

Prise en charge des cancers bifocaux de proximité : traitement conservateur ? Ganglion sentinelle ?

C. MATHELIN *, B. MORIN, C.Y. AKLADIOS
(Strasbourg)

Résumé

Les cancers du sein bifocaux de proximité (CSBP) se définissent par la présence de deux foyers de carcinome infiltrant, « proches », histologiquement documentés, développés dans la même glande mammaire et découverts simultanément. Dans la littérature internationale, les CSBP sont rarement individualisés, mais inclus dans les études portant sur les cancers multifocaux ou multicentriques. Leur fréquence est par conséquent difficile à connaître et dépend de la méthode utilisée pour leur identification. Le diagnostic de bifocalité est de plus en plus souvent posé en raison notamment de l'amélioration des techniques d'imagerie interventionnelle, du recours plus fréquent à l'imagerie par résonance magnétique mammaire et de l'amélioration des techniques d'analyse des pièces opératoires. À taille identique, les CSBP sont associés à un risque d'envahissement ganglionnaire plus élevé par rapport aux cancers du sein invasifs

CHRU - Hôpitaux universitaires de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre - Pôle de gynécologie-obstétrique - Avenue Molière - 67098 Strasbourg cedex

* Correspondance : carole.mathelin@chru-strasbourg.fr

unifocaux. Pour expliquer cette agressivité, deux hypothèses ont été émises. Pour certains auteurs, les CSBP seraient plus agressifs quand ils correspondent à une dissémination d'un foyer tumoral principal, témoignant d'un pouvoir métastasant élevé. Pour d'autres, l'agressivité tumorale serait liée à une population de cellules cancéreuses plus importante, leur classification TNM ne tenant compte que du diamètre de la tumeur principale. La prise en charge des tumeurs mammaires et des ganglions axillaires en cas de CSBP est actuellement controversée. Si l'on considère des patientes très sélectionnées ayant un CSBP permettant une exérèse monobloc en berges saines, le risque de récurrence locale semble comparable aux cohortes appariées de patientes ayant une tumeur unifocale et le traitement conservateur est généralement admis, suivi d'une radiothérapie avec surimpression sur le lit tumoral. Dans ce cas particulier, l'IRM préopératoire permettant de s'assurer de l'absence d'autres localisations dans le sein est recommandée. Le curage axillaire reste actuellement le « gold standard » pour l'exploration du creux axillaire des patientes ayant un CSBP. Il n'existe aucun essai randomisé permettant d'évaluer la procédure sentinelle dans ce cas. Malgré des données limitées, il apparaît toutefois que les taux d'identification du ganglion sentinelle et les taux de faux négatifs soient comparables aux données obtenues pour des cancers unifocaux. Les taux d'atteinte métastatique des ganglions sont cependant particulièrement élevés. La prudence est donc de mise avant de recommander une procédure sentinelle pour un CSBP.

Mots clés : cancer, bifocalité, ganglion sentinelle, multifocalité, multicentricité, sein, traitement conservateur

Déclaration publique d'intérêt

Je soussignée, Mathelin Carole, déclare 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

Il n'existe pas de définition consensuelle du cancer du sein bifocal de proximité (CSBP). Dans notre exposé, nous avons choisi de le définir par la présence de deux foyers de carcinome infiltrant, « proches », histologiquement documentés, développés dans la même glande mammaire et découverts simultanément. Dans la littérature internationale, les cancers bifocaux sont rarement individualisés, mais inclus dans les études portant sur les cancers multifocaux ou multicentriques. Là encore, ces deux entités n'ont pas de définition internationale consensuelle. La « multifocalité » désigne le plus souvent la présence d'au moins 2 foyers tumoraux invasifs [1], séparés par du tissu mammaire normal, soit dans le même quadrant [2], soit situés à une distance, variable selon les auteurs, inférieure à 3, 4 ou 5 cm l'un de l'autre [3]. Pour Middleton [4], seule l'existence de foyers macroscopiques autour de la tumeur principale permet de définir la multifocalité, les tumeurs accompagnées de foyers multiples microscopiques étant considérées comme unifocales. Dans la littérature internationale, le terme « multicentricité » désigne le plus souvent la présence d'un ou plusieurs foyers tumoraux invasifs dans au moins 2 quadrants [5] ou situés à plus de 3, 4 ou 5 cm l'un de l'autre [3, 6]. Vlastos *et al.* [7] considèrent plutôt la multicentricité comme étant l'association de plusieurs tumeurs alors que la multifocalité correspond à plusieurs foyers émanant de la même tumeur. D'autres publications ont inclus la présence de carcinome *in situ* pour définir la multifocalité [8].

Lorsque la définition se base sur la localisation par quadrants, des difficultés de classement entre lésions bifocale ou bicentrique existent pour les tumeurs siégeant à l'union de 2 quadrants. En effet, les clichés mammographiques s'obtiennent par compression des seins, l'échographie se fait en position allongée dorsale et l'IRM en position allongée ventrale. Lorsque les seins ont un grand volume et/ou une ptose importante, il est fréquent d'observer des variations dans les localisations tumorales ou les distances d'un foyer tumoral par rapport à l'autre selon la méthode d'imagerie utilisée. Pour pallier les difficultés de la terminologie focalité/centricité, beaucoup d'auteurs utilisent le terme neutre de cancer du sein à foyers multiples (CSFM) pour désigner arbitrairement les cas avec au moins deux foyers de cancer infiltrant (soit séparés par du sein normal, soit espacés de plus de 5 mm bord à bord pour certaines équipes [9]), sans tenir compte de leur situation anatomique dans un quadrant.

