

# **Recommandations pour la pratique clinique**

## **Nice - Saint-Paul-de-Vence 2011**

### ***Rapporteur***

G. BODY (Tours)

### ***Groupe de travail***

É. BARRANGER (Paris), J.M. CLASSE (Nantes), K. CLOUGH (Paris),  
S. GIARD (Lille), G. HOUVENAEGHEL (Marseille), C. NOS (Paris)

Le rapport présenté ci-dessous est le travail du groupe de chirurgiens oncologues dont la composition est mentionnée ci-dessus. Il expose fidèlement la quasi-totalité de son contenu, divisé en deux grandes parties : la problématique liée à la chirurgie du sein et celle liée à la chirurgie du ganglion sentinelle.

## I. PROBLÉMATIQUE LIÉE À LA CHIRURGIE DU SEIN

### I.1. Facteurs prédictifs de maladie résiduelle

#### *I.1.a. Situation du problème*

Le traitement conservateur du cancer du sein est caractérisé par l'augmentation du risque de récurrence locale homolatérale (RLH).

L'analyse anatomopathologique des limites périphériques de la pièce opératoire peut, soit mettre en évidence un envahissement des berges de la tumorectomie par du carcinome infiltrant ou *in situ*, soit mettre en évidence une distance ou marge entre la limite de la résection chirurgicale et la tumeur. Le statut des marges d'exérèse est un facteur de risque indépendant de récurrence locale (Komoike 2006). L'analyse de la qualité des marges de la pièce de résection chirurgicale amène à envisager l'indication d'une ré-excision dans l'objectif de réduire le risque de RLH.

Il n'existe pas de consensus sur la distance en mm, entre la limite de résection et la tumeur, définissant la marge saine. Une enquête menée par l'équipe du Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York auprès de 418 chirurgiens américains a montré que la marge imposant une ré-excision était  $< 2$  mm pour 42 % d'entre eux,  $< 5$  mm pour 28 % et  $< 10$  mm pour 19 % (Azu 2010).

Dans l'hypothèse où la RLH est directement liée à la maladie résiduelle après traitement conservateur du sein, le but de la ré-excision est de diminuer au maximum la quantité de maladie résiduelle présente dans le sein.

Toute ré-excision peut entraîner des complications locales, retarder les traitements adjuvants, aboutir à de mauvais résultats esthétiques et augmenter le coût de la procédure chirurgicale par une ré-hospitalisation avec nouveau passage au bloc opératoire.

Les ré-excisions indemnes de résidu tumoral ne participant pas au contrôle local, il est impératif de définir les critères posant l'indication d'une reprise chirurgicale, pour minimiser le risque de récurrence locale d'une part et de chirurgie inutile d'autre part.

#### *I.1.b. Facteurs prédictifs de maladie résiduelle*

Il existe deux facteurs principaux :

- la distance (en mm) des marges : la probabilité de retrouver de la maladie résiduelle est plus forte pour des marges atteintes que pour des marges proches. Ward *et al.*, à partir d'une série de 303 patientes traitées par chirurgie conservatrice avec ré-excision

- en cas de marge  $< 5$  mm, ont montré pour le carcinome infiltrant que pour une définition d'une marge saine  $> 2$  mm, la probabilité de trouver de la maladie résiduelle sur la pièce de ré-excision était de l'ordre de 2,4 % (Ward 2010) ;
- le type d'atteinte ( focale, diffuse, par de l'infiltrant, par de l'*in situ*) et le nombre de berges atteintes : la présence d'une composante *in situ* extensive dans la tumeur est reconnue comme facteur prédictif de maladie résiduelle. Selon Smitt, la présence d'une composante *in situ* diffuse augmente la fréquence de la maladie résiduelle jusqu'à 100 % en cas d'atteinte diffuse (Smitt 2003) ;
  - le jeune âge est un facteur de risque connu de maladie résiduelle. Dans l'étude de Wazer, le cut-off est à 45 ans (Wazer 1999).

La plupart des facteurs de risque de maladie résiduelle sont aussi des facteurs de risque de RLH.

### ***I.1.c. Facteurs de risque de récurrence locale homolatérale***

La résection chirurgicale avec berge d'exérèse atteinte est le principal facteur indépendant de risque de RLH.

Dans la méta-analyse de Singletary (2002) comme dans celle plus récente de Houssami (2010), il n'existe à ce jour aucun consensus pour définir après chirurgie conservatrice la distance en mm, ou marge, optimale entre berges de résection chirurgicale et limites de la tumeur. Le seuil de 2 mm est celui qui est rapporté dans la littérature comme suffisant pour un taux de récurrence locale acceptable (en principe 1 à 1,5 % au maximum par an), en particulier pour les séries avec un suivi à long terme ( $\geq 10$  ans) (Houvenaeghel 2008). Ce seuil ne correspond pas à un standard reconnu mais au seuil le plus souvent retenu de façon « a priori » pour les analyses.

La définition millimétrique d'une marge saine ne doit être qu'un des éléments à prendre en compte pour poser l'indication d'une ré-excision. La notion de marges atteintes doit être complétée du nombre de marges atteintes. Le type d'atteinte, focale ou diffuse, a un impact important sur le taux de RLH. Le nombre de marges atteintes a un impact sur le taux de RLH (DiBiase 1998, Park 2000).

### ***I.1.d. Recommandations***

En cas de berge atteinte par la composante infiltrante ou *in situ*, il est recommandé de réaliser une ré-excision permettant d'obtenir des berges saines.

En cas de carcinome infiltrant, il est recommandé d'avoir des berges saines. En cas de marge proche, en mm, il n'y a pas d'indication de ré-excision systématique. L'indication d'une éventuelle ré-excision

devra être envisagée en RCP en tenant compte de l'ensemble des facteurs de risque de récurrence locale dont la distance en mm de la marge n'est qu'un des éléments.

**Niveau de preuve 2, grade B**

## **1.2. Cancer du sein multifocal : la question du traitement chirurgical conservateur**

### ***1.2.a. Introduction***

Le cancer du sein est multifocal quand il est constitué d'au moins deux lésions séparées, situées dans le même quadrant, et multicentrique quand il est constitué d'au moins deux lésions situées dans des quadrants différents (Lagios 1981). La question de la différence entre multifocal et multicentrique peut n'être que sémantique quand les lésions sont assez proches mais à cheval entre deux quadrants. Parmi les définitions du caractère multiple des lésions, celle de Sikand *et al.* considère une tumeur comme multifocale s'il existe une distance d'au moins 5 mm faite de tissu sain entre les lésions limitées à un même quadrant (Sikand 2005).

On connaît, depuis les travaux de Holland *et al.* en 1985, la fréquence élevée de la multifocalité lorsqu'elle est recherchée histologiquement : sur 314 pièces de mastectomie, ces auteurs ont montré l'existence de *foci* tumoraux à plus de 2 cm de la lésion principale dans 43 % des cas. De même, Luttges *et al.* retrouvent 46 % de tumeurs multifocales et 22 % de tumeurs multicentriques dans leur étude de 1 666 pièces de mastectomie. Sa fréquence dépend des techniques d'imagerie utilisées : les techniques d'imagerie moderne mettent en évidence le caractère multifocal du cancer du sein dans 40 % des cas (Deurloo 2006).

Le caractère multifocal d'une tumeur du sein est un facteur de risque de récurrence locale (Cowen 1998). Dans la classification de l'UICC, le stade clinique dépend de la taille de la plus grosse lésion (Singletary 2003). Coombs *et al.* proposent de tenir compte de la taille de l'ensemble de l'agrégat tumoral constitué par la lésion multifocale pour déterminer le pronostic de la lésion. Dans leur analyse anatomopathologique de 94 tumeurs multifocales, les auteurs ont montré que l'utilisation de la taille de la plus volumineuse lésion entraînait une sous-estimation du pronostic des tumeurs (Coombs 2005).

**I.2.b. Facteurs de risque de multicentricité**

- Ce risque se présente dans deux types de situations principales :
- le carcinome lobulaire infiltrant (DiCostanzo 1990) : néanmoins dans la limite d'une résection en marges saines, la chirurgie conservatrice peut lui être appliquée avec la même garantie de contrôle local que pour le carcinome canalaire infiltrant (Salvadori 1997, Paumier 2003, Peiro 2000) ;
  - le carcinome *in situ*, souvent diagnostiqué sous la forme de lésions non palpables, comporte aussi une difficulté d'évaluation de l'étendue des lésions (Neira 2009). Dans ce sens il est fondamental d'assurer à la patiente un risque très faible de récurrence locale. Malgré son excellent pronostic, il apparaît que près d'un tiers des patientes porteuses d'un carcinome *in situ* bénéficient d'une mastectomie, dont l'indication porte essentiellement sur le caractère multiple de cette lésion (Rakovitch 2007).

**I.2.c. Évaluation préopératoire du caractère multifocal**

Il s'agit d'une question difficile.

Toute la difficulté réside dans le diagnostic préopératoire de certitude du caractère multifocal. En termes d'imagerie, l'IRM est plus performante que la mammographie et l'échographie pour l'évaluation préopératoire du caractère multifocal chez les patientes avec les seins denses (Olivas-Maguregui 2008). L'intérêt de l'IRM pour déterminer le caractère multiple des lésions est également démontré dans le cas du carcinome *in situ* (Esserman 2006). En contrepartie, l'IRM surévalue l'extension intra-mammaire des lésions pouvant entraîner des interventions inutiles, biopsies complémentaires voire indication excessive de chirurgie radicale (Schouten van der Velden 2009).

Le diagnostic de cancer multifocal doit être porté en préopératoire et ne peut être affirmé que sur la réalisation d'au moins deux prélèvements sur les lésions les plus éloignées. La proposition de chirurgie conservatrice doit faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pré-thérapeutique. La chirurgie diagnostique ne doit représenter qu'une alternative en cas de lésions extrêmement difficiles à explorer autrement car cette démarche augmente le risque de marges non saines (Gabioglu 2007).

**I.2.d. Indication du traitement conservateur**

Proposer un traitement conservateur en cas de lésions multifocales, c'est faire l'hypothèse que l'exérèse monobloc du quadrant comportant l'ensemble des localisations multifocales avec des marges saines, un

résultat cosmétique satisfaisant, pourrait être équivalente en termes de contrôle local au traitement d'une lésion unifocale. Sur le plan de la technique chirurgicale, l'oncoplastie, qui repose sur le principe d'exérèse glandulaire importante avec un bon résultat cosmétique, apporte une série d'outils permettant d'atteindre cet objectif (Cothier-Savey 2008). L'évaluation de la faisabilité de ce geste conservateur, qui suppose l'évaluation de la résection comparée au volume mammaire de la patiente, est un préalable indispensable à tout geste de chirurgie conservatrice du cancer du sein. La consultation préopératoire par le chirurgien qui opérera la patiente et la présentation du dossier en RCP pré-thérapeutique sont indispensables à la bonne qualité de la prise en charge.

