

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Les principes du traitement chirurgical initial du cancer infiltrant du sein

J.M. CLASSE ¹, C. LEFEBVRE ², M. DEJODE ¹, V. BORDES ¹, L. CATALA ²,
I. JAFFRÉ ¹, F. DRAVET ¹, P. DESCAMPS ²
(Nantes, Angers)

Résumé

La prise en charge chirurgicale initiale du cancer infiltrant du sein prend en compte tous les progrès de la chirurgie oncologique moderne. En effet, la technique du ganglion sentinelle s'inscrit dans la notion de désescalade de la lourdeur de la chirurgie, l'oncoplastie s'inscrit dans l'augmentation des possibilités de respect de l'organe atteint, la radiothérapie peropératoire et la chimiothérapie néoadjuvante s'inscrivent dans les démarches de complémentarité des traitements combinés, et l'analyse du ganglion sentinelle en biologie moléculaire pendant l'intervention, encore du domaine de l'innovation à valider, fait rentrer encore un peu plus la biologie au bloc opératoire.

D'apparence simple sur le plan technique, la chirurgie du cancer du sein est en fait très spécifique et la qualité de la prise en charge commence avant le bloc opératoire, au moment de la concertation pluridisciplinaire préthérapeutique, pour se poursuivre au bloc opératoire à travers des compétences chirurgicales spécialisées, comme l'accès aux

1 - Centre régional de lutte contre le cancer René Gauducheau - Service de chirurgie oncologique - 44805 Saint Herblain

2 - Centre hospitalier universitaire - Service de gynécologie-obstétrique - 49933 Angers

techniques de chirurgie plastique de l'oncoplastie. L'ensemble s'inscrit dans une démarche d'information préthérapeutique des patientes par le dispositif d'annonce avec la possibilité de décision partagée du projet personnalisé de soins.

Mots clés : cancer du sein, chirurgie, ganglion sentinelle

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Pr Jean-Marc Classe, certifie ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

En France, l'incidence du cancer du sein en 2009 était de 52 000 nouveaux cas avec 27 décès pour 100 000 personnes [1]. Le traitement initial du cancer infiltrant du sein est multidisciplinaire, comportant une part de traitements à visée essentiellement locale, la chirurgie et la radiothérapie, et une part de traitements généraux visant notamment à réduire le risque de diffusion métastatique, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les biothérapies ou thérapies ciblées. Les indications thérapeutiques basées sur les facteurs pronostiques et les facteurs prédictifs de réponse aux traitements sont discutées lors des réunions de concertation pluridisciplinaires préthérapeutiques (RCP), qui se basent sur les référentiels régionaux mis à jour régulièrement, et seront ensuite présentées aux patientes sous la forme d'un projet personnalisé de soins lors de la consultation d'annonce.

Le traitement chirurgical reste la pierre angulaire du traitement comportant le traitement de la tumeur mammaire, avec conservation ou non du sein, et l'exploration chirurgicale du creux axillaire. L'apport du traitement chirurgical correspond à la fois à l'exérèse curatrice de la tumeur et au recueil des pièces anatomiques confiées à l'analyse anatomopathologique.

Le raisonnement chirurgical doit porter en premier lieu sur la diminution du risque de rechute, locale ou à distance, et en deuxième lieu sur l'optimisation du résultat esthétique.

Le traitement chirurgical ne peut se dissocier de l'examen anatomo-pathologique des pièces opératoires qui en est le prolongement avec les critères de qualité habituels en cancérologie : non-effraction de la tumeur, orientation des pièces opératoires, qualité des marges d'exérèse, rédaction d'un bon d'examen avec les informations utiles à l'analyse anatomopathologique, proposition concertée d'examen extemporané et concertation pluridisciplinaire.

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DU SEIN : LE TRAITEMENT CONSERVATEUR

Principe

Développé par des pionniers français et finlandais dans les années 1950 à 1970, pour des femmes présentant un cancer de stade précoce [2], l'indication d'un traitement chirurgical conservateur du cancer du sein associé à une radiothérapie locorégionale a été validée par les résultats d'essais prospectifs randomisés, NSABP B-06, essai de Gustave Roussy et essai de Milan, montrant l'équivalence en termes de survie globale avec un traitement radical [3-5]. Le taux de récurrence locale avec un recul de 20 ans est de 2,3 % dans le bras mastectomie contre 8,8 % dans le bras traitement conservateur [6].

Aujourd'hui, la méta-analyse de 6 essais randomisés comparant les deux traitements avec un recul moyen de 14,7 ans confirme l'absence de différence significative sur la survie globale, avec une augmentation significative du risque de récurrence locorégionale liée au traitement chirurgical conservateur [7]. Le taux de récurrences locales jugé acceptable est inférieur ou égal à 1,5 % par an [8].

Indications

Le traitement chirurgical conservateur est essentiellement proposé devant une tumeur unifocale, non inflammatoire, de taille cohérente avec le volume mammaire dans la perspective d'un résultat cosmétique satisfaisant en tenant compte de la qualité des marges d'exérèse, chez

une patiente ne présentant pas de contre-indication à la radiothérapie postopératoire [9, 10].

Les lésions rétroaréolaires ou multifocales sont classiquement des indications de traitement radical. Des séries récentes montrent que l'on peut envisager un traitement conservateur en cas d'atteinte centrale ou d'atteinte bifocale après validation au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire préthérapeutique dans la limite, notamment, de la qualité des marges d'exérèse et d'une analyse précise de la totalité de la glande mammaire avec un risque de récurrence locale équivalent aux cas des lésions unifocales. Gentilini *et al.* ont analysé une série rétrospective de 476 patientes présentant une tumeur multifocale (n = 421) ou multicentrique (n = 55), traitées par chirurgie conservatrice et radiothérapie avec un suivi moyen de 73 mois. À 5 ans, le risque de récurrence locale était de 5,1 % [11].

L'âge inférieur à 35 ans étant un facteur prédictif de récurrence locale, de l'ordre de 12 % à 10 ans, l'information sur ce risque est particulièrement importante au moment de proposer à la patiente un éventuel traitement conservateur. Il est indispensable d'intégrer à cette éventuelle proposition une analyse optimale du sein en imagerie, notamment IRM, avec également la recherche d'une éventuelle prédisposition génétique [11-13].