Les définitions et les modalités de diagnostic de la multifocalité étant très diverses, la fréquence des CSFM est donc très variable dans la littérature internationale, allant de 5 à 75 % [10-12]. Dans notre série utilisant l'analyse histologique en coupes larges des pièces opératoires, elle est de 48 % avec 31 % de lésions bifocales [9]. L'utilisation de la microscopie panoramique en coupes larges [13], permettant une analyse exhaustive du tissu mammaire prélevé, est probablement la meilleure méthode pour connaître avec exactitude le nombre de foyers tumoraux et la distance précise de l'un par rapport à l'autre. Pour les équipes qui ont travaillé avec cette méthode d'analyse, une multifocalité est constamment retrouvée dans plus du tiers des cas. À titre d'exemple, Gallager et Martin [14] ont retrouvé des lésions multicentriques dans $\frac{3}{4}$ des 38 pièces de mastectomie analysées. Holland *et al.* [10] ont montré que 63 % des tumeurs Tis, T1 et T2 avaient d'autres foyers autour de la masse principale. Luttgés *et al.* [8] ont rapporté 46 % de lésions multifocales et 22 % de lésions multicentriques. Vaidya *et al.* [12] ont retrouvé 63 % de multacentricité. Tot [15] a rapporté 35 % de lésions multifocales dans 519 pièces opératoires mammaires analysées consécutivement.

Les taux très faibles de multifocalité sont souvent issus d'études récentes ayant comporté une lymphadénectomie sélective sentinelle (LSS) dans la prise en charge chirurgicale des patientes. La multifocalité y est généralement faible car la connaissance préopératoire du diagnostic de CSFM est souvent un critère d'exclusion à la pratique d'une procédure sentinelle. Seuls les CSFM découverts après l'analyse histologique définitive sont comptabilisés, ce qui en diminue bien entendu la fréquence.

L'envahissement des ganglions axillaires est un facteur pronostique important des cancers mammaires. Plusieurs études ont montré qu'à taille identique, les CSFM étaient associés à un risque d'envahissement ganglionnaire plus élevé par rapport aux cancers du sein invasifs unifocaux [16].

La prise en charge des tumeurs mammaires et des ganglions axillaires, en cas de CSFM en général et de CSBP en particulier, est donc actuellement controversée ; or le diagnostic de bi- ou multifocalité est de plus en plus souvent posé (ou suspecté) avant la chirurgie, raison notamment de l'amélioration des techniques d'imagerie interventionnelle, du recours plus fréquent à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) mammaire qui est actuellement l'examen le plus sensible pour diagnostiquer des tumeurs de petite taille et de l'amélioration des techniques d'analyse des pièces opératoires.

Il nous a donc paru intéressant de faire le point, à partir d'une revue de la littérature, du choix de la technique d'exérèse des tumeurs bifocales et de la faisabilité de la LSS.

I. LES CSFM : UN GROUPE HÉTÉROGÈNE SUR LE PLAN MORPHOLOGIQUE ET PRONOSTIQUE

Devant un CSFM, il est légitime de se demander si les différents foyers tumoraux observés correspondent à des cancers différents apparus simultanément ou s'ils sont issus du même foyer initial qui a essaimé à distance dans le parenchyme mammaire. Dans certains cas, les types histologiques (canaulaire, lobulaire...), les grades histopronostiques, les profils immunohistochimiques (réceptivité hormonale, expression d'HER-2) et les indices de prolifération observés sont très différents, témoignant de l'absence de clonalité entre les différents foyers tumoraux. Dans d'autres cas, les foyers observés sont morphologiquement identiques et certains auteurs [17-19] ont pu montrer leur origine monocentrique par différents tests (perte d'hérozygotie, hybridations génomiques comparatives...). Pour Tot [20], partant de la « théorie du lobe malade » (ayant une instabilité génétique initiée dès la constitution des lobes *in utero*), les CSFM trouveraient leur origine dans plusieurs lobes malades.

Concernant les caractéristiques pronostiques des CSFM, de nombreuses équipes ont montré qu'ils sont plus agressifs que les tumeurs unifocales. Ils surviennent chez des patientes plus jeunes et présentent des facteurs de mauvais pronostic : grade histopronostique élevé, type histologique lobulaire plus fréquent, index mitotique élevé, surexpression d'HER-2 plus fréquente [21]. Le travail de Moutafoff [16] portant sur 1 458 cancers invasifs dont 16 % de CSFM en est une illustration, montrant que les CSFM sont des tumeurs plus agressives, au potentiel métastatique plus élevé.

Pour expliquer cette agressivité, deux hypothèses ont été émises. Pour certains auteurs, les CSFM seraient plus agressifs quand ils correspondent à une dissémination d'un foyer tumoral principal, témoignant d'un pouvoir métastasant élevé [22]. Pour d'autres, l'agressivité tumorale serait liée à une population de cellules cancéreuses plus importante dans les CSFM. Par convention, la taille des CSFM dans la classification TNM correspond au diamètre de la plus grande tumeur (recommandations de l'AJCC (American Joint

Committee on Cancer) et UICC (Union for International Cancer Control)). Certains auteurs ont émis l'hypothèse que la mesure de la taille tumorale cumulée ou l'estimation de la surface ou encore du volume tumoral seraient des paramètres plus pertinents pour établir le pronostic des CSFM [23-25]. Ceci n'a cependant pas été retrouvé dans toutes les études. L'étude prospective australienne portant sur 812 patientes traitées pour un cancer mammaire unilatéral, dont 141 cas avec CSFM, a corrélé 3 mesures (taille de la plus grande tumeur, taille cumulée des différentes tumeurs et volume cumulatif) avec la survie sans récurrence et la survie globale. Les auteurs ont démontré que c'est la taille de la plus grande tumeur qui est la plus utile en termes de détermination du pronostic [26]. De même pour Moutafoff [16], c'est plus la taille maximale et dans une moindre mesure l'appréciation du volume tumoral qui semblent appropriées pour prédire l'envahissement ganglionnaire axillaire que la somme des tailles tumorales.

