plus significatives (taux compris entre 13 et 18%) ⁽⁶⁸⁾ ⁽⁶⁹⁾. Ainsi, 87% des patientes ayant une micrométastase du GS ont eu un CA inutile.

En cas d'ITC, on relève un taux d'envahissement des GNS très faible dans notre étude, à 3,6%. Ce taux est même inférieur à celui des faux-négatifs recommandé.

Au total, si nous prenons en compte uniquement les patientes ayant une micro ou sub micrométastase du GS, 93,9% ont bénéficié d'un CA. Or, ce dernier était inutile dans plus de 90% des cas. Parmi les 139 patientes ayant bénéficié d'un CA, 95 ont répondu à notre questionnaire pour évaluer les séquelles à long terme du CA. Plus de la moitié des patientes (58,9%) présentent au moins une séquelle du CA avec plus souvent des troubles sensitifs et des douleurs situés au niveau du membre supérieur (respectivement 40 % et 38,9%) et un lymphoedème dans 13,7% des cas.

2.3.3 Survie globale et survie sans récurrence des patientes ayant une micrométastase ou des cellules tumorales isolées du GS.

2.3.3.1 *Dans la population globale*

Comme nous l'avons vu précédemment dans la littérature, la majorité des études sont rétrospectives. Dans celles-ci, l'impact de la présence de micrométastases sur la survie globale ou sans récurrence n'est pas clairement démontré.

Dans notre étude, le taux de décès lié à la néoplasie est plus important dans le groupe pN1 (6,6%). Celui des patientes pN1mi (2,1%) et pN0(i+) (0,0%) se rapproche plus de celui des patientes pN0 (1,2%). Il en est de même concernant les récurrences de la maladie avec un taux plus élevé de récurrences dans le groupe pN1 (14,6%), comparativement au pN0 (4,1%), pN1mi (3,1%) et pN0(i+) (1,9%). Il n'est pas noté de différence significative concernant la survie globale. Effectivement, les patientes pouvant bénéficier du prélèvement du GS sont, le plus souvent, prises en charge à un stade précoce de la maladie avec un très bon pronostic. Très peu de cas de décès sont notés. Notre étude manque donc de puissance pour mettre en évidence une différence significative. En revanche, nous avons mis en évidence une différence significative concernant la survie sans récurrence avec un taux de récurrence significativement plus important dans le groupe pN1 par rapport aux trois autres.

De plus, d'octobre 2007 à mars 2012, 9 patientes n'ont pas bénéficié du CA dans le groupe N1mi et ITC. Parmi celles-ci, aucune n'a présenté de récurrence loco-régionale ou à distance de la néoplasie.

2.3.3.2 Chez les patientes ayant un seul ganglion axillaire atteint

La différence entre les 4 groupes est beaucoup moins nette que précédemment. Le taux de décès lié à la néoplasie chez les patientes p N1mi (2,7%) est proche de celui des patientes p N1 (3,4%) sans différence significative. Néanmoins, le taux de récurrence est plus élevé chez les patientes ayant une macrométastase (9,1%), par rapport aux micrométastases (4,1%) et aux ITC (2,1%) mais sans différence significative.

2.3.4 Facteurs prédictifs d'envahissement des GNS en cas de GS métastatique

2.3.4.1 Taille histologique de la tumeur initiale

Comme dans notre étude, la taille histologique est retrouvée comme facteur prédictif d'envahissement des GNS dans la majorité des études : Barranger et al. rapportent un risque d'envahissement des GNS de 0% si la tumeur mesure moins de 10 mm, un risque de 17% si elle mesure entre 11 et 20 mm et un risque de 67% si elle mesure plus de 20 mm ⁽⁵⁷⁾.

2.3.4.2 *Présence d'emboles lympho-vasculaires*

Dans notre étude, la présence d'emboles lympho-vasculaires apparaît comme un facteur de risque d'envahissement des GNS ($p < 0,0001$). Les résultats retrouvés dans la littérature sont divergents : l'étude de Viale ⁽⁶⁹⁾ rapporte la présence d'emboles lympho-vasculaires comme un facteur de risque indépendant d'envahissement des GNS tandis que d'autres études montrent le contraire ⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾.

