

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Examen histologique en extemporané et ganglions sentinelles

S. ALRAN, R. SALMON *
(Paris)

INTRODUCTION

La chirurgie est la méthode la plus ancienne pour obtenir le contrôle local du cancer du sein. Historiquement privilège des barbiers, le traitement faisait appel à des applications locales de produits divers à l'efficacité douteuse. Des applications de fer rouge furent faites à la reine Anne d'Autriche ! Les tumeurs du sein étaient bien connues des anciens auteurs, l'engorgement des ganglions axillaires satellites également, mais c'est à Halsted [1] que l'on doit en 1898 la première description d'une série d'amputations du sein avec un contrôle post-opératoire satisfaisant. L'âge de la chirurgie curative du sein était né et cette intervention de Halsted subissait de multiples variations jusqu'aux années 50, où le traitement conservateur apparaissait, associé à la radiothérapie postopératoire.

L'étendue du curage ganglionnaire évoluait de façon parallèle avec une ultime évolution : l'identification du ganglion sentinelle, à partir du début des années 90.

* Institut Curie - 26 rue d'Ulm - 75005 Paris
E-mail : severine.alran@curie.net - remy.salmon@curie.net

Cette évolution de la chirurgie se faisait, bien sûr, dans un contexte général d'amélioration des soins, de l'anesthésie, du dépistage précoce, de l'utilisation des radio-éléments et de leur dosimétrie, ainsi que d'une information et d'une participation de plus en plus importante des patientes au processus de décision et de traitement. Le développement des aspects biologiques de la prise en charge des cancers du sein contribuait aussi à modifier considérablement les pratiques, que ce soit dans l'étendue du geste chirurgical, ou dans la date de réalisation de ce geste. Il est d'ailleurs probable que les progrès de la pharmacogénomique, permettant la réalisation de thérapies ciblées et leur corollaire, c'est-à-dire l'évolution d'une médecine pronostique vers une médecine prédictive, vienne encore bouleverser les stratégies thérapeutiques dans les années à venir, et notamment le type et la place des actes chirurgicaux.

LE DRAINAGE LYMPHATIQUE DU SEIN

Le drainage mammaire est constitué d'un réseau glandulaire profond dont tous les éléments convergent vers le cercle péri-aréolaire de Sappey [2]. De ce cercle péri-aréolaire partent deux canaux collecteurs principaux et deux collecteurs accessoires qui se dirigent vers l'aisselle, en particulier vers le groupe thoracique antéro-latéral, au contact de la face interne du creux axillaire. Cette distribution lymphatique, décrite à la fin du XIX^e siècle, peut être mise en évidence *in vivo* par des colorants lymphotropes et/ou des isotopes. C'est la mise en évidence en per-opératoire du Ganglion Sentinelle, dont nous reparlerons plus loin.

Il existe encore, partant du cercle péri-aréolaire, deux voies lymphatiques accessoires qui vont directement, l'une vers la chaîne mammaire interne, l'autre vers les ganglions sous-claviculaires.

Les ganglions lymphatiques du sein convergent vers deux groupes essentiels :

Les ganglions axillaires. Ils sont divisés par les anatomistes en 5 groupes : mammaire externe le long des vaisseaux mammaires externes, brachial le long des vaisseaux axillaires, scapulaire le long du pédicule scapulaire, thoracique antéro-latéral en arrière du petit pectoral et le groupe sous-claviculaire. Cependant, ces groupes ne sont pas strictement individualisés cliniquement dans l'aisselle et constituent

un continuum relié par de multiples vaisseaux difficiles à systématiser. Berg, anatomopathologiste, avait décrit en 1955 [3] 3 étages ganglionnaires, les niveaux I et II étant situés en dessous de la veine axillaire, et le niveau III au-dessus.

Les ganglions mammaires internes. Ils sont situés au niveau des trois premiers espaces intercostaux, en arrière des cartilages costaux et des muscles inter-costaux et en avant de la plèvre.

Les ganglions axillaires et mammaires internes se jettent dans des ganglions de second niveau sus-claviculaires. Il existe, parfois, un drainage direct du sein vers les ganglions sus-claviculaires. Entre le grand et le petit pectoral se trouve l'espace inter-pectoral, siège des ganglions de Rotter. Ils sont répartis le long des branches pectorales, des vaisseaux thoraco-acromiaux. Leur nombre varie entre 1 et 12 [4]. Il ne s'agit pas d'une structure constante [5, 6].