De nombreux auteurs militent cependant pour l'établissement d'une nouvelle classification TNM spécifiquement dédiée aux CSFM qui serait utile pour l'établissement d'un pronostic et guider la prise en charge thérapeutique de ces patientes.

II. TRAITEMENT LOCAL DES CANCERS BIFOCAUX DE PROXIMITÉ

Les CSFM ayant une agressivité plus importante que les cancers unifocaux, se pose la question du risque de récurrence locale et donc de la place du traitement conservateur. Par le passé, la constatation préopératoire de tumeurs multiples (multicentricité ou multifocalité) a été considérée comme une contre-indication au traitement conservateur, du fait des risques de récurrence locale et d'altération du résultat cosmétique lié à l'exérèse d'une vaste zone glandulaire. Il existe très peu d'études de traitement conservateur pour les CSFM et de plus ces études sont souvent anciennes, rétrospectives, leurs effectifs sont faibles et il existe des biais de sélection. Dans les études anciennes, les marges tumorales n'étaient pas toujours saines, ni même évaluées et les modalités de la radiothérapie pas toujours conformes à nos pratiques actuelles, en termes de doses ou de surimpression du lit tumoral. Touboul *et al.* [27] ont montré dans une étude rétrospective qu'en cas de cancer bifocal (la distance entre les 2 foyers ne dépassant pas 1 cm), il existait un risque relatif de récurrence locale de 2,7 ($p = 0,018$) par rapport

à un cancer unifocal. Fowble *et al.* [28] ont examiné les pièces de mastectomie complémentaire après traitement conservateur pour un CSFM ; ils ont retrouvé des foyers cancéreux résiduels dans d'autres quadrants chez 50 % des patients. Pour Kurtz [29], 25 % des patientes traitées par chirurgie conservatrice pour un CSFM ont présenté une récurrence en comparaison avec 11 % de récurrences pour les tumeurs unifocales. Wilson *et al.* [30] ont observé 23 % de récurrences après chirurgie conservatrice.

Cependant, pour la plupart des autres équipes, si l'on considère des patientes très sélectionnées ayant un CSBP (pas plus de 2 lésions, proches l'une de l'autre, permettant une exérèse monobloc en berges saines), le risque de récurrence locale semble comparable aux cohortes appariées de patientes ayant une tumeur unifocale [31-34]. À titre d'exemple, Cho *et al.* [32] ont suivi 15 patientes traitées de manière conservatrice (avec marges saines) pour un CSFM ; avec un recul moyen de 77 mois, aucune patiente n'a présenté de récurrence. Plus récemment, l'étude rétrospective de Lim *et al.* a comparé 478 patientes ayant un cancer multifocal (dont 147 traitées de manière conservatrice) et 930 patientes ayant un cancer unifocal traitées de manière conservatrice. Pour les tumeurs multifocales, avec un recul d'environ 5 ans, 3 récurrences locales ont été diagnostiquées chez les 147 patientes traitées de manière conservatrice (2 %) et 3 (0,9 %) chez les 331 patientes traitées par mastectomie ($p = 0,378$). Par comparaison avec les cancers unifocaux, les auteurs ont montré que les risques de récurrence locale n'étaient pas augmentés en cas de multifocalité (2 % en cas de multifocalité, 1,3 % en cas d'unifocalité ; $p = 0,445$) [35].

La même année, l'équipe de Veronesi [36] a publié une étude concernant 476 patientes ayant un CSFM (421 tumeurs multifocales et 55 tumeurs multicentriques) traitées de manière conservatrice (76,7 % des patientes avaient deux tumeurs, 15,3 % trois tumeurs et 8 % quatre tumeurs ou plus). Les taux de rechute locale à 5 ans ont été de 5,1 %. L'analyse multivariée a montré que la surexpression d'HER-2 et l'absence d'expression des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone ont été associées à des taux de récurrence locale plus importants. Les auteurs ont donc conclu que le traitement conservateur pouvait être proposé aux patientes ayant un cancer multifocal du sein tout en respectant les impératifs carcinologiques avec des résultats cosmétiques acceptables [36].

Ainsi, pour les experts réunis à Saint-Paul-de-Vence en 2007 [37], chez une patiente qui présente une tumeur bifocale du sein et souhaite un traitement conservateur, l'option conservatrice est une alternative à la mastectomie, lorsqu'une chirurgie monobloc en berges saines est réalisable avec un résultat esthétique satisfaisant. Dans ce cas

particulier, l'IRM préopératoire permettant de s'assurer de l'absence d'autres localisations dans le sein est recommandée.