2.3.4.3 *Autres caractéristiques histologiques*

Le type histologique, le grade SBR, le statut des récepteurs hormonaux, l'expression de l'antigène Ki67 et l'expression du récepteur HER2 ne sont pas apparus dans notre étude comme des facteurs prédictifs d'envahissement des GNS en cas de GS métastatique. Ces données sont concordantes avec celles retrouvées dans la littérature. Seuls Goyal et al. ont retrouvé une association significative entre le grade SBR et l'envahissement des GNS ⁽⁵³⁾.

2.3.4.4 *Taille de la métastase dans le GS*

La présence d'une macrométastase dans le GS est fréquemment retrouvée comme facteur prédictif d'envahissement des GNS dans la littérature ^{(57) (64) (66) (69)}. Nous constatons les mêmes résultats dans notre étude ($p < 0,0001$). En revanche, en cas de micrométastase, la taille de celle-ci n'apparaît pas comme un facteur de risque d'envahissement.

2.3.4.5 *Données manquantes*

Un élément n'a pas été pris en compte dans notre étude, pourtant il paraît assez important. Il s'agit du ratio entre le nombre de GS positifs et le nombre de GS prélevés. Cet élément est pris en compte dans le score de Tenon ⁽⁴⁷⁾ et d'autres études l'ont relevé comme facteur prédictif d'envahissement des GNS ⁽⁴³⁾.

2.3.5 **Prélèvement du GS sous anesthésie locale**

Le prélèvement du GS sous AL est peu répandu parmi les différentes équipes. Au CHRU de Limoges, cette technique est régulièrement employée depuis l'émergence du

GS. On pourrait imaginer que la dissection du creux axillaire soit moins aisée sous AL et que la recherche d'un deuxième GS soit moins évidente. Or, dans notre étude, plus de la moitié des GS (61,2%) sont prélevés sous anesthésie locale. En moyenne, nous prélevons 1,88 GS sous AL contre 1,97 GS sous AG, sans différence significative entre les 2 groupes.

Une étude réalisée dans le service de chirurgie gynécologique au CHRU de Limoges en 2008 ⁽⁷⁰⁾ ne retrouvait pas de récurrence axillaire chez les patientes pN0 ayant bénéficié du prélèvement du GS sous AL. Une autre étude menée aux Pays-Bas ⁽⁷¹⁾, retrouve 3 récurrences axillaires chez 353 patientes (0,8%) ayant bénéficié du GS sous AL.

Dans le cadre de notre étude, en terme de survie globale et sans récurrence, nous ne relevons pas plus de décès et de récurrences axillaires ou à distance chez les patientes ayant bénéficié du prélèvement du GS sous AL par rapport à celles l'ayant eu sous AG. Le prélèvement du GS sous AL paraît donc être une technique fiable.

2.3.6 Quelles sont les pratiques médicales dans les autres équipes françaises ?

2.3.6.1 Expérience personnelle à l'hôpital Gustave Roussy

Tous les GS sont prélevés sous anesthésie générale, en même temps que le geste de tumorectomie ou mastectomie. Il n'est plus réalisé d'examen extemporané sur le GS en cas de tumeur inférieure à 20 mm, sauf en cas de doute sur un envahissement macroscopique du GS. L'identification du GS se fait uniquement par marquage isotopique. L'utilisation de bleu patenté est réalisée seulement si le marquage isotopique est insuffisant.

Les patientes ayant des cellules tumorales isolées au niveau du GS sont considérées comme les patientes pN0. Il n'est donc pas réalisé de CA, ni de chimiothérapie adjuvante (sauf raison autre que le statut ganglionnaire).

En cas de micrométastase du GS, une désescalade thérapeutique au niveau chirurgical est réalisée. Le CA complémentaire est de moins en moins pratiqué. En revanche, les patientes bénéficient d'une chimiothérapie adjuvante à titre systématique.

