



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V - Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie
RABAT



Année : 2022

MS150/22

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
en **GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE**

Intitulé

LE GANGLION SENTINELLE DANS LE CANCER DU SEIN: À PROPOS D'UNE SÉRIE PERSONNELLE DE 44 CAS

Élaboré par :
Dr M'HAMDI Oumaima

Sous la direction du
Professeur TIJAMI Fouad

JUILLET 2022

Remerciements

À nos maîtres, qui se sont dévoués à cette cause noble qu'est l'enseignement, pour le savoir qu'ils nous ont transmis, pour leurs soutiens et leurs encouragements.

À toutes les femmes qu'on a rencontrées, soignées, accompagnées, et grâce à qui notre formation de Gynécologue Obstétricien prend tout son sens. Notre éternelle reconnaissance pour leur précieuse collaboration et leur soutien.

C'est avec une joie immense et le cœur ému que je dédie ce mémoire à mes chers parents pour leur affection inépuisable et leurs précieux conseils, à mes sœurs, à mon fiancé, à ma grand-mère, à ma famille, à mes amis et à mes grands-parents défunts.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : schéma de l'anatomie du sein.

Figure 2 : Vascularisation du sein.

Figure 3 : Drainage lymphatique du sein

Figure 4 Bases anatomie du curage axillaire

Figure 5 Anatomie du ganglion lymphatique

Figure 6: Score HER

Figure 7: Interprétation de l'immunohistochimie dans le cadre de l'HER

Figure 8: Sites possibles d'injection pour la cartographie des ganglions lymphatiques sentinelles. A gauche, injections superficielles conduisant à un drainage lymphatique presque exclusivement axillaire. Sur la droite, des injections profondes (T) conduisant à un drainage lymphatique axillaire et non axillaire.

Figure 9: Recommandations de la NCCN pour la prise en charge axillaire dans le cancer du sein

Figure 10: Les méthodes de détection du ganglion sentinelle du sein

Figure 11: Sonde Gamma pour la détection du ganglion sentinelle par technique isotopique

Figure 12: Bleu patenté utilisé au service pour la détection colorimétrique.

Figure 13: Sonde Infrarouge utilisée lors de la méthode de détection du ganglion sentinelle par vert d'indocyanine

Figure 14: Le produit de vert d'indocyanine utilisée.

Figure 15: Injection péri-aréolaire du vert d'indocyanine en per-opératoire (injection la veille de produit isotopique)

Figure 16: Vérification de l'activité isotopique dans le sein avant son utilisation dans le ganglion sentinelle

Figure 17: Procédure du ganglion sentinelle en s'aidant de la sonde gamma

Figure 18: Procédure ganglion sentinelle par méthode isotopique: repérage par la sonde gamma (en s'aidant du signal sonore et de l'activité isotopique affichée)

Figure 19: Recherche du ganglion sentinelle par la sonde infrarouge (vert d'indocyanine)

Figure 20: Repérage du ganglion sentinelle par vert d'indocyanine

Figure 21: Obtention d'un ganglion sentinelle par méthode combiné (isotopique, vert d'indocyanine)

Figure 22: Répartition du BMI en fonction des patientes

Figure 23: Statut Hormonal

Figure 24: La parité des patientes

Figure 25: La contraception

Figure 26: Allaitement Maternel

Figure 27: Antécédent familial de cancer du sein

Figure 28: antécédent cancers familiaux

Figure 29: Antécédent personnel de cancer thyroïdien

Figure 30: Localisation des tumeurs dans le sein

Figure 31: Répartition des tumeurs en fonction du sein atteint

Figure 32 : Type histologique

Figure 33: Grading SBR

Figure 34: Statut hormonal

Figure 35: Le statut HER

Figure 36: Les marqueurs de la prolifération

Figure 37: Les emboles vasculaires

Figure 38: Le geste chirurgical

Figure 39: Réalisation d'une chirurgie secondaire

Figure 40: Le nombre de ganglions sentinelles

Figure 41: Le nombre de ganglions sentinelles positifs

Figure 42 Le statut hormonal en fonction du ganglion sentinelle

Figure 43: Le type histologique en fonction du ganglion sentinelle

Figure 44: Le grade histologique en fonction du ganglion sentinelle

Figure 45: Les récepteurs hormonaux en fonction du ganglion sentinelle

Figure 46: Le statut HER en fonction du ganglion sentinelle

Figure 47: Réalisation d'un curage axillaire systématique

Figure 48: Réalisation d'une chimiothérapie post-opératoire

Figure 49: L'hormonothérapie

Figure 50: Taux de récurrence selon les différentes sociétés savantes

Figure 51: Taux de survie chez des patientes avec un ganglion sentinelle négatif (SNR+AD: GS+curage axillaire, SNR: GS sans curage axillaire)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Tableau comparatif de la Classification OMS des cancers du sein entre 2003 et 2013

Tableau 2 Stades pronostiques cliniques/pathologiques AJCC 2017

Tableau 3: Indication du Ganglion Sentinelle selon les sociétés savantes

Tableau 4: Le statut du ganglion sentinelle en fonction du geste chirurgicale

Tableau 5: Tableau récapitulatif du ganglion sentinelle

Tableau 6: Tableau récapitulatif du curage axillaire

Tableau 7: Place de la chimiothérapie en fonction du ganglion sentinelle

Tableau 8: Place de l'hormonothérapie en fonction du ganglion sentinelle

Tableau 9: Taux d'identification en fonction des différentes sociétés savantes

Tableau 10: Comparaison du taux de survie et de récurrence chez les patientes GS et curage axillaire

ABREVIATION

GS : Ganglion Sentinelle

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

TNM : Tumor Node Metastasis.

AJCC: American Joint Commission of Cancer

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

TNS : Carcinome de type non spécifique

HER 2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

IHC : Immunohistochimie

RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction

RE/ER : Récepteur Oestrogène

RP/PR : Récepteur progestérone

SBR: grade Scarff-Bloom-Richardson

FISH: hybridation in situ fluorescente

Ki67 : antigène Ki67

PET SCAN : Tomographie par Emission de Positons couplé à un scanner

ALMANAC : Axillary Lymphatic Mapping Against Node

Tc-99: Technetium 99

AMAROS: After Mapping of the Axilla study.

SPIO: Supermagnetic Iron Oxide

SentiMag : Sentinel Magnetic study.

MagSnoll: Magnetic sentinel node and occult lesion localization in breast cancer

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

ITC : cellules tumorales isolées

HES : hémateïne, éosine, safran

CNGOF : Collège National de Gynécologie Obstétrique Français

EUSOMA : European Society of Breast Cancer Specialists

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ESMO: Société Européenne d'Oncologie Médicale

ACOSOG : American College of Surgeons Oncology Group

TDM: Tomodensitométrie

RCP: réunions de concertation pluridisciplinaire

NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

AATRM

AMM : Autorisation de mise sur le marché

INCa : Institut national du cancer

BMI : Indice de masse corporelle

TEP : Tomographie par émission de positons

IBCSG23-01: The International Breast Cancer Study Group trial

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center

ASTRO: American Society for Radiation Oncology

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION :	12
II. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE :	13
A- Définition :	13
B- Historique :	13
C- Anatomie et physiologie du sein et de la région axillaire :	14
1- Développement de la glande mammaire au cours de la vie :.....	14
a- Développement embryologique :.....	14
b- A la puberté :.....	14
c- Au cours de la grossesse.....	15
d- A la ménopause.....	15
2- Anatomie du sein.....	15
a- Anatomie descriptive du sein :.....	15
b- Structure du sein :.....	17
c- Vascularisation du sein :.....	17
d- Le réseau lymphatique :.....	19
e- L'innervation du sein :.....	22
3- Anatomie du creux axillaire :.....	22
4- Anatomie du ganglion lymphatique :.....	26
5- Physiologie du drainage lymphatique :.....	27
6- Classification des cancers du sein :.....	28
a- Classification histologique :.....	28
b- Stadification du cancer mammaire:.....	29
c- Grade histopronostique SBR :.....	33
d- Emboles vasculaires :.....	34
e- Récepteurs hormonaux et marqueurs de la prolifération tumorale :.....	34
7- Technique de la procédure du ganglion sentinelle du sein :.....	36
a- Principe :.....	36
b- Intérêt :.....	37

c-	Déroulement de la technique :	38
i.	Le site d'injection :	38
ii.	La méthode colorimétrique :	41
iii.	La méthode isotopique :	42
iv.	La méthode de double détection :	44
v.	La méthode du fer magnétique.....	45
vi.	La méthode du vert d'indocyanine.....	49
vii.	Des méthodes de détection en cours de développement	53
viii.	Étude anatomopathologique du GS.....	54
8-	Indications du ganglion sentinelle :	56
a-	Les indications approuvées du ganglion sentinelle :	56
b-	Ganglion sentinelle et chimiothérapie néoadjuvante :	60
c-	La conduite à tenir après le résultat anatomopathologique du ganglion sentinelle : 65	
d-	Les indications particulières du ganglion sentinelle :	71
9-	L'ère post Z0011	76
a-	Diminution importante du nombre de curage axillaire en cas de ganglion sentinelle métastatique :	76
b-	Abandon de l'examen extemporané du ganglion sentinelle :	76
c-	Peut-on aller au-delà des critères de l'ACOSOG Z0011 et élargir les critères d'abstention du curage axillaire en cas de ganglion sentinelle métastatique ?	77
d-	Peut-on/doit-on sélectionner les indications de l'échographie axillaire dans le bilan initial ?	78
	III. MÉTHODOLOGIE :	79
	A- DESCRIPTIF DE LA POPULATION ÉTUDIÉE :	79
	B- DESCRIPTIF MATÉRIEL :	79
	IV. RÉSULTATS :	86
1-	Population :	86
a-	Critères généraux :	86
b-	Statut gynécologique :	87

c-	Antécédents personnels :	88
d-	Antécédents Familiaux :	89
2-	Les caractéristiques de la tumeur :	90
a-	La taille tumorale :	90
b-	Le statut axillaire :	90
c-	La localisation tumorale :	90
d-	Le type histologique :	91
e-	Le grade histopronostique de SBR :	92
f-	Les récepteurs hormonaux- HER :	92
g-	Les marqueurs de la prolifération :	93
h-	Les emboles vasculaires :	94
3-	Intervention chirurgicale :	94
a-	Le geste chirurgical :	94
b-	La chirurgie mammaire secondaire :	95
4-	Le ganglion sentinelle :	95
a-	Les ganglions sentinelles positifs :	96
b-	Caractéristiques des ganglions sentinelles :	96
c-	Curage axillaire :	101
d-	Taux de détection et taux de faux négatif :	102
e-	Chimiothérapie :	102
f-	Hormonothérapie :	103
g-	Radiothérapie :	104
h-	Récidive :	104
V.	DISCUSSION :	105
1-	Historique de la technique du ganglion sentinelle du sein à l'Institut National d'Oncologie de Rabat :	105
2-	Le taux d'identification :	107
a-	L'expérience du chirurgien :	108
b-	Les antécédents de chirurgie mammaire :	108
c-	La lymphoscintigraphie préopératoire :	110

d-	Les caractéristiques de la patiente (âge, BMI)	110
i.	Âge :	110
ii.	BMI :	111
e-	Les caractéristiques de la tumeur (taille, localisation) :	111
3-	Le taux de faux négatif :	112
a-	L'expérience du chirurgien :	113
b-	L'âge des patientes :	113
c-	La taille de la tumeur :	113
d-	Le nombre de ganglions sentinelles prélevés :	114
e-	L'utilisation de méthodes combinées	114
f-	La pose de clip au niveau des GS métastatiques	115
g-	La localisation multifocale de la tumeur	115
h-	Le grade histopronostique SBR :	115
4-	La morbi-mortalité :	115
a-	La morbidité	115
b-	Les récurrences	116
c-	La survie	117
VI.	CONCLUSION	119
VII.	Références	124

I. INTRODUCTION :

Le cancer du sein représente un problème de santé publique selon l'Organisation Mondiale de la Santé. Il constitue le cancer le plus fréquent chez la femme. On estime qu'une femme sur 8 sera atteinte par ce cancer au cours de sa vie. Au Maroc, il représente 20% de l'ensemble des cancers et 36% des cancers chez la femme. En 2019, 10 414 nouveaux cas ont été enregistré sur l'ensemble du Royaume.

Depuis une quinzaine d'années, une désescalade thérapeutique a été observée dans la prise en charge du cancer du sein. Dans cette optique, le ganglion sentinelle a révolutionné cette prise en charge en améliorant la morbidité liée à la chirurgie du sein. Au début le marquage se faisait grâce au bleu patenté (méthode colorimétrique) puis est apparue ensuite la méthode isotopique. Depuis quelques années, on observe l'apparition d'autres méthodes de ganglion sentinelle dont certaines semblent prometteuses tels que la détection par la fluorescence et le fer magnétique. Néanmoins, il existe des contraintes organisationnelles notamment en cas d'injection radio-isotopique (1).

Le ganglion sentinelle représente le gold standard dans la prise en charge du creux axillaire dans la chirurgie du cancer du sein précoce depuis les années 2000 (2). Il permet de réaliser une stadification ganglionnaire axillaire et de prédire le pronostic de la maladie.

La prise en charge du ganglion sentinelle est multidisciplinaire entre le chirurgien, le radiologue, la médecine nucléaire et les anatomo-pathologistes. Malgré l'utilisation importante du ganglion sentinelle dans les stades précoces du cancer du sein, beaucoup de variabilités peuvent être observées, notamment le taux d'identification per-opératoire et le taux de faux négatifs, en rapport avec les pratiques de la procédure. Ces variabilités sont probablement dues à la taille de la population étudiée et à la technique utilisée. Néanmoins avec des courbes d'apprentissage adéquate et quand les équipes sont beaucoup plus habituées à la technique, de meilleurs résultats sont obtenus (3).

Le but de notre travail, à partir d'une série personnelle rétrospective de 44 cas colligés de chirurgie axillaire par la méthode du ganglion sentinelle, entre Janvier 2017 et Janvier 2022 au niveau du service de Chirurgie Oncologique Gynéco-mammaire à l'Institut National d'Oncologie du CHU de Rabat était d'évaluer la technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein.

II. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE :

A-DEFINITION :

Le ou les ganglion(s) sentinelle(s) du creux axillaire représente(nt) le premier relais ganglionnaire du sein, recevant le drainage lymphatique de la tumeur mammaire. On note en moyenne 2 à 3 ganglions sentinelles par patiente.

La diffusion s'effectue de manière séquentielle avec un envahissement qui se fait de proche en proche. L'idée du ganglion sentinelle est de penser que les ganglions travaillent en relais, c'est à dire que les cellules atteignent le premier ganglion qui couvre une zone anatomique, puis le deuxième, puis le troisième... Il n'existe pas de saut de relais.

Le(s) ganglion(s) sentinelle(s) constitue(nt) le(s) ganglion(s) potentiellement métastatique(s) de l'aisselle sur les voies de drainage lymphatique du sein. Son examen anatomopathologique reflète le statut ganglionnaire de l'aisselle. Il permet ainsi une stadification ganglionnaire axillaire.

B- HISTORIQUE :

Le premier à avoir décrit la technique du ganglion sentinelle est Goud en 1960 dans la stadification ganglionnaire de la région cervicale lors du cancer de la parotide (4).

En 1977, Cabanas fut le premier à mettre en pratique la procédure dans le cancer de la verge (5). Selon lui, si le ganglion sentinelle n'était pas métastatique, les autres ne le seront pas non plus.

Le ganglion sentinelle a été étudié ensuite par Morton en 1992, dans d'autres cancers lymphophiles comme chez les patients atteints de mélanome (6).

En 1993, Krag et Alex se sont intéressés à la détection préopératoire des ganglions sentinelles par la lymphoscintigraphie et per-opératoire par la sonde gamma (7).

Krag et Giuliano ont décrit pour la première fois le ganglion sentinelle dans le cancer du sein respectivement en 1993 et 1994 (7,8). Krag a décrit la technique isotopique dans le cancer du sein avec un taux d'identification à 82% et un taux de faux négatifs à 11%, tandis que Giuliano s'est intéressé à l'utilisation du bleu patenté avec un taux de détection de 65% et un taux de faux négatifs de 12%.