La notion de rapport entre le volume de l'exérèse nécessaire sur le plan du résultat cancérologique et le volume du sein est essentielle. En cas de tumeur infiltrante unifocale trop volumineuse par rapport au volume du sein pour envisager une chirurgie conservatrice, et présentant au moins un critère posant l'indication d'une chimiothérapie, la patiente doit recevoir une information éclairée sur les options suivantes : soit une chirurgie radicale d'emblée, soit une chimiothérapie néoadjuvante dans la perspective d'augmenter les chances de conservation mammaire. Dans ce contexte, le taux de conservation mammaire est de l'ordre de 45 % [14]. L'étude NSABP B-18 avec 9 ans de recul ne trouvait pas de différence significative en termes de survie globale entre ces deux options [15]. Pour 195 patientes présentant un stade T2 ou T3 et ayant bénéficié d'une chirurgie conservatrice après chimiothérapie, le taux de récurrence locale était de 6,6 % à 41 mois dans l'étude de Veronesi *et al.*, publiée en 2009 [16]. En pratique, le marquage de la zone tumorale par un clip avant le début de la chimiothérapie rendra la geste chirurgicale ultérieure plus aisée surtout si la réponse au traitement systémique est complète.

En cas de tumeur volumineuse par rapport au galbe du sein et sans indication préopératoire de chimiothérapie, il peut être proposé une oncoplastie. Le principe de la chirurgie oncoplastique est d'associer

à l'exérèse tumorale un geste de comblement du défaut glandulaire, allant du simple lambeau glandulaire à des gestes plus complexes de plastie mammaire, permettant d'améliorer le résultat esthétique en préservant la morphologie du sein [17]. Ces techniques ont permis d'élargir les indications des traitements conservateurs à certaines tumeurs de plus de 3 cm ainsi qu'aux lésions centrales, en permettant une résection tumorale plus large, avec une efficacité similaire en termes de statut des marges, de survie, par rapport à un traitement conservateur classique. Dans l'expérience de l'Institut Curie, le taux de récurrence locale après oncoplastie avec un recul de 49 mois est de 6,8 % [18]. Enfin, il n'y a pas d'indication à mettre en place de manière systématique un drainage de la zone de tumorectomie, notamment en cas de chirurgie simple.

La consultation d'annonce

Lors de la proposition de chirurgie conservatrice au cours de la consultation d'annonce, le chirurgien doit évoquer avec la patiente à la fois la nécessité de validation de la chirurgie conservatrice en fonction de la qualité des marges d'exérèse avec le risque de reprise chirurgicale, le risque de récurrence, et la nécessité de surveillance systématique avec notamment la mammographie annuelle en cas de validation de la chirurgie conservatrice. Ainsi, la chirurgie conservatrice est présentée comme une option et la patiente peut participer au choix de son traitement et évoquer éventuellement son choix pour le traitement radical. Près d'un tiers des patientes qui participent au choix du traitement chirurgical, et qui pourraient bénéficier d'un traitement conservateur, optent pour une mastectomie [19], avec comme principales motivations : la crainte de la récurrence et des effets de la radiothérapie [20]. L'amélioration de l'information des patientes et leur participation au choix du type de traitement chirurgical ont un impact très positif sur leur qualité de vie [21, 22].

En pratique

La mise en œuvre de moyens adaptés à l'obtention d'un diagnostic préopératoire est souhaitable car il en résulte une diminution du risque de réintervention pour marges d'exérèses non saines ou pour exploration axillaire complémentaire. Le diagnostic préopératoire aide à l'information de la patiente et à l'organisation de sa prise en charge

chirurgicale. Le diagnostic préopératoire permet notamment de poser l'indication de la technique du ganglion sentinelle en conformité avec les recommandations de bonnes pratiques. Le bilan préopératoire permet également l'optimisation du bilan d'imagerie, conventionnelle ou par IRM, notamment dans les carcinomes lobulaires infiltrants, visant à déterminer le nombre de lésions, leur localisation et leur taille [23]. Un repérage préopératoire sera programmé en cas de lésion non palpable. Les détails de l'intervention chirurgicale seront validés en RCP préthérapeutique.

Le principe de la résection chirurgicale conservatrice correspond à une résection large et non fragmentée de la lésion, dans un plan allant de la sous-peau au fascia prépectoral, par une incision indirecte (péri-aréolaire, sous-mammaire ou axillaire) ou directe. La mise en place de clips dans la zone de tumorectomie permet d'aider le centrage pour complément de dose lors de l'irradiation ultérieure. Les résections cutanées sont rarement nécessaires sauf en cas de doute sur une atteinte de la peau. Le décollement cutanéoglandulaire des quadrants adjacents est indispensable car il permet de réaliser un remodelage glandulaire qui limitera les séquelles esthétiques.

La pièce opératoire est obligatoirement orientée selon une technique qui aura été validée au préalable en collaboration avec les anatomopathologistes.

En cas de lésion infraclinique, repérée au préalable par les radiologues, une radiographie de la pièce de zonectomie sera systématiquement réalisée en cours d'intervention, afin de confirmer la présence de la lésion, le motif de l'exérèse, dans la pièce opératoire et d'autoriser le réveil de la patiente.

L'examen extemporané est rarement indiqué pour le diagnostic car le diagnostic histologique doit, le plus souvent, être fait dans la phase préopératoire. L'indication d'un examen extemporané de la qualité des marges d'exérèse doit avoir été validée au préalable avec les anatomopathologistes. L'intérêt de cet examen extemporané est de limiter le risque de reprise chirurgicale secondaire pour marges non saines [24]. Cet examen extemporané des marges d'exérèse ne doit pas être proposé en cas de microcalcifications.