2.3.6.2 *Enquête de pratique française sur la prise en charge axillaire dans le cancer du sein*

Une étude récente ⁽⁷²⁾ s'est intéressée aux pratiques françaises concernant la prise en charge axillaire dans le cancer du sein suite à la publication de l'essai de l'ACOSOG-Z0011. Un questionnaire a été envoyé à 48 équipes réparties sur l'ensemble du territoire français. Un CA complémentaire est systématiquement réalisé en cas de GS macrométastatique par 72,9% des équipes, 12,5% en cas de GS micrométastatique et 2,1% en cas de GS contenant des cellules tumorales isolées. La majorité des équipes (61,9%) ne réalise pas la procédure du GS avant ou après CTNA et 29,1% des équipes l'effectuent avant la réalisation de la CTNA. De plus, une irradiation axillaire est réalisée dans 27,1% des cas en cas de GS macrométastatique et en absence de CA complémentaire et dans 4,1% des cas en cas de GS micrométastatique. Cette étude souligne donc l'hétérogénéité des pratiques sur la prise en charge axillaire dans le cancer du sein en France.

CONCLUSION

En cas d'envahissement tumoral du GS, la question de la nécessité du CA se pose depuis plusieurs années. Effectivement, aucune étude à ce jour n'a réussi à mettre en évidence un effet thérapeutique du CA.

Au cours de cet exposé, nous avons vu que les patientes pN0(i+) ont un profil évolutif qui se rapproche le plus des patientes pN0 aussi bien au niveau de la survie globale que de la survie sans récurrence. Le risque d'envahissement des GNS est très faible. De ce fait, il paraît logique de les traiter comme les patientes pN0, c'est à dire avec abstention du CA.

En revanche, la présence de micrométastases a un impact sur le risque d'envahissement des GNS, possiblement sur la survie globale et la survie sans récurrence. Toutefois, ce dernier constat n'est pas clairement démontré. Le traitement adjuvant, concernant la chimiothérapie et la radiothérapie, n'est également pas clairement établi avec des pratiques différentes selon les équipes.

Malheureusement, dans notre étude, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence une différence significative concernant la survie globale en fonction de l'atteinte du GS, certainement par manque de puissance de l'étude. En revanche, on note une différence concernant la survie sans récurrence avec un taux de récurrences loco-régionales et à distance qui est significativement plus élevé dans le groupe pN1.

Les micrométastases correspondent donc bien à une réalité clinique et il faut être vigilant à ne pas sous-traiter les patientes, même si la question du bénéfice du CA reste posée.

Ainsi, à l'heure actuelle, le CA est recommandé en cas de macro et micrométastases du GS. Il est omis par la plupart des équipes en cas de cellules tumorales isolées et par certaines en cas de micrométastases.

Ainsi, il est très important de discuter de ces patientes en RCP avec les différents intervenants : oncologues médicaux, radiothérapeutes, chirurgiens, radiologues. Certains scores ou nommogrammes sont à notre disposition pour guider la décision thérapeutique. Le plus pertinent et simple à utiliser est le score de Tenon.

Quelles sont les perspectives pour l'avenir ?

De nouvelles études sont nécessaires pour préciser l'impact pronostique des micrométastases du GS dans le cancer du sein. Des réponses vont éventuellement pouvoir être apportées par l'essai SERC. Il s'agit d'un essai national, multicentrique, randomisé et

prospectif mené par le Professeur Houvenaeghel et son équipe à l'Institut Paoli-Calmettes (Marseille). Son objectif est de mettre en évidence la non-infériorité de l'absence de CA complémentaire contre le CA complémentaire sur la survie globale et sans récurrence dans la population globale et dans le sous-groupe des patientes avec micro et macrométastases du GS. Au CHRU de Limoges, nous allons participer à cet essai. L'inclusion des patientes se fera sur une durée maximale de trois ans et le suivi de celles-ci sur 10 ans.