Les ganglions intra mammaires sont situés au niveau des trois premiers espaces intercostaux, difficiles à systématiser.

LES PRINCIPES DE LA CHIRURGIE CANCÉROLOGIQUE

Au niveau du sein :

La chirurgie cancérologique a pour objectif :

- de pratiquer l'exérèse complète de la tumeur palpable ou un foyer radiologique, tout en conservant le sein (tumorectomie ou mastectomie partielle), ou en réalisant une chirurgie radicale (mastectomie) sans laisser de tissu mammaire résiduel ;
- de minimiser les séquelles esthétiques en cas de traitement conservateur en associant parfois à l'exérèse des procédés de chirurgie oncoplastique qui permettent de laisser un sein d'aspect morphologique normal ou de réaliser une reconstruction mammaire (immédiate ou différée) en cas de traitement radical. Le temps chirurgical doit s'intégrer dans une prise en charge multidisciplinaire oncologique. La chirurgie est généralement réalisée en première intention. On peut être également être amené à opérer une patiente après un traitement préopératoire (ou néo-adjuvant) : chimiothérapie ou hormonothérapie ;
- de permettre un diagnostic histologique précis : la taille tumorale, le type histologique, grade histologique, index mitotique, recherche d'embolies vasculaires ou lymphatiques ;

- de coopérer avec les anatomo-pathologistes, notamment en orientant soigneusement la pièce opératoire, en la situant dans le volume de la glande, éventuellement sur un schéma, afin que le pathologiste, en encrant les marges, puisse définir la qualité de l'exérèse et l'atteinte éventuelle des berges ;
- de permettre une analyse biologique de la tumeur avec recherche des récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone), de la surexpression de Her2. Le chirurgien doit également veiller à ce que la pièce opératoire soit adressée de façon rapide au laboratoire pour permettre une congélation afin d'éviter la dégradation de l'ARN. La constitution de tumoro-thèques et de sérothèques, pour l'analyse ultérieure de facteurs biologiques, fait partie des recommandations de l'INCa pour les accréditations futures.

Au niveau ganglionnaire :

L'objectif est d'analyser les ganglions qui drainent la tumeur (ganglion sentinelle ou ganglions du curage axillaire). L'exérèse du ou de ces ganglions permet d'améliorer le contrôle local de la maladie, d'orienter les traitements médicaux adjuvants par un « staging » précis et de définir au mieux les champs d'irradiation postopératoire.

Traitement conservateur

Depuis les années 1970, le traitement conservateur est devenu le traitement de référence [7-10] pour les tumeurs de moins de 2 ou supérieures à 2 cm, si le volume du sein permet une exérèse dans des conditions esthétiques satisfaisantes, pour les foyers de microcalcifications limités. Les marges d'exérèse macroscopiques doivent être à distance de la tumeur, ce qui dépend de sa taille et surtout de son siège dans le sein. Certaines zones ne permettent cependant pas d'exérèse « au large », comme par exemple le sillon sous-mammaire, le prolongement axillaire ou l'extrémité toute interne du sein. Cette information doit être partagée avec l'anatomopathologiste pour la rédaction de son compte rendu.

Les exérèses chirurgicales des lésions non palpables sont de plus en plus fréquentes en raison de l'efficacité du dépistage, organisé ou non. Un repérage préopératoire est alors indispensable : mise en place d'un harpon ou d'un hameçon en cas de microcalcifications, toujours suivi d'une radiographie de la pièce opératoire pour vérifier la présence des calcifications sur la pièce, repérage échographique avec marquage

cutané fait par les radiologues ou par le chirurgien s'il en a l'habitude, repérage orthogonal où le chirurgien reporte sur la glande mammaire les distances, profil et face, calculées sur les clichés de mammographies.

Le choix de l'incision se fait en fonction de la taille et la localisation de la tumeur, la taille des seins, la présence d'une ancienne cicatrice, la taille de l'aréole. Une exérèse cutanée est rarement nécessaire. Dans tous les cas, l'incision doit pouvoir être incluse en totalité dans le tracé d'une éventuelle mastectomie ultérieure. Elle doit être suffisante pour réaliser une exérèse carcinologique de la tumeur sans fragmentation, en passant au large. On doit également tenir compte des soucis esthétiques en épargnant, dans la mesure du possible, la zone du décolleté.