Ce n'est qu'en 1996, qu'une étude prospective de 62 patientes a utilisé la technique de double détection isotopique-colorimétrique par bleu patenté. Le taux d'identification était alors de 92%, sans aucun faux négatif (9).

C-ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SEIN ET DE LA REGION AXILLAIRE :

1- Développement de la glande mammaire au cours de la vie :

a- Développement embryologique :

Le sein est une unité cutanéoglandulaire. A la 4ème semaine apparait ce qu'on appelle la crête mammaire. Elle représente un épaississement bilatéral et linéaire de l'ectoderme depuis l'aisselle jusqu'à l'aîne. Ensuite, 2 bourgeons mammaires symétriques se développent le long de cette crête, au niveau pectoral.

A la 6ème semaine, la fin de la période embryonnaire est marquée par la disparition de la crête mammaire tandis que les deux bourgeons forment l'aréole.

Au cours du 5ème mois, ces bourgeons mammaires s'invaginent dans le mésoderme sous-jacent en 15 à 20 prolongements cylindriques pleins.

Au 7ème mois, une lumière se creuse dans ces prolongements, c'est l'ébauche des canaux galactophores.

Au 8ème mois, ces canaux s'ouvrent dans une dépression épithéliale située à l'emplacement du futur mamelon.

En profondeur, les canaux se différencient en unités glandulaires.

En fin de période fœtale, le sein prend l'aspect d'un léger relief cutané où se situent les orifices des canaux galactophores.

L'aréole est la zone de l'épiderme qui entoure le mamelon. Elle contient des bourgeons de glandes sudoripares et sébacées apocrines.

b- A la puberté :

Chez la fille, la glande reste au repos jusqu'à la puberté, alors que chez le garçon elle reste à ce stade toute sa vie.

En période pré-pubertaire chez la fille, on assiste à une augmentation de la ramification des canaux galactophores et de la lobulation à partir du tissu conjonctif.

A la puberté, on observe de nombreuses modifications morphologiques :

- L'augmentation du volume mammaire par augmentation du tissu mammaire et du tissu graisseux périphérique.
- La saillie du mamelon, l'élargissement et la pigmentation rosée de l'aréole.

Le début de sécrétion des œstrogènes est à l'origine de la croissance et de la multiplication des canaux.

La progestérone quant à elle entraîne le développement du tissu glandulaire, des lobules et des alvéoles.

Le parenchyme de soutien s'accroît au fur et à mesure des cycles menstruels et subit une congestion d'origine hormonale en fin de cycle.

Durant chaque cycle menstruel, les seins subissent des fluctuations selon les variations des concentrations plasmatiques d'œstrogène et de progestérone.

Un canal galactophore se divise successivement pour former, dans les lobules, les canaux galactophores intra lobulaires où s'ouvrent plusieurs acini. Les lobules sont constitués par le tissu conjonctif intra lobulaire et les acini.

Le lobe est constitué de l'ensemble des lobules drainés par un canal galactophore. Il y a une vingtaine de lobes par glande mammaire.

c- Au cours de la grossesse

Le reste du développement mammaire a lieu lors de la première grossesse avec la formation des structures permettant la lactation. Le sein augmente alors de volume. Le mamelon devient saillant, l'aréole se pigmente et prend un aspect grenu dû à la saillie des tubercules de Morgagni, dénommés tubercules de Montgomery au cours de la grossesse et de la lactation.

d- A la ménopause

La glande mammaire s'atrophie mais le volume du sein ne diminue pas toujours, compensé par l'augmentation des tissus graisseux.

2- Anatomie du sein

a- Anatomie descriptive du sein :

Les seins occupent la partie antérosupérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte, le mamelon se situant à hauteur de la 9ème vertèbre dorsale.

En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra-mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax.

Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants :

- supéro--externe,
- supéro-interne,
- inféro-externe
- et inféro-interne.

La forme est conique chez les femmes africaines et semi-sphérique chez les femmes européennes et asiatiques. La taille est d'environ 12 cm en hauteur et en largeur. Les 2 mamelons sont distants d'environ 20 cm. Les seins sont fréquemment asymétriques.

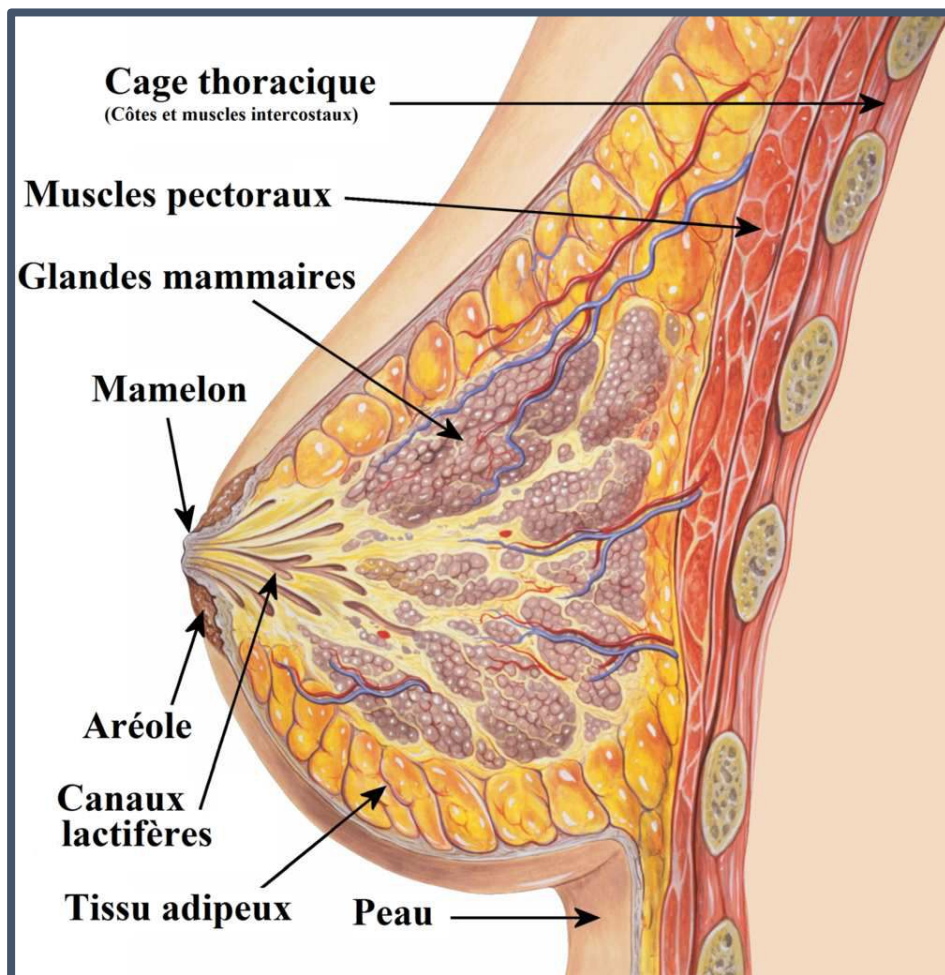


Figure 1 Schéma de l'anatomie du sein (10)

b- Structure du sein :

Le tissu cutané du sein est épais en périphérie et plutôt mince à proximité de l'aréole.

Le mamelon est cylindrique, pigmenté, séparé de l'aréole par un sillon. A la surface du mamelon, les canaux galactophores s'abouchent de manière circonférentielle. En période de repos, ils sont généralement comblés de kératine.

L'aréole est un disque cutané, pigmentée, à surface irrégulière avec des petites saillies, les glandes sébacées aussi appelées les tubercules de Morgagni.

La peau adhère intimement à la glande par les ligaments de Cooper. Elle en est séparée par le muscle mamillaire, constitué essentiellement de fibres circulaires. La contraction de ce muscle (lors du froid, de stimulations sexuelles ou de la succion) est appelée thélotisme.

Le mamelon et l'aréole forment une unité appelée la plaque aréolo-mamelonnaire.

La glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde aplatie d'avant en arrière. Elle est constituée d'une vingtaine de lobes, eux-même formés de 20 à 40 lobules, composés de 10 à 100 alvéoles. L'alvéole, la partie sécrétrice de la glande est une cavité arrondie. Elle se draine par un canal intra-lobulaire. Le lobule se draine par un canal interlobulaire. Le lobe se draine par le canal galactophore.

Le tissu adipeux, étroitement lié au tissu glandulaire, est responsable du volume des seins. La couche antérieure est limitée par des travées conjonctives : les ligaments de Cooper qui relient la peau à la glande en formant les crêtes de Duret.

La couche postérieure est limitée par le fascia superficialis, elle est séparée de l'aponévrose du grand pectoral par du tissu conjonctif.

c- Vascularisation du sein :

La vascularisation artérielle est assurée par trois troncs artériels :

- L'artère thoracique interne, artère principale issue de la subclavière aborde par ses collatérales les 2ème, 3ème, 4ème espaces intercostaux et la face postérieure de la glande. Elle vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.
- L'artère axillaire vascularise la glande par l'artère thoracique latérale et ses propres collatérales. Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure.

- Les artères intercostales se ramifient le long du grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure.

La distribution s'effectue par :

- Des rameaux profonds qui pénètrent l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire péri-acineux.

- Des rameaux superficiels ou cutanés très denses avec de nombreuses anastomoses entre eux et avec la circulation thoracique de voisinage.

Autour de l'aréole et à partir des vaisseaux principaux, la vascularisation s'organise en anneau autour de l'aréole à partir de branches dirigées vers le mamelon et radiaire vers la périphérie.

Le réseau veineux assure un drainage médian vers les veines thoraciques internes, latéral vers la veine axillaire, postérieur vers les veines intercostales.

Le réseau superficiel péri-aréolaire et péri-mamelonnaire constitue le réseau de Haller particulièrement visible, alors que le réseau profond, non visible, chemine entre les lobes.

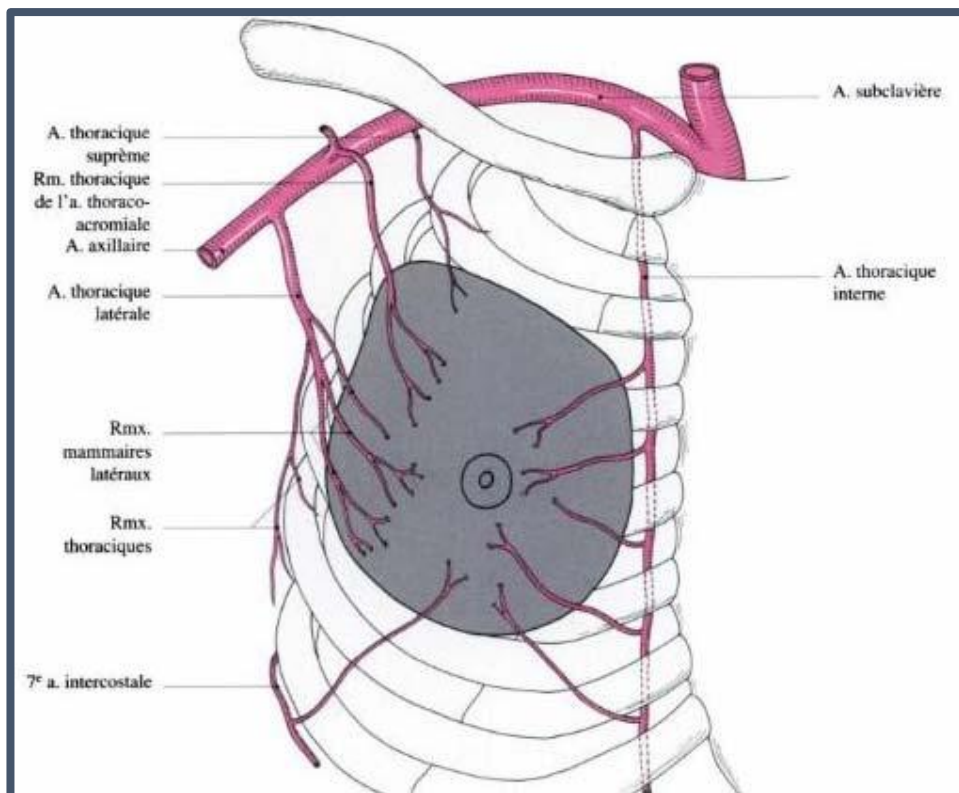


Figure 2 Vascularisation du sein (11)

d- Le réseau lymphatique :

- Réseau lymphatique cutané superficiel :

Le réseau lymphatique cutané est un double réseau : le plexus superficiel ou dermique et le plexus profond ou sous dermique. Ce réseau communique avec celui des territoires voisins. Il y a deux types de collecteurs : les collecteurs principaux se dirigeant vers les ganglions axillaires et les collecteurs accessoires se dirigeant vers les voie sus claviculaire, la voie mammaire interne et vers le sein opposé.

Les lymphatiques cutanés issus de la région mammaire forment un dense réseau en regard de l'aréole et du mamelon : le réseau aréolaire superficiel.

De ce réseau, partent en profondeur des petits canaux qui se jettent dans un plexus sous-dermique : le plexus sous-aréolaire décrit par Sappey, celui-ci reçoit une grande partie des lymphatiques de la glande mammaire et constitue le principal centre d'anastomose entre le réseau cutané et glandulaire.

Ce plexus sous-aréolaire devient en dehors de l'aréole de moins en moins dense, et forme le plexus circum-aréolaire.

- Réseau lymphatique glandulaire profond :

Le réseau lymphatique glandulaire est constitué d'un réseau superficiel et d'un réseau profond anastomosés.

Les lymphatiques glandulaires proviennent de vastes sacs péri-lobulaires qui s'étalent à la surface des lobules. Deux groupes de collecteurs partent de ces sacs péri lobulaires :

- Les uns cheminent entre les conduits galactophores, gagnent le plexus sous-aréolaire de Sappey, et de là rejoignent les ganglions axillaires.

- Les autres forment plusieurs voies accessoires à la périphérie de la glande.

Les vaisseaux d'origine glandulaire, tributaires des lymphonoeuds axillaires suivent trois voies : l'une principale, et deux autres accessoires.

- **La voie de drainage principale, la voie axillaire :**

La voie de drainage axillaire principale naît de deux troncs qui partent de la périphérie du plexus sous-aréolaire de Sappey :

- Le tronc externe se dirige en dehors transversalement vers l'aisselle, et reçoit comme affluent principal un collecteur qui provient de la partie supérieure de la glande.
- Le tronc interne se dirige en dessous de l'aréole, et décrit une courbe concave en haut. Il gagne ensuite la base de la région axillaire en cheminant dans le tissu cellulaire sous-cutané, puis croise au niveau de la troisième côte le bord inférieur du grand pectoral. Il est plus volumineux que le tronc externe, et reçoit également un ou deux affluents principaux issus de la région inférieure de la glande.

Ces deux troncs contournent le bord antérieur de la base de l'aisselle, puis traversent l'aponévrose du creux axillaire avant de se terminer dans un ou deux ganglions placés sur la paroi interne de l'aisselle à l'aplomb de la troisième digitation du grand dentelé.

Ces ganglions constituent le groupe supérieur de la chaîne mammaire externe.

- La voie transpectorale :

La voie transpectorale est composée de lymphatiques qui proviennent de la face postérieure du parenchyme de la glande mammaire.

- La voie rétro-pectorale :

La voie rétro-pectorale est constituée par un ou deux collecteurs qui contournent le bord inférieur du muscle grand pectoral, et montent directement vers les ganglions sous-claviculaires en passant soit en avant, soit en arrière du muscle petit pectoral.

On peut retrouver, à partir de ces deux voies des ganglions inter pectoraux dits de Rotter.

- Un plexus profond ou rétro-mammaire :

Le plexus rétro-mammaire récemment décrit par Villet (12) a montré que le drainage lymphatique principal de la glande mammaire se faisait par l'anastomose de ce plexus s'étalant sur la face postérieure de la glande, et qui draine préférentiellement la partie profonde de la glande au niveau du plexus superficiel sous-aréolaire de Sappey (13).