Néanmoins, il faudra plusieurs années avant d'avoir les premiers résultats puisque le cancer du sein est une maladie qui peut récidiver très tardivement et nécessite donc un très long suivi des patientes.

En attendant les résultats de cet essai, nous pourrions par la suite proposer une modification des pratiques chirurgicales aux CHRU de Limoges, à savoir : une abstention du CA chez toutes les patientes ayant des cellules tumorales isolées au GS, et au cas par cas chez les patientes pN1mi en fonction des facteurs prédictifs d'envahissement des GNS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Guiliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Chir* 1994;220:391-401
2. Wong SL, Edwards MJ, Chao C et al. Predicting the status of the non sentinel axillary nodes : a multicenter study. *Arch Surg* 2001; 136:563-568
3. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, Lopez R, Lopez AD, Murray CJ, Naghavi M. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010 : a systematic analysis. *Lancet* 2011 Oct 22;378(9081):1461-84
4. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F. EUROCORE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999 Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009;45:931-91
5. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status : data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000 Nov 15;152(10):950-64.
6. Offit K, Brown K. Quantitating familial cancer risk : a resource for clinical oncologists. *J Clin Oncol* 1994;12:1724-36
7. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL. Average risk of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history : a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003 May;72(5):1117-1130
8. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest* 1988;6:245-54
9. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO. Age of the first birth parity and risk of breast cancer : a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer* 1990;46:597-603
10. Breast cancer and breast feeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002;360:72-6

11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives : further results. *Contraception* 1996;54:1S-06S
12. . Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59
13. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448-54
14. Boyd et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk : results from the Canadian National Breast screening Study, *JNCI*, 1995; 87:670-15
15. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Link WL, Degnim AC, Ghosh K et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:229-37
16. Cottet V, Touvier M, Fournier A, Touillaud N, Lafay L, Claver-Chapelon F. Post menopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2009 15;170(10):1257-67
17. Nemoto T, Vana J, Bedwani R.N et al. Management and survival of female breast cancer : results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980;45:2917-24
18. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Cruz AB, Foster R, Gardner B, Lerner H, Marquoles R et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983 1;52(9):1551-7
19. Koscielny S, Tubiana M, Lê M.G. et al. Breast Cancer : relationship between the size of the primary tumour and the probability of metastatic dissemination. *Br J Cancer* 1984;49:709-15
20. Rosen P.P, Groshen S., Kinne D.W., Norton L. Factors influencing prognosis in node-negative breast carcinoma : analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2090-100
21. Arriagada R, Contesso G, Sarrazin D, Rouessé J, Lasser P, Mouriesse H. Prognostic factors in breast cancer. *Rev Prat* 1978 1;28 (13):1039-40

22. De La Rochefordière A., Asslain B., Campana F., et al. Age pronostic factor in premonopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341 : 1039-43
23. Contesso G., Bertin S., Mathieu M.C. et coll. Anatomie pathologique des cancers mammaires. *Encycl Med Chir* 1991 ; 865 (B10) : 1-17
24. Nieto Y., Nawaz S., Cagnoni P.J. et al. Overexpression of Her 2/Neu, but not p53 mutations is a poor prognostic factor of high-risk primary breast cancer treated with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplant. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:290
25. Tetu B, Brisson J et al. Prongnostic signifiante oh HER2/neu oncoprotein expression in node postive breast cancer. the influence of the pattern of immunostaining and the adjuvant therapy. *Cancer* 1994: 73: 2359-65.
26. Janicke F, Prehti A, Thomssen C, Harbeck N, Meisner C, Untch M, Sweep CG, Selbmann HK, Graeff H, Schmitt M; German N0 Study Group. Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plaminogen activator and plaminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* 2001 20;93(12) : 913-20.
27. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M, Sweep CG, Janicke F et al. Ten-year analysis of the propective multicentre Chemo N0 trial validates ASCO recommented biomarkers uPA and PAI 1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer*, 2013;49(8):1825-35.
28. Olivier G., Verhaeghe J.L., Butarelli M., Marchal F., Houvenaeghel G. Functional anatomy of the lymphatic drainage of the breast : contribution of sentinel node biopsy. *Ann Chir* 2006; 608-615
29. Kapteijn BA., Niwweg OE., Petersen JL., Rutgers EJ., Hart AA., Van Dongen JA et al. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:427-30
30. Van Deurzen CHM, Seldenrijk CA, Koelemij R et al. The microanatomic location of metastatic cancer. *Cancer* 2008;112:1672-8
31. Gould AE, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a "sentinel node" in cencer of the parotide. *Cancer* 1960, 13:77-8