L'exérèse de la lésion palpable doit se faire au large. L'exérèse glandulaire part du plan superficiel sous-cutané et arrive en profondeur jusqu'au plan du pectoral. Les tranches de sections doivent être franches et verticales pour permettre à l'anatomopathologiste d'analyser la pièce opératoire et au chirurgien de bien remodeler la glande. La pièce doit être orientée dans les trois plans de l'espace.

Un examen anatomopathologique extemporané doit pouvoir être réalisé pour affirmer le caractère malin ou infiltrant de la lésion et/ou pour vérifier que l'exérèse est bien macroscopiquement en zone saine. L'opérateur ne doit pas ouvrir la pièce tumorale afin de permettre son encrage par l'anatomopathologiste.

La palpation per-opératoire de la glande mammaire dans la loge de tumorectomie est systématique à la recherche d'une zone suspecte résiduelle qui serait alors également biopsiée. En cas de doute sur la qualité des berges d'exérèse, une recoupe est pratiquée pour examen anatomopathologique ; cette recoupe doit être également orientée.

En fin d'intervention, un clip métallique est placé au niveau du lit de la tumorectomie, pour guider le radiothérapeute ou une éventuelle reprise chirurgicale. Le nombre et le siège des clips dépendent des conventions établies entre le chirurgien et le radiothérapeute.

Le remodelage glandulaire après tumorectomie est systématique ; l'absence de comblement de la zone opératoire risque en effet d'entraîner un mauvais résultat esthétique et fait courir le risque d'une collection postopératoire. Un résultat esthétique de mauvaise qualité est toujours aggravé par l'irradiation postopératoire.

Le principe du remodelage est de confectionner deux lambeaux glandulaires qui comblent la zone d'exérèse par glissement.

La préparation des lambeaux glandulaires se fait lors du décollement sous-cutané initial.

Si l'on prévoit que ce simple décollement ne suffira pas à combler le défaut induit par la tumorectomie, il faut, par anticipation, proposer un geste de chirurgie oncoplastique. Le « rattrapage » secondaire des défauts esthétiques est en effet toujours difficile, surtout après radiothérapie, avec des résultats aléatoires.

Le curage axillaire

L'envahissement ganglionnaire, dans toutes les études multivariées, garde une valeur significative sur la survie. Hormis la taille de la tumeur, aucun autre facteur pronostique ne prend le pas sur l'envahissement ganglionnaire. Cependant, l'atteinte ganglionnaire est normalement absente en cas de tumeur intracanalair de petite taille. D'autre part, l'atteinte ganglionnaire est directement liée à la taille de la tumeur en cas de lésion invasive. En cas de tumeur de moins de 1 cm de diamètre, la fréquence de l'atteinte ganglionnaire n'excède pas 10 à 15 % et l'envahissement concerne en règle un seul ganglion, ne touchant qu'exceptionnellement plus de trois.

Une information axillaire doit être systématique pour tous les cancers du sein infiltrants.

L'abord axillaire est facile en cas de mastectomie.

En cas de traitement conservateur, une incision distincte de celle de la tumorectomie peut être réalisée, soit transversale située à un ou deux travers de doigt sous le sommet de l'aisselle dans l'axe des plis. Elle ne dépasse pas en avant le bord externe du grand pectoral et en arrière, elle va jusqu'au bord externe du grand dorsal.

Elle peut être aussi verticale en arrière du bord externe du grand pectoral.

Elle doit rester à distance du sommet de l'aisselle afin d'éviter les cicatrices rétractiles.

Pour les tumeurs très latérales, supéro-externe et du prolongement axillaire, l'incision radiaire de tumorectomie peut être prolongée jusqu'à l'aisselle.

Le drainage aspiratif de la cavité axillaire est quasiment systématique. Certains réalisent un capitonnage pour cloisonner l'aisselle ce qui évite le drainage externe et raccourcit la durée d'hospitalisation.

Traitement conservateur : le ganglion sentinelle (GS)

La transition du curage axillaire vers le GS a été le progrès le plus important dans le traitement chirurgical du cancer du sein des dix dernières années. En effet, la taille des cancers diminuant, l'atteinte ganglionnaire était de moins en moins fréquente. La technique du GS, dérivée de celle employée dans les mélanomes, part du principe que si le premier ganglion de drainage du cancer est indemne, les autres ganglions le sont également et par conséquent qu'un curage axillaire complet est inutile. Les publications initiales [11, 12] de la technique du ganglion sentinelle, dans les cancers précoces du sein, remontent au début des années 1990. Après les études de faisabilité, la mise au point des procédures techniques et une période d'apprentissage, la technique du ganglion sentinelle a été validée en chirurgie du sein [13]. Elle est réservée, en France, aux tumeurs infiltrantes de petite taille, inférieures à 15-20 mm. La réalisation de cette technique, en cas de lésion plus volumineuse et dans le cadre de traitements néo-adjuvants avant ou après la chimiothérapie, est en cours d'évaluation.