La notion de marges d'exérèse

L'objectif du geste chirurgical mammaire est d'obtenir une exérèse de la tumeur avec des marges saines. Parmi les facteurs prédictifs de survenue d'une récurrence locale après traitement conservateur, ceux liés

aux modalités thérapeutiques peuvent être modifiés : les marges d'exérèse, les modalités de la radiothérapie et les indications des traitements adjuvants de chimiothérapie et d'hormonothérapie. La notion de marge d'exérèse découle directement des modalités de la technique chirurgicale. Ce facteur doit être contrôlé par le chirurgien avec une excision large, des recoupes et parfois la nécessité d'une réexcision.

Afin d'obtenir une localisation précise des marges à reprendre, la pièce opératoire doit être orientée dans l'espace et faire l'objet d'un encrage, quelle que soit la technique utilisée (tumorectomie, zonectomie, quadrantectomie ou résection par procédé d'oncoplastie).

L'obtention de berges non atteintes est indispensable. La littérature montre un taux de récidives locales supérieur dans la majorité des études en cas de berges atteintes [25-29]. La méta-analyse de Singletary, incluant 5 138 patientes à travers 9 études avec un recul moyen de 91 mois, montre un taux de récurrence locale de 15,8 % en cas de berge atteinte et de 5,6 % en cas de berge non atteinte [30]. Dans cette étude, il n'y a pas de différence significative du risque de récurrence locale que la marge soit proche à 1, 2 ou 3 mm. Ce qui signifie en pratique qu'il est indispensable de reprendre chirurgicalement en cas de berge atteinte [31]. En cas de marge proche, il convient de discuter en RCP au cas par cas de l'indication de reprise en tenant compte de l'ensemble des autres facteurs de risque de récurrence locale.

Étape postopératoire

La durée de l'hospitalisation dépend essentiellement du drainage du site axillaire, quand une chirurgie axillaire est associée, et de la douleur postopératoire. Les gestes de chirurgie conservatrice peuvent être réalisés en ambulatoire [32]. Les facteurs limitant la possibilité de chirurgie ambulatoire sont le souhait de la patiente, son âge et ses comorbidités. Une présence accompagnante adulte à domicile est requise la nuit suivant l'intervention et la distance hôpital-domicile doit être de moins de 100 km ou représenter moins d'1 heure de transport.

Tous les dossiers doivent être enregistrés en réunion de concertation pluridisciplinaire postopératoires et/ou être traités en adéquation avec le référentiel en vigueur.

La consultation postopératoire doit être programmée pour s'assurer de la qualité des suites, informer la patiente des résultats, proposer un projet thérapeutique fondé sur la concertation pluridisciplinaire et confirmer ou non la conservation mammaire. Aucune annonce ne peut

être envisagée dans un autre contexte qu'une consultation dédiée, ni par courrier, ni par téléphone.

Chaque patiente traitée de manière conservatrice pour un cancer du sein représente une indication de radiothérapie externe post-opératoire sur le sein, avec un boost sur la zone de tumorectomie et une indication de radiothérapie des aires ganglionnaires en fonction des résultats anatomopathologiques définitifs. La technique d'irradiation peropératoire, de type par exemple méthode intrabeam[®], dans l'hypothèse à terme de remplacer la radiothérapie externe en termes de résultats carcinologiques, est en cours d'évaluation [33].

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DU SEIN : LE TRAITEMENT RADICAL

Principe

Le traitement chirurgical radical est devenu moins agressif au fil du temps. L'opération très délabrante de Halsted [34] (ablation des muscles pectoraux) a laissé la place à celle de Patey [35] (résection du petit pectoral), qui a été supplantée par la mastectomie radicale modifiée (résection de la glande mammaire respectant le muscle petit pectoral), et qui correspond au traitement radical standard aujourd'hui.

Indications

Les tumeurs multicentriques situées dans des quadrants distincts, les lésions de carcinome canalaire *in situ* étendu, associées au carcinome infiltrant, les tumeurs volumineuses persistantes après traitement néoadjuvant, les cancers inflammatoires préalablement traités par chimiothérapie néoadjuvante et le choix de la patiente représentent les principales indications, en plus de la récurrence locale homolatérale [9, 36]. Les cas de récurrence locale homolatérale doivent faire l'objet systématique de concertation pluridisciplinaire dans l'objectif d'envisager les possibilités de conservation. Les contre-indications à la radiothérapie représentent des indications potentielles de traitement radical à discuter en RCP au cas par cas.

Une taille tumorale supérieure à 3 cm, une tumeur plurifocale dont les différentes lésions sont situées dans le même quadrant et une

lésion rétroaréolaire sont des contre-indications relatives au traitement conservateur, mais le rapport du volume tumoral/volume mammaire, les traitements néoadjuvants et les techniques d'oncoplastie permettent dans certaines de ces situations de réaliser une résection conservatrice en marge saine avec un bon résultat cosmétique [36].

Les récurrences sur glande précédemment irradiée relèvent généralement d'une indication de mastectomie.

Les contre-indications à la radiothérapie doivent faire discuter en RCP l'indication d'un traitement radical : antécédent de radiothérapie thoracique, atteinte cardiovasculaire, insuffisance respiratoire, certaines maladies de système.

Enfin, la mastectomie peut être réalisée par « propreté » en cas de volumineuse tumeur compliquée (nécrose ulcéro-hémorragique, surinfection...).

Dans tous les cas, l'indication d'une chirurgie radicale justifie de délivrer à la patiente, au cours de la consultation d'annonce, une information précise sur les options thérapeutiques, la place de cette chirurgie radicale, et d'aborder la question de la prothèse externe et les possibilités de reconstruction immédiate ou différée.

Technique

Étape préopératoire

Le diagnostic anatomopathologique doit être préopératoire afin de valider l'indication de chirurgie radicale et d'en informer clairement la patiente. Le diagnostic préopératoire permet d'éviter les réinterventions. Il n'est absolument pas envisageable de prendre la décision de mastectomie en cours d'intervention chez une patiente non préalablement informée de cette possibilité. La consultation d'annonce joue un rôle prépondérant dans le parcours de soins de la patiente. La consultation médicale d'annonce, expliquant l'intervention, son indication, ses conséquences, sera utilement complétée par une consultation infirmière d'annonce au cours de laquelle les informations seront reformulées, abordant également les détails pratiques comme la prothèse mammaire externe, le soutien-gorge adapté.