32. Cabanas. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977; 39:456-66
33. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg oncol* 1993; 2:335-9
34. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer : the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98:599-609
35. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB et al. Sentinel lymph node resection compared with conventional axillary lymph node dissection in clinically node negative patients with breast cancer : overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct; 11(10):927-33
36. 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; 23:7703-7720
37. Kuerer H, Newman L, Fornage B, Dhingra K, Hunt K, Buzdar A. Role of axillary lymph node dissection after tumor downstaging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998 ; 5(8) : 673-680
38. Javan H, Gholami H, Assadi M, Fani Pakdel A, Sadeghi R, Kehtgar M. The accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients with the history of previous surgical biopsy of the primary lesion : systematic review and meta-analysis of the literature. *J Am Coll Surg* 2012; (38) : 95-109.
39. Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L et al. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. *Eur J Cancer*. 2005; 41:238-43.
40. Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elie V, Mignotte H, Bremond A 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 procedure : FRANSENODE TRIAL. *JCO*, 2007 25: 3664-69

41. Chakera AH, Friis E, Hesse U, Al-Suliman N, Zerahn B, Hesse B. Factors of importance for scintigraphic non-visualisation of sentinel nodes in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Mar; 32(3) : 286-93
42. Sener SF, Winchester DJ, Brinkmann E, Winchester DP, Alwawi E, Nickolov A, Perlman RM, Bilimoria M. Failure of sentinel lymph node mapping in patients with breast cancer. *J Am Coll Surg*. 2004 May;198(5):732-6
43. Ahrendt GM, Laud P, Tjoz J, Eastwood D, Walker AP, Otterson MF, Redlich PN. Does breast cancer tumor location influence success of sentinel lymph node biopsy ? *J Am Coll Surg* 2002 May; 194(3):278-84
44. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Simpson D, McMasters KM. The effect of lymphatic tumor burden on sentinel lymph node biopsy results. *Breast J* 2002 Jul-Aug; 8(4):192-8
45. Gauthier T, Garuchet-Bigot A, Mollard J, Aubard Y. How I remove axillary sentinel lymph node under local anesthesia. *Gynecol Obst Fert* 2010; 36 (6) : 418-419.
46. Bevilacqua JLB, Katan MW, Fey JV, Codu IIIHS, Borgen PI, Van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol* 2007;25:3670-9
47. Layfield DM, Agrawal A, Roche H, Cutress RI. Intra operative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg*
48. Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T et al. Molecular detection of lymph node metastase in breast cancer patients : results of a multicenter trial using the one step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res* 2009; 15(8):2879-84
49. Cserni G, Bianchi S, Vezzozi V et al. Sentinel node biopsy in staging small (up to 15mm) breast carcinomas. Results from a european multi-institutional study. *Patho Oncol Res* 2007;13:5-14
50. Cserni G, Gregori D, Merletti F et al. Meta-analysis of non sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel node in breast cancer. *Br J Surg* 91 : 1245-1252, 2004.