Le taux d'identification du ganglion sentinelle varie de 92 à 98 % des cas selon les équipes. Deux techniques d'identification sont utilisées : soit l'injection de 2 ml de bleu patenté [14, 15], soit une injection de nano-colloïde radio-actif la veille de l'intervention. Ces deux techniques sont souvent couplées. Une étude prospective française a récemment démontré que les injections péri-aréolaires permettent une meilleure détection des ganglions sentinelle par rapport aux injections intratumorales [16].

Analyse anatomopathologique du GS [17]

L'examen extemporané du ganglion sentinelle permet de réaliser le curage axillaire d'emblée en cas d'atteinte du GS. Cet examen extemporané est réalisé soit en cryocoupes, soit en apposition cellulaire selon les équipes. L'examen anatomopathologique postopératoire comprend une coloration à l'HES et une analyse d'au minimum trois niveaux de coupe, en fonction de la taille du GS. En l'absence d'atteinte à la coloration classique, une technique d'immuno-histo-chimie basée sur la mise en évidence de cytokératines recherche la présence de cellules immuno-marquées. La validité de la procédure du GS a conduit à une analyse anatomopathologique plus fine permettant de diagnostiquer des atteintes lymphatiques minimales (micrométastase et

IHC+), et a donc conduit à une modification de la classification TNM par l'A.J.C.C. (American Joint Committee on Cancer) en 2003 [18, 19]. Ainsi, un GS positif exclusivement en immuno-histo-chimie (inférieur ou égale à 0,2 mm) est considéré comme pN0i+ alors que les micrométastases (métastases ganglionnaires supérieures à 0,2 mm et inférieures à 2 mm) sont classées pN1mi. Les patientes ne sont donc pas considérées comme N+ et les référentiels de l'équipe doivent en tenir compte.

En cas de micrométastase ou de cellules immuno-marquées, retrouvées sur le ganglion sentinelle, la majorité des équipes réalisent un curage axillaire secondaire selon les recommandations des conférences de consensus [20, 21]. Des essais thérapeutiques prospectifs multicentriques sont en cours, comparant : reprise chirurgicale, irradiation axillaire ou abstention en cas de GS positif [22-24].

Comme il s'agit d'une réintervention parfois techniquement difficile, compte tenu de l'ouverture récente de l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire et que, compte tenu de la petite taille des cancers, le nombre de ganglions résiduels atteint est faible, les chirurgiens ont mis au point un modèle mathématique de prédiction de risque d'atteinte ganglionnaire résiduelle de l'aisselle. L'équipe du MSKCC [25] à New York a été la première à développer et publier en 2003 ce modèle mathématique de prédiction de risque, appelé « nomogramme » (Tableau I), pour les patientes ayant un cancer du sein traité par une chirurgie première, et ayant la procédure du ganglion sentinelle.

Tableau I : Définition d'un nomogramme chez les patientes ayant la procédure du GS

C'est un modèle statistique permettant de calculer un risque individuel de métastase axillaire résiduelle chez une patiente ayant un GS positif. Il est basé sur l'intégration simultanée de 8 variables histopronostiques :

- 1 - taille histopathologique de la tumeur (en cm),
- 2 - type et grade nucléaire de la tumeur,
- 3 - présence d'embols,
- 4 - multifocalité,
- 5 - présence de récepteurs aux œstrogènes,
- 6 - méthodes de détection des métastases au niveau du ganglion sentinelle,
- 7 - nombre de ganglions sentinelles positifs,
- 8 - nombre de ganglions sentinelles négatifs.

On affecte ainsi un nombre de points selon les caractéristiques des variables histopronostiques de chaque patiente. Ces points sont ensuite additionnés et reportés sur une échelle qui permet de calculer une probabilité de risque individuel.

Plusieurs centres ont déjà validé et discuté le nomogramme à leur propre population (Tableau II).