Lorsque l'on ne prend pas en compte la qualité des marges d'exérèse, le risque de récurrence locale est compris entre 23 et 40 % (Leopold 1989, Wilson 1993, Kurtz 1990). Par contre en cas d'analyse de la qualité des marges d'exérèse et de reprise chirurgicale en cas de marges non saines, le risque de récurrence locale en cas de traitement conservateur d'une tumeur mammaire multiple est compris entre 2 et 11 % avec un recul de 6 à 10 ans (Nos 1999, Cho 2002, Kaplan 2003, Okumura 2004, Lim 2009, Gentilini 2009).

Lors de la consultation d'annonce, la patiente doit être informée loyalement des questions et controverses soulevées par l'indication du traitement conservateur dans le contexte des tumeurs multifocales, et de son alternative, la mastectomie. Une démarche structurée de choix partagé permet à la patiente de s'exprimer, au-delà de la proposition médicale simple, sur son choix de traitement (Moumjid 2008).

### ***1.2.e. Recommandations***

En cas de suspicion de tumeur multiple, un bilan d'imagerie complet comportant une IRM doit évaluer la localisation et la taille des lésions ainsi que les distances les séparant, afin de déterminer au mieux la quantité de glande à réséquer et d'appréhender le résultat cosmétique. La proposition de chirurgie conservatrice, en cas de marges saines, doit être validée en RCP pré-thérapeutique.

Lors de la consultation d'annonce, la patiente doit être informée notamment de l'éventualité de reprise chirurgicale en fonction des berges et marges d'exérèse.

À ces conditions, la prise en charge conservatrice d'un cancer du sein multifocal est une alternative au traitement radical.

**Niveau de preuve 2, grade B.**

### **1.3. Chirurgie oncoplastique : techniques, indications et résultats**

La chirurgie oncoplastique (OP) consiste à utiliser des techniques de chirurgie plastique dans le même temps que l'exérèse du cancer, afin de reconstruire immédiatement la forme du sein. L'usage tend à réserver ce terme aux interventions réalisées en chirurgie conservatrice du sein : nous nous limiterons ici au traitement conservateur.

#### ***1.3.a. Techniques***

Il existe une grande diversité de techniques, allant du remodelage glandulaire simple aux techniques de réduction par plastie mammaire (Anderson 2005, Fitoussi 2010, Clough 2010). D'autres ont proposé de combler le défaut de tumorectomie par un lambeau musculaire de grand dorsal (Rainsbury 1998) ou un lambeau fascio-cutané (Renouvel 2008, Munhoz 2006b), voire une prothèse. Une classification des techniques oncoplastiques a été proposée (Clough 2010) : elle distingue les techniques de remodelage simple après exérèse glandulaire modérée (niveau 1) et les techniques faisant appel à une plastie mammaire après exérèse glandulaire étendue (niveau 2). Ces dernières permettent de remodeler le sein lorsque l'exérèse a porté sur une grande partie d'un quadrant (20 % du volume total du sein ou plus). En fonction de la localisation de la tumeur et du volume du sein, plusieurs techniques de plastie mammaire sont utilisables. Schématiquement, pour chaque quadrant, on peut faire appel à une technique de plastie mammaire spécifique (Fitoussi 2010, Clough 2010). Les chirurgiens qui pratiquent des interventions OP (soit un seul chirurgien effectuant toute l'intervention, soit chirurgie en double équipe) doivent maîtriser plusieurs techniques de plastie mammaire.

#### ***1.3.b. Indications***

La chirurgie oncoplastique introduit une troisième possibilité chirurgicale entre la tumorectomie et la mastectomie. Elle est indiquée quand une tumorectomie traditionnelle n'est pas envisageable, soit parce qu'elle ne permet pas de pratiquer l'exérèse de toute la zone à exciser, soit parce qu'elle va entraîner une déformation majeure du sein. Les indications sont donc les cas où le traitement conservateur est possible sur le plan carcinologique (CIC étendus, carcinomes lobulaires infiltrants aux limites imprécises, tumeur volumineuse et/ou mal limitée, tumeurs multifocales de proximité, tumeur avec réponse partielle après CT/HT néo-adjuvante...), mais où la conservation du sein dans de

bonnes conditions n'est pas réalisable avec les techniques classiques pour des raisons techniques.

Compte tenu des séquelles cicatricielles et de leur morbidité possible, les interventions OP ne doivent pas être proposées quand une tumorectomie traditionnelle est réalisable dans de bonnes conditions.

Par ailleurs, les techniques de chirurgie OP sont réalisables après chimiothérapie préopératoire. Elles ne changent pas les traitements postopératoires.

La chirurgie OP a bien sûr ses limites : lorsque le volume résiduel du sein ne permet pas de plastie mammaire, une technique de remplacement du volume d'exérèse est possible. La technique la plus fréquente est le transfert d'un lambeau musculo-cutané de grand dorsal dans le défaut (Rainsbury 1998, Noguchi 1998). Mais on peut également utiliser un lambeau fascio-cutané, en particulier pour les tumeurs proches du sillon sous-mammaire (Renouvel 2008). Ce lambeau peut être irradié sans risque.

Au total, la place de la chirurgie OP reste limitée : dans les équipes référentes, les indications de chirurgie oncoplastique de niveau 2 représentent environ 5 à 10 % des traitements conservateurs. Ce chiffre est indicatif : en deçà de 5 %, on peut probablement accroître le taux de conservation en utilisant plus souvent des techniques OP. La formation des chirurgiens est indispensable : les techniques OP nécessitent un apprentissage spécifique. La formation chirurgicale en sénologie doit inclure les techniques OP (Baildam 2008, Schwartz 2005).

### ***1.3.c. Résultats***

Ils sont envisagés sous différents angles :

- **le volume d'exérèse glandulaire** : lorsque le volume du sein le permet, les techniques oncoplastiques permettent de pratiquer l'exérèse de 100 à 800 g de glandes. Le facteur limitant principal est le volume de glande restant après exérèse tumorale : il doit être suffisant pour reconstruire un sein ;
- **les berges d'exérèse** : pour des tumeurs volumineuses traitées par tumorectomie traditionnelle, le taux d'envahissement des berges est compris entre 20 % et 40 % (Pleijhuis 2009). À taille tumorale égale, le risque est moindre avec des techniques OP (Kaur 2005). En cas d'envahissement des berges après chirurgie OP, une reprise opératoire, soit par reprise de tumorectomie, soit par mastectomie, est nécessaire. Le taux de mastectomie pour berges envahies dans les séries OP est compris entre 1 et 10 % (Fitoussi 2010) ;



- **les complications** : le taux de complications après chirurgie OP semble plus élevé qu'après tumorectomie traditionnelle, avec des taux allant de 16 à 24 % (Munhoz 2006a, McCulley 2005). Ces taux semblent liés à la technique utilisée et à l'expérience de l'opérateur. En cas de complications, les traitements post-opératoires (chimiothérapie, radiothérapie) risquent d'être retardés : les techniques OP doivent permettre de débiter ces traitements sans délai. La formation des opérateurs est donc essentielle pour la diffusion de ces techniques ;
- **les résultats esthétiques et la symétrisation** : les techniques OP permettent de réaliser des exérèses larges avec de bons résultats esthétiques, mais des cicatrices plus importantes qu'une chirurgie traditionnelle. Lorsque le volume d'exérèse est important (20 % du volume du sein ou plus), le sein remodelé est plus petit que le sein controlatéral. Une plastie mammaire de symétrisation est possible, soit dans le même temps, soit dans un second temps opératoire ;
- **les récurrences locales et la survie** : les séries de techniques OP sont toutes rétrospectives et hétérogènes. Dans les 3 séries ayant un recul de 5 ans (Fitoussi 2010, Rietjens 2007, Clough 2003), les taux de récurrence locale et de survie sont comparables à ceux obtenus par chirurgie traditionnelle. Un seul essai randomisé a comparé les taux de récurrence après exérèse élargie (à plus de 2 cm de la tumeur) et tumorectomie : le taux de récurrence locale à 10 ans était deux fois plus élevé en cas de tumorectomie (Mariani 1998).

#### ***1.3.d. Conclusions***

Les techniques de chirurgie OP autorisent des exérèses glandulaires plus larges qu'une tumorectomie traditionnelle. Elles permettent d'étendre les limites du traitement conservateur en introduisant une troisième option entre la tumorectomie simple et la mastectomie. Elles ne doivent être proposées que lorsqu'une tumorectomie n'est pas réalisable dans de bonnes conditions, y compris après traitement préopératoire. Les interventions OP doivent être pratiquées par des chirurgiens formés à ces techniques, qui disposent de l'ensemble des techniques possibles de plastie mammaire.

## **I.4. Traitement local des récurrences mammaires après traitement conservateur**

En cas de récurrence homolatérale après traitement conservateur, le traitement local standard est une mastectomie. L'argument historique principal est qu'il est impossible de réaliser une nouvelle irradiation de l'ensemble du sein (Kuerer 2004). Toutefois, certaines études ont montré que dans des indications sélectionnées, un nouveau traitement conservateur peut parfois constituer une alternative chirurgicale à la mastectomie.

### ***I.4.a. Données de la littérature***

Il n'existe aucune étude randomisée comparant, après récurrence, la mastectomie à un second traitement conservateur. Les seules données proviennent d'études rétrospectives, portant sur des séries très limitées de quelques dizaines de patientes (Kurtz 1991, Abner 1993, Dalberg 1998, Voogd 1999, Salvadori 1999, Chen 2008). La plus importante série publiée est l'étude de Gentilini (Gentilini 2007) qui portait sur 161 cas avec un recul moyen de 44 mois. La série française la plus importante (Hannoun 2004) portait sur 69 cas, avec un recul médian de 50 mois.

Dans ces séries de patientes très sélectionnées, la récurrence a été traitée par tumorectomie isolément (Abner 1993, Dalberg 1998, Voogd 1999, Salvadori 1999, Gentilini 2007), ou suivie d'une irradiation partielle du lit tumoral par curiethérapie (Hannoun 2004, Maulard 1995, Hannoun-Levi 2010) ou irradiation externe (Deutsch 2002, Resch 2002).

Le taux de seconde récurrence dans le sein conservé est compris entre 3 % à 21 mois (Hannoun-Levi 2010) et 38 % à 52 mois (Voogd 1999). Pour les séries avec un recul de plus de 3 ans, le taux moyen de seconde récurrence locale est compris entre 20 et 35 % à 5 ans (Kurtz 1991, Salvadori 1999, Gentilini 2007). Ce taux semble moins important en cas de ré-irradiation (Hannoun-Levi 2010, Deutsch 2002, Guix 2010). Pour la grande majorité des auteurs, ce taux élevé de récurrence locale n'a pas de conséquences délétères sur la survie. Une étude montre cependant qu'un second traitement conservateur aggraverait le risque de décès (Chen 2008). Compte tenu des nombreux biais de sélection de ces séries, ces données doivent donc être interprétées avec prudence.

Après second traitement conservateur, le risque de nouvelle récurrence locale est fonction de plusieurs paramètres : délai entre le traitement initial et la première récurrence (Gentilini 2007), taille de la récurrence (Gentilini 2007), qualité d'exérèse de la récurrence (Kurtz 1991),

ré-irradiation du lit tumoral après exérèse (10), dose délivrée au site de récurrence (Hannoun-Levi 2010)...