La question de la reconstruction mammaire sera abordée par le chirurgien soit dans un contexte de possibilité de reconstruction immédiate, en l'absence d'indication de traitements adjuvants, notamment en l'absence d'indication de radiothérapie, soit dans un contexte de reconstruction différée.

Étape opératoire

Le chirurgien participe à l'installation de sa patiente, en décubitus dorsal, membre supérieur du côté concerné en abduction de façon à rendre le creux axillaire accessible, en prenant soigneusement les précautions habituelles vis-à-vis de l'épaule, du plexus brachial et des points d'appui.

L'incision cutanée est elliptique, légèrement oblique en bas et en dedans, emportant la plaque aréolo-mamelonnaire, les cicatrices antérieures (tumoréctomie ou biopsie) et la peau se projetant en regard de la tumeur. Une incision trop économe est paradoxalement disgracieuse en raison d'un excès cutané aux extrémités (« oreilles »). Le positionnement de l'incision doit se faire dans le souci de préserver le décolleté dans la perspective d'une éventuelle reconstruction ultérieure.

La dissection est réalisée par décollement cutanéoglandulaire en suivant les crêtes de Duret. Ce décollement est mené jusqu'à la partie supérieure de la glande en sous-claviculaire, jusqu'au bord latéral du sternum en dedans, jusqu'au sillon sous-mammaire en bas et jusqu'à l'aponévrose clavi-pectoro-axillaire en dehors. La glande mammaire est alors séparée du fascia prépectoral. La pièce opératoire est orientée. La fermeture de l'incision se fait en deux plans, sous-cutané et cutané, après hémostase soignée. Le site opératoire est habituellement drainé par un drain aspiratif. Le capitonnage des espaces morts permet d'éviter le drainage aspiratif, ce qui permet de réduire la durée d'hospitalisation [37].

Une variante consiste à conserver l'étui cutané à l'exception de la plaque aréolo-mamelonnaire en association avec une reconstruction immédiate. Cette technique doit répondre aux impératifs carcinologiques habituels et c'est pourquoi elle est principalement réservée aux carcinomes *in situ* ou à certaines récidives locales homolatérales de carcinome infiltrant [38]. La mastectomie avec conservation de l'étui cutané présente un taux de récidives locales équivalent à la chirurgie conservatrice [39]. La question de la conservation éventuelle de la plaque aréolo-mammelonnaire est en cours d'évaluation et ne peut être aujourd'hui recommandée hors étude. Ces différentes indications doivent faire l'objet d'une discussion en RCP préthérapeutique au cas par cas et être proposées à la patiente en consultation d'annonce.

En cas de lésion profonde, un soin tout particulier doit être apporté à la résection du sein par rapport au plan du muscle grand pectoral. Dans une revue récente concernant la mastectomie, comportant 22 études et un total de 18 863 patientes, la marge profonde était envahie chez 2,5 % des patientes, 7,5 % des patientes avaient des marges proches (définition variable de 1 à 10 mm selon les études), et

8 % des patientes présentaient une invasion du muscle grand pectoral ou de son fascia [40]. Le risque de récurrence locale est alors plus élevé, posant l'indication d'une irradiation post-mastectomie de la paroi thoracique, voire d'une reprise chirurgicale [40, 41].

Étape postopératoire

La durée d'hospitalisation est conditionnée par trois paramètres principaux : le drainage du site opératoire, dont le volume de lymphocèle est souvent en relation avec le geste ganglionnaire associé, l'appréciation et la maîtrise de la douleur ainsi que la récupération d'une autonomie et d'un équilibre physique et psychologique. Classiquement, le drainage est retiré lorsqu'il est peu productif (inférieur à 40 cc en 24 heures). La cicatrice peut être laissée à l'air libre dès le lendemain de l'intervention. Les complications immédiates sont dominées par l'hématome et la lymphocèle pouvant justifier, dans certains cas, une réintervention ou des ponctions itératives. La prothèse externe en mousse est proposée à chaque patiente dès la sortie. Cette prothèse légère restitue un volume sans gêner l'étape de cicatrisation. La prothèse mammaire externe plus définitive, en silicone, avec soutien-gorge adapté, sera prescrite dès l'obtention de la cicatrisation. Une aide psychologique, parfois débutée avant l'intervention dans le cadre du dispositif d'annonce, est systématiquement proposée.

LA CHIRURGIE AXILLAIRE

Principe

L'envahissement ganglionnaire reste le principal facteur pronostique définissant le risque métastatique, déterminant l'indication des traitements adjuvants [42]. L'évaluation clinique du risque d'atteinte métastatique des ganglions axillaires est imprécise. Aucun score, ni aucun examen d'imagerie ne permet de corriger les insuffisances de la clinique en prédisant efficacement l'envahissement ganglionnaire. Enfin, le TEP 18F-FDG présente des performances insuffisantes, avec une sensibilité de 40 % et un taux de faux négatifs de 60 % [43].

L'exploration chirurgicale systématique porte sur l'aire axillaire. Les localisations ganglionnaires extra-axillaires sont rares et la question de l'intérêt de leur exérèse est controversée. À ce jour, il n'y a aucune preuve du bénéfice en termes de survie apporté par l'exérèse de

ganglions extra-axillaires. L'éventuel bénéfice en termes de survie globale ou sans récurrence serait à mettre en balance avec la morbidité de ces gestes d'exérèse, notamment mammaire interne [44].

La chirurgie axillaire est recommandée pour tout cancer invasif opérable d'emblée (T0 à T3 < 7 cm, N0 ou N1), sauf exceptions devant faire l'objet d'une discussion pluridisciplinaire au cas par cas (par exemple les patientes ménopausées sans atteinte ganglionnaire clinique, avec une lésion de moins de 5 mm, de grade I, récepteurs hormonaux fortement positifs, chez lesquelles le statut ganglionnaire ne modifie pas la prise en charge thérapeutique alors que la réalisation du geste ganglionnaire est susceptible d'altérer la qualité de vie).