Tableau II : Centres de validation et discussion du nomogramme

	GS + avec CA	Courbe ROC et validation du nomogramme
Van Zee et al. 2003	1075	0,76*
Lambert et al. 2005	200	0,74*
Soni et al. 2005	149	0,75*
Degnim et al. 2005	109	0,72*
	465	0,86*
Kocsis et al. 2005	140	Not reported
Schmidt ML et al.	222	0,77*
Alran et al. 2007	588	0,724*
(Institut Curie) (29)	213	0,538**
	GS micrométastatiques et IHC+	
* nomogramme validé ** nomogramme inadapté		

Le nomogramme est une méthode de calcul statistique d'utilisation simple, accessible en ligne à partir de son bureau de consultation : www.mskcc.org. Parmi les 8 variables, 2 pèsent plus lourd : la taille histologique de la tumeur et le nombre de GS prélevés (GS+/GS-). D'autres variables ne semblent pas avoir de valeur pronostique sur le risque d'atteinte axillaire (âge < 35 ans, index de prolifération tumorale, type histologique du cancer...). Le nomogramme est une méthode statistique d'aide à la décision médicale. L'utilisation du nomogramme en pratique clinique ne se conçoit que dans le cadre de stratégies multidisciplinaires. Cependant nous avons démontré que ce modèle était inadapté aux GS avec atteinte lymphatique minimale (micrométastatiques ou ayant des cellules immunomarquées) [29].

Par la suite, d'autres nomogrammes et scores [25-32] de prédiction de risque ont été élaborés, intégrant des variables différentes et dont l'objectif est d'éviter des réinterventions axillaires. Pour être utilisable en pratiques cliniques, ces outils doivent être validés au sein de chaque centre (pour sa population) en utilisant l'aire sous la courbe ROC (receiver operating characteristic curve) (AUC).

Un travail récent a comparé les valeurs respectives des nomogrammes du MSKCC, de Stanford et de Tenon. Leur valeur prédictive est voisine sur l'ensemble des GS mais celui de Tenon était le plus performant en cas de chimiothérapie néo adjuvante (Bur A.S. #Abst 18 Breast cancer meeting ASCO sept 2008).

Les facteurs pronostics des envahissements ganglionnaires minimes au niveau du GS (micrométastatique < 2 mm ou cellules immunomarquées)

Le pronostic des GS avec atteinte métastatique minime est largement débattu dans la littérature [33]. Certains auteurs [34, 35] considèrent qu'un GS positif en IHC n'affecte pas de manière significative les résultats (récidive axillaire, métastase à distance et survie globale et sans récurrence). Cependant, ces séries représentent de petits effectifs (27 GS micrométastatiques/150 procédures et 50 GS positifs en IHC), avec un suivi moyen de 40 mois. Colleoni [36] a publié récemment une série de 1959 procédures de GS dont 308 avec atteinte lymphatique minime (micrométastatique et IHC+). Une atteinte lymphatique minime d'un seul ganglion axillaire dans le cancer du sein est corrélée de manière significative avec un moins bon pronostic (en termes de survie sans récurrence et de risque métastatique à distance) par comparaison avec l'absence d'atteinte ganglionnaire axillaire. Cependant, les résultats d'études prospectives étudiant les patientes ayant des atteintes lymphatiques minimales au niveau du GS sont nécessaires avant de modifier les pratiques cliniques. D'autre part, un article de Bleiweiss [37], qui n'a d'ailleurs pas été confirmé dans la littérature, rapporte des faux positifs d'IHC (au niveau du GS) qui seraient dus au déplacement et au transport iatrogènes, à partir des biopsies de cellules épithéliales bénignes, chez des patientes ayant un cancer du sein.

Des essais prospectifs randomisés sont actuellement en cours pour rechercher si le traitement de l'aisselle par une réintervention est nécessaire, comparant : reprise chirurgicale vs irradiation axillaire ou abstention (essais : MAAROS, ACOZOG Z011 et IBSCG) [22-24].

Le traitement standard de l'aisselle devant une atteinte métastatique (quels que soient la taille ou le type de métastases) du ganglion sentinelle, négatif lors de l'extemporané, reste la reprise par un curage axillaire classique (Saint Paul de Vence 2005 et ASCO 2005) [20, 21].

On réalise bien la nécessité d'une logistique rigoureuse pour réaliser des examens extemporanés sur ces GS et le temps nécessaire à la réalisation de ces études. La valeur pronostique de ces atteintes minimales est de plus l'objet de discussions, certaines équipes ayant d'ailleurs cessé de réaliser l'étude immuno-histo-chimique.