51. Van Rijk MC, Peterse JL, Nieweg OE, Oldenburg HS, Rutgers EJ, Kroon BB. Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 2006; 107:467-71
52. Rivers AK, Griffith KA, Hunt KK et al. Clinicopathologic features associated with having four or more metastatic axillary node in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13(1):36-44
53. Goyal A, Douglas-Jones A, Nexcombe RG, Mansel RE. Predictors of non sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40:1731-7
54. Ozmen V, Karanlik H, Cabioglu N, Igci A, Kecer M, Asoglu O et al. Factors predicting the sentinel and non-sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 2006; 95:1-6
55. 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 lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003, 10:1140-51
56. Alran S, De Rycke Y, Fourchette V, Charitansky H, Laki F, Falcou MC 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 : 2195-201
57. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, Uzan S. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 91:113-9
58. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J 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:(3) 462-468
59. Langer I, Marti WR, Guller V, Moch H, Harder F, Ozrti D et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases : prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005; 241(1):152-158
60. Tjan-Heijnen VC, Pepels MJ, De Boer M et al. Impact of omission of completion axillary lymph node or axillary radiotherapy in breast cancer patients with micrometastases or isolated

tumor cells in the sentinel lymph node : results from the MIRROR Study, *American Society of Clinical Oncology*, 2009

61. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, Winchester DP. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 20;27(18):2946-53.
62. De Boer M, Vn Dijck JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells and micrometastases. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 : 410-25
63. Maaskant-Braat AJ, Van de Poll-Franse LV, Voogd AC et al. Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis : a population-based study. *Bresat Cancer Res Treat* 2011; 127 : 195-203.
64. Cortesi L, Proietto M, Cirilli C, Tazzioli G, Andreotti A, Frederico M. Prognosis and treatment of micrometastatic breast cancer sentinel lymph node : a population based study. *J Surg Oncol* 2012 sept 15;106(4):399-405
65. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases : the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010 Sept; 252(3):426-32
66. Yu JC, Hsu GC, Hsieh CB, Sheu, Chao TY. Prediction of metastasis to non sentinel nodes by sentinel node status and primary tumor characteristics in primary breast cancer in Taiwan. *World journal of surgery*. 2005 Jul;29(7):813-8;discussion 8-9.
67. 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 ? *Annals of surgery*. 1999 Apr;229(4):536-41.
68. Houvenaeghel G, Nos C, Giard S et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study : predictive factors of non sentinel lymph node involvement. Groupe des chirurgiens de la fédération des centres de lutte contre le cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1814-22.

69. 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.
70. Gauthier T, Mollard J, Fermeaux V, Kapella M, Aubard Y. Axillary recurrence after negative lymph node biopsy under local anesthesia in breast cancer. *J Cancer Surg* 2009; 35 : 464-468.
71. Groetelaers R, Van Berlo C, Nijhuis P, Schapers R, Gerritsen H. Axillary recurrences after negative sentinel lymph node biopsy under local anesthesia for breast cancer : a follow-up study after 5 years. *J Cancer Surg* 2009; (35) : 159-163.
72. Barranger E, Houvenaeghel G, Classe JM. Axillary support in breast cancer : Survey practice in France. *Gynecol Obst Fert* 2013; 41(7-8) : 433-436.
73. www.sante-limousin.fr/travail/reseaux-de-sante/rohlim/espace-professionnels-de-sante/recommandations-de-bonnes-pratiques-cliniques/cancer-du-sein/cancer_sein

ANNEXE 1. Classification histopathologique TNM et pTNM des cancers du sein, 7ème édition 2010 et stade UICC ⁽⁷³⁾

T: TUMEUR PRIMITIVE
<p>Tx : tumeur primitive ne peut être évalué</p> <p>T0 : pas de tumeur primitive décelable</p> <p>Tis : carcinome in situ</p> <p>Tis (CCIS) : carcinome canalaire in situ</p> <p>Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ</p> <p>Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente</p> <p>T1 : tumeur \leq 2cm dans sa plus grande dimension</p> <p>T1mic : micro-invasion \leq 1 mm dans sa plus grande dimension</p> <p>T1a : 1mm < tumeur \leq 5 mm dans sa plus grande dimension</p> <p>T1b : 5 mm < tumeur \leq 1 cm dans sa plus grande dimension</p> <p>T1c : 1 cm < tumeur \leq 2 cm dans sa plus grande dimension</p> <p>T2 : 2 cm < tumeur \leq 5 cm dans sa plus grande dimension</p> <p>T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension</p> <p>T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)</p> <p>Le stade T4c : T4a + T4b</p> <p>Stade T4d : cancer inflammatoire</p>
N : ADENOPATHIES REGIONALES
<p>Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut être évalué</p> <p>N0 : pas d'adénopathie régionale métastatique</p> <p>N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude IHC négative</p> <p>N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude IHC positive, avec des amas cellulaires \leq 0,2 mm</p> <p>N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie</p>

moléculaire négative

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

N1mi : micrométastase $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI, détectés sur GS sans signe clinique.