Par ailleurs, l'existence d'une multifocalité histologique est un facteur de risque de berges positives et de risque de lésions résiduelles après ré-excision [38]. Elle est également un facteur de risque de récurrence locale quand il n'y a pas eu de ré-excision après berges positives [39]. Cette multifocalité histologique est donc un facteur qui rend le traitement conservateur difficile mais ne le contre-indique pas si l'exérèse peut se faire en berges négatives.

De manière générale, le développement de modèles prédictifs spécifiques aux tumeurs multifocales tels que des prédicteurs de risque de récurrence (âge jeune, absence de récepteurs hormonaux, angi-invasions, surexpression d'HER-2...) permettrait d'optimiser la prise en charge thérapeutique de ces patientes.

III. ATTEINTE GANGLIONNAIRE EN CAS DE CSFM

Dans l'étude de Moutafoff [16], les auteurs ont montré que la multifocalité était un facteur de risque indépendant d'envahissement ganglionnaire (OR = 2,44 ; $p < 0,0001$). Ce sur-risque persistait, quelle que soit la taille tumorale. Chez les patientes avec CSFM présentant des foyers invasifs de petite taille, il existait un sur-risque d'envahissement ganglionnaire d'environ 20 % par rapport à celles présentant un cancer invasif unifocal de même taille. Pour les tumeurs multifocales où la taille de la plus grande tumeur était comprise entre 1 et 20 mm, le taux d'envahissement ganglionnaire était compris entre 40 et 60 %. De même, Gill *et al.* [40] ont rapporté que dans une population de patientes ayant un cancer du sein infraclinique le taux d'envahissement ganglionnaire était de 20 % pour des tumeurs unifocales et de 34 % en cas de CSFM ($p < 0,001$).

Ainsi, le risque d'envahissement ganglionnaire d'une tumeur multifocale T1 semble être au moins comparable à celui d'une tumeur unifocale T2. De plus, il ne semble pas exister de taille en dessous de laquelle le risque d'envahissement ganglionnaire est faible. Le sur-risque d'envahissement ganglionnaire en cas de CSFM est également retrouvé dans les sous-groupes à bas risque. Il semble donc que l'on ne puisse pas dégager un sous-groupe de patientes avec CSFM qui ne serait pas à risque d'envahissement ganglionnaire.

IV. LYMPHADENECTOMIE SÉLECTIVE SENTINELLE EN CAS DE CSBP

Le groupe sentinelle (GS) désigne le ou les premiers ganglions qui recueillent le flux lymphatique provenant de la glande mammaire, qu'elle soit normale ou tumorale. En présence d'une tumeur mammaire infiltrante, si le GS n'est pas métastasé, il a été établi que les autres ganglions axillaires sont dans 90 à 99 % des cas indemnes de métastases [41-44]. Le curage ganglionnaire n'apporte dès lors aucun bénéfice. La LSS qui consiste à prélever le GS a été évaluée ces dix dernières années dans de nombreux essais randomisés, montrant qu'elle permet d'éviter environ 70 % des curages axillaires et qu'elle réduit ainsi significativement la morbidité associée au curage ganglionnaire systématique. De plus, en raison des progrès de l'analyse histologique du GS et notamment de l'utilisation des techniques d'immunohistochimie et des multiples niveaux de coupe, la LSS permet une meilleure évaluation du stade des cancers et ainsi une optimisation des choix thérapeutiques adjuvants. Enfin, après un suivi à moyen ou long terme, la LSS s'accompagne d'un taux de récurrence ganglionnaire très faible [45].

Actuellement, après la réalisation d'une courbe d'apprentissage, la LSS est proposée (selon les recommandations de Saint-Paul-de-Vence [46]) pour les cancers T1N0 unifocaux (grade A) et indemnes de traitements préalables (chirurgie, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie) (grade B). Lorsque l'analyse histologique détermine que la taille de la tumeur est légèrement supérieure à 2 cm, il n'y a pas d'indication à réaliser un curage axillaire complémentaire (grade B) [46]. En revanche, la découverte de deux ou plusieurs foyers tumoraux à l'examen histologique définitif chez des patientes ayant bénéficié d'une LSS pour un cancer supposé unifocal sur l'imagerie soulève le problème non résolu du curage axillaire complémentaire lorsque le GS est indemne de métastase [21].

L'élargissement des indications de la LSS à ces cancers du sein bifocaux ou à foyers multiples est actuellement proposé par certaines équipes [5, 9, 47], du fait notamment que le GS recueille le flux lymphatique provenant de toute la glande mammaire et non pas d'une seule tumeur. Notre équipe avait validé ce concept dès 1998, à partir d'une étude scintigraphique comparative du sein normal controlatéral et du sein tumoral dans une série de 28 patientes avec injection bilatérale péri-aréolaire du radio-isotope [48]. Nous avons observé que la distribution de la fixation du traceur dans les ganglions était

symétrique et non modifiée par la présence d'une ou plusieurs tumeurs. Nous avons ainsi montré que le GS représentait bien le premier relais fonctionnel physiologique du drainage lymphatique mammaire [48]. En 2005, l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) avait autorisé l'utilisation de la LSS en cas de CSFM en utilisant la voie péri-aréolaire, mais avec un niveau de preuves faible [49].

A contrario, d'autres équipes contre-indiquent la LSS en cas de CSFM du fait des risques accrus de faux négatifs (FN), de l'agressivité majorée de ces CSFM et du risque plus élevé d'atteinte ganglionnaire [2, 41, 50].