Le risque le plus faible est celui des seconds traitements conservateurs pour des récurrences tardives (> 48 mois), de moins de 2 cm, d'exérèse complète.

#### ***1.4.b. Indications***

Deux questions principales se posent : quand pourrait-on proposer un deuxième traitement conservateur ? Selon quelle(s) modalité(s) ce traitement doit-il être réalisé ?

Les éléments de réponse sont :

- la demande de la patiente,
- les caractéristiques de la tumeur initiale et de la récurrence,
- les conditions anatomiques, en particulier la localisation de la récurrence, le rapport volume de la tumeur par rapport au volume du sein, ainsi que les séquelles éventuelles de la radiothérapie initiale.

Les éléments de décision sont les suivants :

- la patiente doit être formellement demandeuse d'un nouveau traitement conservateur, ayant été informée des risques (risque de deuxième récurrence locale, pas d'étude fiable de l'impact d'une chirurgie limitée sur la survie) et des limites de ce traitement (peu de données, résultat esthétique parfois imparfait) ;
- une exérèse par tumorectomie large en berges saines doit être faisable, avec un résultat esthétique satisfaisant, en tenant compte du volume du sein, de la localisation de la tumeur et des séquelles éventuelles de la radiothérapie initiale. Du fait des antécédents de radiothérapie, un remodelage par décollement, a fortiori une chirurgie oncoplastique, ne sont pas recommandés ;
- sur le plan carcinologique, ce deuxième traitement conservateur doit être réservé à des indications très sélectionnées afin de limiter le risque de nouvelle récurrence, en tenant compte du délai de survenue de la récurrence locale (> 4 ans) (Gentilini 2007), de la taille de la récurrence qui doit être unique et de petite taille (< 2 cm), de l'obtention de berges saines, de la faisabilité éventuelle d'une irradiation complémentaire (Hannoun-Levi 2010). L'âge semble également être un facteur (> 50 ans) ;
- certains réalisent une irradiation complémentaire de la zone de récurrence après exérèse de celle-ci (Hannoun-Levi 2010, Deutsch 2002, Guix 2010). Mais si les modalités de prise en charge chirurgicale sont relativement bien définies, l'indication et les modalités de l'irradiation (curiethérapie, irradiation per-opératoire

ou irradiation externe) ne sont absolument pas établies. La dose de 100 Gy dans le site de la récurrence (en cumulant le traitement initial et le traitement de la récurrence) semble constituer la dose maximum au-delà de laquelle les complications graves peuvent apparaître.

#### ***1.4.c. Recommandations***

Si tous ces éléments sont réunis, il semble possible d'accepter un deuxième traitement conservateur, la patiente étant dûment informée du peu de connaissances disponibles : il s'agit, compte tenu de l'ensemble des critères sus-cités d'une population relativement restreinte, extrêmement sélectionnée. Seule une étude randomisée permettrait de valider cette option. Compte tenu des difficultés pour la réaliser, il est préconisé la mise en place d'un recueil prospectif multicentrique, le traitement standard d'une récurrence locale après traitement conservateur restant aujourd'hui la mastectomie totale.

**Niveau de preuve 3, grade C.**

### **1.5. Mastectomie avec conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM)**

Lors des mastectomies avec reconstruction immédiate, la proposition de conservation de la plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) réalisant ce que les Anglo-Saxons appellent Nipple Sparing Mastectomy (NSM) est une évolution logique de la mastectomie avec conservation de l'étui cutané ou Skin Sparing Mastectomy (SSM).

#### ***1.5.a. La problématique***

La NSM fait l'objet de publications aux résultats hétérogènes et d'une revue de la littérature (Rusby 2010, Cheung 1997, Hartmann 2001, Rebbeck 2004, Missana 2007, Garwood 2009). Il existe d'importantes séries mais il n'y a pas d'étude majeure comparative randomisée comparant NSM et SSM (Petit 2009). Le niveau de preuve exigible pour un consensus ne va donc pas dépasser B.

L'intérêt évident de la conservation de la PAM est esthétique, apportant un bénéfice en termes de qualité par rapport à la conservation seule de la peau. De plus, 20 à 30 % des patientes récupèrent totalement la sensibilité mamelonnaire (Petit 2009, Benediktsson 1997).

La NSM présente, par rapport à la SSM, deux risques spécifiques : un risque carcinologique de récurrence locale et un risque chirurgical de défaut de cicatrisation. Sur le plan carcinologique, l'atteinte occulte du

mamelon est un risque connu de longue date variant entre 6 et 31 % selon les séries (Rusby 2010). Ce risque, faisant craindre la récurrence mamelonnaire en cas de NSM, conduit le chirurgien à proposer des examens histopathologiques spécifiques aux NSM (repérage de la zone rétro-aréolaire, recoupe, extemporané, indication à la radiothérapie mamelonnaire) et à affiner, voire énucléer la zone glandulaire rétro-mamelonnaire. Sur le plan chirurgical, la dévascularisation de la PAM induit un risque de nécrose totale ou partielle de la PAM évaluable à 8 % et 16 % respectivement (Rusby 2010).

La réduction du risque carcinologique à un taux acceptable (moins de 5 % de récurrence mamelonnaire) passe par le choix des indications sur le plan carcinologique (chirurgie prophylactique (CP), cancers *in situ*, cancers infiltrants) et la réduction du risque de nécrose aréolaire (moins de 5 % de dépose de prothèse pour nécrose de la PAM) passe par le choix des indications sur le plan de la morphologie des patientes (le sein ne doit pas être hypertrophique, ni présenter de ptose majeure) et le choix des incisions (radiaire, sous-mammaire, latéro-mammaire, courte péri-aréolaire prolongée en radiaire), en sachant que l'incision péri-aréolaire ne doit pas dépasser le tiers du périmètre total de la PAM sous peine d'augmenter considérablement le risque de nécrose (Garwood 2009).

### ***1.5.b. Les indications***

Les indications carcinologiques retenues sont :

- la chirurgie prophylactique (CP). La NSM doit être envisagée car cette technique peut limiter l'impact psychologique négatif ainsi que le sentiment de mutilation consécutif à la mastectomie. Dans le groupe des patientes mutées ou à haut risque, le taux d'apparition d'un cancer du sein dans les 10 années qui suivent une mastectomie-reconstruction type NSM est de 0 à 3 % (Hartmann 2001, Rebbeck 2004). Comme pour toute CP, les patientes doivent être particulièrement informées d'un possible sur-risque spécifique à la NSM. Cependant, du fait de l'absence de consensus, il est indispensable que chaque cas de mastectomie prophylactique soit préalablement discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire ;
- pour les carcinomes intracanaux et les carcinomes infiltrants : l'envahissement clinique du mamelon est une contre-indication évidente. L'examen clinique et iconographique est indispensable pour s'assurer d'une marge d'au moins quelques centimètres entre la lésion et le mamelon, mais il n'y a pas de distance seuil qui garantisse l'absence d'atteinte rétro-mamelonnaire (Loewen

2008). L'analyse de la zone rétro-aréolaire est donc indispensable. Il n'y a pas de consensus sur la quantité de tissu mammaire à préserver en arrière de la PAM. L'épaisseur de tissu restant allant de 5 mm à rien selon les auteurs (énucléation). La pratique d'un examen extemporané est recommandée. Si les marges sont atteintes, une ablation de la PAM est indiquée en per-opératoire, ou secondairement. Le risque de faux négatifs de l'extemporané rétro-aréolaire est estimé à 8,6 % selon Petit (Hartmann 2001). Il n'y a pas d'étude sur le risque spécifique de récurrence mamelonnaire après NSM. Le taux de récurrence locale homolatérale va de 0 % à 19 mois dans l'étude de Petit (série avec utilisation de la radiothérapie per-opératoire) à 16 % pour les mastectomies sous-cutanées sans que la localisation précise de la récurrence soit bien connue (Cheung 1997, Petit 2009).

### ***I.5.c. Recommandations***

La NSM peut être proposée en cas de mastectomie prophylactique.

La NSM peut être proposée en cas de carcinome *in situ* ou infiltrant, dans les limites d'une imagerie de qualité montrant une distance de plusieurs centimètres entre la lésion et la PAM.

**Niveau de preuve 3, grade C.**

## **II. PROBLÉMATIQUE LIÉE À LA CHIRURGIE DU GANGLION SENTINELLE (GS)**

### **II.1. Peut-on étendre les indications de la biopsie du ganglion sentinelle (BGS) aux cancers du sein de plus de 2 cm ?**

#### ***II.1.a. Rationnel***

La prise en charge chirurgicale du cancer du sein a été radicalement modifiée depuis l'introduction de la biopsie du ganglion sentinelle (BGS) au début des années 90. Rapidement, le prélèvement du ganglion sentinelle (GS) est devenu un standard en évitant un curage axillaire aux patientes ayant une tumeur du sein sans envahissement ganglionnaire. En France, cette technique maintenant bien standardisée et peu morbide par rapport au curage axillaire (CA) était proposée systématiquement aux patientes ayant une lésion invasive unique de moins de 15-20 mm non inflammatoire, tumeur en place, sans adénopathie palpable ni chirurgie antérieure du creux axillaire ou du sein (Recommandations

2005). Cependant, les recommandations concernant les indications de cette technique sur la taille tumorale sont très différentes en France par rapport à celles des autres pays européens et nord-américains. En limitant l'indication de la biopsie du GS à une taille tumorale inférieure à 20 mm en France, nous réduisons théoriquement le risque de faux négatifs (FN), et donc potentiellement la récurrence axillaire (RA), principal écueil à la diffusion de la technique. Cependant aux États-Unis, les recommandations de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (Lyman 2005) basées sur une revue de la littérature faite jusqu'en février 2004 valident la pratique de la biopsie du GS pour les tumeurs unifocales non inflammatoires de moins de 5 cm (T1 et T2, N0). On constate que quelle que soit la taille de la tumeur, le taux de FN est bien supérieur aux 5 % initialement recommandés pour accepter la diffusion de la technique en routine, c'est-à-dire sans curage axillaire (CA) systématique. Ce chiffre est plutôt proche de 10 %. La méta-analyse de Kim *et al.* (Kim 2006) incluant 69 études et plus de 8 000 patientes rapporte un taux de FN de plus de 7 %, tout comme l'analyse de la littérature faite par Lyman *et al.* (Lyman 2005) avec un taux de FN supérieur à 8 % (**niveau 1 grade A**). Les résultats des séries randomisées sont mêmes plus surprenants avec un taux de FN de plus de 10 % (Zavagno 2008, Krag 2007) (**niveau 1 grade A**).

Les avantages de la BGS par rapport au CA sont désormais clairement acquis : moindre morbidité et une meilleure stadification de l'aisselle (*upstaging* dans 17 à 28 %) (Kim 2006) (**niveau 1 grade A**), sans augmentation du risque de récurrence axillaire ou métastatique (**niveau 1 grade A**) (Zavagno 2008, Van der Ploeg 2008, Takei 2007, Bergkvist 2008).