Récemment, la détection de cellules métastatiques par RTpCR, en per opératoire, à partir de l'étude de cytokératine et de mammoglobine sur le GS, a été proposée. Les laboratoires ont ainsi développé un processus d'automatisation dont le but est d'obtenir une mesure quantitative d'ARNm en 30 minutes. Fantasma ultime du chirurgien qui pourrait enfin ne plus être dépendant de son anatomopathologiste remplacé par une machine ! La technique a été publiée [38], le matériel accepté par la FDA sur la base de l'expérience de centres de référence nord-américains. Quelques laboratoires français ont testé la méthode ; celle-ci demande à être validée sur des séries plus larges. Elle a de plus un coût et nécessite un technicien spécialisé pour l'emploi de la machine. Enfin, le résultat est obtenu en 30 minutes selon ceux qui développent la méthode.

Extension de la pratique du GS

- Cancers in situ (CIS) : plusieurs séries ont rapporté des taux d'atteinte axillaire (GS) variant de 5 à 15 % basés sur l'analyse immunohistochimique, mais la signification clinique de telles métastases n'est pas claire. Les recommandations actuelles (ASCO 2005) [21] sont de réaliser un GS quand une mastectomie est réalisée, c'est-à-dire s'il s'agit d'un CIS étendu, ou quand une reconstruction mammaire est prévue (dans le cas où serait mis en évidence un foyer de carcinome infiltrant), car le GS est pratiquement impossible à réaliser secondairement. Le GS n'est pas recommandé en cas de traitement conservateur, même si un carcinome infiltrant est retrouvé dans 10 à 15 % des patientes ayant eu un diagnostic de CIS sur des biopsies préopératoires. Certains recommandent la pratique de GS pour les CIS étendus (> 3 cm), ou en cas de CIS de haut grade.
- Antécédent de chirurgie mammaire : la majorité des publications ont exclu les patientes ayant des antécédents de chirurgie. La récente publication, issue de la cohorte des patientes du NSABP32, rapporte un taux d'identification identique en cas de tumorectomie diagnostique initiale *versus* cytoponction ou microbiopsie (97%), par contre un taux de faux négatifs significativement plus élevé en cas de tumorectomie initiale (15,3 %) *versus* cytoponction ou microbiopsie (8%), $p = 0,008$ [39].

- Après chimiothérapie : ce type de procédure est évalué par le protocole NSABP 27 [40]. Les résultats ont été publiés en avril 2005 sur une série de 428 patientes : taux d'identification à 84,8% (taux augmenté en cas d'utilisation de radio-isotopes 88,6%) ; taux de faux négatif à 10,7%. Ces données sont comparables à celles obtenues à partir d'études multicentriques évaluant le GS avant chimiothérapie néo-adjuvante. Cet essai suggère que la procédure du GS est concevable après chimiothérapie néo-adjuvante.
- Après hormonothérapie : la procédure du GS est réalisable après hormonothérapie [41]. Cependant, ces résultats doivent être confirmés par des essais aux effectifs plus importants.

La technique du GS a été mise au point dans les années 1990, son principal intérêt étant de limiter la morbidité induite par le curage axillaire, chez les patientes ayant un cancer du sein opérable d'emblée. Cela a été confirmé par un essai contrôlé randomisé incluant 298 patientes avec cancer du sein opérable d'emblée : diminution significative de la morbidité physique et psychologique [42]. L'essai ALMANACH [43] dont les résultats ont été publiés en mai 2006 concluait que la procédure du GS est associée à une diminution de la morbidité au niveau du bras (lymphœdème et dysesthésie) et une amélioration de la qualité de vie par rapport au curage axillaire, et que cette procédure devait être le traitement de choix chez les patientes ayant un cancer opérable d'emblée et sans ganglion palpable.

CONCLUSION

Le chirurgien reste un acteur principal dans le traitement des tumeurs solides. De la qualité du contrôle locorégional qu'il est capable d'assurer dépend en grande partie le pronostic ultérieur. Les progrès qui ont été réalisés dans la prise en charge locorégionale sont considérables, mais un geste technique ne modifie pas l'histoire naturelle de la maladie.

Des ouvertures intéressantes dans l'exploration de la maladie micrométastatique sont actuellement en cours. Elles étudient la corrélation entre l'atteinte ganglionnaire et la présence de cellules circulantes dans le sang et dans la moelle. La corrélation entre ces différentes voies de dissémination et leur pronostic respectif n'est pas

encore très claire, mais cette approche permettrait de réconcilier la théorie Halstedienne de dissémination ganglionnaire et la théorie de Fisher, avocat d'une dissémination sanguine. Les chirurgiens, présents dès la prise en charge initiale de leurs malades, doivent participer à cette nouvelle approche pour le bien de leurs patientes.