Pour connaître la faisabilité de la LSS pour les CSBP, nous avons essayé d'individualiser dans la littérature internationale les tumeurs strictement multifocales parmi les CSFM. Sur les 19 essais randomisés contrôlés ayant étudié la faisabilité de la LSS en cas de foyers tumoraux multiples, six [1-3, 51-53] ont individualisé les cancers multifocaux (Tableau 1), cinq [3, 5, 6, 52, 54] les cancers multicentriques et dix [47, 55-63] les CSFM sans autres précisions. Aucun essai n'a porté à notre connaissance sur des cancers strictement bifocaux.

Tableau 1 - Étude de la faisabilité et des résultats de la LSS en cas de tumeurs multifocales (ont été exclues les tumeurs multicentriques ou à foyers multiples sans autres précisions)

Auteur [Réf] Année	Type	Âge	Nb total de LSS	Voie PT exclusive	Nb de MF	Définition MF	Atteinte ganglionnaire	CA	FN (%)	Chir. mammaire
Leidenius [53] 2005	R	58	984	non	107	NR	63/107 (58,9 %)	Oui	0	NR
Goyal [51] 2004	R	57	634	oui	75	NR	35/75 (46,7 %)	Oui	8,8	NR
Bergkvist [1] 2005	P	59	675	non	56	Plus d'une lésion	38/56 (67,9 %)	Oui	21	M : NR TC : 77 %
Tousimis [3] 2003	R	53	3 501	non	28	Au moins 2 lésions à moins de 5 cm	12/26 (46 %)	Oui	8	M : 70/70 (100 %)
Kumar [52] 2003	R	59	360	non	27	NR	11/27 (40,7 %)	48/59 (81,4 %)	0	NR
Ozmen [2] 2002	P	47	122	oui	21	Au moins 2 lésions dans le même quadrant ou à moins de 5 cm	70/122 (57,4 %)	Oui	19	M : 66/122 (54,1 %) TC : 56/122 (45,9 %)

P : prospective ; R : rétrospective ; âge : âge moyen ou médian ; NR : non renseigné ; TC : traitement conservateur ; M : mastectomie ; PT : péri-tumorale ; CA : curage axillaire ; MF : multifocalité

Six séries [1-3, 51-53] (5 utilisant la double méthode isotopique et colorimétrique et une utilisant la méthode colorimétrique seule [2]) incluant au total 314 patientes ont rapporté des données sur la faisabilité de la LSS en cas de tumeurs multifocales du sein. Les taux

d'identification des GS allaient de 86 à 94 %. Les sites d'injection péri-tumorale ou péri-aréolaire ont été rapportés dans 4 séries. Dans 2 séries, la voie péri-tumorale exclusive a été utilisée [2, 51]. Les taux d'atteinte du GS ont été de 42 à 59 %. Pour les 5 séries [1-3, 51, 52] ayant comporté la réalisation quasi systématique d'un curage axillaire complémentaire, les taux de FN ont été de 0 à 21 %. Les 4 séries qui ont fourni des résultats concernant l'atteinte des GNS (ganglions non sentinelles) après curage axillaire pour GS positif ont reporté des GNS positifs dans 16 %, 36 %, 42 % et 50 % des cas [2, 3, 51, 52]. Les taux de récurrence axillaire n'ont pas été reportés dans ces séries.

Cinq séries (3 utilisant la double méthode isotopique et colorimétrique, 1 utilisant la méthode isotopique seule et 1 utilisant différentes méthodes) incluant au total 262 patientes ont rapporté des données sur la faisabilité de la LSS en cas de tumeurs multicentriques du sein. Les taux d'identification des GS allaient de 92 à 100 %. Les sites d'injection péri-tumorale ou péri-aréolaire ont été rapportés dans toutes les séries. Dans une série, la voie péri-aréolaire exclusive a été utilisée, 3 séries ont utilisé les injections d'isotopes et de colorants par des voies différentes et une série a changé de voie d'administration selon le nombre de foyers. Les taux d'atteinte du GS ont été de 25 à 61 %. Trois séries ont réalisé des curages axillaires pour la plupart des patientes. Les taux de FN ont été de 4 à 8 %. Dans 2 séries où le curage axillaire n'a pas été systématique, il n'a pas été observé de récurrence axillaire (42 patientes avec un recul médian de 24 mois et 131 patientes avec un recul de 36 mois). Les 5 séries ont fourni des résultats concernant l'atteinte des GNS après curage axillaire allant de 37 à 82 % des cas.

Dix séries [47, 55-63] incluant au total 996 patientes ont rapporté des données sur la faisabilité de la LSS en cas de CSFM (sans distinction focalité/centricité). Les taux d'identification des GS allaient de 92 à 100 %. Les taux d'atteinte du GS ont été de 12 à 63 %. Les taux de FN ont été de 0 à 25 %. Les taux de récurrence axillaire n'ont pas été reportés de manière systématique dans ces séries.