Pour les tumeurs de moins de 2 cm (T1N0), la BGS permet d'éviter la morbidité d'un CA lorsqu'elle est négative dans globalement 70 % des cas. Pour les tumeurs classées T2N0, la problématique change car quelle que soit la stadification ganglionnaire, il y a un bénéfice à proposer une chimiothérapie adjuvante (groupe à risque intermédiaire (Cinieri 2007)). Le principal intérêt de la BGS serait donc d'éviter la morbidité du CA pour les patientes N- qui représentent encore une patiente sur deux.

La validation de la technique de la BGS repose sur l'appréciation des taux d'identification des GS et de FN. Le principal écueil théorique avancé en France contre l'extension de la BGS aux tumeurs de plus de 15-20 mm était l'accroissement du taux d'envahissement ganglionnaire, augmentant ainsi théoriquement le risque de FN.

### ***II.1.b. Le taux d'identification des GS diminue-t-il quand la taille de la tumeur augmente ?***

Le taux d'identification du GS pour les cancers invasifs de plus de 2 cm, après double détection (radio-isotopique et bleu) est identique à celui de petits cancers du sein, soit supérieur à 93 % dans toutes les séries (Krag 2007, Wong 2001a, Leidenius 2005, Schüle 2007, Behm 2008, Lelievre 2007, Martin 2005, Bredosian 2000, Mansel 2006). Les facteurs pouvant influencer le taux d'identification ne diffèrent pas de ceux des cancers de plus petite taille. Ainsi Schüle *et al.* (Schüle 2007), dans leur série de 109 tumeurs supérieures à 3 cm, ont constaté que le seul facteur affectant significativement le taux d'identification après double détection était l'âge. Dans l'essai randomisé anglais, l'*ALMANAC trial* (Mansel 2006), qui incluait 235 tumeurs classées T2 et 12 tumeurs classées T3 (phase de validation), les taux d'identification après double détection variaient entre 92 % et 96,5 % selon la taille, sans différence significative (**niveau 2, grade B**). Les seuls facteurs significativement associés aux taux d'identification étaient le *Body Mass Index* (BMI) et la visualisation ou non de GS sur la lymphoscintigraphie préopératoire quelle que soit la taille tumorale. Leidenius *et al.* (Leidenius 2005), dans une série de 193 tumeurs de 2 à 3 cm et de 56 tumeurs supérieures à 3 cm, ont confirmé que le taux d'identification ne variait pas avec la taille de la tumeur (**niveau 2, grade C**).

### ***II.1.c. Incidence des faux négatifs (FN) en fonction de la taille de la tumeur***

Le taux de FN correspond au nombre de patientes ayant des GS négatifs avec le reste du curage axillaire métastatique, rapporté au nombre total de patientes pN+ chez lesquelles on a pu identifier au moins un GS. Donc, seules les études comportant une BGS suivie de CA systématique immédiat ou différé permettent de calculer le taux de FN.

Les études récemment publiées, prospectives randomisées et multicentriques non randomisées incluant plusieurs milliers de patientes, rapportent des résultats en termes de FN très informatifs. Toutes ces études ont inclus des tumeurs au-delà de 2 cm (Krag 2007, Mansel 2006, Olson 2008). Les patientes ayant des tumeurs T2 ont un taux de FN qui n'est pas significativement différent de celui des petites tumeurs (T1) (**niveau 1, grade A**), voire même significativement plus faible dans deux études (Zavagno 2008, Martin 2005).

Le taux de FN pour les tumeurs de plus de 2 cm se situerait donc entre 4 et 10 % selon les séries, ce qui est identique à celui des tumeurs T1.



### **II.1.d. Comment réduire les faux négatifs pour les tumeurs de plus de 2 cm ?**

Quelle que soit la taille de la tumeur, des moyens permettant de réduire les FN sont bien connus, tels que l'expérience du chirurgien, la réalisation d'une double détection, l'analyse immunohistochimique du GS en coupes sériées, le prélèvement d'au moins 2 GS, et enfin l'exérèse en per-opératoire de tout ganglion non sentinelle induré, comme l'ont montré Lelièvre *et al.* (Behm 2008) (152 tumeurs de 3 cm ou plus), où le taux de FN passait ainsi de 10 % à 4 %. Parmi tous ces facteurs ayant un impact sur le risque de FN, il semble que le nombre de GS prélevés apparaisse comme le facteur le plus significatif. Ainsi Mansel *et al.* (Mansel 2006), dans l'étude ALMANAC, ont démontré que le taux de FN passait de 10 % si 1 GS était prélevé à 1 % après exérèse de 3 GS.

En France, nous avons par prudence limité la BGS aux tumeurs de 2 cm car au-delà, le risque d'envahissement ganglionnaire augmente très nettement et donc le risque de FN également. Cependant, ne tenir compte que du facteur « taille » comme seul élément corrélé au risque d'envahissement ganglionnaire pour limiter l'indication de la BGS n'est pas suffisant. Ainsi, pour les tumeurs T2N0 inférieures à 3 cm, le taux d'atteinte métastatique ganglionnaire peut varier entre 27,6 % en cas de grades histologiques 1-2 sans embolies lymphovasculaires (taux identique à celui des tumeurs T1N0) à 60,5 % en cas de grade 3 avec embolies lymphovasculaires (Houvenaeghel 2003). À taux de FN constant, pour les tumeurs comprises entre 2 et 3 cm, la procédure du GS serait donc moins spécifique si des facteurs de mauvais pronostic tels que le grade élevé, la présence d'embolies lymphovasculaires et le jeune âge, sont associés.

### **II.1.e. Impact des FN sur le risque de récidives axillaires (RA) après BGS seule (GS négatifs)**

Avec un taux de FN évalué à environ 10 % dans la littérature, nous devrions observer un taux de RA relativement élevé. Les données publiées avec un recul supérieur à 3 ans démontrent que ce risque est inférieur à 1 % (Takei 2007) (**niveau 1, grade A**), bien en dessous de celui attendu. Mais le recul est-il encore suffisant pour considérer ces résultats comme pertinents ? Pourtant, le recul des études récemment publiées est déjà de 5 ans pour certaines (Zavagno 2008). De plus, il semble que le pic de RA apparaisse en moyenne moins de 2 ans après la biopsie du GS (Van der Ploeg 2008) (**niveau 2, grade B**). Ainsi, la revue de la littérature effectuée par Van der Ploeg *et al.* (Ploeg 2008) qui reprend 48 articles publiés et près de 15 000 patientes met en évidence

un taux de RA de 0,3 % sur une période 34 mois avec un pic de récurrence à 20 mois (**niveau 2, grade B**). L'étude de Takei *et al.* (Takei 2007) montre que le risque de survenue d'une RA après prélèvement isolé du GS semble surtout lié aux caractéristiques de la tumeur : toutes les RA étaient de grade 3 ; 8/11 récidives avaient une taille supérieure à 2,5 cm et 6/11 patientes n'avaient pas reçu de chimiothérapie adjuvante. Dans l'étude multicentrique suédoise de Bergkvist *et al.* (Bergkvist 2008), toutes les RA pour les tumeurs T2 étaient de grade 3, dont 3/7 n'avaient pas non plus reçu de chimiothérapie adjuvante, par contre 20/27 des récidives concernaient des tumeurs T1. Cette proportion plus élevée de récidives ganglionnaires en cas de facteurs de mauvais pronostic n'a pas été retrouvée dans l'étude de Naik *et al.* (Naik 2004) où 8/10 récidives ganglionnaires sont des tumeurs T1 de bas grade. L'étude du NSABP-B32 publiée récemment (Krag 2010) a comparé 2 011 patientes T1-2N0 GS négatifs sans CA avec 1 975 patientes GS négatifs avec CA systématique. Le suivi moyen était de 8 ans. Le taux de récurrence ganglionnaire était équivalent dans les deux groupes (0,4 % dans le groupe 1 contre 0,7 % dans le groupe 2), tout comme la survie sans récurrence et la survie globale. Les auteurs confirment comme standard, par cette étude prospective randomisée avec un recul de 8 ans, la BGS pour les patientes ayant un cancer du sein T1-2N0.

### **II.1.f. Recommandations**

La procédure du GS peut être raisonnablement étendue à toutes les tumeurs T1T2 ( $\leq 3$  cm) N0 à condition que certaines règles de bonnes pratiques soient respectées telles que la réalisation d'une technique d'identification combinée, la validation d'un apprentissage, le prélèvement si possible d'au moins deux GS et la réalisation d'une analyse anatomopathologique par coupes sériées et immunohistochimie des GS.

**Niveau de preuve 1, grade A.**

## **II.2. Indication du curage axillaire en cas de macrométastase(s) des ganglions sentinelles**

Environ 30 % des cancers du sein T1 ou T2 sans adénopathie cliniquement palpable présentent un envahissement du ganglion sentinelle (GS) (Krag 2007, Veronesi 2003). En cas de GS envahis, un curage axillaire (CA) complémentaire est indiqué, avec une réalisation lors d'une reprise opératoire en cas de faux négatifs de la biopsie

extemporanée. La question peut cependant être subdivisée en deux parties en fonction de la taille de l'atteinte du GS : macrométastase d'une part ( $> 2$  mm) et micrométastase ou cellules isolées d'autre part. Lorsqu'un GS est envahi, il s'agit dans 55 à 60 % des cas environ d'une macrométastase (Houvenaeghel 2006).

La réalisation d'un curage axillaire pour ces objectifs est-elle toujours nécessaire lorsqu'il existe une atteinte par une macrométastase d'un ou plusieurs GS ?

### ***II.2.a. Éléments en faveur du curage axillaire***

La réalisation d'un CA systématique en cas de GS envahis par une macrométastase est l'attitude actuellement standard et recommandée (Krag 2008) qui aurait un intérêt pronostique et thérapeutique. Plusieurs séries ont montré une relation inverse entre le nombre total de ganglions axillaires envahis et la survie (Carter 1989, Moore 1997).

Avant l'avènement du GS, plusieurs études randomisées ont montré que le CA était le meilleur traitement de l'aisselle des patientes présentant un cancer du sein, avec un gain de survie de 5,4 % dans une méta-analyse regroupant six essais ayant comparé CA et observation (Orr 1999). Pour les patientes avec des ganglions axillaires envahis, le risque de récurrence axillaire à long terme était très faible lorsqu'un CA de bonne qualité était réalisé (Fisher 1981).

### ***II.2.b. Éléments en défaveur du curage axillaire systématique***

À l'opposé la réalisation d'un CA systématique pour toutes les patientes présentant un GS envahi est remise en question, celui-ci ayant essentiellement un intérêt diagnostique. Dans environ 50 à 60 % des cas, le GS est le seul ganglion envahi de l'aisselle et la réalisation d'un CA complémentaire est source d'une morbidité importante. Plusieurs études ont montré que la morbidité et la qualité de vie des patientes étaient significativement améliorées en cas de GS par comparaison au CA (Al Nakib 2010, Fleissig 2006, Del Bianco 2008, Land 2010, Ashikaga 2010, Arnaud 2004).