Ce plexus se draine également vers la chaîne ganglionnaire mammaire externe par un canal efférent de gros calibre qui chemine profondément, au contact de l'aponévrose pré-pectorale. Il existe un réseau lymphatique permettant l'anastomose de ces deux plexus selon un axe antéro-postérieur.

- Les voies de drainage sus-claviculaire :

Rarement, un tronc lymphatique naît de la partie supéro-interne de la glande, et monte en arrière des muscles pectoraux ou entre ces deux muscles avant de s'engager sous la clavicule pour se drainer dans des ganglions sus-claviculaires. Cette disposition, bien que rare, explique les atteintes métastatiques sus-claviculaires directes au cours de l'évolution d'un carcinome mammaire, sans atteinte des ganglions axillaires (3 % des cas).

- La voie de drainage mammaire interne :

Les collecteurs de la voie de drainage mammaire interne suivent le trajet des artéριοles provenant de l'artère mammaire interne.

Caplan retrouve cette voie chez 38 % de ses sujets (14).

Elle provient de l'un des quatre quadrants de la glande mammaire avec une légère prédominance pour les deux quadrants internes.

Caplan décrit dans ses observations deux types de pédicules secondaires pour cette voie de drainage mammaire interne :

- Le premier, pré-pectoral (32 %) parcourt le muscle grand pectoral sur sa face antérieure avant de pénétrer dans ses fibres. Il perfore les muscles intercostaux au niveau des 2ème (1 %), 3ème (9 %), 4ème (20 %) et 5ème (2 %) espaces intercostaux, puis se jette dans les ganglions de la chaîne mammaire interne.
- Le second, sous-pectoral (6 %), se dirige après sa sortie de la glande mammaire vers le bord inférieur du muscle grand pectoral. Il longe ensuite la face profonde de ce muscle avant de perforer les espaces intercostaux pour rejoindre les ganglions mammaires internes.

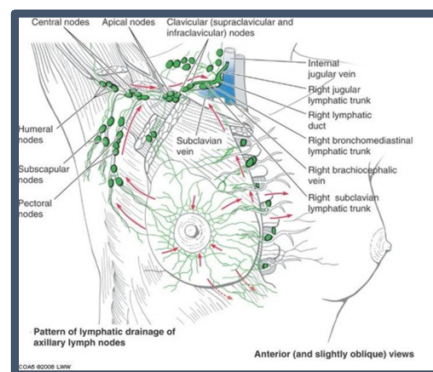


Figure 3 Drainage lymphatique du sein (15)

e- L'innervation du sein :

Il existe deux groupes de nerfs :

- les nerfs superficiels, cutanés issus des plexus cervical, brachial et des nerfs intercostaux.
 - les nerfs profonds qui suivent le trajet des vaisseaux dans la glande
- Tous ces nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon, zone extrêmement sensible.

L'excitation de ces nerfs entraîne l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité.

3- *Anatomie du creux axillaire :*

La région axillaire est le carrefour entre le cou, le thorax et le membre supérieur. Elle se définit comme l'ensemble des parties molles situées dans l'espace compris entre l'articulation scapulo-humérale en dehors et la face latérale de la cage thoracique en dedans.

Le creux axillaire forme une pyramide à base supérieure et à pointe inférieure.

Cette pyramide est constituée :

- D'une paroi antérieure comprenant :
 - La peau pré-pectorale,
 - Le fascia pectoral,
 - Le muscle grand pectoral (Pectoralis major) en dedans.
 - L'aponévrose clavi-pectoro-axillaire en dehors.
- D'une paroi postérieure comprenant :
 - Le muscle sous-scapulaire (Subscapularis)
 - Le muscle grand dorsal (Latissimus dorsi)
 - Le muscle grand rond (Teres major).
- D'une paroi médiane comprenant :
 - Les digitations du muscle grand dentelé (Serratus anterior)
 - Les cinq premières côtes.
- D'une paroi latérale comprenant :
 - Le muscle coraco-brachial (Coracobrachialis)
 - Le chef court du muscle biceps brachial (Biceps brachii)

La base est constituée de la peau axillaire et du fascia superficialis du creux axillaire adhérent aux muscles grand dorsal et grand pectoral.

L'apex est délimité par le muscle sous-clavier (Subclavius) en avant, la première côte en dedans, le bord supérieur de la scapula en arrière et le processus coracoïde de la scapula en dehors.

Le creux axillaire reçoit les voies lymphatiques de l'épaule, du membre supérieur homolatéral, des téguments de la partie supra-ombilicale de l'abdomen et du sein.

- **Les éléments vasculo-nerveux du creux axillaire :**

Les éléments vasculo-nerveux du creux axillaire sont importants à connaître car ils expliquent la morbidité qui peut être causée par une chirurgie axillaire.

Ils sont formés par :

- La veine axillaire dont le bord inférieur est la limite supérieure du curage axillaire classique,
- La veine et l'artère mammaires externes,
- Le pédicule thoraco-dorsal, dont la bifurcation en bas constitue la limite inférieure du curage, donnera naissance au pédicule vasculo-nerveux du muscle grand dorsal que l'on préserve au maximum dans un curage dans l'optique d'une reconstruction mammaire ultérieure,
- Pédicule vasculaire du grand dentelé,
- Le nerf du grand dentelé, élément interne du curage axillaire, qui rejoindra son pédicule vasculaire homonyme,
- Les nerfs perforants intercostaux qui assurent l'innervation sensitive de la face postéro interne du bras et qu'il faut essayer de préserver afin d'éviter des paresthésies des bras.
- **Le réseau lymphatique du creux axillaire :**

Les nœuds ganglionnaires axillaires sont constitués de cinq groupes selon les travaux de Rouvière (16) reprenant les descriptions de Cuneo et Poirier:

- Le groupe mammaire externe qui longe la face latérale du thorax, de la sixième côte jusqu'à la veine axillaire,
- Le groupe sous-scapulaire,

- Le groupe intermédiaire,
- Le groupe sous-claviculaire à l'apex de l'aisselle qui correspond à la voie de passage final de tous les autres groupes.
- Un groupe mammaire externe :

Ce groupe est formé de cinq à six ganglions qui bordent les vaisseaux mammaires externes. Il comprend deux sous-groupes :

- Un sous-groupe inférieur situé en dessous du muscle petit pectoral (niveau I de Berg) à proximité de l'anastomose des pédicules mammaire externe et scapulaire inférieur.
- Un sous-groupe supérieur situé au niveau de la face postérieure du muscle petit pectoral (niveau II de Berg) ;
- Un groupe scapulaire :

Il est situé de part et d'autre du pédicule du grand dorsal (niveau I de Berg) et est composé de deux à dix ganglions. Ce groupe est traversé dans sa partie supérieure par la portion externe du deuxième perforant intercostal ;

- Un groupe central ou groupe intermédiaire :

Ce groupe au cœur de l'aisselle est composé de quatre ou cinq ganglions (niveau II de Berg), il est situé en arrière du tendon du muscle petit pectoral et est traversé par la portion interne du deuxième perforant intercostal. Il est en dessous de la veine axillaire ;

- Un groupe sous-claviculaire ou du sommet de l'aisselle :

Il est situé au-dessus du bord du muscle petit pectoral (niveau III de Berg) à la hauteur de l'anse vasculo-nerveuse des pectoraux, et en avant et au-dessus de la veine axillaire. Il reçoit les lymphatiques inférieurs de l'aisselle, mais aussi ceux du membre supérieur ;

Sur le plan anatomo-chirurgical, le réseau lymphatique du creux axillaire peut être réparti en ce qu'on appelle communément « étages de Berg ». Ils définissent les différents lymphocentres qui le constituent :

- L'étage I de Berg comporte les ganglions situés en dessous du muscle petit pectoral.
- L'étage II de Berg est formé des ganglions situés en arrière du petit pectoral ; il constitue les nœuds lymphatiques centraux.

- L'étage III de Berg est représenté par les ganglions situés au-dessus du muscle petit pectoral.

En théorie, le drainage lymphatique se fait dans l'ordre de ces différents étages sans sauter d'étage comme le montre l'étude de 1998 de Kapteijn et al. (17).

Cependant, dans moins de 4% des cas, le drainage peut se faire directement au niveau de l'étage II ou III de Berg sans passer par l'étage I.

Cette classification perd de son intérêt dans le ganglion sentinelle où il s'agit de mettre en évidence un élément par un mécanisme dynamique et fonctionnel alors que le curage axillaire est basé sur des repères anatomiques statiques par essence.

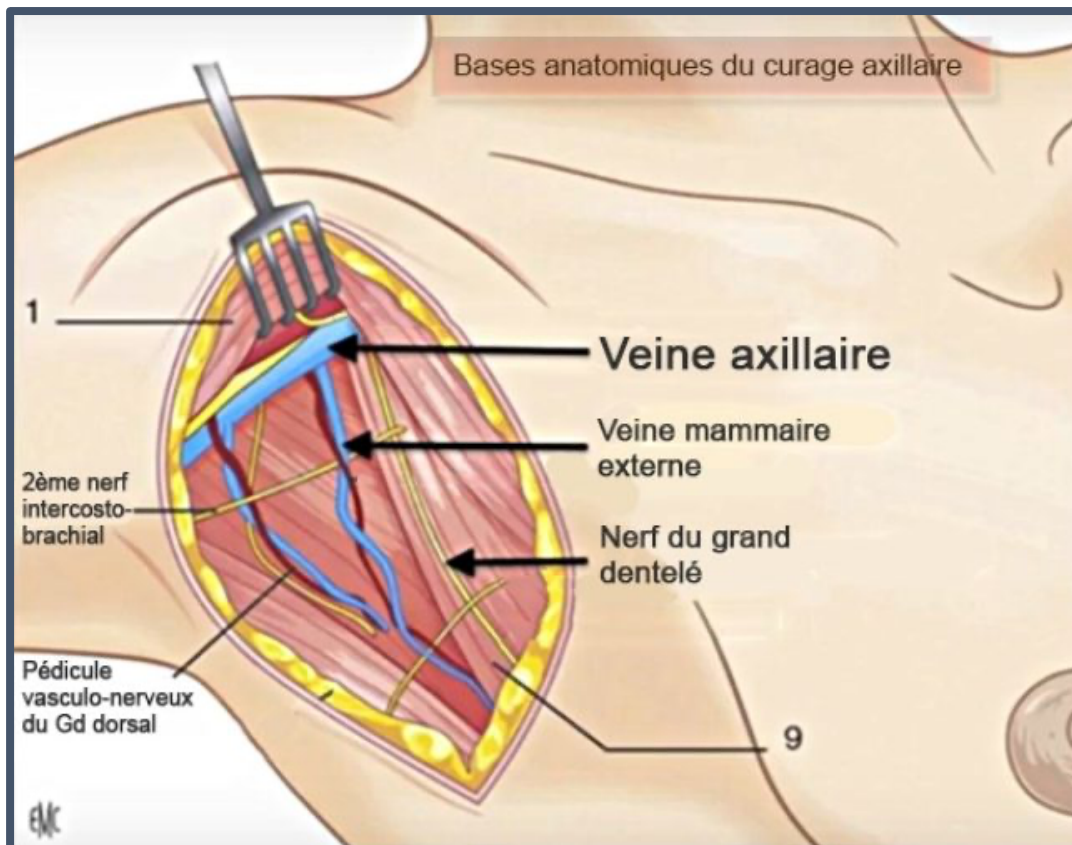


Figure 4 Bases anatomie du curage axillaire (18)

4- Anatomie du ganglion lymphatique :

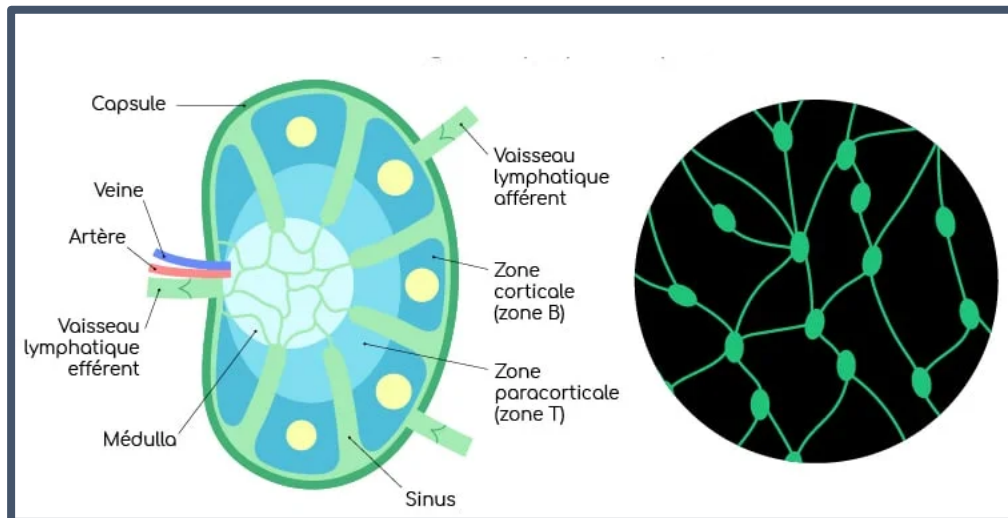


Figure 5 Anatomie du ganglion lymphatique (19)

Le ganglion lymphatique est un organe réniforme disposé sur la circulation lymphatique aux sites de convergence des vaisseaux lymphatiques.

Le ganglion lymphatique est entouré d'une capsule conjonctive formée de tissu conjonctif dense envoyant des cloisons incomplètes, et qui délimitent des lobules entourés par des sinus remplis de lymphes. Dans les lobules, une charpente est formée autour des cellules lymphoïdes à partir des cellules réticulaires et des fibres de réticuline.

Le ganglion lymphatique est divisé en 3 parties : la médulla (interne) entourée par le cortex, et le para-cortex.

Il se divise en trois compartiments fonctionnels : un compartiment sinusal, un compartiment sanguin, et un compartiment parenchymateux.

Dans le cortex, les sinus sub-capsulaires situés sous la capsule et dont l'endothélium est en continuité avec celui des vaisseaux lymphatiques afférents, drainent les sinus corticaux.

Le cortex contient les follicules lymphoïdes primaires ou secondaires contenant les centres germinatifs et qui apparaissent après stimulation antigénique.

Ces follicules présentent une zone périphérique sombre contenant les centroblastes et une zone claire contenant les centrocytes (lymphocytes B activés), macrophages et cellules dendritiques folliculaires (cellules présentatrices d'antigène)

Le cortex possède également des fibres réticulées qui fournissent un support structural mais aussi une surface d'adhésion pour les cellules qui le constituent.

Le para-cortex situé entre la médulla et le cortex constitue le site d'induction des réponses cellulaires T. Il contient un tissu lymphoïde diffus composé de lymphocytes T, de veinules post capillaires et de cellules interdigitées.

La médulla est composée de cordons cellulaires contenant des plasmocytes et des lymphocytes B séparés par des sinus médullaire. Le tout forme une charpente assez lâche.

Les vaisseaux efférents portant la lymphe hors du ganglion sortent par le hile ; le côté concave du ganglion lymphatique.

De multiples vaisseaux lymphatiques afférents pénètrent le ganglion sentinelle via sa capsule, et introduisent la lymphe à son niveau. Cette lymphe s'écoule dans les sinus subscapulaires, corticaux puis médullaires avant d'atteindre le hile et sortir par les vaisseaux lymphatiques efférents.

En fait d'après Ludwig (20) une afférence peut également contourner le ganglion et s'anastomoser directement dans le canal efférent ou passer en trans-ganglionnaire sans libérer alors son contenu.

Ceci pourrait expliquer les faux négatifs du ganglion sentinelle.

Un ganglion lymphatique se divise donc en trois compartiments fonctionnels :

- Un compartiment sinusal où circule la lymphe.
- Un compartiment sanguin qui permet de déplacer un maximum de cellules lymphoïdes d'un ganglion à un autre ou du ganglion vers les tissus.
- Un compartiment parenchymateux constitué de cellules lymphoïdes.