L'objectif principal de l'exploration chirurgicale axillaire est de connaître le statut anatomopathologique des ganglions en utilisant la nouvelle classification de l'AJCC : macrométastase (≥ 2 mm), micrométastase (0,2 à 2 mm), ou cellules isolées (< 0,2 mm) [30]. L'objectif secondaire de l'exploration chirurgicale axillaire est de participer au contrôle local en retirant des ganglions atteints. Les ganglions seront prélevés soit selon la technique du curage axillaire, longtemps méthode de référence, soit selon la technique du ganglion sentinelle, soit par l'association des deux en fonction des indications relatives.

La chirurgie du cancer du sein : le curage axillaire

Étape préopératoire

La patiente est informée lors de la consultation préopératoire de l'indication du curage axillaire, de la cicatrice, du drainage externe éventuel, des risques de complications et de séquelles, notamment de lymphœdème et des modalités d'hospitalisation. Au mieux un livret d'information lui est remis, reprenant ces informations ainsi que les conseils de reprise d'activité de l'épaule concernée et les conseils de prévention du lymphœdème du membre supérieur. Cette consultation médicale éventuellement complétée d'une consultation infirmière d'annonce, décrivant l'indication chirurgicale, participe au dispositif d'annonce.

Étape opératoire

Le curage axillaire est une intervention réalisée sous anesthésie générale, selon une contre-incision axillaire dans le traitement conservateur ou à travers l'incision de mastectomie. Le curage axillaire consiste en l'ablation de la lame ganglionnaire située entre la veine axillaire en haut, la paroi thoracique, le muscle et le nerf dentelé

antérieur en dedans, le pédicule thoracique latéral et scapulaire inférieur et le nerf du grand dorsal en arrière et le muscle grand dorsal en dehors [45]. Le caractère fonctionnel de ce curage suppose le respect des pédicules vasculonerveux décrits, du deuxième nerf perforant intercostal et du pédicule mammaire externe [46].

La diffusion métastatique de proche en proche décrite par Berg en 1955, confirmée par Veronesi en 1990, centrée sur le muscle petit pectoral, a permis de démontrer la rareté de l'envahissement isolé du 3^e étage, au-dessus du muscle petit pectoral [47, 48]. Une mise à jour récente à 10 ans d'un essai randomisé comparant le curage du niveau I au curage du niveau III a démontré le manque d'impact thérapeutique du curage du niveau III, associé à une augmentation de la morbidité [49]. Le curage axillaire standard ne doit concerner que les 2 premiers étages de Berg, sous et en arrière du muscle petit pectoral [45]. Une nouvelle classification de la localisation de l'envahissement ganglionnaire centrée non plus sur le muscle petit pectoral mais sur le pédicule thoracique latéral, proposée par Clough *et al.*, montre que 98 % de l'envahissement ganglionnaire axillaire se situent dans la partie latérale interne du pédicule thoracique latéral permettant de limiter les dissections latérales [50].

Le nombre de ganglions qu'il est nécessaire de prélever se situe entre 10 et 15 [51]. En effet, le risque de lymphœdème augmente au-dessus de 15 ganglions prélevés alors que la quantité d'information n'augmente que de façon marginale au-delà de 10 ganglions [52, 53].

La préservation du 2^e nerf perforant intercostal participe à la diminution des douleurs postopératoires et des déficits sensitifs [54, 55].

En fin d'intervention, un drainage aspiratif peut être mis en place dans le creux axillaire dans l'objectif d'évacuer la lymphocèle et de limiter le risque infectieux [56]. Le drain est ôté quand la production de lymphes est de moins de 50 ml par 24 h, résultant en une durée moyenne d'hospitalisation de 5 à 7 jours [57, 58].

Une récente revue de la littérature a montré que ni le drainage aspiratif, ni les colles biologiques, les pansements compressifs ou les essais de réduction des mouvements de l'épaule n'ont permis de réduire significativement la lymphocèle axillaire [59, 60]. Les techniques de fermeture des espaces morts par capitonnage ont montré, à travers des essais randomisés, une réduction de la production de lymphocèle autorisant, en cas de chirurgie conservatrice, une réduction de la durée d'hospitalisation à 24-48 h, voire à un séjour ambulatoire sans impact négatif sur les risques infectieux, ni sur la douleur [61,63].

Étape postopératoire

Le curage axillaire entraîne une morbidité à court terme, caractérisée essentiellement par des lymphocèles, des abcès et des douleurs. La morbidité à long terme est caractérisée par une limitation des mouvements de l'épaule, une sensation de bras lourd et de moindre force, des douleurs chroniques et un lymphoedème du membre supérieur. Le taux de lymphocèles axillaires après curage axillaire est très variable, variant de 4 à 90 % [57]. Avec la technique du capitonnage axillaire, une ponction pour lymphocèle est réalisée chez une patiente sur cinq [62]. La douleur chronique affecte la qualité de vie quotidienne de la moitié des patientes traitées par curage axillaire [64]. Les paresthésies surviennent dans 80 % des cas [65]. Dans les suites immédiates du curage axillaire, la douleur, la fatigabilité et la limitation des mouvements de l'épaule touchent près de 70 % des patientes [51]. Si on mesure le diamètre du membre supérieur de façon prospective, on constate 41 % de lymphoedème chez les patientes traitées par curage et radiothérapie, dont les deux tiers ont une différence de moins de 3 cm avec le membre opposé [66]. Le curage du niveau 3 de Berg augmente la gravité et les séquelles précédemment décrites [53]. La durée moyenne d'hospitalisation après curage axillaire varie de 2 à 7 jours, avec possibilité de séjour ambulatoire en cas de chirurgie conservatrice avec curage axillaire sans drainage. Le drain axillaire est généralement enlevé quand il donne moins de 30 à 40 cc en 24 heures [57]. Une sortie avec le drain axillaire en place est possible, mais les enquêtes de satisfaction des patientes ont montré que les patientes auraient préféré sortir sans leur drain. D'autre part les études médico-économiques ont montré que dans cette démarche, les coûts hospitaliers liés aux suites postopératoires se trouvaient reportés sur les soins de ville. La patiente est informée de l'éventualité d'une lymphocèle qui relèverait de ponctions ultérieures. L'intérêt d'une prise en charge systématique de la rééducation de l'épaule après curage axillaire est controversé.