Le nombre de ganglions envahis a un intérêt limité dans le choix des traitements adjuvants. Par ailleurs, la chimiothérapie est supposée éradiquer une maladie résiduelle ganglionnaire et la radiothérapie mammaire irradiée par des faisceaux tangentiels une partie significative de l'aisselle, limitant ainsi le risque de récurrence locale.

***II.2.c. La conduite à tenir devant un GS envahi par une macrométastase repose actuellement sur une attitude standard, qui est le curage axillaire***

Les autres options thérapeutiques, radiothérapie axillaire après prélèvement du (des) GS ou simple surveillance, font l'objet d'essais (en cours) et ne peuvent être actuellement recommandées en pratique clinique en l'absence d'éléments de preuves suffisants.

Plusieurs séries de patientes avec GS envahis sans CA ont rapporté des taux de récurrence axillaire très faibles et très inférieurs aux taux de GNS envahis en cas de CA (Naik 2004, Jeruss 2005, Giuliano 2010, Guenther 2003, Fant 2003, Park 2007, Hwang 2007, Cox 2008, Zakaria 2008, Meretoja 2010).

L'essai américain ACOSOG Z0011 était une grande étude randomisée multicentrique, comparant la survie des patientes avec GS envahis avec ou non réalisation d'un CA complémentaire, qui devait comporter plus de 5 000 patientes (Giuliano 2010). Cet essai a été fermé en raison d'une faible participation et n'apportera pas de réponse « définitive » à cette question. Les résultats des 856 patientes incluses ont cependant été récemment publiés (Giuliano 2010). Toutes les patientes avaient un traitement conservateur avec radiothérapie mammaire et un traitement systémique adjuvant a été administré de manière équivalente entre les deux bras. L'envahissement des GS correspondait à une macrométastase dans 50,2 % des cas. Aucune différence significative n'a été mise en évidence, avec un suivi médian de 6,3 ans, entre les deux groupes randomisés en termes de récurrence locale et de récurrence régionale.

L'essai randomisé anglais AMOROS comparant, en cas de GS envahis, radiothérapie axillaire et CA complémentaire est actuellement en cours (Hurkmans 2003) avec des résultats qui ne seront connus que dans plusieurs années.

***II.2.d. Facteurs prédictifs du risque d'atteinte des ganglions non sentinelles (GNS)***

En l'absence d'étude randomisée disponible, de multiples séries ont cherché à évaluer les facteurs de risque de maladie résiduelle axillaire après GS envahis, dans le but d'identifier un sous-groupe de patientes à faible risque pour lesquelles le CA pourrait être évité. Différents facteurs prédictifs d'envahissement des ganglions non sentinelles (GNS) ont été mis en évidence, notamment la taille de la tumeur primitive, la taille de la métastase dans le GS, la présence d'embolies, le nombre de GS prélevés et envahis (ou le ratio) (Park 2007, Chu 1999, Turner 2000, Yu 2005, Nos 2003, Weiser 2001, Viale 2001, Wong 2001b, Van Iterson 2003, Van Zee 2003, Viale 2005, Chagpar 2006, Goyal 2004a, Ozmen 2006).

D'autres facteurs prédictifs ont été mis en évidence dans certaines études : le grade SBR élevé, la surexpression d'HER2, le statut des récepteurs hormonaux, le type histologique... le site sinusal de l'atteinte.

### **II.2.e. Scores et nomogrammes**

Plusieurs auteurs ont développé des « modèles ou scores » prédictifs permettant d'estimer le risque de maladie résiduelle axillaire après biopsie positive du GS. Ces modèles ont été évalués de manière comparative à partir de séries de patientes pour lesquelles le résultat du CA est connu.

Le nomogramme le plus répandu provient du Memorial Sloan Kettering Hospital (Van Zee 2003). Les inconvénients de ce modèle sont qu'il est d'utilisation peu aisée en pratique quotidienne, qu'il ne prend pas en compte la taille de la métastase dans le GS (Pal 2008), et qu'il n'a pas été validé par d'autres équipes (Klar 2008, Alran 2007).

D'autres scores ou nomogrammes ont été également publiés : le score de Tenon (Barranger 2005), d'utilisation simple, récemment évalué dans une série multicentrique confirmant la reproductibilité du modèle (Coutant 2008) ; le modèle d'utilisation également simple du MD Anderson (Hwang 2007) ; le modèle simple proposé par Chagpar *et al.* (Chagpar 2006), avec une population dont le risque d'atteinte des GNS inférieur à 5 % reste très limité, réduisant son intérêt clinique. D'autres scores ont été rapportés mais n'ont pas été validés de manière prospective. L'utilisation de ces scores ou nomogrammes dans le choix du traitement complémentaire de l'aisselle n'a jamais été validée dans un essai randomisé. Il semble par ailleurs difficile malgré l'utilisation de ces nomogrammes d'identifier de façon précise et reproductible une population de patientes à faible risque (inférieur à 5-10 %) d'envahissement des GNS. Le curage axillaire reste ainsi recommandé en cas de GS envahis pour les patientes présentant un GS avec macrométastase.

### **II.2.f. Quel score ou nomogramme utiliser en pratique ?**

Différents scores ont été comparés sur une série multicentrique de GS envahis (Coutant 2009) : le nomogramme du MSKCC et le score de Tenon étaient les deux modèles avec les meilleures performances, en particulier le taux de faux négatifs du modèle et le taux « d'utilité clinique » (c'est-à-dire le pourcentage de patientes ayant un faible risque de GNS envahis en dessous du seuil) avec cependant un modèle insuffisamment bien calibré (Coutant 2009). Ceci explique certainement des résultats divergents avec, selon les études, des résultats qui remettent en cause la validité du nomogramme du MSKCC (Van den Hoven 2010).

Ces outils de prédiction du risque d'envahissement GNS peuvent être utilisés en pratique clinique pour discuter de la réalisation ou non d'un curage axillaire complémentaire en fonction du choix des patientes ou de leur refus du curage, et dans des cas particuliers (âge, comorbidités importantes...) où le bénéfice du curage est discutable.

Le risque d'envahissement d'un nombre important de GNS (> 4 N+) apparaît dans ce contexte intéressant à évaluer. Le modèle qui a été proposé permet une prédiction des patientes qui ont un risque élevé de présenter une atteinte par des macrométastases de 4 ganglions ou plus (Katz 2008). Récemment, trois modèles ont été comparés et validés (Werkoff 2009), le nomogramme de Katz *et al.* étant le plus performant.

### **II.2.g. Recommandations**

En cas de macrométastase du (des) GS, un curage axillaire complémentaire est indiqué.

Le curage axillaire est réalisé dans le même temps lorsque l'envahissement du GS est diagnostiqué en extemporané, ou dans un deuxième temps lorsque l'envahissement n'est connu qu'après la chirurgie initiale sur les résultats anatomopathologiques définitifs (faux négatifs de la BE ou absence de BE).

**Niveau de preuve 1, grade A.**

### **II.3. Ganglions sentinelles et tumeurs multiples**

Le terme « multiple » se définit par la présence synchrone de plusieurs lésions invasives distinctes dans le même sein, regroupant les notions de tumeurs multifocales (*situées dans le même quadrant et/ou à moins de 5 cm l'une de l'autre*) et multicentriques (*tumeurs situées dans 2 quadrants différents et à plus de 5 cm l'une de l'autre*).

Deux situations sont à distinguer :

- les tumeurs multiples « préopératoires » : présence dans le même sein d'au moins 2 tumeurs invasives distinctes, décelables par la clinique et/ou l'imagerie ;
- les tumeurs multiples « histologiques » : découverte sur la pièce opératoire de plusieurs foyers lésionnels invasifs distincts (*multifocalité histologique*) alors que la tumeur était considérée comme unifocale sur le bilan préopératoire.

### **II.3.a. Données de la littérature**

Alors que les tumeurs multiples semblaient constituer une future indication à la technique du ganglion sentinelle (GS), l'étude française (Giard 2010), spécifiquement conçue pour répondre à cette question, vient contredire cette notion.

La grande majorité des études publiées précédemment et comportant un curage axillaire (CA) systématique après la procédure du GS montraient un taux de faux négatifs (TFN) inférieur à 10 %, alors que les taux de N+ sont élevés dans cette indication, variant de 40 à 60 % selon les séries. L'exception était l'étude d'Ozmen (Ozmen 2002) qui n'utilisait que l'injection de bleu péri-tumorale.

Dans toutes les autres séries, les isotopes sont toujours utilisés seuls ou en association avec le bleu et les sites d'injection sont variables. L'injection péri-aréolaire semble la voie préférentielle, à la fois pour le taux de faux négatifs (Knauer 0113) et sa simplicité d'utilisation dans les tumeurs multiples, notamment infracliniques.

Les résultats de l'étude multicentrique française IGASSU (Giard 2010) vont à l'encontre des résultats de la littérature : 211 patientes ayant au moins 2 tumeurs invasives synchrones dans le même sein et dont la multiplicité a été reconnue AVANT l'intervention (clinique ou en imagerie) ont eu un GS suivi de CA systématique. Le taux d'identification est de 93,4 % (197/211), et le TFN de 13,6 % (14/103) [IC 95 % : 7-20 %]. En analyse univariée, seule la localisation tumorale (tumeur externe *versus* autre localisation) apparaît comme le seul facteur faisant varier le TFN (22 % *versus* 7 %), alors même que la taille tumorale totale est moins importante pour les tumeurs externes (17 mm *versus* 34 mm). Le taux de TFN reste supérieur à 10 % pour les petites tailles tumorales (taille de la tumeur principale ou somme des tailles). Il s'agit du seul essai prospectif réalisé pour cette question spécifique, n'incluant que des tumeurs multiples de diagnostic préopératoire (et donc à risque important de N+), les autres études publiées étant des relevés rétrospectifs sur des databases parfois prospectives, mélangeant souvent la multiplicité clinique et la multiplicité purement histologique. Les résultats de l'étude IGASSU viennent à l'encontre des pratiques internationales mais servent de références à l'élaboration des recommandations de Saint-Paul 2011.

L'étude IGASSU n'est pas la seule à montrer que les tumeurs externes sont plus souvent la cause d'erreur dans le prélèvement des GS que les tumeurs de localisation interne (Krag 2007, Goyal 2006b).

### ***II.3.b. Recommandations***

Dans les tumeurs multiples du sein de diagnostic préopératoire, le CA reste l'attitude standard pour l'évaluation ganglionnaire, même pour les tumeurs de petite taille.

**Niveau de preuve 1, grade A.**

Pour les tumeurs considérées comme unifocales en préopératoire mais où l'analyse de la pièce opératoire montre une multifocalité histologique contenue dans la pièce d'exérèse mammaire et non préalablement diagnostiquée, la reprise par CA n'est pas nécessaire si l'évaluation ganglionnaire initiale a été faite par GS et que celui-ci est négatif.