5- Physiologie du drainage lymphatique :

La physiologie du drainage lymphatique a été décrite initialement par Sappey en 1843 (13) en effectuant des injections d'un produit lymphophile (isotope et/ou radioactif) dans le parenchyme mammaire. Il a conclu que l'ensemble des canaux lymphatiques du sein se dirigeaient vers un plexus sous-aréolaire de façon centripète. Depuis cette région péri-aréolaire, un ou deux canaux lymphatiques de plus gros diamètre se dirigeaient vers un ou deux ganglions de la base du creux axillaire.

L'absorption de la lymphe se fait depuis l'espace interstitiel jusque dans les capillaires lymphatiques. Ces canaux sont formés d'une couche unique de cellules endothéliales non jointives et mesurent entre 10 et 50 micromètres.

Les jonctions inter-endothéliales fonctionnent comme des valves de 10 à 25 nanomètres d'épaisseur permettent le passage de petites molécules, rendant la circulation lymphatique discontinue.

La circulation de la lymphe au niveau des capillaires lymphatiques peut s'expliquer par un phénomène de gradient osmotique et par des variations de pression au sein de la lumière des capillaires.

Les contractions des fibres musculaires lisses des collecteurs principaux, la formation de la lymphe en elle-même et les pressions externes concourent au flux lymphatique.

Les capillaires se drainent dans des collecteurs qui se drainent à leur tour dans des ganglions.

6- Classification des cancers du sein :

a- Classification histologique :

L'observation microscopique montre l'existence de différents types de cancer du sein. Cette classification est réalisée selon les recommandations de la dernière classification histologique de l'OMS parue en 2012 où 22 entités ont été répertoriées (21). Les nouveautés par rapport à la classification de 2003 résident dans l'individualisation du carcinome infiltrant non spécifique par rapport aux types histologiques « spéciaux » et l'apparition de nouvelles entités (carcinomes de type glande salivaire et glande annexielle de la peau), tout en prenant en compte les données morphologiques, immuno-phénotypiques et moléculaires.

Le carcinome infiltrant non spécifique est le type le plus fréquent (80%). Il s'agit de l'ancien « carcinome canalaire infiltrant ». Il correspond à l'absence de caractères morphologiques qui caractérisent des types spéciaux.

Tableau 1: Tableau comparatif de la Classification OMS des cancers du sein entre 2003 et 2013

Classification OMS 2012	Classification OMS 2003
Carcinome de type non spécifique (TNS)	Carcinome canalaire infiltrant
Carcinome de type spécifique:	
Carcinome lobulaire	Carcinome lobulaire
Carcinome tubuleux	Carcinome tubuleux
Carcinome cribriforme	Carcinome cribriforme
carcinome mucineux	carcinome mucineux
Carcinome micropapillaire	Carcinome micropapillaire
Carcinome métaplasique	Carcinome métaplasique
...	...
Types rares:	
Carcinome sécrétant	
Tumeurs des glandes salivaires	

b- Stadification du cancer mammaire:

La classification TNM a été mise à jour en 2018 à la suite de la dernière révision effectuée par l’American Joint Commission of Cancer AJCC (22).

Elle comporte 2 grands volets :

- Une classification dite purement “anatomique”, correspondant à peu près à la classification TNM telle que nous la pratiquons actuellement, avec le stade pronostique “anatomique” qui en découle ;
- Une nouvelle classification pronostique combinée, davantage « biologique intrinsèque » qui associe au TNM des caractéristiques biologiques tumorales, comme le grade histologique, le statut des récepteurs hormonaux (récepteur des estrogènes et récepteur de la progestérone), de HER2 et les signatures moléculaires pronostiques.

- **Classification anatomique :**

TUMEUR PRIMAIRE (T)

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable

Tis : carcinome in situ

Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ

Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

T1 : tumeur ≤ 20 mm

T1mic : ≤ 1 mm

T1a : $1 \text{ mm} < T \leq 5 \text{ mm}$

T1b : $5 \text{ mm} < T \leq 10 \text{ mm}$

T1c : $10 \text{ mm} < T \leq 20 \text{ mm}$

T2 : $20 \text{ mm} < T \leq 50 \text{ mm}$

T3 : $T > 50 \text{ mm}$

T4 : quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

T4a : extension à la paroi thoracique (côtes, muscles intercostaux) en excluant les muscles pectoraux

T4b : œdème (y compris peau d'orange) et/ou ulcération de la peau du sein, et/ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein

T4c : T4a + T4b

T4d : cancer inflammatoire : œdème/érythème atteignant au moins 1/3 du sein

GANGLIONS REGIONAUX CLINIQUES (cN)

cNx : l'évaluation régionale est non réalisable (en cas de chirurgie antérieure du creux axillaire par exemple).

cN0 : Absence de métastase ganglionnaire

cN1 : Métastase mobile dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II

cN1mic : micrométastase (supérieur à 0,2mm et inférieur ou égal à 2mm)

cN2 :

cN2a : Métastase fixée dans les ganglions homolatéraux de niveau I/II

cN2b : Métastase dans les ganglions mammaires internes sans envahissement axillaire.

cN3

cN3a : Métastase dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux

cN3b : Métastase dans les ganglions mammaires internes avec envahissement axillaire

cN3c : Métastase dans les ganglions sus-claviculaires homolatéraux.

GANGLIONS REGIONAUX HISTOLOGIQUES (pN)

pNx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

pN0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

pN0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)

pN0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

pN0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)

pN0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

pN1mi : micro-métastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

pN1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

pN1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

pN1b : envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

pN1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

pN2 : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

pN2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm

pN2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

pN3 : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

pN3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

pN3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

pN3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

METASTASES (M)

Mx : Renseignements insuffisants pour statuer sur la présence ou non de métastases à distance

M0 : Absence de métastase à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance

Le carcinome lobulaire in situ exclusif n'apparaît plus dans la classification TNM.

Le préfixe (c) correspond au stade clinique et le préfixe (p) au stade histopathologique. En cas de traitement néoadjuvant, il faut utiliser la dénomination ypTNM pour l'évaluation du pTNM.

Le suffixe (m) est à utiliser en cas de multifocalité.

Il est recommandé de rajouter le suffixe (sn) en cas de confirmation de la métastase par la technique du ganglion sentinelle, et le suffixe (f) en cas de confirmation par la cytoponction ou la biopsie ganglionnaire.

Tableau 2 Stades pronostiques cliniques/pathologiques AJCC 2017

STADE	TUMEUR (T)	GANGLIONS (N)	Métastase (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1		
IIA	T0	N1	
	T1	N1	
IIB	T2	N0	
	T3	N1	
IIIA	T2	N0	
	T3	N2	
	T3	N2	
	T3	N1	
IIIB	T4	N2	
	T4	N0	
	T4	N1	
IIIC	Tout T	N2	
IV	Tout T	N3	M1
		Tout N	

- **Classification pronostique combinée « biologique intrinsèque » :**

Si la classification TNM et le stade pronostique purement anatomique demeurent un socle commun obligatoire et universel, l'avancée des connaissances sur la classification des tumeurs, fondée sur des caractéristiques biologiques intrinsèques (grade histologique, phénotype, signatures moléculaires) a été considérée comme suffisamment importante. La valeur ajoutée des biomarqueurs (RE, RP et HER2), de la prolifération (Ki), et, de façon plus récente, des signatures moléculaires pronostiques (Oncotype DX®, MammaPrint®, EndoPredict®, PROSIGNA PAM50, Breast Cancer Index), pour affiner le pronostic et aider à la décision thérapeutique, est désormais établie (niveau de preuve I ou II). Il est impossible en l'occurrence de résumer en quelques phrases (ou en un tableau synthétique) ce nouveau stade pronostique combiné, en raison des nombreuses combinaisons possibles, associant TNM, grade, statut RE/RP/HER2 et signatures moléculaires.

c- Grade histopronostique SBR :

La classification du grade tumoral pour le cancer du sein combine 3 paramètres morphologiques :

- le pléomorphisme nucléaire (1-3)

- la formation de tubules ou différenciation (1-3)
- le compte de mitoses : compte sur 10 champs consécutifs (1-3)

Chaque élément est évalué individuellement, et un score de 1 à 3 lui est attribué. Le grade histologique résulte de l'addition de ces 3 scores.

Grade I	Score 3 à 5
Grade II	Score de 6 à 7
Grade III	Score 8 et 9

Différents systèmes de grading existent, le plus ancien et le plus utilisé étant celui de Scarff Bloom Richardson (SBR).

Un nouveau système fut créé, le système Nottingham tout en se basant sur le grading SBR afin d'améliorer la reproductibilité du grade et sa valeur pronostic.

d- Emboles vasculaires :

Selon Jacquemier et al. en 2009, il s'agit d'un marqueur de rechute tumorale locale et à distance (23). Ils se définissent par la présence d'emboles vasculaires à la périphérie de la tumeur.

e- Récepteurs hormonaux et marqueurs de la prolifération tumorale :

- Récepteurs hormonaux :

Les récepteurs hormonaux représentent des facteurs prédictifs de réponse à l'hormonothérapie et non à la chimiothérapie. Il n'existe pas actuellement de facteurs prédictifs validés de réponse à la chimiothérapie. Initialement, le statut du récepteur à estrogènes (ER) seul a été utilisé. Cependant, il a été constaté que le pouvoir prédictif de la réponse à l'hormonothérapie est amélioré lorsque les statuts aux ER et aux récepteurs à progestérones (PR) sont examinés conjointement. La majorité des femmes avec un statut ER+/PR+ répondent favorablement à l'hormonothérapie, tandis que près d'un tiers avec un statut ER+/PR- et seulement 10 % avec un statut ER-/PR+ répondent favorablement.

En 2010, Hammond et al. (24) préconise de réaliser l'analyse des récepteurs hormonaux sur coupe en paraffine par immunohistochimie. Les résultats sont exprimés en pourcentage et en intensité de marquage. Le seuil de positivité est de 10% en France et de 1% aux USA. En outre, il est recommandé de refaire le statut des récepteurs hormonaux sur la pièce opératoire en cas de RH négatif sur la biopsie.

- **HER2 :**

D'autres marqueurs sont aussi utilisés tels que le statut du récepteur au facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2 pour human epidermal growth factor receptor 2). Il s'agit d'un facteur prédictif de réponse au Trastuzumab et aux molécules anti-HER2. C'est un oncogène situé sur le chromosome 17 qui code pour un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase (de la famille HER).

Les recommandations françaises GEPFICS en 2010 (25) préconisent de réaliser l'HER devant tout cancer du sein invasif sur la biopsie ou la pièce opératoire. Il n'existe pas de limitations par rapport à l'âge ou au type histologique.

Trois méthodes de détermination peuvent être réalisées, l'immunohistochimie, l'hybridation in situ fluorescente (FISH) et chromogénique (CISH/SISH). L'immunohistochimie est la méthode utilisée en première intention.

Score	Marquage
0	absence de marquage membranaire ou marquage < 10% des cellules
1+	marquage membranaire faible et incomplet > 10% des cellules
2+	marquage membranaire modéré et complet >10% des ou fort et complet < 30% des cellules
3+	marquage membranaire fort et complet > 30% des cellules

Figure 6: Score HER

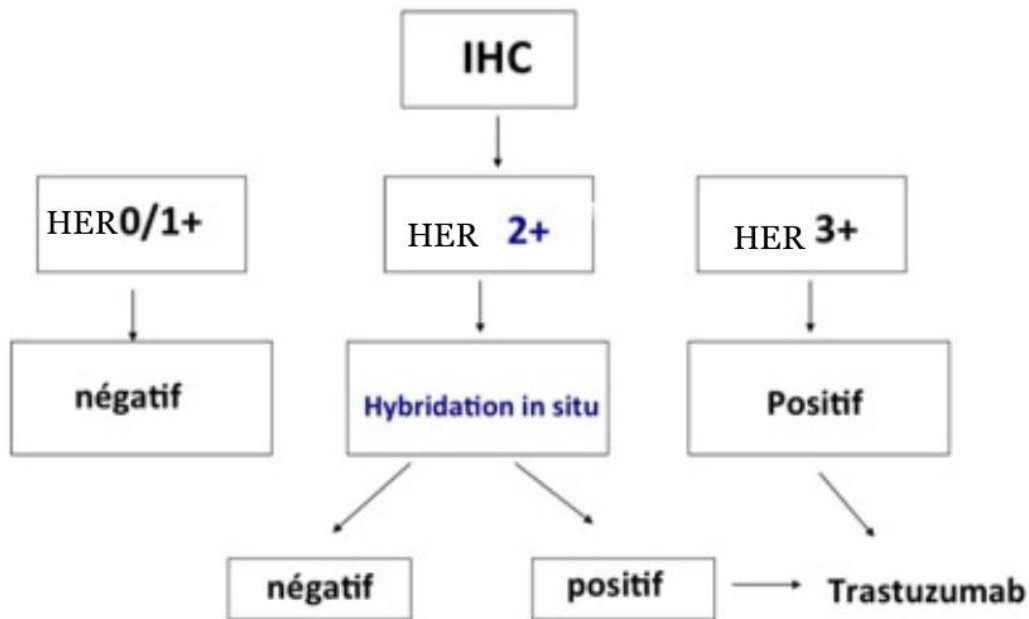


Figure 7: Interprétation de l'immunohistochimie dans le cadre de l'HER

- **Index de prolifération Ki67 :**

Il constitue un marqueur des cellules en cycle (sauf G0). Il constitue un marqueur corrélé avec l'index mitotique donc le grade histo-pronostique SBR.

Il peut être déterminé par la technique d'immunohistochimie. Il a été montré par différentes études cliniques (23) que le ki67 est un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Il n'existe pas de standardisation de la lecture par le pathologiste ni de consensus établi sur le seuil. En effet, le seuil varie suivant les études entre 10%, 14% et 20%. Le seuil de 14% est préconisé par la conférence de consensus de Saint Gallen (26). En France, le seuil de 20% est le plus fréquemment utilisé.

7- Technique de la procédure du ganglion sentinelle du sein :

a- Principe :

Le principe du ganglion sentinelle repose sur la diffusion séquentielle, de proche en proche. Si un ganglion sentinelle n'est pas métastatique, les ganglions qui suivent sont à risque d'atteinte tumorale très faible de l'ordre de 2 à 5%. Par conséquent, il permet d'effectuer une « lymphadénectomie sélective » limitée au ganglion sentinelle diminuant ainsi la morbidité qui pourrait être liée au curage axillaire complet.

En outre, la technique du ganglion sentinelle est basée sur l'injection de traceurs lymphotropes dans le territoire du drainage lymphatique de la tumeur qui révèlent le premier ganglion sentinelle drainant la tumeur.

La majorité des techniques du ganglion sentinelle repose sur une double détection par méthode isotopique (radio-isotope) et colorimétrique (bleu patenté). Elle est recommandée par les sociétés savantes. En l'occurrence son taux d'identification est de 96 % tandis que son taux de faux-négatif varie entre 8 et 9 % (27).

Cependant, des contraintes organisationnelles, des problèmes d'accessibilité pour certaines équipes liée à la méthode isotopique, ainsi que des risques allergiques, infectieux ou dermatologiques liés au bleu ont permis le développement de nouvelles méthodes de détection tel que le vert d'indocyanine ou le fer magnétique (1).

b- Intérêt :

Depuis William Halsted qui a réalisé la première mastectomie radicale en 1882 (28), qui a consisté en l'ablation de tout le tissu mammaire, de tous les ganglions axillaires et des 2 muscles pectoraux. Le traitement chirurgical est devenu de moins en moins invasif.

Au cours des 20 dernières années, les recommandations au sujet de la prise en charge du cancer du sein ont beaucoup évolué que ça soit en chirurgie, en radiothérapie ou en chimiothérapie. Il a été mis en évidence que le curage axillaire et la radiothérapie locorégionale constituent un volet primordial dans le contrôle locorégional. Actuellement, les traitements adjuvants prennent en compte le statut ganglionnaire axillaire. Ainsi, une évaluation par un examen clinique et échographique axillaire est recommandée. La cytoponction ou la microbiopsie ganglionnaire peuvent être réalisées si les ganglions présentent des critères d'invasion métastatique à l'échographie axillaire (29).

Le but de la procédure du ganglion sentinelle au cours du cancer du sein est d'identifier le statut ganglionnaire qui constitue un des facteurs les plus puissants de survie et de rechute.