Résumé

L'exérèse chirurgicale du ganglion sentinelle (GS) est actuellement le traitement standard ganglionnaire dans la prise en charge des patientes ayant un cancer invasif du sein T1N0. Le curage axillaire complémentaire est la règle en cas de ganglion métastatique, pN1 ; micrométastatique, pN1mi ; et immunomarqué, pNOi+. Ce curage axillaire peut être réalisé immédiatement en cas d'examen extemporané positif ou de manière différée si la métastase est diagnostiquée à l'issue de l'examen histopathologique définitif [après mise en œuvre des trois méthodes : coloration standard HES, HES après coupes sériées ou cellules isolées immunomarquées (immuno-histochimie)].

Le développement de la technique du ganglion sentinelle a donc imposé des réinterventions chirurgicales (curage axillaire complémentaire différé) en cas de GS positif découvert en postopératoire. Cette réintervention concerne environ 10 à 15 % des patientes dans les centres qui pratiquent l'examen extemporané, et plus de 25 % des patientes dans les centres ne pratiquant pas l'examen extemporané. Les chirurgiens et les biostatisticiens ont développé des outils statistiques (nomogramme, score) de prédiction de risque d'atteinte ganglionnaire résiduelle de l'aisselle pour permettre de sélectionner les patientes à bas risque d'atteinte ganglionnaire axillaire résiduelle, et donc éviter des réinterventions.

Par ailleurs, la détection de cellules métastatiques par RTpCR, en per-opératoire, à partir de l'étude de cytokératine 19 et de mammoglobine sur le GS a été proposée. Les laboratoires ont ainsi développé un processus d'automatisation dont le but est d'obtenir une mesure quantitative d'ARNm en 30 minutes.

Dans tous les cas, le principal intérêt du ganglion sentinelle est de limiter la morbidité induite par le curage axillaire chez les patientes ayant un cancer du sein opérable d'emblée.

Par ailleurs, la pratique du GS ouvre des champs de réflexions pour les chirurgiens en termes de stratégies chirurgicale (réintervention ou non) et multidisciplinaire : maladie cancéreuse micrométastatique et son impact prédictif et pronostique.

Mots clés : cancer du sein, examen histologique extemporané, ganglion sentinelle

Bibliographie

- [1] Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907;46:1-10.
- [2] Sappey C. PH. Anatomie, physiologie, pathologie des Vaisseaux Lymphatiques. Adrien Delahaye librairie éditeur Paris 1874.
- [3] Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955;8:776-8.
- [4] Vrdoljak DV, Ramjlk V, Muzina D et al. Analysis of metastatic involvement of interpectoral (Rotter's) lymph nodes related to tumor location, size, grade and hormone receptor status in breast cancer. *Tumori* 2005;91(2):177-81.
- [5] Grossman F. *Über die axillaren lymphdrusen*: Inaugural dissertation. 1896, Berlin, Germany.
- [6] Rotter J. Zur topographie des Mamma-carcinoma. *Arch Klinische Chirurgie* 1899;58:346-356.
- [7] Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948;2:7-13.
- [8] Tailhefer A. Prognostic et traitement chirurgical et radiochirurgical des cancers du sein. *Ann Chir* 1961;15:403-15.
- [9] Vilcoq JR et al. the outcome of treatment by tumorectomy and radiotherapy of patients with operable breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1327-32.
- [10] Veronesi U, Saccozzi, Del Vecchio et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981;305:6-11.
- [11] Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993;2:335-340.
- [12] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391-398,1994.
- [13] Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864-7.
- [14] Nos C, Freneau P, Guilbert S, Falcou MC, Salmon RJ, Clough KB. Sentinel lymph node detection for breast cancer: which patients are best suited for the patent blue dye only method of identification? *Ann Surg Oncol* 2001;8(5):438-43.
- [15] Salmon RJ, Nos C, Lojodice F, Languille O, Remvikos Y, Vilcoq JR, Clough KB. Sentinel node and operable breast cancer: utilization of blue dye injection. Pilot study. *Ann Chir* 2000;125(3):253-8.
- [16] Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, et al. Prospective Multicentric Randomized Study Comparing Periareolar and Peritumoral Injection of Radiotracer and Blue Dye for the Detection of Sentinel Lymph Node in Breast Sparing Procedures: FRANSNODE Trial *JCO* 2007;3664-3669.
- [17] Freneau P, Nos C, Vincent-Salomon A et al. Histological detection of minimal metastatic involvement in axillary sentinel nodes : a rational basis for a sensitive methodology usable in daily practice. *Mod Pathol* 2002;15:641-646.
- [18] Green FL, Page DL, Fleming ID et al. *AJCC Cancer staging Manuel*(ed 6). New York, NY, Springer 2002.
- [19] Singletary SE, Greene FL, Sobin L. Classification of Isolated Tumor Cells. *Cancer* 2003:2740-42.
- [20] *Recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-deVence*. *Oncologie* 2005;7:342-379.
- [21] Lyman GH, Giuliano E Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Snetinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 23:7703-7720.
- [22] Mansel R. After Mapping of the Axilla: Radiotherapy or Surgery AMAROS: EORTC 10981-22023. [Available from: <http://www.ncrn.org.uk/portfolio/data.asp?ID=1424>].
- [23] Giuliano A. American College of surgeons Oncology Group. ACOZOG-Z0011. A randomized trial of axillary node dissection in women with clinical T1 or T2 N0 M0 breast cancer who have a positive sentinel node;2004. [available from: http://www.acosog.org/studies/organ_site/breast/index.jsp].
- [24] Galimberti V. International Breast Cancer Study Group (IBCSG)- Trial 23-01. Phase iii randomized study of surgical resection with or without axillary lymph node dissection in women