Dans une enquête récente portant sur 3 253 patientes danoises opérées pour un cancer du sein, suivies en moyenne 2 ans, 10 à 22 % des patientes ressentent des douleurs sévères aggravées par la réalisation d'un curage axillaire [67].

La technique du ganglion sentinelle

Concept

La technique du ganglion sentinelle (GS) repose sur le concept de l'atteinte progressive des ganglions de l'aisselle de proche en proche à partir des premiers relais ganglionnaires drainant directement la tumeur mammaire. L'hypothèse du ganglion sentinelle repose sur le fait que le statut anatomopathologique de ce ganglion est le reflet du statut des autres ganglions de l'aisselle : si le GS est détecté et indemne, les autres ganglions de l'aisselle sont indemnes et le curage axillaire est inutile. Si le GS n'est pas identifié ou s'il est métastatique, il y a une indication de curage axillaire.

Le ganglion sentinelle est marqué par la combinaison d'une injection isotopique, à base de colloïdes marqués au technétium, et de colorant, le bleu patenté le plus souvent en France. Rodier *et al.* ont montré par un essai randomisé que le taux d'identification du GS était identique en cas d'injection peri-aréolaire ou péri-tumoral [68]. La scintigraphie peut aider à trouver les ganglions sentinelles radio-marqués. Le chirurgien résèque ces ganglions sentinelles grâce au bleu ou à la radioactivité détectée en peropératoire à l'aide d'une sonde de radiodétection. Le nombre moyen de ganglions sentinelles réséqués est de deux à trois.

Les ganglions sentinelles peuvent être pris en charge par le médecin anatomopathologiste en extemporané, soit selon la technique des appositions, soit selon la technique des coupes en congélation. D'après une récente méta-analyse, l'examen extemporané permet de détecter une macrométastase dans 80 à 94 % des cas, et une micrométastase dans 29 à 40 % [69]. Malgré l'examen extemporané du GS, il y a donc un risque pour la patiente de réintervention pour curage axillaire complémentaire, ce dont la patiente doit être informée. Par contre, en l'absence de tout examen en extemporané, ce sont 100 % des patientes ayant une macro ou une micrométastase dans le ganglion sentinelle qui devront être secondairement réopérées. L'analyse anatomopathologique définitive du ganglion sentinelle est spécifique avec l'inclusion de la totalité du ganglion, la réalisation de coupes sériées et l'utilisation de colorations standard éventuellement complétées d'immunohistochimie.

Les critères de qualité de cette technique sont le taux d'identification et le taux de faux négatifs, soit le nombre de cas où le ganglion sentinelle est indemne alors qu'il existe un envahissement du curage axillaire reporté au nombre de cas avec envahissement ganglionnaire, sentinelle ou non. Le taux d'identification doit être de plus de 85 %

[70]. La méta-analyse de Kim *et al.* a montré que la méthode combinée, associant la méthode colorimétrique et la méthode isotopique, apportait les meilleurs taux d'identification (93 %) par rapport au bleu seul (83 %) ou au colloïde seul (89 %) [71]. Le taux de faux négatif ne peut s'obtenir qu'avec la réalisation concomitante de la détection du ganglion sentinelle et du curage axillaire complémentaire. Le taux de faux négatifs des plus grandes études est de l'ordre de 9 à 10 % [72, 73]. L'essai randomisé ALMANAC a mis en évidence la plus faible morbidité liée à la technique du ganglion sentinelle par comparaison au curage axillaire [74]. Il existe néanmoins un taux de complications et de séquelles liées à cette technique dont les patientes doivent être informées. La supériorité de la technique du GS par rapport au curage axillaire ne doit pas occulter la réalité de ses effets adverses.

Indications

La technique du ganglion sentinelle est indiquée, hors étude, en cas de cancer infiltrant, unifocal, de moins de 20 mm, toujours en place, avec un creux axillaire cliniquement indemne, sans traitement préopératoire, après la validation d'une courbe d'apprentissage par les chirurgiens, les médecins nucléaires et les médecins anatomopathologistes.

Giard *et al.* ont montré dans une étude prospective multicentrique récente que les résultats de l'application du ganglion sentinelle en cas de tumeur multiple donnaient des résultats incompatibles avec une application en routine [75]. D'autres situations correspondant en première analyse à des contre-indications de la technique du GS sont en cours d'étude en France à travers plusieurs protocoles prospectifs multicentriques. Dans chacun de ces protocoles, dans le cas de cancers infiltrants, les patientes ont à la fois une détection du GS et un curage axillaire pour calculer le taux de faux négatifs. Les protocoles sont, en cas de tumeur de plus de 2 cm (protocole GAS2plus), en cas de carcinome infiltrant préalablement réséqué (protocole GATA), en cas de traitement par chimiothérapie néoadjuvante (protocole EVA, protocole GANEA). La question de la place du GS en cas de mastectomie pour carcinome *in situ* est abordée dans le protocole CINAMOME.

L'indication systématique du curage axillaire complémentaire, en cas d'atteinte du GS, pose la question du risque effectif d'envahissement des ganglions non sentinelles. Plusieurs outils d'aide à la décision permettent d'évaluer la probabilité d'envahissement des ganglions non sentinelles en cas de ganglions sentinelles macrométastatiques [76] ou micrométastatiques [77]. Ces outils, parfois accessibles en

ligne comme le score de Van Zee, peuvent être utilisés en réunion de concertation pluridisciplinaire ou en consultation d'annonce pour poser l'indication de curage axillaire complémentaire dans certaines situations cliniques limites où le risque d'atteinte de ganglions non sentinelles du curage axillaire complémentaire est faible.

Enfin, l'utilisation de la biologie moléculaire recherchant l'expression de protéines associées aux métastases ganglionnaires, comme la cytokératine 19 dans la technique OSNA, permet d'obtenir en extemporané l'information de l'atteinte macro ou micrométastatique. Plusieurs études ont montré une cohérence de plus de 95 % avec l'analyse anatomopathologique [78, 79]. Cette technique permet d'éviter les réhospitalisations pour curage axillaire complémentaire.