Le ganglion sentinelle préconisé dans les stades précoces a d'une part un but pronostic et thérapeutique pour le contrôle régional de la maladie. Il permet un staging ganglionnaire (ultrastadification) tout en réduisant la morbidité liée au curage axillaire (30-31).

Le ganglion sentinelle est le ganglion régional qui draine directement la lymphe de la tumeur primitive. L'examen clinique (palpation) n'est pas suffisant pour déterminer le statut axillaire.

En outre, aucune imagerie n'est assez performante pour détecter les métastases ganglionnaires lorsque le cancer est à un stade précoce. Même une imagerie avancée comme le PET scan n'est pas assez sensible en cas de micrométastases (27). Par conséquent, une analyse histologique est nécessaire afin de déterminer le statut ganglionnaire. De ce fait, le ganglion sentinelle est la technique recommandée pour l'évaluation des ganglions axillaires et pour identifier des métastases (y compris les micrométastases) dans les ganglions régionaux.

De plus, dans les cancers précoces, à peu près 80% des curages axillaires ne révèlent pas de métastases et constituent donc une chirurgie futile (32). Le curage axillaire a une incidence élevée de complications post-opératoires qui peuvent diminuer la qualité de vie (33). Il a des répercussions sur la morbidité immédiate comme l'apparition de lymphocèle, de douleurs, d'infections postopératoires, de limitation des mouvements de l'épaule et la morbidité à long terme comme la survenue de douleurs chroniques parfois invalidantes, de lymphœdème communément appelé « gros bras ».

En outre, la morbidité du ganglion sentinelle est moindre par rapport au curage axillaire. En effet, l'étude anglaise ALMANAC a comparé les risques de lymphœdème et de perte sensorielle sur une période de 1 à 12 mois. Elle a mis en évidence la présence de lymphœdème en cas de ganglion sentinelle dans 5 à 13% des cas contre 11 à 31% des cas pour le curage axillaire. La technique est validée sur la base du taux de détection, de faux négatif et de survie à long terme (33,34).

En conclusion, la procédure du ganglion sentinelle permet d'une part une désescalade thérapeutique tout en permettant un contrôle locorégional axillaire et d'une autre part d'éviter la morbidité liée au curage axillaire (8,35).

c- Déroulement de la technique :

La procédure du ganglion sentinelle consiste en l'injection locale de colorant et/ou de radio-colloïde couplée ou non à une lymphoscintigraphie et une exérèse du ganglion pour son étude histologique.

La méthode standard est basée sur l'utilisation combinée des deux méthodes colorimétriques par bleu patenté et isotopique à base de Technétium 99.

i. Le site d'injection :

Le site d'injection est sujet à controverse. De nombreux sites d'injection sont actuellement disponibles. Néanmoins, il n'existe pas de consensus ou de site d'injection préférentiel par rapport aux autres.

Les sites d'injection les plus communément utilisés sont la voie péri-aréolaire, la voie intratumorale, la voie péri-tumorale ou encore la voie sous-cutanée. Le site le plus intéressant est le site péri-aréolaire.

Les sites d'injection peuvent être répartis en 2 grands groupes :

- Une injection profonde (intra ou péri-tumorale)
- Une injection superficielle (intradermique ou péri-aréolaire).
- **L'injection profonde (intra ou péri-tumoral) :**

Le résultat de plusieurs études assume que toutes les modalités d'injection permettent une identification du ganglion sentinelle axillaire satisfaisante alors que l'identification des ganglions sentinelles extra-axillaires est plus élevée en cas d'injection profonde (36). Les injections péri-tumorales doivent être considérées en cas de tumeur profonde ou celles du quadrant interne où le staging extra-axillaire est nécessaire (3). Si l'approche inclue ces ganglions sentinelles extra-axillaires, l'injection profonde améliore leur détection. Borgstein (37) et Eroglu (38) ont montré que le taux d'identification était plus élevé en cas de ganglions extra-axillaires.

En outre, les lésions tumorales peuvent être infracliniques ou encore multifocales rendant l'injection à ce niveau compliquée voire impossible. Elle pourrait de ce fait nécessiter une injection échoguidée par exemple (39).

- **L'injection superficielle (intradermique ou péri-aréolaire) :**

Le principe de l'injection superficielle repose sur l'origine embryologique du sein à partir de l'ectoderme. Ce dernier destiné à donner le tissu cutané, va initialement s'invaginer dans le mamelon et constituer la glande mammaire. De ce fait, le sein partage son drainage lymphatique avec le tissu cutané adjacent.

Selon Mc Masters (40) et Linehan (41), l'injection superficielle aurait des taux d'identification supérieures à l'injection profonde dans certaines indications particulières.

Si le but est un staging axillaire, l'injection superficielle peut être préférable à une injection profonde du fait de la meilleure et plus rapide visualisation des ganglions sentinelles axillaires.

De même, le choix d'une injection optimale apparait dépendant des indications cliniques spécifiques. En l'occurrence, les injections superficielles sont plus adéquates pour les patientes avec des petites tumeurs superficielles ou du quadrant supéro-externe.

En outre, l'injection superficielle diffuse plus rapidement. Elle serait intéressante en cas de lymphoscintigraphie pour une obtention rapide des images.

L'injection péri-aréolaire est la plus fréquente et la plus utilisée. Elle repose sur la théorie que, les canaux lymphatiques de la glande mammaire longent les canaux galactophores centripètes vers le plexus de Sappey autour de la plaque aréolo-mamelonnaire, puis la lymphe quitte la plaque aréolo-mamelonnaire par des canaux lymphatiques superficiels centrifuges vers le ganglion sentinelle axillaire. Cependant, cette vision a été nuancé dans une étude menée sur des cadavres en 2008 (42). L'intérêt porté à l'injection péri-aréolaire repose sur plusieurs facteurs : d'une part sa simplicité technique et sa courbe d'apprentissage rapide, d'une autre part, son avantage anatomique étant donné la présence d'un riche réseau lymphatique en péri-aréolaire (43).

De plus l'association des 2 sites d'injection chez la même patiente peut améliorer la détection, diminuer la non-visualisation et est de plus en plus recommandé dans certains centres (44).

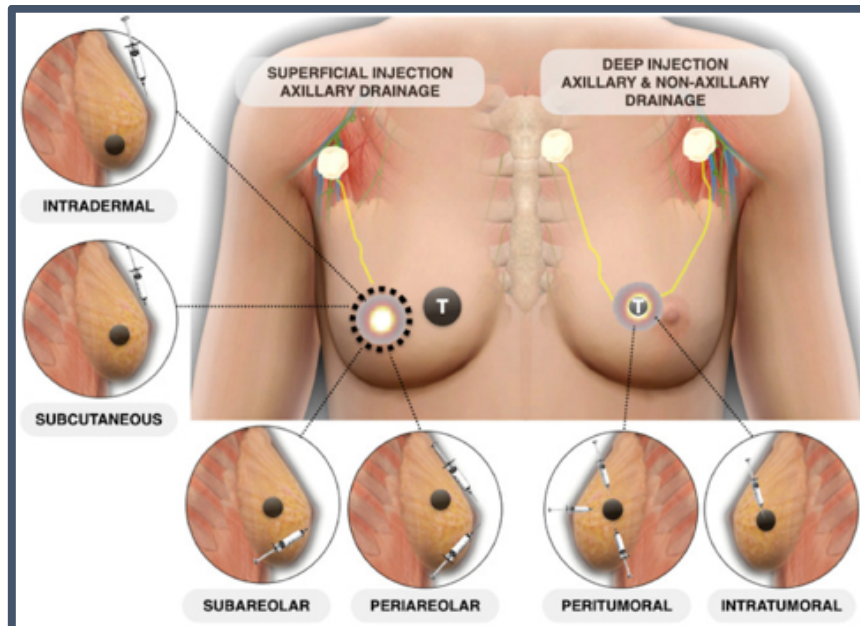


Figure 8: Sites possibles d'injection pour la cartographie des ganglions lymphatiques sentinelles. A gauche, injections superficielles conduisant à un drainage lymphatique presque

exclusivement axillaire. Sur la droite, des injections profondes (T) conduisant à un drainage lymphatique axillaire et non axillaire.

ii. La méthode colorimétrique :

Elle consiste en une injection peropératoire d'un colorant bleuté afin de visualiser les canaux lymphatiques puis le ganglion sentinelle (1).

Il s'agit d'une procédure simple, rapide et peu coûteuse.

La première utilisation du bleu seul a été apporté par Giuliano et al. en 1994 avec un taux de détection du ganglion sentinelle à 65 % et à un taux de faux négatif à 12 % (35).

Le colorant le plus utilisé en Europe est le bleu patenté V et aux Etats-Unis l'Isosulfan bleu.

Le transport du bleu est rapide dans les canaux lymphatiques. Il permet donc de visualiser le(s) ganglion(s) sentinelle(s) 3 à 10 minutes après l'injection (45).

La procédure consiste en une injection péri-aréolaire ou péri-tumorale suivie d'un massage de 5 à 10 minutes. Une incision est ensuite réalisée en regard du creux axillaire. La détection des ganglions s'effectue en suivant les canaux lymphatiques.

Mais de nombreux inconvénients existent. L'utilisation seule du bleu ne permet pas d'identifier en préopératoire le site exact du ganglion sentinelle. Il n'existe pas de visualisation transcutanée. L'incision chirurgicale au niveau du creux axillaire est donc moins précise (46). En outre, son utilisation peut altérer l'interprétation histopathologique notamment en ce qui concerne l'examen direct.

Son principal effet secondaire est d'ordre allergique (47) allant d'une simple éruption cutanée (rush, urticaire, prurit) au choc anaphylactique (48,49). L'incidence du choc anaphylactique après l'injection du bleu est de 1 à 2 %. D'autres effets secondaires peuvent être notés tels une nécrose cutanée après l'injection intradermique péri aréolaire ou des infections à mycoplasme ayant nécessité une reprise chirurgicale (50). Il existe également un risque de tatouage qui peut persister plusieurs mois après l'injection (51), une coloration verte des selles et bleu des urines ou un teint grisâtre. Une des alternatives à ces complications est l'utilisation de bleu de méthylène aussi efficace mais sans risque allergique. Toutefois, l'inconvénient de cette méthode subsiste dans son risque de diffusion intra glandulaire, responsable d'une coloration bleue de toute la glande mammaire (52).

iii. La méthode isotopique :

La première description de la technique dans le cancer du sein a eu lieu en 1993 par Krag et al. (7). A l'époque elle a consisté en l'injection de 0,5 mL de Tc-99 m sulfure colloïde en péri tumorale. Le taux d'identification était alors de 82 % avec un taux de faux négatif à 11 %.

La méthode isotopique est basée sur l'utilisation d'un traceur interstitiel, un radio colloïde, le plus souvent le Technétium 99 (Tc-99 m) associé à un nano colloïdes (le sulfure de rhénium ou l'albumine).

Même si un consensus existe englobant les grandes lignes des protocoles du ganglion sentinelle, les accords n'ont pas été établis sur l'ensemble des volets techniques et pratiques. Des sujets de controverse persistent concernant la dose du produit radioactif, la voie d'injection optimale, le timing, et le type de scintigraphie et de détection per-opératoire (53).

Le radiotracteur :

Le radiotracteur spécifique et la technique utilisée sont guidés par les disponibilités et les pratiques locales. En médecine nucléaire, 4 paramètres définissent un traceur optimal pour la technique radioguidée du ganglion sentinelle : le site d'injection, le volume d'injection, l'activité injectée, et l'intervalle de temps entre l'injection et la chirurgie.

Les caractéristiques du radiotracteur idéal incluent un transit rapide au ganglion sentinelle associé à une rétention ganglionnaire prolongée. Cela dit, il est recommandé d'utiliser un colloïde avec des particules entre 100 et 200nm (54). Il constitue le meilleur compromis entre le drainage lymphatique rapide et la rétention optimale. Le produit le plus fréquemment utilisé est le Technétium 99mTc- sulfure (15-5000nm), le 99mTc-albumin nanocolloïde (5-100nm), 99mTc-antimony trisulfide (3-30 nm) dont la demi-vie est de 6 heures. De nouveaux traceurs ont été développés. Le plus récemment commercialisé est le Tilmanocep.

Le volume :

Beaucoup de données de la littérature suggèrent l'utilisation de petits volumes pour une plus grande spécificité de l'activité et pour une détection optimale du ganglion sentinelle. Il n'existe pas de consensus au sujet de l'activité qui devrait être injecté. Dans la pratique courante on

injecte une activité de 5-30 MBq si la chirurgie a lieu le jour même, et 150 si elle aura lieu le lendemain de l'injection (53).

Le timing :

L'injection est réalisée en péri-aréolaire (à 12h,3h,6h et 9h) et doit avoir lieu dans les 24 heures ou le matin précédant l'intervention.

La lymphoscintigraphie préopératoire :

Elle doit se faire 2 heures après l'injection. Son compte rendu constitue donc un document objectif permettant de localiser et d'énumérer le nombre approximatif de ganglion sentinelle. Elle permet, de plus, de localiser les ganglions extra axillaires. Elle met en évidence le drainage au niveau de la mammaire interne dans 20-30% des cas, en cas d'injection profonde, alors qu'elle est plus basse après une injection intra dermique ou péri-aréolaire (inférieur à 3%).

L'imagerie préopératoire est recommandée car elle a d'une part le potentiel d'améliorer la précision (surtout pour les ganglions sentinelles extra-axillaires) et d'une autre part de réduire la morbidité relative à l'utilisation de la sonde gamma seule. La seule raison à ne pas utiliser l'imagerie préopératoire est d'ordre organisationnelle (53).

Dans la majorité des cas, l'information anatomique délivrée par la scintigraphie est importante et utile pour le chirurgien : meilleure localisation, réduire le temps chirurgical, plus de confiance dans la technique.

En per-opératoire :

Lors de l'intervention, la sonde de détection permet de localiser les ganglions radioactifs et guider leur exérèse afin d'éviter une dissection trop importante. L'incision cutanée est guidée par la sonde, en regard du point « chaud ». Une incision mini-invasive est ainsi réalisée.

À la suite de l'ablation des ganglions sentinelles, il est important de s'assurer de l'absence d'activité résiduelle au niveau axillaire. Une exploration digitale doit également être menée ainsi qu'une vérification de la radioactivité des ganglions enlevés.

Performance diagnostique :

Les performances de la technique sont très bonnes avec un taux d'identification à 85,6% et un taux de faux négatifs à 10 % (55).

Mais certains inconvénients existent et peuvent entraver le succès de la procédure. D'une part, l'aspect coûteux de la technique est un réel obstacle. D'autres part, il existe un certain nombre

de contraintes. En l'occurrence, la mise en place de cette procédure nécessite une certaine organisation structurelle tel un service de médecine nucléaire sur place ou à proximité, des professionnels formés, des appareils de lymphoscintigraphie, la disponibilité de la sonde au bloc opératoire, mais également temporelle comme la disponibilité du produit, l'injection la veille ou le matin même de l'intervention compte tenu de la demi-vie courte du produit, l'alourdissement du circuit préopératoire (1).

iv. La méthode de double détection :

La méthode double détection a été décrite pour la première fois par Albertini et al. en 1996 (56). Il s'agit d'un essai prospectif de 62 patientes avec un cancer du sein invasif ayant bénéficié de l'injection de Tc-99m-sulfure colloïde 2 à 4 heures avant la chirurgie et une injection intra opératoire de bleu d'Isosulfan. Les ganglions sentinelles étaient prélevés, puis le curage axillaire était réalisé en fin de procédure afin de connaître le taux de faux négatif. Le taux d'identification était de 92 %, sans aucun faux négatif.

Elle s'organise en 3 étapes :

- Une étape préopératoire basée sur le repérage du ganglion sentinelle par la méthode isotopique en déterminant le nombre et la localisation du ou des ganglions sentinelles avant le geste chirurgical.
- Une étape per-opératoire basée sur le repérage et l'exérèse du ganglion sentinelle par la méthode colorimétrique.
- Une étape post-opératoire pour l'étude histologique des ganglions sentinelles retirés.