N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur GS, sans signe clinique

N1c : pN1a + pN1b

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

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

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

N3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (N3a) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaire et envahissement de la CMI détecté sur GS sans signe clinique (N3b) ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux (N3c)

M : METASTASES A DISTANCE

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastase à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

ANNEXE 1 SUITE. Classification par stade UICC

0 : Tis N0 M0

I : T1 N0 M0

IIA : T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0

IIB : T2 N1 M0, T3 N0 M0

IIIA : T0 N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0

IIIB : T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0

IIIC : Tous T N3 M0

IV : Tous T, tous N, M1

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères . Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Objectif. Evaluer la valeur pronostique des micrométastases et cellules tumorales isolées du ganglion sentinelle (GS) dans le cancer du sein.

Méthode. Entre 2001 et 2012, 1004 patientes avec un cancer du sein invasif classé cliniquement T1-T2 N0 ont été opérées dans le service de gynécologie au CHRU de Limoges. Toutes les patientes ont bénéficié du GS. Les patientes sont divisées en 4 groupes : pN0 (n= 658), pN1 (n=198), pN1mi (n=98), pN0(i+) (n=52). Le suivi moyen était de 55,2 mois.

Résultats. Au total, 61 patientes sont décédées (6,1%) et 60 ont présenté une récurrence de la néoplasie : soit des métastases (n= 37), soit une récurrence loco-régionale (n=23). Concernant la survie globale, il n'existe pas de différence significative entre les 4 groupes ($p = 0,1266$). La survie sans récurrence est similaire dans les groupes pN0, pN0(i+) et pN1mi et plus élevée chez les patientes pN1 ($p < 0,0001$). Cette différence concernant la survie globale et sans récurrence est beaucoup moins nette entre les 4 groupes si l'on prend en compte uniquement les patientes ayant un seul ganglion axillaire métastatique.

Conclusion. Dans le cancer du sein, la survie ne paraît pas être affectée par la présence de cellules tumorales isolées au niveau du ganglion sentinelle. Ce constat semble moins évident concernant les micrométastases.

Mots-clé : cancer du sein, ganglion sentinelle, survie globale, survie sans récurrence

Background. To evaluate the prognostic meaning of lymph node micrometastasis and isolated tumor cells in sentinel lymph node in breast cancer.

Methods. Between 2001 and 2012, 1004 patients with c T1-T2 N0 invasive breast cancer underwent surgery in the gynecology department of University Hospital of Limoges. Sentinel lymph node was done in all patients. Based on lymph node status, patients were divided into 4 groups : pN0 (n= 658), pN1 (n= 198), pN1mi (n=98), pN0(i+) (n= 52). Median follow-up was 55,2 month.

Results. 61 patients had died (6,1%), breast cancer recurred in 60 patients (6,1%) : distant metastasis (n=37), locoregional relapse (n=23). The overall survival rate did not differ significantly between pN0, pN1, pN1mi et pN0(i+) groups ($p = 0,1266$). Disease free survival was similar in the pN0, pN0(i+) and pN1mi group and worse for pN1 group ($p < 0,0001$). The difference in overall survival and disease-free is less clear between pN1 et pN1mi groups if one takes into account that patients with a single axillary lymph node.

Conclusion. In breast cancer patients survival is not affected by the presence of isolated tumor cells or micrometastasis lymph node involvement.

Keywords : breast cancer, sentinel lymph node, micrometastasis, overall survival, disease free survival.