L'absence d'information concernant les cellules isolées, pour lesquelles il n'y a pas aujourd'hui de consensus quant à leur place dans la stratégie thérapeutique, et l'absence de conservation de tissu ganglionnaire sont parmi les principales critiques de cette technique.

EN CONCLUSION

Les propositions chirurgicales doivent être validées en RCP basées sur des référentiels régulièrement mis à jour et présentées aux patientes lors d'une consultation incluse dans un dispositif d'annonce comportant en complément une consultation infirmière d'annonce qui permet de reformuler les propositions thérapeutiques. La qualité de la chirurgie repose pour beaucoup sur la qualité des liens professionnels entre le chirurgien et le médecin anatomopathologiste.

Les indications opératoires s'inscrivent dans une désescalade chirurgicale, une complémentarité des armes thérapeutiques selon des stratégies validées par des essais cliniques. Hors essai, tant qu'une nouvelle indication n'est pas validée, il faut s'en tenir à l'indication précédemment validée et favoriser l'inclusion des patientes dans les essais cliniques.

Bibliographie

- [1] Guerin S, Hill C. Cancer epidemiology in France in 2010, comparison with the USA. *Bull Cancer* 2010;97:47-54.
- [2] Amalric R, Clement R, Santamaria F *et al.* Curative radiotherapy with hope of saving the breast in operable breast cancers 403 cases with 5-year survival. *Bull Cancer* 1976;63:239-48.
- [3] Veronesi U, Banfi A, Saccozzi R *et al.* Conservative treatment of breast cancer. A trial in progress at the Cancer Institute of Milan. *Cancer* 1977;39:2822-6.
- [4] Fisher B. United States trials of conservative surgery. *World J Surg* 1977;1:327-30.
- [5] Sarrazin D, Le MG, Arriagada R *et al.* Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989;14:177-84.
- [6] Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L *et al.* Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-32.
- [7] Jatoi I, Proschan MA. Randomized trials of breast-conserving therapy *versus* mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results. *Am J Clin Oncol* 2005;28:289-94.
- [8] Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N *et al.* Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol* 2009;21:723-8.
- [9] Mauriac L. Standards, Options and Recommendations for non metastatic breast cancer patients. *Bull Cancer* 2002;89:207-24.
- [10] Kaufmann M, Morrow M, von Minckwitz G *et al.* Locoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer* 2010 Mar 1;116:1184-91.
- [11] Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N *et al.* Breast-conserving surgery in 201 very young patients (< 35 years). *Breast* 2010 Feb;19:55-8.
- [12] Rutgers EJ, Elkhuisen PH. Breast conservation for the very young? *Breast* 2009;18(3):S87-9.
- [13] Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004;101:1264-74.
- [14] Cance WG, Carey LA, Calvo BF *et al.* Long-term outcome of neoadjuvant therapy for locally advanced breast carcinoma: effective clinical downstaging allows breast preservation and predicts outstanding local control and survival. *Ann Surg* 2002;236:295-302; discussion 302-3.
- [15] Fisher B, Brown A, Mamounas E *et al.* Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483-93.
- [16] Veronesi P, Gentilini O, Fernandez JR *et al.* Breast conservation and sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Breast* 2009;18(3):S90-2.
- [17] Clough KB, Kaufman GJ, Nos C *et al.* Improving breast cancer surgery: a classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol* 2010 May;17:1375-91.
- [18] Fitoussi AD, Berry MG, Fama F *et al.* Oncoplastic breast surgery for cancer: analysis of 540 consecutive cases [outcomes article]. *Plast Reconstr Surg* 2010 Feb;125:454-62.
- [19] Temple WJ, Russell ML, Parsons LL *et al.* Conservation surgery for breast cancer as the preferred choice: a prospective analysis. *J Clin Oncol* 2006;24:3367-73.
- [20] Katz SJ, Lantz PM, Janz NK *et al.* Patient involvement in surgery treatment decisions for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5526-33.
- [21] Janz NK, Wren PA, Copeland LA *et al.* Patient-physician concordance: preferences, perceptions, and factors influencing the breast cancer surgical decision. *J Clin Oncol* 2004;22:3091-8.
- [22] Fallowfield L. Early discharge after surgery for breast cancer. Might not be applicable to most patients. *BMJ* 1998;317:1264-5.
- [23] Paumier A, Sagan C, Campion L *et al.* Accuracy of conservative treatment for infiltrating lobular breast cancer: a retrospective study of 217 infiltrating lobular carcinomas and 2 155 infiltrating ductal carcinomas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003;32:529-34.