**Accord d'experts.**

## **II.4. Micrométastases du (des) ganglion(s) sentinelle(s)**

Le taux de ganglions non sentinelles (GNS) envahis en cas de **macrométastases** ( $> 2$  mm) du ou des ganglions sentinelles (GS) est important, globalement de 50 %. Plusieurs scores ou nomogrammes prédictifs du risque d'envahissement des GNS ont été rapportés avec des fiabilités satisfaisantes en cas d'atteinte du GS par une macrométastase. Cependant, ces modèles apparaissent peu fiables pour les cas de **micrométastases** ( $> 0,2$  mm et  $< 2$  mm) ou sub-micrométastases ( $< 0,2$  mm) des GS, qui représentent 40 à 45 % des atteintes des GS (Houvenaeghel 2006), avec dans ces cas des taux d'envahissement des GNS de l'ordre de 13 à 18 % (Houvenaeghel 2006, Cserni 2004, Viale 2005, Houvenaeghel 2009).

### ***II.4.a. Risque d'envahissement des ganglions non sentinelles en cas de micrométastase ou de sub-micrométastase du ganglion sentinelle***

Le risque d'envahissement des GNS en cas de micrométastase du GS a été rapporté dans les études les plus significatives de la littérature avec des taux de 13 à 18 % (Houvenaeghel 2006, Cserni 2004, Viale 2005, Houvenaeghel 2009, Cserni 2008). Les taux les plus faibles d'envahissement des GNS sont retrouvés pour les plus petites tumeurs, avec une atteinte du GS détectée en immunohistochimie (IHC) seule et pour les sub-micrométastases. La détection par IHC seule semble contributive puisque 10 % des patientes dans cette situation présentent une ou plusieurs macrométastases des GNS, avec des résultats concordants dans la littérature.



Le nombre de GNS envahis a été rapporté en cas de micrométastase du (des) GS dans quelques études : 2,1 à 5,6 % des patientes (Houvenaeghel 2006, Van Rijk 2006) présentaient 3 ou plus de 3 GNS envahis et 1,4 ou 1,5 % des patientes (Houvenaeghel 2006) présentaient 4 ou plus de 4 GNS envahis.

#### ***II.4.b. Modèle prédictif de l'atteinte des ganglions non sentinelles***

Les modèles rapportés apparaissent fiables en cas de macrométastases des GS, mais il n'en est pas de même pour les micrométastases (Alran 2007, Coutant 2008). Les critères prédictifs significatifs dans les études dédiées spécifiquement aux micrométastases des GS (Houvenaeghel 2009) ou comportant une majorité de micrométastases (Kohrt 2008, Klar 2008, Coutant 2009) ont été les suivants : la taille histologique de la tumeur infiltrante, la présence ou non d'embolies, le mode de détection des micrométastases ou leur taille, le type histologique mixte ou autre de la tumeur et le nombre de GS envahis ou le ratio par rapport au nombre de GS prélevés. Outre la fiabilité des différents modèles, leur intérêt réside également dans la proportion des cas où le risque d'atteinte des GNS est inférieur au seuil fixé (habituellement de 10 %).

Les modèles publiés ont été comparés en cas d'atteinte des GS, quel que soit le type d'atteinte (561 patientes) mais également en cas de micrométastases (246 patientes) (Coutant 2009) où seul le nomogramme du MSKCC répond aux critères déterminants (Coutant 2009). Ce nomogramme n'est pas spécifique des micrométastases ou cellules isolées des GS. Un nomogramme spécifique a été établi à partir de 909 observations (Houvenaeghel 2009). Ce nomogramme a été complété avec un modèle intégrant le ratio du nombre de GS envahis sur le nombre de GS prélevés et a fait l'objet, sur une série indépendante (484 patientes), d'une validation et d'une comparaison avec les autres modèles : les deux modèles répondant aux critères (taux de FN, sous-groupe à faible risque de GNS envahis, calibration) étaient le nomogramme du MSKCC et celui rapporté dans cette étude avec des taux plus performants pour ce dernier.

#### ***II.4.c. Pourrait-on s'abstenir de curage axillaire dans certaines situations ?***

Afin de répondre à cette question, il est important d'évaluer les risques de l'abstention de curage axillaire (CA), qui peuvent se subdiviser en risque de récurrence axillaire, risque de sous-traitement par non-indication d'une chimiothérapie adjuvante et/ou par non-indication d'irradiation de la chaîne mammaire interne et de la région claviculaire.

Le risque de récurrence axillaire a été étudié après CA et après procédure du GS sans CA en cas de GS envahis ou non. Quelle que soit la situation d'envahissement ou non du GS, le taux de récurrences axillaires en l'absence de CA apparaît très inférieur au taux attendu d'atteinte des GNS : les taux en cas de GS envahis sans CA sont faibles (0 à 1,8 %). L'essai randomisé ACOSOG Z0011, comparant la survie des patientes avec GS envahis avec ou non un CA complémentaire, a été fermé en raison d'une faible participation, mais les résultats des 856 patientes incluses ont été rapportés (Giuliano 2010). L'envahissement des GS correspondait à une micrométastase dans 35,1 % des cas. Aucune différence significative de récurrences locale et régionale n'a été mise en évidence, avec un suivi médian de 6,3 ans entre les deux groupes randomisés. Dans l'étude du « National cancer database », sur 97 314 patientes présentant un GS envahi, 20,8 % ont eu une biopsie des GS sans CA (Bilimoria 2009). Le taux de récurrences axillaires avec un suivi médian de 63 mois était de 0,6 % après GS seul (530 patientes) par rapport à un taux de 0,2 % en cas de CA après GS (1 673 patientes) (HR ajusté : 0,2) chez les patientes qui présentaient une ou plusieurs micrométastases des GS.

L'indication d'une chimiothérapie adjuvante sur le seul facteur correspondant à une micrométastase (pN1mi) reste controversée et il n'y a pas d'indication en cas d'atteinte par des cellules isolées ou amas cellulaires (pN0i+). Tenant compte des facteurs liés à la tumeur pour indiquer une chimiothérapie adjuvante, une omission à « tort » d'indication de chimiothérapie adjuvante repose sur le non-diagnostic d'atteinte des GNS par une macrométastase. Dans l'étude de Straver *et al.* (Straver 2010), la non-connaissance de l'importance de l'envahissement ganglionnaire n'a pas modifié le taux de chimiothérapie adjuvante.

#### ***II.4.d. Valeur pronostique des micrométastases ?***

La valeur pronostique des micrométastases a été différemment appréciée dans la littérature, initialement sur des données de CA avec nouvelle analyse des ganglions puis sur des études sur les GS. Les études portant sur de larges effectifs apportent des résultats sensiblement convergents avec des survies intermédiaires chez les patientes pN1mi par rapport aux patientes pN0 d'une part, et pN1a d'autre part. Par contre, les survies apparaissent équivalentes entre les pN0 (i+) et (i-). Une revue systématique sur ce sujet a été publiée en 2010 (de Boer 2010), avec en conclusion une survie globale et sans récurrence diminuée en cas d'atteinte ganglionnaire < 2 mm par rapport à l'absence d'atteinte. Cependant, les études ayant porté sur le GS ne permettaient pas de conclure du fait de faibles effectifs et de délai trop court de suivi.

Une étude hollandaise récente sur un effectif important de patientes avec des tumeurs de petite taille a permis de mettre en évidence des différences significatives de survie sans récurrence à 5 ans entre les pN0(i+) et pN0(i-) d'une part, et pN1mi *versus* pN0(i-) d'autre part. Il n'y avait pas de différence entre les pN1mi et pN0(i+). Une amélioration de la survie sans récurrence a été rapportée en cas de traitement systémique (hormonothérapie et ou chimiothérapie) aussi bien pour les pN0i+ que les pN1mi (de Boer 2009). Ces conclusions restent cependant très discutées.

Dans l'étude rapportée par Reed *et al.* (Reed 2009) portant sur 1 259 patientes avec un suivi médian de 4,9 ans, le taux de métastases observé était de 6 % en cas de pN0, 8 % en cas de pN0i+, 14 % en cas de pN1mi et de 21 % en cas de macrométastase.

Dans l'étude du « National cancer database » (Bilimoria 2009) avec 97 314 patientes présentant un GS envahi, 20,8 % des patientes ont eu une biopsie des GS sans CA. Les survies à 5 ans en cas de micrométastases étaient non différentes entre les patientes avec ou non un CA.

Dans une étude (Maaskant-Braat 2010) portant sur 6 803 patientes avec 50 mois de suivi médian, aucune différence significative de survie n'a été observée entre les patientes pN1mi d'une part et pN0i+ d'autre part par comparaison aux patientes pN0 sur les GS, y compris après ajustement sur l'âge, le grade, le stade pT ainsi qu'après ajustement sur la réalisation ou non d'un traitement systémique.

L'essai ACOSOG Z0010 a par ailleurs mis en évidence un effet significatif sur la survie de la présence de métastases médullaires détectées en IHC, alors que la détection d'une atteinte des GS uniquement en IHC (10,5 % des cas) n'avait pas d'impact significatif sur la survie globale.

#### **II.4.e. Recommandations**

Actuellement, la réalisation d'un curage axillaire en cas d'envahissement du (des) GS reste recommandée en pratique courante, que ce soit pour les cas de micrométastases ou de cellules isolées du ganglion sentinelle.

##### **Niveau de preuve 2, grade B.**

Cependant, la morbidité du CA est très supérieure à celle du prélèvement isolé du GS, le risque d'envahissement des GNS est faible et le risque de sous-traitement ou d'effet néfaste de l'omission du CA apparaît très faible. La question actuelle est de pouvoir proposer cette omission du CA chez les patientes avec un très faible risque d'atteinte des GNS en fonction du risque évalué par les nomogrammes, et en fonction du choix des patientes dûment informées.

##### **Niveau de preuve 2, grade B.**

## II.5. GS après chirurgie tumorale préalable

Les principaux paramètres d'évaluation de la technique du GS restent le taux d'identification (TI) et le taux de faux négatifs (TFN) qui ne peuvent être envisagés de manière directe qu'avec la réalisation systématique concomitante d'un curage axillaire complémentaire à la recherche du GS.

Une chirurgie préalable pour le diagnostic de la tumeur mammaire (biopsie chirurgicale excisionnelle, retirant la lésion) a été considérée comme une contre-indication au moins relative à la réalisation du GS lors de la reprise chirurgicale pour évaluation ganglionnaire, soit parce que cette situation n'avait pas été explorée dans les premières séries publiées, soit parce que dans certaines séries comportant le curage systématique en plus du GS, le TFN était jugé trop important (Feldman 1999). Pour illustrer l'impact potentiel d'une exérèse chirurgicale première sur le drainage lymphatique axillaire, l'étude d'Estourgie *et al.* montre un changement de drainage lymphatique, objectivé par lymphoscintigraphie pré- et post-tumorectomie chirurgicale (Estourgie 2007).

### II.5.a. Données de la littérature

Il faut tenir compte du fait que certaines séries publiées récemment et qui concluent à la faisabilité du GS dans cette situation ne permettent pas d'obtenir la mesure directe du TFN par l'absence de curage systématique.

C'est l'exemple de Ruano *et al.*, dans un article récent portant sur une série rétrospective de 138 patientes avec excision chirurgicale première, détection secondaire du GS sans curage systématique mais uniquement en cas d'échec de détection ou de GS envahis (Ruano 2008).