Plusieurs études ont comparé les taux de FN en cas de tumeurs unifocales *versus* multifocales avec des résultats contradictoires. Dans notre série prospective datant de 1999 [9] et portant sur 79 patientes, l'identification des GS a été possible dans 98 % des cas avec injection péri-aréolaire (47 patientes dont 16 étaient atteintes radiologiquement d'un CSFM) et dans 97 % des cas après injection péri-tumorale (32 patientes atteintes radiologiquement d'un cancer unifocal). Aucun FN n'a été observé dans le groupe de patientes ayant bénéficié d'une injection péri-aréolaire, alors qu'un FN a été diagnostiqué dans le groupe de

patientes avec injection péri-tumorale. Ce cas, supposé unifocal avant l'intervention chirurgicale, correspondait en fait à un CSFM à l'examen histologique définitif. L'injection péri-aréolaire répartie dans les quatre quadrants nous est apparue ainsi comme le moyen technique approprié pour limiter les FN dans les CSFM. De même, dans l'étude rétrospective de Bezu [21] portant sur 43 patientes ayant une tumeur multifocale découverte en per-opératoire ou lors de l'examen histologique définitif et qui ont bénéficié d'une LSS suivie chez 27 patientes d'un curage complémentaire, aucun FN n'a été observé. Aucune récurrence axillaire n'était survenue après un recul moyen d'environ 2 ans. Kim [47] n'a pas mis en évidence de différence significative entre le taux de FN dans le groupe unifocal *versus* multifocal : 8,6 % (15/174) *versus* 7,9 % (3/38), respectivement.

À l'inverse, Bergkvist [1] a rapporté un taux de FN de 21 % en cas de tumeurs multifocales *versus* 5,6 % en cas de tumeur unifocale ($p < 0,004$). Dans cette étude prospective multicentrique ayant inclus 675 patientes (taux de détection des GS de 94,5 %) et impliqué 20 hôpitaux suédois et 36 chirurgiens, la LSS utilisait une double détection colorimétrique et isotopique. Chaque chirurgien avait réalisé une courbe d'apprentissage avant de participer à l'étude. L'analyse histologique des GS était exhaustive.

Une étude prospective récente avec CA (curage axillaire) systématique est particulièrement instructive [56]. Il s'agit de l'étude IGASSU, un essai de phase 2 évaluant l'intérêt de la LSS chez des patientes ayant un CSFM diagnostiqué en préopératoire. Toutes les patientes avaient 2 foyers tumoraux distincts dans un ou plusieurs quadrants du sein (145 patientes, 69 %) ou plus de 2 foyers tumoraux distincts dans un ou plusieurs quadrants du sein (66 patientes, 31 %). Le recrutement des patientes a eu lieu de mars 2006 à août 2007. Au total, 216 patientes ont été incluses et opérées dans 16 institutions. La méthode isotopique seule a été utilisée dans 37 % des cas, la méthode colorimétrique dans 1,4 % des cas et l'association des 2 méthodes dans 61,6 % des cas. Dans tous les cas, la voie d'injection péri-aréolaire a été utilisée. Dans cette étude, 211 patientes ont été analysées. Le taux d'identification des GS a été de 93,4 % (197/211). Le taux de FN a été de 13,6 % (14/103) [95 % intervalle de confiance (IC) 7 % à 20 %], et la précision a été de 92,9 % (183/197) (95 % IC 89 % à 96 %). Dans une analyse univariée, la localisation tumorale (dans un quadrant externe *versus* les autres quadrants) a été le seul facteur clinico-pathologique ayant une influence sur le taux de FN (22 % *versus* 7 %), alors même que la taille tumorale histologique était plus faible pour les tumeurs externes (17 mm (12-80 mm) *versus* 34 mm (8-90 mm),

$p = 0,016$). Au vu de ces données, les auteurs ne recommandent pas la procédure sentinelle pour les CSFM, même pour les petites tumeurs. Des critiques doivent toutefois être émises à l'encontre de cette étude : le nombre des inclusions est faible, la série n'est pas homogène, notamment pour les modalités de la procédure sentinelle et surtout il s'agit d'une étude sans groupe contrôle, ne permettant pas de connaître les taux de FN pour les cancers unifocaux, traités dans la même période par ces équipes.

Spillane et Brennan [50] ont réalisé tout récemment une large revue de littérature portant sur l'utilisation de la procédure sentinelle en cas de tumeurs multifocales ou multicentriques du sein. Il n'existe aucun essai randomisé permettant d'évaluer cette procédure dans ce sous-groupe de patientes. Malgré des données limitées, il apparaît que les taux d'identification du GS et les taux de FN soient comparables aux données obtenues pour des cancers unifocaux. Les auteurs soulignent toutefois les taux particulièrement élevés d'atteinte métastatique du GS et GNS. La prudence est donc de mise avant de recommander une procédure sentinelle pour un CSFM (Tableau 2).

CONCLUSION

Malgré leur fréquence élevée, les cancers bifocaux sont mal connus et leur prise en charge n'est pas consensuelle. Leur définition n'est pas homogène, ce qui rend difficile l'analyse de la littérature. L'établissement d'une nouvelle classification TNM spécifiquement dédiée aux CSFM en général et aux cancers bifocaux en particulier, serait utile pour l'établissement d'un pronostic et guider la prise en charge thérapeutique.