- [24] D'Halluin F, Tas P, Rouquette S *et al.* Intra-operative touch preparation cytology following lumpectomy for breast cancer: a series of 400 procedures. *Breast* 2009;18:248-53.
- [25] Park CC, Mitsumori M, Nixon A *et al.* Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 2000; 18:1668-75.
- [26] Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ *et al.* Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996;78:1921-8.
- [27] DiBiase SJ, Komarnicky LT, Heron DE *et al.* Influence of radiation dose on positive surgical margins in women undergoing breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:680-6.
- [28] Spivack B, Khanna MM, Tafra L *et al.* Margin status and local recurrence after breast-conserving surgery. *Arch Surg* 1994;129:952-6; discussion 956-7.
- [29] Anscher MS, Jones P, Prosnitz LR *et al.* Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservation surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 1993;218:22-8.
- [30] Singletary SE, Allred C, Ashley P *et al.* Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-36.
- [31] Morrow M, Harris JR. More mastectomies: is this what patients really want? *J Clin Oncol* 2009;27:4038-40.
- [32] Athey N, Gilliam AD, Sinha P *et al.* Day-case breast cancer axillary surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2005;87:96-8.
- [33] Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS *et al.* Targeted intraoperative radiotherapy *versus* whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010 Jul 10;376:91-102.
- [34] Halsted WS: I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907;46:1-19.
- [35] 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.
- [36] Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB *et al.* Consensus conference on breast conservation. *J Am Coll Surg* 2006;203:198-207.
- [37] Purushotham AD, McLatchie E, Young D *et al.* Randomized clinical trial of no wound drains and early discharge in the treatment of women with breast cancer. *Br J Surg* 2002; 89:286-92.
- [38] Woerdeman LA, Hage JJ, Smeulders MJ *et al.* Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction by use of implants: an assessment of risk factors for complications and cancer control in 120 patients. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:321-30; discussion 331-2.
- [39] Rainsbury RM: Skin-sparing mastectomy. *Br J Surg* 2006;93:276-81.
- [40] Rowell NP. Are mastectomy resection margins of clinical relevance? A systematic review. *Breast* 2010 Feb;19:14-22.
- [41] Punglia RS, Hughes ME, Edge SBv Factors associated with guideline-concordant use of radiotherapy after mastectomy in the national comprehensive cancer network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1434-40.
- [42] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD *et al.* Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83.
- [43] Lovrics PJ, Chen V, Coates G *et al.* A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:846-53.
- [44] Victorzon M, Hamalainen E, Svartback M *et al.* Extra-axillary sentinel node biopsy in breast cancer staging—is it necessary? *Eur J Surg Oncol* 2003;29:604-6.
- [45] Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 1990;125: 1144-7.
- [46] Garnier JM, Hamy A, Classe JM *et al.* A new approach to the axilla: functional axillary lymphadenectomy and padding. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1993;22:237-42.
- [47] Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 1955;8:776-8.
- [48] Veronesi U, Luini A, Galimberti V *et al.* Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breast cancer. *Eur J Surg Oncol*

1990;16:127-33.

[49] Kodama H, Nio Y, Iguchi C *et al.* Ten-year follow-up results of a randomised controlled study comparing level-I *versus* level-III axillary lymph node dissection for primary breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95:811-6.

[50] Clough KB, Nasr R, Nos C *et al.* New anatomical classification of the axilla with implications for sentinel node biopsy. *Br J Surg* 2010 Nov;97(11):1659-65

[51] Kuehn T, Klauss W, Darsow M *et al.* Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients--clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. *Breast Cancer Res Treat* 2000;64:275-86.

[52] Raabe NK, Kaaresen R, Fosaa SD. Hospital-related differences in breast cancer management. Analysis of an unselected population-based series of 1 353 radically operated patients. *Breast Cancer Res Treat* 1997;43:225-35.

[53] Pezner RD, Patterson MP, Hill LR *et al.* Arm lymphedema in patients treated conservatively for breast cancer: relationship to patient age and axillary node dissection technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:2079-83.

[54] Torresan RZ, Cabello C, Conde DM *et al.* Impact of the preservation of the intercostobrachial nerve in axillary lymphadenectomy due to breast cancer. *Breast J* 2003; 9:389-92.

[55] Freeman SR, Washington SJ, Pritchard T *et al.* Long term results of a randomised prospective study of preservation of the intercostobrachial nerve. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:213-5.

[56] Petrek JA, Peters MM, Nori S *et al.* Axillary lymphadenectomy. A prospective, randomized trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization. *Arch Surg* 1990;125:378-82.

[57] Pogson CJ, Adwani A, Ebbs SR. Seroma following breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:711-7.

[58] Chadha NK, Cumming S, O'Connor R *et al.* Is discharge home with drains after breast surgery producing satisfactory outcomes? *Ann R Coll Surg Engl* 2004;86:353-7.

[59] Douay N, Akerman G, Clement D *et al.* Seroma after axillary lymph node dissection in breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;

36:130-5.

[60] Jain PK, Sowdi R, Anderson AD *et al.* Randomized clinical trial investigating the use of drains and fibrin sealant following surgery for breast cancer. *Br J Surg* 2004;91:54-60.

[61] Classe JM, Dupre PF, Francois T *et al.* Axillary padding as an alternative to closed suction drain for ambulatory axillary lymphadenectomy: a prospective cohort of 207 patients with early breast cancer. *Arch Surg* 2002; 137:169-72; discussion 173.

[62] Classe JM, Berchery D, Campion L *et al.* Randomized clinical trial comparing axillary padding with closed suction drainage for the axillary wound after lymphadenectomy for breast cancer. *Br J Surg* 2006;93:820-4.

[63] Schuijvlot M, Sahu AK, Cawthorn SJ. A prospective audit of the use of a buttress suture to reduce seroma formation following axillary node dissection without drains. *Breast* 2002; 11:94-6.

[64] Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P *et al.* Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol* 1995;6:453-9.

[65] Ivens D, Hoe AL, Podd TJ *et al.* Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992;66:136-8.

[66] Ferrandez JC, Serin D, Bouges S. Frequency of lymphedema of the upper limb after treatment of breast cancer. Risk factors. Apropos of 683 cases. *Bull Cancer* 1996;83:989-95.

[67] Gartner R, Jensen MB, Nielsen J *et al.* Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009;302:1985-92.

[68] Rodier JF, Velten M, Wilt M *et al.* Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3664-9.

[69] Liu LC, Lang JE, Lu Y *et al.* Intra-operative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer patients: a meta-analysis and single-institution experience. *Cancer* 2010 Sep 3.

[70] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR *et al.* American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.

[71] Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106:4-16.

[72] Veronesi U, Paganelli G, Viale G *et al.* A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.

[73] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB *et al.* Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8:881-8.

[74] 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.

[75] Giard S, Chauvet MP, Penel N *et al.* Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multiple unilateral synchronous breast cancer: results of a French prospective multi-insti-

tutional study (IGASSU 0502). *Ann Oncol* 2010 Aug;21:1630-5.

[76] Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL *et al.* A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1140-51.

[77] Houvenaeghel G, Nos C, Giard S *et al.* A nomogram predictive of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a sentinel lymph node micrometastasis. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:690-5.

[78] Funasako Y, Uenosono Y, Hirata M *et al.* Utility of the Gene Search breast lymph node assay for the rapid evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Cancer* 2010 Nov;97(11):1659-65

[79] Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T *et al.* Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res* 2009; 15:2879-84.