Dans l'étude multicentrique de validation de la technique du GS publiée par Krag *et al.* en 1998, l'exérèse chirurgicale première de la tumeur était un des principaux facteurs indépendants de risque d'échec de détection du GS (Krag 1998). Dans l'essai NSABP B-32 (Krag 2007), le TFN est de 15,3 % après biopsie chirurgicale (incisionnelle ou excisionnelle) alors qu'il n'était que de 8,1 % en cas de biopsie percutanée.

Pour analyser de façon fiable les performances du GS après chirurgie d'excision de la tumeur, il faut non seulement avoir un curage systématique pour déterminer le TFN mais aussi avoir un nombre d'évènements suffisants, taux d'envahissement ganglionnaire et nombre de cas faussement négatifs. Dans l'étude de Borgstein, il n'y avait que 22 patientes avec une biopsie chirurgicale première (Borgstein 1998).

Dans l'étude de Feldman, sur les 57 patientes de l'étude dont 48 avaient eu une chirurgie d'exérèse première, les 4 cas faussement négatifs étaient tous des cas de patientes ayant eu une chirurgie d'exérèse première (Feldman 1999). Dans l'étude de Heuts *et al.*, il n'y avait que 35 patientes avec envahissement ganglionnaire sur les 85 patientes avec une excision tumorale première et aucun cas faussement négatif (Heuts 2006). Dans l'étude récente de Celebioglu, il n'y avait que 20 cas d'envahissement ganglionnaire sur la série de 75 cas avec chirurgie d'exérèse première (Celebioglu 2007).

Avec la diffusion et la fiabilité des techniques de diagnostic percutané préopératoire, les chirurgies diagnostiques sont devenues rares. La question de l'évaluation ganglionnaire secondaire, après excision chirurgicale sans diagnostic premier d'une lésion qui se révèle être un carcinome infiltrant, va donc se poser généralement pour des tumeurs dont le contingent invasif sera de petite taille avec un faible risque d'envahissement ganglionnaire. La décision de l'indication d'une reprise chirurgicale axillaire secondaire pour évaluation ganglionnaire dans les petits foyers invasifs (< 5 mm) doit faire l'objet d'une discussion en RCP, prenant en compte le risque d'atteinte ganglionnaire et le risque pour une patiente donnée de la méconnaissance d'une telle atteinte.

Dans ce contexte, lorsque la décision d'une évaluation ganglionnaire secondaire est retenue, la discordance des résultats sur le TFN ne permet pas actuellement de proposer en routine la pratique du GS après tumorectomie préalable. Une étude multicentrique française actuellement en cours (GATA), recherche du GS avec méthode combinée et curage axillaire après tumorectomie préalable, permettra prochainement de lever l'ambiguïté des résultats actuellement publiés.

### ***II.5.b. Recommandations***

La découverte d'un foyer carcinomateux invasif après tumorectomie sans exploration axillaire doit faire discuter en RCP l'intérêt d'une reprise chirurgicale pour évaluation ganglionnaire axillaire lorsque le risque d'envahissement ganglionnaire est faible (taille du foyer infiltrant, âge, embolies, grade, biologie tumorale). Dans ce contexte, si la proposition d'une évaluation ganglionnaire chirurgicale est validée, elle doit se faire, hors étude, par curage axillaire.

Après tumorectomie préalable l'indication du GS pour l'exploration axillaire n'est pas recommandée.

**Niveau de preuve 2, grade B.**

## II.6. Ganglion sentinelle et chimiothérapie néo-adjuvante (CNA)

### II.6.a. GS APRÈS chimiothérapie néo-adjuvante

Une méta-analyse, regroupant 21 études publiées de 1993 à décembre 2004 et incluant 1 273 patientes ayant eu un CA systématique après GS réalisé après chimiothérapie première, évalue le TI à 91 % (IC 95 % : 88-94 %) et le TFN à 12 % (IC 95 % : 9-16 %) (Xing 2006).

Les nouvelles séries publiées depuis décembre 2004, comportant plus de 100 patientes et ayant eu aussi un CA systématique après GS post-chimiothérapie, restent dans la même fourchette de résultats (Tausch 2006, Lee 2007, Kinoshita 2007, Gimbergues 2008, Classe 2009). Dans ces études, les TI varient entre 77,6 (Lee 2007) et 94 % (Gimbergues 2008), et les TFN entre 5,6 (Lee 2007) et 14 % (Gimbergues 2008).

Dans la grande majorité des études, le TFN est donc à la limite supérieure du taux considéré généralement comme acceptable (10 %) pour retenir l'indication de la procédure de GS.

Mais ce TFN est dépendant du statut ganglionnaire avant la chimiothérapie néo-adjuvante. Les résultats publiés montrent, en cas d'envahissement ganglionnaire avant traitement, un TFN incompatible avec l'utilisation de la technique du GS dans 3 des 6 études publiées. Le statut ganglionnaire avant CNA peut s'envisager soit par l'examen clinique, soit par une échographie axillaire avec cytoponction des ganglions suspects, soit par évaluation anatomopathologique des ganglions post-CNA utilisant un des deux principaux scores : Sataloff ou Chevallier. Lanng *et al.*, sur 301 patientes examinées par des experts, ont montré que pour les patientes cliniquement évaluées N0, 40 % avaient des ganglions métastatiques (Lanng 2007).

La publication de Shen *et al.*, portant sur 69 patientes avec un envahissement ganglionnaire prouvé par cytologie avant la CNA, montre dans ce contexte un TFN de 25 % (Shen 2007). Ce résultat est cohérent avec l'analyse de l'impact du score de Sataloff sur le TFN de l'étude de Classe *et al.*, avec un TFN de 11,5 % pour les patientes ND, c'est-à-dire avec persistance de métastase axillaire sans signe histologique d'efficacité de la CNA (Classe 2009).

Contrairement au cas des patientes opérables d'emblée, dans le contexte de l'exploration ganglionnaire après CNA, le cas de faux négatifs apparaît après que la chimiothérapie ait été administrée. Il s'agit de faire courir aux patientes concernées le risque de laisser des ganglions axillaires métastatiques sans plus aucun traitement axillaire à suivre.

Une étude française est en cours, Ganéa 2, dont l'objectif est d'analyser le TFN chez des patientes présentant un envahissement axillaire prouvé avant CNA sur une grande série multicentrique de 260 patientes. Cette étude sera aussi l'occasion d'envisager les performances de l'échographie axillaire.

### **II.6.b. GS AVANT chimiothérapie néo-adjuvante**

Certains auteurs ont proposé de réaliser la procédure de GS avant la chimiothérapie néo-adjuvante dans l'hypothèse de mieux sélectionner les patientes N0 initiales, et d'améliorer ainsi le TI et le TFN en récusant les patientes non N0 initiales, devenues N0 après la chimiothérapie.

La question des performances de la technique du GS dans ce contexte s'apparente à la question du GS pour des tumeurs de plus de 2 cm, traitée dans un chapitre spécifique.

L'inconvénient de cette stratégie dans le contexte de la CNA est d'ajouter un temps chirurgical avant le traitement systémique, la procédure du GS pouvant cependant être couplée à la mise en place de la chambre implantable. Seules deux séries ont actuellement été publiées, évaluant la réalisation du GS avant la chimiothérapie avec réalisation systématique d'un CA après celle-ci : Papa *et al.* trouvent un TI de 99 % et un TFN de 0 % sur une série de 58 patientes, Schrenk *et al.* un TI de 100 % et un TFN de 0 % sur une série de 45 patientes et Menard *et al.* un TI de 100 % et un TFN de 0 % sur une série de 20 patientes (Papa 2008, Schrenk 2008b, Menard 2009).

L'objectif essentiel de ces stratégies de GS pré-chimiothérapie est de s'intéresser à la conduite à tenir chez les patientes ayant un GS positif en préopératoire : faut-il faire un curage systématique quel que soit le type d'atteinte du GS (micro- ou macrométastase), quelle est la faisabilité d'une nouvelle procédure de GS après chimiothérapie chez les patientes GS+ initial ? Deux séries proposant une nouvelle procédure de GS après la chimiothérapie chez des patientes ayant un GS pré-chimiothérapie positif donnent des résultats discordants : Khan trouve sur une série de 33 patientes un TI de 97 % (32/33) et sans faux négatif (0/8) lors de la deuxième procédure de GS. Schrenk, dans une série de 26 patientes, a un TI de 45 % et un TFN de 50 %. Ces résultats sont évidemment trop préliminaires pour en tirer des conclusions (Khan 2005, Schrenk 2008a).

Une étude française non encore publiée, étude EVA, apportera une réponse à cette question.

### **II.6.c. Recommandations**

Avant CNA, en cas de tumeurs opérables d'emblée, la technique du GS s'assimile à la question de l'indication du GS en cas de tumeurs volumineuses (cf. ce chapitre). Si le GS n'est pas détecté ou métastatique, un curage axillaire doit être réalisé avant ou après la CNA.

Après CNA, il n'est pas recommandé de réaliser en routine et hors étude la technique du GS avec abstention du curage en cas de GS négatif.

**Niveau de preuve 1, grade A.**

## **II.7. Ganglion sentinelle et carcinome intracanaire diagnostiqué dans des biopsies préopératoires**

L'incidence des carcinomes *in situ* du sein est en augmentation, en particulier du fait du dépistage de masse organisé, et ce dans toutes les tranches d'âge. Les carcinomes *in situ* représentent 5 à 20 % des cancers du sein. Ce taux était de 21,9 % en 2006 dans le rapport de l'American Cancer Society (61 980/ 281 900) (Smigal 2006).

L'envahissement ganglionnaire est peu fréquent en cas de carcinome *in situ*, mais n'est pas nul. L'exploration ganglionnaire dans ces cas ne fait pas l'objet d'un consensus. Une mise au point sur les bases des données de la littérature peut permettre d'envisager des options ou recommandations de pratique clinique.

Les arguments qui conduisent à se poser la question d'une prise en charge simultanée du ganglion sentinelle (GS) lors de la chirurgie initiale des carcinomes intracanaux (CIC) sont les suivants : 1) un risque d'envahissement ganglionnaire faible mais non nul, 2) un risque de sous-évaluation CIC/infiltrant sur les micro/macrobiopsies préopératoires, 3) l'impossibilité théorique d'explorer secondairement l'aisselle par un GS si nécessaire puisque le GS après tumorectomie n'est pas validé.

### **II.7.a. Risque d'envahissement des GS en cas de carcinome intracanaire sans micro-invasion**

Le taux d'atteinte des GS en cas de CIC a été rapporté dans la littérature avec des variations de 0 à 13 %, avec un taux moyen de 5,35 %. Ce taux était de 3,7 % (2,8 à 4,8 : IC 95 %), après un diagnostic postopératoire de CIC sur 11 études (Ansari 2008).

Il est important de noter que 79,1 % de ces atteintes correspondent à des micrométastases (< 2 mm et > 0,2 mm) ou à des sub-micrométastases (amas cellulaires ou cellules isolées : < 0,2 mm), respectivement pour les



cas où la taille était précisée, 87 % de cellules isolées et 13 % de micrométastases.