La procédure du ganglion sentinelle est le 1er temps de l'intervention. La procédure chirurgicale consiste en une injection péri-aréolaire du bleu avec un massage doux du sein. L'incision est guidée par la sonde isotopique. Le principe consiste en un repérage des ganglions chauds/froids, radioactifs ou non. Les ganglions sont retirés les uns après les autres. A la fin de l'intervention, il faut s'assurer de l'absence de ganglion sentinelle restant en vérifiant l'absence d'activité isotopique résiduelle au niveau du creux mais également en le palpant.

De nombreuses études ont mis en évidence la supériorité de la double détection. En effet, l'étude de Cody et al. en 2001 (57) comprenant 966 patientes a retrouvé un taux d'identification du ganglion sentinelle de 81 % pour le bleu seul, de 87 % pour le radio-isotope seul et de 95 %

pour la double détection. L'étude de Kern publiée en octobre 2002 (58) a appuyé l'hypothèse de la supériorité de l'association du colorant et du traceur isotopique avec un taux d'identification à 94% et un taux de faux négatif à 0%. En 2006, l'essai ALMANAC est venue confirmer ces données en mettant en évidence la supériorité de la méthode de double détection (55).

Dans un modèle multivarié, certains facteurs ont été identifiés comme augmentant le succès de la double détection, à titre d'exemple la lymphoscintigraphie positive en préopératoire, l'âge inférieur à 60 ans, l'injection intradermique de radio-isotope. Dans une étude comprenant 4131 patientes, Chagpar et al. (59) ont confirmé que l'injection intradermique et/ou péri-aréolaire du bleu et du radio-isotope permettent d'améliorer le taux de détection du ganglion sentinelle indépendamment des caractéristiques de la patiente ou de la tumeur.

La double détection augmente donc indéniablement la performance de détection du ganglion sentinelle, diminue le taux de faux négatif, et réduit la durée de la courbe apprentissage, le nombre de cas nécessaires pour la formation des opérateurs. Il s'agit de la technique la plus fréquemment utilisée à travers le monde, recommandée par de nombreuses sociétés savantes. Mais certaines contraintes ont amené certaines équipes à utiliser d'autres techniques de détection des ganglions sentinelles, souvent en association avec l'une des deux méthodes de référence (bleu ou isotope).

v. La méthode du fer magnétique

La méthode du fer magnétique est une méthode en cours d'évaluation. Elle consiste en une injection de nanoparticules d'oxyde de fer super magnétique (SPIO). Elle peut être réalisée en association avec les techniques standards : radio-isotope et/ou bleu patenté.

Le traceur magnétique est détecté en peropératoire par une sonde d'identification spécifique (réponse à champ magnétique externe).

L'injection péri-aréolaire ou sous-cutanée du fer magnétique, effectuée en peropératoire, permet la migration en 20–25 minutes dans les vaisseaux lymphatiques vers le ganglion sentinelle (61,62). La coloration brune/noire du traceur est une aide visuelle supplémentaire pour le chirurgien (63).

Les avantages de cette méthode sont l'absence d'effet secondaire notamment allergique et de contre-indication. En outre, elle permet de simplifier l'organisation de la chirurgie si cette

méthode est utilisée en remplacement de la méthode isotopique. En effet, le fer magnétique a une demi-vie de plusieurs années (contre 6 h pour le radio-isotope) et l'injection est réalisée en peropératoire.

Johnson et al. ont étudié la répartition du fer magnétique au sein du ganglion sentinelle et son impact sur la faisabilité de l'examen anatomopathologique (64). Le fer magnétique se loge préférentiellement dans les capsules et les sinus, et n'est pas retrouvé dans les espaces avec des métastases. Il permet d'identifier le ganglion sentinelle sans gêner l'étude histologique. L'élimination du traceur est hépato-biliaire. Les doses injectées ne créent pas de surcharge en fer (65).

La première publication est encore récente. Elle date de 2013 (66). Sa diffusion et son implication clinique sont encore limitées avec peu de données dans la littérature. Une étude a comparé le fer magnétique au bleu seul (66), trois autres études ont comparé le fer magnétique au radio-isotope seul (61,62,67) et trois autres le fer magnétique à la double détection (68-70). Le taux d'identification du ganglion sentinelle par la technique magnétique seule est compris entre 77 % et 97,8 % (66). Le nombre moyen de ganglion sentinelle prélevé grâce à la technique magnétique est de 1,6 à 2,2. Le taux de faux négatif est compris entre 0 % et 17 % pour le fer magnétique seul cependant ce taux n'est précisé que dans une seule étude. En l'occurrence l'étude Shiozawa et al. publiée en 2013 (66) regroupant une petite série de 30 patientes constitue la seule étude où un curage axillaire a été réalisé suite à la procédure du ganglion sentinelle. Elle a retrouvé un taux d'identification à 77 % pour la technique magnétique seule. Ce taux augmente à 90% en cas de double détection (fer magnétique et bleu). Le taux de faux négatif est quant à lui de 17 % pour le fer magnétique seul, 17 % pour le bleu seul et 14 % pour le fer magnétique associé au bleu. Ainsi, cette étude a étayé l'hypothèse quant à la nécessité d'associer cette méthode à une autre méthode de détection et que le taux de faux négatif, apparaît relativement supérieur à la méthode combinée « historique ».

Les études comparant le radio-isotope au fer magnétique (61,62,67) ont objectivé un taux d'identification du ganglion sentinelle de 82,3 % pour le radio-isotope et de 98,3 % pour le fer magnétique. Pour 2 d'entre elles (61,62) le fer magnétique était supérieur au radio-isotope en se basant sur le taux d'identification et le taux de faux négatif. En effet, selon l'étude Thill et al. menée en 2014 (61) et comprenant 150 patientes, le taux d'identification du ganglion

sentinelle était de 97,3 % lorsqu'il avait recours à la méthode de détection standard (radio-isotope) et de 98 % en cas d'utilisation de fer magnétique. Le nombre moyen de ganglion sentinelle prélevé était de 1,8 avec la technique standard contre 1,9 pour la méthode magnétique. Le taux de faux négatif était de 8,8 % avec la méthode isotopique et de 2,9 % avec la méthode magnétique. Selon Rubio et al. (62), le taux d'identification du ganglion sentinelle est de 95,7 % si on a recours à la méthode de détection standard (radio-isotope) et passe à 98,3 % en cas de méthode magnétique. Le taux de concordance entre les 2 techniques est de 98,2 %. Sur 120 patientes incluses, l'échec de la procédure du ganglion sentinelle a été rapporté chez 2 patientes avec les 2 techniques. Le ganglion sentinelle était positif chez 36 patientes : 94,6% détectés par la méthode magnétique et 91% par la méthode standard.

3 études ont comparé l'utilisation du fer magnétique à la double détection standard isotopique et colorimétrique (68-70). Dans l'étude anglaise SentiMAG publiée en 2014, Douek et al. (68) ont retrouvé un taux d'identification du ganglion sentinelle par la technique magnétique seule à 94,4 % chez 160 patientes N0 entre Février 2012 et Octobre 2012. Dans une étude multicentrique incluant des patientes provenant de 7 centres du Royaume-Uni et des Pays Bas dont les procédures et les protocoles étaient différents d'un centre à l'autre. En effet, 5 centres utilisaient la méthode de double détection, 1 centre avait recours au radioisotope seul tandis que pour d'autres centres la méthode principale était la détection par du bleu. La procédure d'injection du fer magnétique a été standardisée sur l'ensemble des centres. Elle consistait en une injection per-opératoire péri aréolaire sous-cutanée de 2 mL de fer magnétique diluée dans 3 mL de solution saline. Il fallait procéder ensuite à un massage du site d'injection pendant 5 minutes. Le chirurgien utilisait une sonde manuelle magnétomètre pour le repérage cutané de l'incision et pour l'identification du ganglion sentinelle après l'incision. Tous les ganglions magnétiques, radioactifs, bleus, bruns ou palpables sont alors prélevés. Le curage axillaire était réalisé en cas de ganglion sentinelle positif. Le taux d'identification était presque similaire, à 95 % en cas de méthode standard (radio-isotope et bleu) et à 94,4 % pour la méthode magnétique. Le taux de discordance entre les 2 techniques était de 6,9 %. Le nombre moyen de ganglion sentinelle prélevé était de 1,86 avec la technique standard et de 2,02 avec la technique magnétique. L'analyse histologique a retrouvé 35 patientes avec un ganglion sentinelle métastatique dont 10 micrométastases (avec un taux d'identification à 100 % pour les 2

techniques), et 25 macrométastases. Dans cette sous-population, 92 % ont été détectés par la technique magnétique et 96 % par la technique standard. Ainsi cette large étude a mis en exergue la non-infériorité de la technique magnétique par rapport à la technique standard avec de nombreux avantages d'utilisation de fer magnétique.

L'essai MagSNOLL (69) comprenant 32 patientes a procédé à l'injection intra-tumorale du traceur magnétique pour le repérage peropératoire des tumeurs non palpables cliniquement associée à l'injection péri-aréolaire pour l'identification du ganglion sentinelle. Un magnétomètre est utilisé pour confirmer le repérage échographique du site tumoral fait par le radiologue et vérifier l'exérèse en marge saine. Pour le ganglion sentinelle, le taux d'identification est de 96,9 % en cas de méthode de détection standard (radio-isotope et blue patenté), 84,8 % pour la méthode magnétique seule, 96,9 % pour la technique magnétique et bleu. Le taux de concordance entre la technique standard et le fer magnétique seul est de 81,9 %. Le nombre moyen de ganglion sentinelle prélevé est de 1,58 avec la technique standard et de 1,82 avec technique magnétique.

Selon Pinero-Madrona et al. (70), la double détection semble meilleure en se basant sur le taux d'identification (98,3 % contre 97,8 % pour le SPIO) mais inférieur en se basant sur le taux de faux négatif (11,7 % contre 8,3 % pour le SPIO). L'utilisation de fer magnétique est équivalente en termes de détection par rapport à la technique standard.

Par conséquent les disparités sont observées entre les différentes études, l'absence d'essai randomisé, le faible effectif dans la majorité des cas nécessitent une prudence d'interprétation des résultats. Sur 7 études seulement 3 ont comparé la technique ferromagnétique à la technique de référence de double détection isotopique et colorimétrique. Dans ces 3 études, l'utilisation du fer seul était inférieure à la double détection standard.

Tout comme la lymphoscintigraphie dans la méthode isotopique, l'IRM préopératoire permet de s'assurer de la bonne migration du traceur au niveau du ganglion sentinelle et de le localiser sur le plan anatomique surtout en cas de localisation atypique (71). Elle nécessite l'injection du produit en dehors du bloc opératoire ce qui alourdit la procédure. Mais sa faisabilité a été démontrée car le fer magnétique peut être utilisé comme agent de contraste dans l'IRM préopératoire du sein pour le repérage des ganglions métastatiques.

Néanmoins des difficultés chirurgicales existent et imposent une expérience et un apprentissage particulier limitant sa diffusion en pratique courante (62,67). Les contraintes chirurgicales sont marquées par des changements systématiques d'instruments ou l'utilisation d'instruments en plastique pour le ganglion sentinelle marqués par du fer. Par conséquent un temps d'adaptation et d'apprentissage peut se révéler nécessaire pour une chirurgie efficace et rapide. En outre, les principaux inconvénients de la méthode résident dans le large diamètre de la sonde de détection, la nécessité d'une distance courte entre la sonde et la cible imposant une large incision axillaire et une dissection importante pour l'exploration complète du creux axillaire. La sonde de détection nécessite en peropératoire un calibrage régulier entre chaque manipulation ce qui participe à augmenter le temps opératoire. Cette technique nécessite des instruments chirurgicaux non métalliques, souvent en plastique pour éviter les interférences et impose d'une part l'apprentissage pour le chirurgien et l'acquisition de nouveaux matériaux d'une autre part. Aucun effet secondaire n'a été rapporté mais l'équipe de Rubio et al. a observé une pigmentation de la peau péri aréolaire chez 20 % des patientes, dont certaines gardaient une légère décoloration 6 mois après l'injection (62).

Plusieurs interrogations restent en suspens notamment concernant la suite de la prise en charge après une chirurgie ayant eu recours à cette technique. Quel est l'effet de la radiothérapie adjuvante ou encore la persistance intra mammaire du traceur.

La technique ferromagnétique est séduisante en théorie (accessibilité au plus grand nombre par rapport à l'utilisation du radio-isotope notamment). Néanmoins cette dernière ne montre pas de bénéfice par rapport à la technique standard. Son utilisation impose la réalisation d'une double détection au lieu du fer seul.

vi. La méthode du vert d'indocyanine

Le principe de la technique repose sur la détection de la lumière émise par un fluorophore (le vert indocyanine) en réponse à un stimulus d'une longueur d'onde donnée.

Selon Vermersch et al. (72), les méthodes actuelles sont obsolètes. La technique isotopique nécessite un centre équipé tandis que la détection colorimétrique par le bleu est à haut risque allergique. Il s'est alors intéressé à la technique de vert d'indocyanine, en cours d'exploration dans le cancer de l'endomètre.

L'injection peropératoire, péri aréolaire ou péri tumorale d'une posologie de 5 à 10mg par patiente de vert d'indocyanine, entraîne sa migration vers le ganglion sentinelle à travers les vaisseaux lymphatiques. Ce dernier est ensuite détecté par une caméra haute sensibilité infrarouge en réponse à une stimulation lumineuse. La fluorescence est visible en transcutanée, immédiatement après l'injection. Elle permet de visualiser le trajet lymphatique et donc de guider le geste chirurgical particulièrement en ce qui concerne le repérage de l'incision cutanée. Après l'incision, les ganglions sentinelles sont repérés visuellement grâce à la fluorescence. L'absence de lumière résiduelle au niveau du creux axillaire doit être vérifiée en fin de procédure.

La procédure est simple, rapide et effectuée en per-opératoire. Elle revêt donc un avantage organisationnel non négligeable pour le développement de la chirurgie ambulatoire.

La première description de la technique est récente et date de 2005 (73). Les données de la littérature sont donc peu nombreuses. Dans l'ensemble des études, l'injection était réalisée au niveau de la région rétro- péri-aréolaire.

6 études se sont intéressées à la détection seule du vert sans comparaison aux autres techniques (73,75-79), 7 études ont comparé le vert au bleu (74,80-85), 5 le vert d'indocyanine au radio-isotope (86-90) et 5 le vert associé au bleu et/ou au radio-isotope (91-95). Selon les études, le taux d'identification du ganglion sentinelle par fluorescence est de 93 % à 100 %, et le taux moyen de ganglions sentinelles prélevés de 1,5 à 5,4.

Sur les 23 études publiées, seulement 5 ont réalisés un curage axillaire pour le calcul du taux de faux négatif (75,76,84-86). Dans ces études, ce taux en cas d'utilisation de fluorescence seule est compris entre 5,3 et 12 %.

6 études ont été publiées à propos du vert d'indocyanine seul, sans comparaison avec d'autre technique. Hirche et al. (75,76), a montré que le taux d'identification par le vert d'indocyanine seul était identique lors de la publication de sa 1ère série en 2010 (97,7 %), puis en 2012 (97,9 %). Après le curage axillaire, le taux de faux négatif était identique (5,6 % en 2010 et 5,3 % en 2012). Sans comparaison avec une autre méthode, le taux d'identification par fluorescence seule était de 100 % pour Aoyama et al. (85) et Tagaya et al. (80). L'étude Polom et al. en 2010 a mis en évidence le bénéfice de l'association de l'albumine humaine au vert pour l'identification du ganglion sentinelle (78).

D'autres études ont comparé la technique par fluorescence aux techniques standards (radio-isotope et/ou bleu). Plusieurs études ont souligné la supériorité du vert par rapport au bleu en montrant un taux d'identification pour le bleu seul entre 65,4 % et 95,7 % et pour le vert entre 99 % et 100 % (74,80,81,83,85). L'association des 2 méthodes est encore meilleure en termes de taux d'identification et de taux de faux négatif (78,81). L'étude Tong et al. (84) retrouve des résultats similaires, la seule différence réside dans le taux d'identification qui est de 84,9 % pour le bleu seul et augmente à 96,9 % lorsqu'il est associé au vert. Dans une série de 168 patientes N0 ayant bénéficié d'une détection per-opératoire du ganglion sentinelle par la technique « indigo carmin » combiné à un système d'imagerie au vert d'indocyanine. Le ganglion sentinelle est visualisé par voie transcutané avec la fluorescence. Le taux de détection était de 100%. En anatomopathologie, la sensibilité était de 93,8% pour la détection de l'atteinte métastatique des ganglion sentinelle. Après un suivi médian de 30,5 mois aucune récurrence ganglionnaire axillaire n'a été retrouvée. La méthode est donc réalisable et efficace pour la détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein sans irradiation ni choc anaphylactique (96).