with clinically node-negative breast cancer with sentinel node micrometastasis; 2004 [Available from: <http://cancer.gov/clinicaltrials/IBCSG-23-01>].

[25] Van Zee KJ, Manasseh D, Bevilacqua J, Boolboi S, Fey J, Tan L, Borgen P, Cody H, Kattan M. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node biopsy. *Annals of Surg Oncol* 2003;10:1140-1151.

[26] Alran S, De Rycke Y, Fourchotte V, Charitansky H, Laki F, Falcou MC, Benamor M, Freneaux P, Salmon RJ. The Institut Curie Breast Cancer Study Group (Brigitte Sigal-Zafrani, coordinator). 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 Aug;14(8):2195-201.

[27] Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003 Apr;10(3):248-54.

[28] Degnim AC, Reynolds C, Pantvaitya G, Zakaria S, Hoskin T, Barnes S, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005 Oct;190(4):543-50.

[29] Pal A, Provenzano E, Duffy SW, Pinder SE, Purushotham AD. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive. *Br J Surg* 2008 Mar;95(3):302-9.

[30] Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, Goodson WH, Wood DJ, Henry S, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008;8:66.

[31] 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 May;91(2):113-9.

[32] Saidi RF, Dudrick PS, Remine SG, Mittal VK. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg* 2004 Feb;70(2):101-5;discussion 5.

[33] Dowlatshahi K, Fan M, Snider H, Habib F. Lymph node micrometastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997;80:1188-97.

[34] Langer I, Marti RM, Guller U et al. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node or SLN micrometastases. *Annals of Surgery* 2005;241:15 2-158.

[35] Chapparg A, Middleton L, Sahin et al. Clinical outcome of patients with lymph node-negative breast carcinoma who have SLN micrometastases detected by immunohistochemistry. *Cancer* 2005;103:1581-6.

[36] Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: clinical relevance of minimal lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2005;23:1379-1389.

[37] Bleiweiss IJ, Chadandee SN, Jaffer S. Axillary sentinel lymph nodes can be falsely positive due to iatrogenic displacement and transport of benign epithelial cells in patients with breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2013-2018.

[38] Julian TB, Blumencranz P, Deck K, Whitworth P, Berry DA, Berry SM, Rosenberg A, Chagpar AB, Reintgen D, Beitsch P, Simmons R, Saha S, Mamounas EP, Giuliano A. Novel intraoperative molecular test for sentinel lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *JCO* 2008;10;26(20):3338-45.

[39] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, Weaver DL, Miller BJ, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Mammolito DM, McCready DR, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2007 Oct;8(10):881-8.

[40] Mamounas EP, Brown A, Anderson A et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2005;23:264-2702.

[41] Aihara T, Munakata S, Morino H, Takatsuka Y. Feasibility of sentinel node biopsy for breast cancer after neoadjuvant endocrine therapy: a pilot study. *J Surg Oncol* 2004 Feb;85(2):77-81.

[42] Purushotham AD, Upponi S, Kleivesath MB et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005

Jul1;23(19):4312-21.

[43] Mansel RE, Fallowfield L, Kissin 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.