### ***II.7.b. Risque de sous-évaluation CIC/infiltrant sur les micro/macrobiopsies préopératoires***

La possibilité de découvrir une (micro) infiltration sur l'histologie définitive de la pièce opératoire conduit à se poser trois questions : 1) quelle est la fréquence de cette sous-estimation diagnostique ? ; 2) existe-t-il des facteurs prédictifs de sous-estimation ? ; 3) quel est le taux d'envahissement des GS en présence d'une micro-invasion ?

#### *Taux de sous-estimation du diagnostic*

Dans la méta-analyse de Houssami *et al.* (Houssami 2007), le taux de sous-estimation était de 22,8 % (IC 95 % : [19-26,5], 109 cancers invasifs parmi 479 diagnostics préopératoires de CIC. Ce taux était fonction principalement : 1) du type d'images (masse : 27,9 % ; microcalcifications : 27,6 %), 2) du calibre de l'aiguille (14G : 34,2 % ; 11G : 23,5 %, 3) de la taille de l'image radiologique (6 à 10 mm : 22,57 % ; > 50 mm : 61,1 %).

Dans la revue de la littérature, les taux de sous-estimation variaient de 9 à 52 %, avec un taux moyen de 18,2 %. Les sous-estimations apparaissent là encore plus fréquentes lorsque la taille de l'aiguille du prélèvement était de 14 G par rapport à une taille de 11 G (18,1 % *versus* 11,9 %).

#### *Facteurs prédictifs de sous-estimation*

Le taux de sous-estimation de diagnostic de cancer invasif ou micro-invasif après découverte d'un CIC est donc de l'ordre de 18 %. Plusieurs études ont recherché des facteurs prédictifs de sous-évaluation. Ces facteurs peuvent donc être une aide à la décision pour indiquer ou non une procédure de biopsie des ganglions sentinelles. Les principaux facteurs retrouvés dans la littérature sont la taille, le type comédo-carcinome, la présence de nécrose, le grade, la présence clinique d'une masse (Adamovich 2003).

#### *Taux d'envahissement des GS après diagnostic de carcinome intracanalair pouvant correspondre au définitif à un carcinome intracanalair ou un micro-invasif*

Ceci correspond à la situation clinique habituelle après macrobiopsie et au taux d'atteinte du GS auquel les cliniciens peuvent s'attendre en pratique, avant le diagnostic de CIC pur ou avec micro-invasion.

Les données de la littérature montrent que le taux d'envahissement des GS varie selon les séries, de 2,3 % à 13,5 %, avec une moyenne de 8 % (109/1 355). Cet envahissement des ganglions sentinelles correspondait à une micrométastase dans 58 % des cas.

#### *Taux d'envahissement des GS en cas de cancer micro-invasif*

Les données de la littérature font apparaître que le taux d'envahissement des GS varie selon les séries de 3 à 50 %, avec une moyenne de 10,9 %. Cet envahissement des GS correspondait à une micrométastase dans 68,6 % des cas, dont 45,7 % étaient détectées uniquement en immunohistochimie.

#### *Doit-on réaliser un curage secondaire en cas de découverte d'un GS micrométastatique sur un CIC ?*

Quel est le taux d'envahissement des ganglions non sentinelles au curage axillaire complémentaire en cas d'envahissement des GS ?

Très peu de données sont rapportées sur les résultats du curage axillaire complémentaire, soit parce que ces données n'ont pas été précisées, soit du fait de l'absence de curage axillaire complémentaire, en particulier en cas de micrométastase ou de sub-micrométastase.

Parmi les carcinomes intracanalaires purs, c'est-à-dire sans micro-invasion, un envahissement des ganglions non sentinelles a été rapporté dans 3,8 % des cas, 2 fois parmi 53 curages axillaires. Parmi les carcinomes micro-invasifs, un envahissement des ganglions non sentinelles a été rapporté dans 22 % des cas, 2 fois parmi 9 curages axillaires.

Il s'agit donc de données peu concluantes étant donné le faible nombre de cas.

### ***II.7.c. Recommandations***

Quand réaliser un prélèvement des GS en cas de diagnostic préopératoire de CIC ?

**En cas d'indication de mastectomie**, il existe un relatif consensus (Hilary 2010) pour réaliser un prélèvement des GS, du fait de l'impossibilité ultérieure de réaliser cette technique avec une fiabilité reconnue, et du fait de lésions correspondant habituellement à des carcinomes intracanalaires étendus, avec un risque de sous-estimation par rapport à l'histologie définitive pouvant correspondre à un carcinome micro-invasif ou un carcinome invasif.

**Niveau de preuve 2, grade B.**

**En cas de résection conservatrice**, il semble raisonnable d'associer une procédure de GS d'emblée dans les situations « à risque » de

découverte d'une (micro)-invasion au définitif : CIC de haut grade, CIC étendus ( $> 20$  mm) et en cas de suspicion de micro-invasion sur l'imagerie ou la microbiopsie préopératoire (importance de la RCP pluridisciplinaire) (accord d'experts).

Lorsqu'une macrométastase a été retrouvée en analyse anatomopathologique, un curage axillaire complémentaire est indiqué (accord d'experts).

Lorsqu'une micrométastase a été retrouvée en analyse anatomopathologique, un curage axillaire est en principe indiqué. Il est cependant constaté dans les séries de la littérature que le curage axillaire dans cette situation n'a pas été systématique. Le taux d'atteinte des ganglions non sentinelles était de 7,7 % (1/13) dans la série multicentrique française (Houvenaeghel 2006), et le taux estimé par le nomogramme est compris entre 0 et 7 % en fonction du mode de détection en immunohistochimie ou en coloration standard sur coupes sériées (Houvenaeghel 2009).

Lorsque des cellules isolées ou des amas cellulaires sont détectés au niveau des GS, généralement par une analyse en immunohistochimie, un curage axillaire complémentaire peut être omis pour les carcinomes intracanaux purs (accord d'experts) et discuté en cas de micro-invasif. Le risque d'envahissement de ganglions non sentinelles apparaît en effet extrêmement faible.

**Niveau de preuve 4, grade C.**

## **II.8. Ganglion sentinelle et biologie moléculaire**

L'objectif de la technique du ganglion sentinelle (GS) est de connaître le statut des ganglions de l'aisselle par l'analyse du seul GS pour poser l'indication, ou non, de curage axillaire complémentaire et aider dans le choix d'un traitement adjuvant.

Hors étude, un traitement systémique adjuvant est indiqué en cas de macrométastases ganglionnaires ( $> 2$  mm), et un curage axillaire complémentaire est indiqué en cas de découverte d'une macrométastase ou d'une micrométastase (entre 0,2 et 2 mm) dans le GS. L'impact pronostique de la découverte de cellules isolées ( $< 0,2$  mm) au niveau du GS est controversé tant sur le plan pronostique que sur la stratégie thérapeutique à proposer dans cette situation, notamment quant à l'intérêt éventuel d'un curage axillaire complémentaire (Lyman 2005).

Le GS peut être examiné en extemporané dans l'objectif de poser l'indication du curage axillaire complémentaire en un seul temps.

L'examen extemporané peut être réalisé par techniques anatomopathologiques, cytologique par apposition ou histologique par coupes en congélation.

Une récente méta-analyse montre que l'examen extemporané par apposition présente une spécificité de 100 %, une sensibilité de 70 à 81 % pour les macrométastases, de 6 à 22 % pour les micrométastases et une cohérence avec l'analyse anatomopathologique définitive de 79 à 95 %, et l'examen extemporané par coupes congelées présente une spécificité de 100 %, une sensibilité de 84 à 92 % pour les macrométastases et de 17 à 27 % pour les micrométastases et une cohérence avec l'analyse anatomopathologique définitive de 83 à 90 % (Layfield 2011).

L'analyse per-opératoire du GS par biologie moléculaire a pour objectif de répondre en extemporané à la présence de macrométastases ou de micrométastases en réduisant le risque de ré-intervention pour curage axillaire secondaire. La technique actuellement disponible est la technique OSNA (One Step Nuclear nucleic acid Amplification) qui correspond à une analyse automatisée, amplifiant directement l'ARNm de la cytokératine 19 présente dans les ganglions tumoraux et absente des ganglions indemnes de façon isotherme à PH constant, sans nécessité d'extraction préalable d'ARN. À ce jour 6 séries ont été publiées, évaluant les performances de cette technique, portant sur un total de 2 324 patientes montrant une spécificité de 91 à 97,7 %, une sensibilité de 87 à 95 % et une cohérence avec l'analyse anatomopathologique définitive de 92 à 98 % (Tamaki 2009, Tsujimoto 2007, Visser 2008, Schem 2009, Snook 2010, Feldman 2011). La méthode OSNA apporte une amélioration de la sensibilité de l'examen per-opératoire pour les macrométastases mais aussi pour les micrométastases, réduisant considérablement le risque d'avoir à réopérer la patiente pour un curage axillaire complémentaire.

Toutefois, la méthode OSNA présente quelques inconvénients. Le risque d'avoir une tumeur mammaire infiltrante n'exprimant pas la protéine CK19 est de moins de 3 % des patientes (Chu 2002). La qualité de réalisation technique limite les risques de contamination qui pourraient interférer avec la spécificité de la technique (accord d'experts). Le lysat de GS peut être congelé pour répondre à l'obligation réglementaire de conservation de matériel. La méthode d'analyse de concordance avec l'histologie définitive pose le problème de la méthode utilisée.

La technique OSNA en per-opératoire prend en moyenne 30 min pour un ganglion et 42 min pour deux ganglions. L'évaluation de l'impact médico-économique de cette technique, avec son surcoût lié

aux investissements et au fonctionnement, et sa part d'économie en termes de non-reprise chirurgicale secondaire pour curage, reste à faire.

La technique du ganglion sentinelle est validée dans les référentiels internationaux depuis 2005 alors qu'il existe encore des zones d'ombres comme en témoigne l'hétérogénéité des pratiques : place de la scintigraphie préopératoire, quantité précise d'activité de Technétium à injecter, place de l'immunohistochimie (Lyman 2005). Il existe aussi des zones d'ombre à la technique de biologie moléculaire, comme son seuil de discrimination des métastases de moins de 1 mm et la question de la durée de la prise en charge qui doivent continuer de faire l'objet d'analyse et de validation. Aujourd'hui, l'impact pronostique des cellules isolées est controversé et, en standard, ce diagnostic n'impose pas d'implication thérapeutique.

Néanmoins, dans l'objectif de réduire les risques de ré-intervention pour curage axillaire secondaire, les résultats de la littérature amènent à envisager de proposer que l'examen extemporané du GS par biologie moléculaire puisse s'intégrer dans les stratégies d'examen per-opératoire du ganglion sentinelle. Des recommandations européennes sont en cours d'élaboration.

### ***Remerciements***

Nous tenons à remercier le Pr Moïse Namer et le Dr Joseph Gligorov d'avoir accepté de nous confier le document élaboré par le groupe de travail, afin d'en faire un compte-rendu accessible à tous les gynécologues obstétriciens grâce au livre qui leur est remis à l'occasion des Journées du Collège national des gynécologues et obstétriciens français.