Les études de Ballardini et al.(87) et Samorani et al. (89) ont mis en exergue la supériorité du vert par rapport à la technique isotopique seule. L'étude prospective unicentrique de Ballardini (87) menée en 2013 et englobant 134 patientes recevant la veille de l'intervention une injection du radio-isotope (99m-Tc-Albumine) suivie par une lymphoscintigraphie, puis une injection peropératoire (péri tumorale ou péri aréolaire) de vert. Le taux d'identification du GS était de 93,9 % en cas de méthode de détection standard (radio-isotope) alors qu'il atteint 99,6 % pour la fluorescence. Le taux de concordance était de 93,5 %. Les auteurs ont donc souligné la non-infériorité du vert par rapport à la technique standard par radio-isotope. L'étude Samorani et al. (89) en 2015 a retrouvé un taux d'identification à 99 % et un taux de faux négatif à 0 % pour le vert seul, contre un taux d'identification à seulement 77,7 % et un taux de faux négatif s'élevant à 15,5 % pour la technique isotopique seule. L'étude la plus récente est celle de Sugie et al. (90) en 2015, la première réalisée avec un effectif important, en prospective, multicentrique incluant 821 patientes. Le taux d'identification du ganglion sentinelle était semblable pour les 2 techniques (97 % pour le radio-isotope contre 97,2 % pour le vert). Cependant, de meilleurs résultats ont été mis en évidence pour la double détection (radio-isotope et vert indocyanine)

avec un meilleur taux d'identification (99,8 %) et une diminution du taux de faux négatif (seulement 2,8 % en cas de double détection alors qu'il est de 10 % pour le radio-isotope seul et de 6,7 % pour le vert d'indocyanine seul).

L'étude Murawa et al. (86) en 2009 a également confirmé la supériorité de la double détection par isotope-vert d'indocyanine avec un taux d'identification à 97% et un taux de faux négatif à 8 % par rapport au vert seul dont le taux d'identification et le taux de faux négatif sont respectivement de 90 % et 10 %. L'ensemble des patientes ont bénéficié d'un curage axillaire afin de vérifier le statut ganglionnaire. L'étude de la triple détection isotope-bleu-vert a révélé un taux d'identification à 100 %.

Peu d'études ont comparé la technique par fluorescence à la double détection standard par méthode colorimétrique-isotopique. 2 études publiées par Schaafsma et al. (94) et Van der Vorst et al. (93) ont rapporté un taux d'identification à 100% pour les 2 techniques (le taux de faux négatif n'a pas été relaté).

Dans l'étude de Wishart et al. (92), le taux d'identification par technique fluorescence est de 100% contre 99% pour la méthode de détection standard (double détection isotopique et colorimétrique) avec un taux de faux négatif à 0% pour l'ensemble des techniques. L'étude Verbeek et al. (95) en 2014, a montré une supériorité de la fluorescence par rapport à la méthode de double détection standard en termes d'identification du ganglion sentinelle (88 % pour méthode standard, 100 % pour vert).

En résumé, quelques publications (92-95) ont retrouvé des résultats similaires entre l'utilisation du vert d'indocyanine seul et la double détection standard mais plusieurs séries ont souligné la supériorité de la double détection à savoir l'association du vert d'indocyanine à une autre méthode.

L'Inconvénient de cette technique réside dans le fait que la fluorescence ne peut être visible qu'en transcutanée au niveau du creux axillaire, notamment chez les patientes obèses entraînant un repérage difficile des ganglions sentinelles. En outre, les ganglions extra-axillaires (chaîne mammaire interne) ne sont pas visualisables par fluorescence. Le mapping des ganglions sentinelles est plus difficile car il n'existe pas d'examen permettant une cartographie préopératoire, comme la lymphoscintigraphie pour le radio-isotope (87).

Il existe des difficultés chirurgicales. En effet, la fluorescence crée un halo lumineux qui rend la vision difficile. Tong et al. (84) ont quant à eux rapporté la fuite du traceur au niveau du creux axillaire après le retrait du 1er ganglion sentinelle rendant l'identification difficile des autres ganglions sentinelles par contamination du champ opératoire. Une des solutions proposées est la ligature préalable du vaisseau lymphatique principal proximal avant le retrait du 1er ganglion sentinelle. La durée opératoire est augmentée : en effet, à chaque observation de fluorescence, les scialytiques du bloc opératoire doivent-être éteints et impose un arrêt de dissection.

Une de ses nombreux avantages réside dans sa reproductibilité aisée, une courbe d'apprentissage rapide et peu d'effets indésirables. Les effets indésirables du vert par voie intra-veineuse sont connus par une large utilisation en ophtalmologie pour la réalisation des angiographies. Les réactions décrites sont généralement transitoires à type de nausées-vomissements dans 1% des cas, rashes cutanés, exceptionnellement des réactions allergiques graves à type d'œdème de Quincke. Pour l'injection cutanée péri aréolaire, les effets secondaires sont peu décrits et les effets indésirables graves n'ont pas été décrits. A titre d'exemple, les réactions allergiques sont nettement inférieures au bleu avec moins de 1/10 000 cas. On retrouve 0,7% de douleur au point de ponction

Cette technique détient également un avantage économique en ce qui concerne l'achat des ampoules de vert d'indocyanine. En l'occurrence, au Maroc, 1 flacon de 25 mg coûte 1000 Dhs. Sachant que la posologie par patiente est de 5 à 10 mg, le flacon peut être utilisé par 2 voire 5 patientes. Mais cet aspect est discutable si on tient compte de la durée de l'acte opératoire et du coût d'achat du matériel de détection.

vii. Des méthodes de détection en cours de développement

De nouvelles méthodes d'identification, utilisant de nouveaux agents de contraste sont en cours d'exploration et ne sont pas encore utilisés en pratique clinique.

L'échographie de contraste renforcée avec utilisation de produit de contraste ultrasonore constitué de microbulles de gaz a fait l'objet de plusieurs publications. Initialement elle a été décrite dans le mélanome (97). En 2009, Sever et al. (98) ont étudié son application dans la détection du ganglion sentinelle dans le cancer du sein. 54 patientes recevaient la veille une injection péri aréolaire d'agent de contraste ultrasonore. Les canaux lymphatiques visualisés

par l'échographie seront utilisés comme un fil guide mis en place afin d'identifier et de localiser le ganglion sentinelle. Le taux d'identification est de 89 % (99). Cox et al. (100) a montré que l'échographie axillaire classique n'était pas assez performante pour le ganglion sentinelle. Le but de cette étude était de prédire le nombre de ganglions métastatiques afin de réduire le nombre de patients nécessitant un curage axillaire secondaire. Dans une série de 371 patientes, la procédure a échoué chez 46 d'entre elles. Le taux d'identification du ganglion sentinelle était de 87,7 %, avec un taux de faux négatif à 39 %. Ces publications réalisées par la même équipe ont donc montré une absence de supériorité par rapport aux méthodes de détection standard. Développée uniquement chez un modèle animal (101-103), la détection du ganglion sentinelle par un traceur type quantum dots est aussi étudiée. Elle consiste en une injection de nanoparticules appelées quantum dots utilisés comme agents de contraste et révélés par une imagerie de fluorescence. Dans le modèle animal, elle a permis d'identifier rapidement le ganglion sentinelle. Mais cette technique n'a pas été développée chez l'homme à cause de la toxicité de ses constituants métalliques. Le modèle fondé sur la détection de nanoparticules par un effet photo-acoustique (104,105) a également été développé chez un modèle animal sans application clinique actuelle.

viii. Étude anatomopathologique du GS

L'examen définitif doit être méticuleux. Chaque ganglion est examiné dans sa totalité. En effet, la présence ou l'absence de dépôts tumoraux dans les ganglions lymphatiques axillaires chez les patientes atteintes de tumeurs malignes mammaires reste au cœur de la stadification, du pronostic ainsi que de l'orientation thérapeutique.

L'analyse histopathologique du ganglion sentinelle constitue donc une étape majeure qui permet l'étude d'un petit nombre de ganglions (de 1 à 5). Cette dernière est marquée par son caractère minutieux et particulier utilisant plusieurs coupes et méthodes d'analyse anatomopathologiques.

Trois cas de figure sont possibles :

- Une macrométastase : correspond à un groupe de cellules ganglionnaires malignes de plus de 2mm.
- Une micrométastase : correspond à un groupe de cellules ganglionnaires malignes entre 0,2 et 2mm.

-Des cellules tumorales isolées : (ITC ou pM0(i+)) : correspond à une atteinte invisible à l'examen histologique mais positive à l'immunohistochimie, et dont la taille est inférieure à 0,2 mm.

La coloration standard est l'HES. L'immunohistochimie est une technique lourde qui est utilisée si l'HES est négative.

- **L'étude macroscopique :**

Elle permet de mettre en évidence le nombre de ganglion sentinelle, leur taille et leur forme. Le ganglion est ensuite coupé soit selon un plan longitudinal soit selon un plan transversal, selon des coupes de 1,5 à 3 mm.

Les cellules métastatiques envahissent le ganglion par les sinus afférents, et se localisent préférentiellement sous la capsule ce qui privilégierait plus les coupes transversales.

L'examen macroscopique du ganglion est peu fiable avec une sensibilité faible de l'ordre de 22% et ne permet de détecter que des métastases de grande taille. Ces métastases entraînent généralement une induration et une modification de l'architecture ganglionnaire.

- **L'étude microscopique :**

Le nombre de niveau de coupes est un sujet à controverse, cependant plus les coupes sont rapprochées et nombreuses, plus la sensibilité de détection des métastases est améliorée. Ces coupes sont espacées en général de 150 à 250 microns.

Les coupes sériées du bloc de paraffine permettent de retrouver des métastases non vues sur le premier niveau de coupe en HES (hématoxyline, éosine, safran).

Ces coupes sériées permettent d'augmenter la détection des micrométastases ou de cellules métastatiques isolées et de diminuer le taux de faux négatif.

L'immunohistochimie (anticorps anti-CK7) est généralement réalisée en cas de négativité des lames HES.

A l'issue de cette étude microscopique, les lames sont classées en ganglion sentinelle négatif (non métastatique), en cellules isolées, en micrométastases ou macrométastases selon la classification AJCC.

- **Le compte rendu :**

Le compte rendu histopathologique doit comporter les éléments suivants :

- Le nombre et la taille du ou des ganglions ;

- La technique d'analyse (extemporanée ou définitive),
- La notion d'inclusion en totalité,
- L'intervalle et le nombre de coupes sériées en immunohistochimie ;
- La multifocalité, la taille des métastases et la notion d'effraction capsulaire ;
- Le type et le grade nucléaire des métastases ;
- La présence ou pas d'embolies vasculaires ;
- La présence de récepteurs (aux œstrogènes, à la progestérone, aux récepteurs HER2 et ki67) ;
- Le nombre de ganglions sentinelles positifs, négatifs, et la référence à la dernière classification de l'AJCC (American Joint Commission on Cancer).

La technique du ganglion sentinelle est considérée comme satisfaisante lorsqu'elle permet le retrait d'un minimum de 2 ganglions sentinelles, et au mieux 3 ganglions.

8- Indications du ganglion sentinelle :

a- Les indications approuvées du ganglion sentinelle :

La technique du ganglion sentinelle est recommandée pour l'exploration chirurgicale axillaire en cas de cancer du sein localisé sans atteinte clinique/radiologique ganglionnaire axillaire (1). La réalisation du ganglion sentinelle reste controversée dans certaines indications. Les recommandations des sociétés savantes diffèrent dans ces cas de figure tels que la taille tumorale, le statut ganglionnaire, la clinique, le traitement par chimiothérapie néoadjuvante, la radiothérapie, la grossesse, les antécédents chirurgicaux du sein ou axillaire ou le cancer multifocal. Dans ces situations, la validité de la technique du ganglion sentinelle est mal connue, non démontrée, ce qui amène les sociétés savantes à s'interroger sur une possible désescalade chirurgicale.

Plusieurs sociétés savantes ont mis en place des recommandations au sujet des ganglions sentinelles tels que le CNGOF en 2010 (106), EUSOMA en 2012 (107), Nice/Saint-Paul-de-Vence en 2013 (108), ASCO en 2014 (109), ESMO en 2015 (110), Saint-Gallen en 2015 (111) et NCCN en 2016 (112).

La prise en charge du cancer du sein est multidisciplinaire et répond à des recommandations et des mises à jour élaborées de manières différentes par des comités d'expert dans différents pays (113) :

- En France, ce sont les recommandations de Nice/Saint-Paul-de-Vence qui réunissent un comité d'expert français multidisciplinaire chaque 2 ans depuis 2003.
- En Suisse, la conférence de Saint-Gallen dédiée au traitement du cancer du sein précoce rassemble un comité d'experts internationaux tous les 2 ans depuis 1978.
- Aux Etats-Unis, la NCCN créé en 1993 est une organisation réunissant des experts multidisciplinaires en cancérologie, et qui émet des recommandations dans différents domaines dont le cancer du sein.
- ASCO et ESMO sont des conférences américaine et européenne qui se réunissent annuellement afin d'émettre des recommandations sur divers domaines de la cancérologie depuis 2001 et 2011 respectivement.
- EUSOMA est une organisation européenne d'experts créée en 1986 qui émet des recommandations depuis 1991.

L'élaboration de ces recommandations est non uniformisée au niveau national et international. En effet, les délais et les formes de réactualisation diffèrent selon les sociétés savantes. Les recommandations sont basées sur une analyse de la littérature avec l'établissement de niveau de preuve mais toutes ne répondent pas à ces critères. L'interprétation de la littérature peut parfois varier d'une société savante à l'autre. Ces sociétés doivent établir des recommandations accessibles à l'ensemble des praticiens dans des délais brefs. En outre, de nombreuses situations ne répondant pas aux recommandations sont rencontrées en pratique clinique comme la présence d'un envahissement ganglionnaire confirmé par le PET scan et l'échographie avec une cytoponction ganglionnaire sans envahissement métastatique. De même, la prise en charge des patientes aux âges extrêmes ou avec des comorbidités importantes ne peut être effectuée en suivant les recommandations des sociétés savantes qui préconisent parfois des thérapeutiques trop agressives pour ces patientes. Ces situations spécifiques justifient les RCP (réunion concertation pluri-disciplinaire) avec des praticiens bien informés. Le challenge des sociétés savantes est de diffuser rapidement des recommandations auprès des RCP/médecins (113).

Tableau 3: Indication du Ganglion Sentinelle selon les sociétés savantes

Sociétés savantes	ONGOF 2010	EUSOMA 2012	Saint-Paul-de-Vence 2013	ASCO 2014	ESMO 2015	Saint-Gallen 2015	NCCN 2016
Indications	Recommandations	Recommandations	Recommandations	Recommandations	Niveau de preuve	Recommandations	Recommandations
T1-T2	Oui	Oui	Oui	Oui	Grade A	Oui	Oui
T3	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Grade C	Non recommandé	Oui
T4	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Grade C	Non recommandé	Non recommandé
Après CNA	Oui si N0 avant CNA	Non renseigné	Oui si N0 avant CNA	Non renseigné		Oui	Oui ¹
Avant CNA	Non renseigné	Non renseigné	Oui, CA si GS Non détecté ou métastatique	Oui	Grade B	Oui si N0 à écho et/ou PET/TDM	Non renseigné
Multifocal	Oui	Oui	Oui ²	Oui si T1-2 et chirurgie conservatrice et radiothérapie	Grade B	Non renseigné	Non renseigné
Grossesse	Non recommandé	Oui avec lymphoscintigraphie à faible dose	Non recommandé	Non recommandé	Grade C	Non renseigné	Oui
N+ après ponction	Non renseigné	Non renseigné	Non recommandé ²	Non renseigné	Non recommandé	Grade A	Oui
In situ sans mastectomie	Oui si CCIS de haut grade ou > 40 mm	Lésion étendue ou multifocale	Non recommandé ²	Non recommandé	Grade A	Non recommandé	Oui si exérèse large
In situ avec mastectomie	Oui	Oui	Oui ²	Oui	Grade C	Oui	Oui
ATCD de chirurgie mammaire	Oui si un site d'injection en péricavitaire	Non renseigné	Non renseigné	Oui	Grade B	Non renseigné	Non renseigné ¹

¹NCCN 2014.