Tableau 2 - 7 points clés à retenir sur les cancers bifocaux de proximité

Définition	<ul style="list-style-type: none"> - Habituelle : présence de 2 foyers de carcinome infiltrant, « proches », histologiquement documentés, développés dans la même glande mammaire et découverts simultanément. - Moins consensuelle. - L'un des 2 foyers peut être un carcinome <i>in situ</i>. - Seuls les foyers macroscopiques sont comptabilisés. - Seuls les foyers séparés par au moins 5 mm de tissu normal sont comptabilisés.
Groupe hétérogène	<ul style="list-style-type: none"> - Les 2 tumeurs peuvent avoir la même origine : l'une est une métastase de l'autre (théorie clonale). - Les 2 tumeurs synchrones peuvent être différentes.
Pronostic	<ul style="list-style-type: none"> - Généralement plus péjoratif que celui du cancer unifocal.
Atteinte ganglionnaire axillaire	<ul style="list-style-type: none"> - Plus fréquente à taille égale par comparaison à un cancer unifocal.
Classification TNM	<ul style="list-style-type: none"> - T correspond à la taille du plus grand foyer tumoral. - Intérêt non démontré de la taille cumulée, surface tumorale ou volume tumoral. - Nécessité d'une nouvelle classification TNM spécifique aux cancers à foyers multiples.
Prise en charge locale	<ul style="list-style-type: none"> - Saint-Paul-de-Vence 2007 « chez une patiente qui souhaite un traitement conservateur, l'option conservatrice est une alternative à la mastectomie, lorsqu'une chirurgie monobloc en berges saines est réalisable avec un résultat esthétique satisfaisant ». - IRM recommandée avant traitement conservateur.
Prise en charge axillaire	<ul style="list-style-type: none"> - Le curage axillaire est le <i>gold standard</i>. - La prudence est de mise avant de réaliser une procédure sentinelle. - Si une procédure sentinelle est choisie, il faut utiliser la voie péri-aréolaire. - Les taux d'identification des GS et les taux de FN semblent comparables à ceux des cancers unifocaux. - Les taux d'atteinte métastatique des GS et des GNS sont élevés.

Bibliographie

- [1] Bergkvist L, Frisell J. Multicentre validation study of sentinel node biopsy for staging in breast cancer. *Br J Surg* 2005;92:1221-1224.
- [2] Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N *et al.* Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multi-focal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76:237-244.
- [3] Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV *et al.* The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg* 2003;197:529-535.
- [4] Middleton LP, Vlastos G, Mirza NQ *et al.* Multicentric mammary carcinoma: evidence of monoclonal proliferation. *Cancer* 2002;94:1910-1916.
- [5] Knauer M, Konstantiniuk P, Haid A *et al.* Multicentric breast cancer: a new indication for sentinel node biopsy - A multi-institutional validation study. *J Clin Oncol* 2006;24:3374-3380.
- [6] Cipolla C, Vieni S, Fricano S *et al.* The accuracy of sentinel lymph node biopsy in the treatment of multicentric invasive breast cancer using a subareolar injection of tracer. *World J Surg* 2008;32:2483-2487.
- [7] Vlastos G, Rubio IT, Mirza NQ *et al.* Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1-2, N0-1, M0 breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2000;7:581-587.
- [8] Luttges J, Kalbfleisch H, Prinz P. Nipple involvement and multicentricity in breast cancer. A study on whole organ sections. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:481-487.
- [9] Mertz L, Mathelin C, Marin C *et al.* Subareolar injection of 99m-Tc sulfur colloid for sentinel nodes identification in multifocal invasive breast cancer. *Bull Cancer* 1999;86:939-945.
- [10] Holland R, Veling SH, Mravunac M, Hendriks JH. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985;56: 979-990.
- [11] McDivitt R. Breast cancer multicentricity. In: McDivitt RW, Oberman HA, Ozello L *et al.*, eds. *The Breast* Baltimore, Williams and Wilkins 1984;139-148.
- [12] Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF *et al.* Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. *Br J Cancer* 1996;74:820-824.
- [13] Mechine-Neuville A, Chenard MP, Gairard B *et al.* Large sections in routine breast pathology. A technique adapted to conservative surgery. *Ann Pathol* 2000;20:275-279.
- [14] Gallager HS, Martin JE. The study of mammary carcinoma by mammography and whole organ sectioning. Early observations. *Cancer* 1969;23:855-873.
- [15] Tot T. The metastatic capacity of multifocal breast carcinomas: extensive tumors *versus* tumors of limited extent. *Hum Pathol* 2009;40:199-205.
- [16] Moutoffo C, Coutant C, Bezu C *et al.* Prognostic and predictive factors in multifocal breast carcinoma. *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39:425-432.
- [17] Tsuda H, Hirohashi S. Identification of multiple breast cancers of multicentric origin by histological observations and distribution of allele loss on chromosome 16q. *Cancer Res* 1995;55:3395-3398.
- [18] Pandis N, Teixeira MR, Gerdes AM *et al.* Chromosome abnormalities in bilateral breast carcinomas. Cytogenetic evaluation of the clonal origin of multiple primary tumors. *Cancer* 1995;76:250-258.
- [19] Teixeira MR, Ribeiro FR, Torres L *et al.* Assessment of clonal relationships in ipsilateral and bilateral multiple breast carcinomas by comparative genomic hybridisation and hierarchical clustering analysis. *Br J Cancer* 2004;91:775-782.
- [20] Tot T. The theory of the sick breast lobe and the possible consequences. *Int J Surg Pathol* 2007;15:369-375.
- [21] Bezu C, Coutant C, Antoine M *et al.* Feasibility of the sentinel node biopsy in breast cancer in case of histological multifocality diagnosis. *Gynecol Obstet Fertil* 2009;37:604-610.
- [22] Fish EB, Chapman JA, Link MA. Assessment of tumor size for multifocal primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5:442-446.
- [23] Andea AA, Bouwman D, Wallis T, Visscher DW. Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:20-27.

- [24] Sobin LH, Greene FL. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:1364; author reply 1365.
- [25] Andea AA, Wallis T, Newman LA *et al.* Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2002;94:1383-1390.
- [26] Rezo A, Dahlstrom J, Shadbolt B *et al.* Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. *Breast* 2011;20:259-263.
- [27] Touboul E, Buffat L, Belkacemi Y *et al.* Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:25-38.
- [28] Fowble B, Yeh IT, Schultz DJ *et al.* The role of mastectomy in patients with stage I-II breast cancer presenting with gross multifocal or multicentric disease or diffuse microcalcifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:567-573.
- [29] Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R *et al.* Breast-conserving therapy for macroscopically multiple cancers. *Ann Surg* 1990;212:38-44.
- [30] Wilson LD, Beinfeld M, McKhann CF, Haffty BG. Conservative surgery and radiation in the treatment of synchronous ipsilateral breast cancers. *Cancer* 1993;72:137-142.
- [31] Nos C, Bourgeois D, Darles C *et al.* Conservative treatment of multifocal breast cancer: a comparative study. *Bull Cancer* 1999;86:184-188.
- [32] Cho LC, Senzer N, Peters GN. Conservative surgery and radiation therapy for macroscopically multiple ipsilateral invasive breast cancers. *Am J Surg* 2002;183:650-654.
- [33] Kaplan J, Giron G, Tartert PI *et al.* Breast conservation in patients with multiple ipsilateral synchronous cancers. *J Am Coll Surg* 2003;197:726-729.
- [34] Okumura S, Mitsumori M, Yamauchi C *et al.* Feasibility of breast-conserving therapy for macroscopically multiple ipsilateral breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:146-151.
- [35] Lim W, Park EH, Choi SL *et al.* Breast conserving surgery for multifocal breast cancer. *Ann Surg* 2009;249:87-90.
- [36] Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N *et al.* Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:577-583.
- [37] Courdi A. Traitements conservateurs : indications et limites en 2007. *Cancer du sein* Compte-rendu du cours supérieur francophone de cancérologie. Saint-Paul-de-Vence, 18-20 janvier 2007. Moïse Namer, Daniel Serin, Michel Hery - eds - Medical - 551 pages 2007.
- [38] Saarela AO, Rissanen TJ, Lahteenmaki KM *et al.* Wire-guided excision of non-palpable breast cancer: determinants and correlations between radiologic and histologic margins and residual disease in re-excisions. *Breast* 2001;10:28-34.
- [39] Cowen D, Houvenaeghel G, Bardou V *et al.* Local and distant failures after limited surgery with positive margins and radiotherapy for node-negative breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:305-312.
- [40] Gill PG, Luke CG, Roder DM. Clinical and pathological factors predictive of lymph node status in women with screen-detected breast cancer. *Breast* 2006;15:640-648.
- [41] 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;349:1864-1867.
- [42] 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.
- [43] Gill G. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy *versus* axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol* 2009;16:266-275.
- [44] 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;8:881-888.
- [45] Mathelin C, Salvador S, Guyonnet JL. Axillary lymph node recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007;36:253-259.
- [46] « Breast Cancers ». Recommendations for clinical practice from Saint-Paul-de-Vence. *Oncology* 2005;7:342-379.
- [47] Kim HJ, Lee JS, Park EH *et al.* Sentinel node biopsy in patients with multiple breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:503-506.

- [48] Mertz L, Mathelin C, Chalabrayse L *et al.* Injection sous-aréolaire de sulfocolloïdes technétisés pour la détection des ganglions sentinelles dans le cancer du sein. *Med Nucl* 1998;22:297-303.
- [49] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR *et al.* American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-7720.
- [50] Spillane AJ, Brennan ME. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in large and multifocal/multicentric breast carcinoma--a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:371-385.
- [51] Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE *et al.* Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:475-479.
- [52] Kumar R, Jana S, Heiba SI *et al.* Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med* 2003;44:7-10.
- [53] Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, von Smitten KA. Sentinel node biopsy is not sensible in breast cancer patients with large primary tumours. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:364-368.
- [54] Gentilini O, Trifiro G, Soteldo J *et al.* Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:507-510.
- [55] Meretoja TJ, Leidenius MH, Heikkilä PS, Joensuu H. Sentinel node biopsy in breast cancer patients with large or multifocal tumors. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1148-1155.
- [56] 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-institutional study (IGASSU 0502). *Ann Oncol* 2010;21:1630-1635.
- [57] Holwitt DM, Gillanders WE, Aft RL *et al.* Sentinel lymph node biopsy in patients with multicentric/multifocal breast cancer: low false-negative rate and lack of axillary recurrence. *Am J Surg* 2008;196:562-565.
- [58] O'Daly BJ, Sweeney KJ, Ridgway PF *et al.* The accuracy of combined *versus* largest diameter in staging multifocal breast cancer. *J Am Coll Surg* 2007;204:282-285.
- [59] Behm EC, Buckingham JM. Sentinel node biopsy in larger or multifocal breast cancers: to do or not to do. *ANZ J Surg* 2008;78:151-157.
- [60] D'Eredita G, Giardina C, Ingravallo G *et al.* Sentinel lymph node biopsy in multiple breast cancer using subareolar injection of the tracer. *Breast* 2007;16:316-322.
- [61] Madsen AH, Lauridsen MC, Garne JP *et al.* Sentinel lymph node biopsy technique and multifocal breast cancer--the Aarhus experience. *Acta Oncol* 2007;46:691-696.
- [62] Ferrari A, Dionigi P, Rovera F *et al.* Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World J Surg Oncol* 2006; 4:79.
- [63] Layeeque R, Henry-Tillman R, Korourian S *et al.* Subareolar sentinel node biopsy for multiple breast cancers. *Am J Surg* 2003;186:730-735;discussion 735-736.