²Saint-Paul-de-Vence, 2009.

Les référentiels du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) sont les plus utilisés dans le monde. Elles sont disponibles en différentes langues. Il s'agit d'une association à but non lucratif regroupant 21 centres aux Etats-Unis avec un panel d'experts incontestables. De nombreux arbres décisionnels détaillés sont disponibles. Ils sont confrontés à la vraie vie. Une correspondance est mise en place avec des médecins du monde entier afin d'évaluer les différents arbres décisionnels aux différentes populations. Le niveau de preuve est donc élevé et prouvé.

STADIFICATION AXILLAIRE
CHIRURGICALE

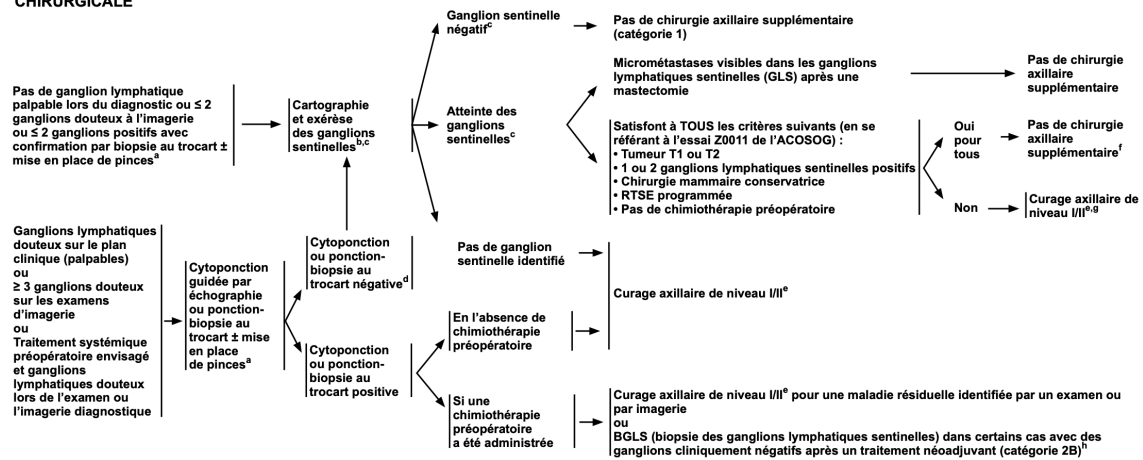


Figure 9: Recommandations de la NCCN pour la prise en charge axillaire dans le cancer du sein

L'Étude ACOSOG Z0010 (114) a montré une absence de différence en termes de survie sans récurrence à 8,4 ans en cas de ganglion sentinelle par rapport au curage axillaire chez les patientes avec un cancer du sein T1–2 traitées par tumorectomie et radiothérapie mammaire avec un résultat du ganglion sentinelle négatif. Cette technique a été généralisée initialement à cette indication seulement.

Suite à l'ACOSOG, certaines équipes américaines avaient planifié de réduire leur taux de curage axillaire de 50 % (115).

Delpech et al. ont évalué l'exploitabilité des critères ACOSOG. Au sein de leur population avec un ganglion sentinelle positif, 69 % avaient des critères Z011 avec des caractéristiques clinico-pathologiques similaires tandis que 31 % étaient non éligibles avec une survie moins bonne et un risque potentiel de sous-traitement dans cette population en cas d'abstention du curage (116). Selon ESMO, cette technique est réalisable en l'absence de ganglion pathologique à l'imagerie (échographie, TDM, PET scan) (110).

Il est indiqué dans les carcinomes infiltrants en cas de tumeur T1-T2 N0 avec une échographie axillaire négative ou biopsie négative selon l'ensemble des sociétés savantes. NCCN 2016

recommande la réalisation du ganglion sentinelle chez les patientes avec une tumeur T3, c'est-à-dire non inflammatoire mais sans atteinte thoracique ni cutanée. Le ganglion sentinelle est également recommandé en cas de tumeur unifocale ou bifocale de proximité (112).

Le curage axillaire est recommandé d'emblée en cas de tumeur T3/T4, T1 ou T2 avec biopsie ganglionnaire positive.

b- Ganglion sentinelle et chimiothérapie néoadjuvante :

La chimiothérapie néoadjuvante a de nombreuses indications. En effet, elle augmente la probabilité d'une chirurgie conservatrice sans modification de la survie globale (117). Elle permet en outre une évaluation in-vivo de la réponse à la chimiothérapie. Elle est efficace sur le contrôle locorégional à savoir l'envahissement ganglionnaires axillaires avec une réponse clinique complète dans 1/3 des cas (118). Après la chimiothérapie néoadjuvante, le taux de détection du ganglion sentinelle axillaire résiduel est de 6 à 33% selon les études (119,120). Le taux de curage indemne après chimiothérapie néoadjuvante est de 25% (121).

Selon Nice Saint-Paul-de-Vence (108), la technique peut être proposée après la validation en RCP, à condition qu'au moins 2 ganglions sentinelles soient prélevés et qu'une échographie axillaire soit réalisée avant le traitement et qu'elle ne montre pas de ganglions suspects. La technique du ganglion sentinelle peut être proposée pour des patientes avec un envahissement ganglionnaire limité avant la chimiothérapie néoadjuvante, dont l'évaluation axillaire après la chimiothérapie néoadjuvante est en faveur d'un downstaging. L'ESMO souligne que la technique du ganglion sentinelle après la chimiothérapie néoadjuvante reste controversée car elle est associée à un moindre taux de détection du ganglion sentinelle et à une augmentation du nombre de faux négatif (110).

Les essais GANAE 1 et 2 ont étudié l'intérêt de la détection du ganglion sentinelle après une chimiothérapie néoadjuvante. L'étude GANEA 1 (122) comprenant 195 patientes de 12 hôpitaux a évalué l'impact de l'atteinte ganglionnaire axillaire initiale sur le taux de faux négatifs. Chez les patientes N0 avant la chimiothérapie néoadjuvante, il a été observé un meilleur taux de détection (94,6%) par rapport aux patientes N+ (81,5%). Le taux de faux négatifs dépend de l'envahissement axillaire clinique et de la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante. L'étude GANEA 2 (123) a quant à elle évalué l'association des tumeurs « triple négatif » et/ou la taille des adénopathies axillaires au risque de faux négatif.

Elle a permis de mieux sélectionner les patientes qui peuvent bénéficier du ganglion sentinelle après la chimiothérapie néoadjuvante, à savoir en fonction des caractéristiques hormonales, de la réponse au traitement, de la résection du ganglion ciblé avant la chimiothérapie néoadjuvante. L'étude GANEA 3 (124) a finalement évalué l'intérêt de repérer les patientes N+ avant la chimiothérapie néoadjuvante : le ganglion métastatique initial. Elle a ainsi montré que cela permet d'améliorer la prédiction du statut axillaire après la chimiothérapie néoadjuvante.

Une des principales problématiques actuelles est la réalisation du ganglion sentinelle après la chimiothérapie ou l'hormonothérapie néoadjuvante pour les patientes ayant un envahissement ganglionnaire axillaire prouvé avant la chimiothérapie néoadjuvante. En effet, la chimiothérapie néoadjuvante permet un downstaging ganglionnaire axillaire. En l'occurrence, 40 % des patientes auront bénéficié d'un protocole incluant des anthracyclines et des taxanes et, probablement dans plus de 50 % des cas pour des tumeurs amplifiant l'HER2, du trastuzumab/pertuzumab. Dans ce contexte de downstaging, la stadification ganglionnaire axillaire par ganglion sentinelle après une chimiothérapie néoadjuvante paraît pertinente (125). Li et al. ont retrouvé un taux de réponse histologique axillaire complète en cas de tumeurs HER 2 positive/RH négatif à 87,9 % pour les patientes ayant une atteinte histologiquement prouvée initialement (126).

En 2014, Fuet al. ont mené une méta-analyse de 15 études s'étalant de 1993 à 2013 et englobant près de 2471 patientes avec un envahissement ganglionnaire axillaire prouvé cytologiquement ou histologiquement avant le début de la chimiothérapie néoadjuvante et ayant bénéficié de la procédure du ganglion sentinelle et du curage axillaire après la chimiothérapie néoadjuvante. Le taux d'identification variait entre 78 et 98 % avec un taux moyen estimé à 89 %. Tandis que le taux de faux négatif variait entre 5 à 25 % avec un taux moyen estimé à 14 % (127).

Plusieurs essais prospectifs multicentriques encourageants menés en 2013 (essai ACOSOG Z1071 (128), essai SENTINA (118,129), essai FNAC (130)) ont évalué la procédure du ganglion sentinelle après une chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes ayant un envahissement ganglionnaire axillaire prouvé avant la chimiothérapie néoadjuvante. Le critère de jugement était le taux de faux négatif et le taux d'identification. Le taux d'identification était respectivement de 92,7 %, 80,1 %, et 87,6 %, pour ACOSOG Z1071, SENTINA et FNAC.

L'étude ACOSOG Z1071 est une étude multicentrique comprenant 649 patientes (128). Les critères d'inclusion des patientes étaient larges comprenant des tumeurs T1 à T4, N1 ou N2, cN1 prouvé par la biopsie. Elle a permis de définir la population pouvant bénéficier de la procédure du ganglion sentinelle. En ce qui concerne le taux de faux négatif, il est directement corrélé au nombre de ganglions sentinelles prélevés avec un taux de faux négatifs de 31 % lorsqu'un ganglion sentinelle était prélevé ; de 21,1 % lorsque 2 ganglions sentinelles étaient prélevés ; et de 9,1 % lorsqu'au moins 3 ganglions sentinelles étaient prélevés.

Dans l'étude SENTINA (129), les patientes incluses avaient les caractéristiques suivantes : N+ prouvée avant la chimiothérapie néoadjuvante et N0 clinique après. Le taux de faux négatif était de 14,2 %. Après une analyse multivariée, le nombre de ganglion sentinelle prélevé était directement lié au taux de faux négatif avec un taux de faux négatif de 24,3 % lorsqu'un seul ganglion sentinelle était obtenu par rapport à 9,6 % lorsqu'on avait plus d'un ganglion sentinelle. En outre, elle a mis en évidence l'augmentation du taux de détection par la méthode combinée colorimétrique et isotopique par rapport à la détection par un radio colloïde seul (77,4 % / 87,8 %) chez les patientes N0.

Dans l'étude FNAC (130), le taux de faux négatif était de 8,4 %. Lorsqu'au moins 2 ganglions sentinelles étaient prélevés, le taux de faux négatif n'était que de 4,9 % alors qu'il était de 18,2 % en cas d'un seul ganglion sentinelle prélevé.

Afin de diminuer le taux de faux négatif, Boughey et al. (130) ont proposé la mise en place d'un clip dans le ganglion axillaire lors de la biopsie de ce ganglion. Si ce ganglion était métastatique, il était alors systématiquement retiré lors de la procédure du ganglion sentinelle. Les auteurs ont analysé le taux de faux négatif de la procédure du ganglion sentinelle chez un groupe de 170 patientes ayant bénéficié de la mise en place d'un clip (groupe « clip ») et chez un groupe de 355 patientes sans mise en place de clip (groupe « pas de clip »). Dans le groupe « clip », le ganglion clippé était un ganglion non-sentinelle dans 24,1 % des cas. Le taux de faux négatif était de 6,8 % lorsque le ganglion clippé était un ganglion sentinelle alors qu'il était de 19 % lorsque le ganglion clippé était un ganglion non-sentinelle. Dans le groupe « sans clip », le taux de faux négatif était de 13,4 %. La mise en place d'un clip au niveau du GS métastatique permet donc de diminuer le taux de faux négatif.

D'autres méthodes de repérage du ganglion axillaire lors de la biopsie existent : l'Iodine 125 (lors de la procédure MARI) et le noir de charbon (131). L'Étude française en cours GANEA 3 (124) a pour objectif d'évaluer les résultats d'une stratégie multiparamétrique innovante combinant un repérage avant la chimiothérapie néoadjuvante d'un ganglion métastatique à l'aide d'un clip métallique puis son analyse après le traitement, l'analyse du ganglion sentinelle après la chimiothérapie néoadjuvante et l'analyse des paramètres biologiques de la tumeur mammaire avant et après une chimiothérapie néoadjuvante, pour prédire le statut axillaire après la chimiothérapie. Cela permettra d'identifier les patientes présentant une atteinte ganglionnaire initiale, qui pourraient bénéficier du ganglion sentinelle après une chimiothérapie néoadjuvante sans un curage axillaire complémentaire avec un risque très faible de faux négatif (moins de 1%). En attendant, les résultats de cette étude prospective, le curage axillaire après une chimiothérapie néoadjuvante, reste le standard de la chirurgie pour les patientes présentant une atteinte axillaire initiale. Le ganglion sentinelle est non recommandé dans ce cas de figure. Ainsi, le statut ganglionnaire avant la chimiothérapie est bien un facteur pronostic. Le taux de faux négatif a été réduit par la mise en place d'un clip lors du diagnostic initial de ganglion sentinelle, une procédure qui facilite l'ablation totale du ganglion sentinelle lors de la chirurgie. De surcroît l'étude Enokido menée en 2016 (132) comprenant 143 patientes N+ avant la chimiothérapie néoadjuvante ayant bénéficié d'un ganglion sentinelle et d'un curage axillaire. Le taux d'identification était de 90,9% tandis que le taux de faux négatif était de 16%. Cette étude a permis de souligner l'importance du sous-type moléculaire en particulier en cas de tumeur Her2+ et triple négatif.

En 2015, une étude rétrospective a été menée par Van der Loo (118) comprenant 1183 patientes N0 dont le but est d'évaluer le taux de faux négatif, le taux de détection et le curage axillaire en fonction de la réalisation du ganglion sentinelle avant ou après la chimiothérapie néoadjuvante. Le taux de détection est meilleur en pré-chimiothérapie néoadjuvante. En l'occurrence, il est de 97 % chez les patientes N+ et de seulement 85 % chez les patientes N0. Le taux de faux négatifs est, quant à lui, plus bas. Il atteint 4–10 % chez les patientes N+ alors qu'il est de 10,7 % chez les patientes N0. Mais le taux le plus important de curage axillaire est retrouvé dans le groupe pré-chimiothérapie néoadjuvante (35 % contre 21 % en post-

chimiothérapie). En outre, la recherche du ganglion sentinelle en pré-chimiothérapie impose deux chirurgies.

Mocellin et al. ont mis en évidence l'influence de la courbe d'apprentissage sur le taux de détection du ganglion sentinelle. Le taux de faux négatif peut être amélioré par l'analyse d'au moins 3 ganglions sentinelles (133).

Les dernières recommandations de l'ASCO (109) sont défavorables à une recherche du ganglion sentinelle en post-chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes ayant des adénopathies axillaires palpables en préopératoire et préfèrent procéder d'emblée à un curage axillaire. En outre, elle souligne un meilleur taux de détection du ganglion sentinelle avant la chimiothérapie néoadjuvante.

Quel serait le moment idéal pour réaliser le ganglion sentinelle lors d'une chimiothérapie néoadjuvante ? Pour Zhao et al. (134), le moment idéal chez les patientes N0 serait après une chimiothérapie néoadjuvante. En l'occurrence, 17,6% ont obtenu une réponse histologique complète après l'exérèse du ganglion sentinelle, dont 6,9% des patientes RH positif /HER2 négatif, 33% triple négatif, 32,3% HER2 positif sous une thérapie ciblée et 15,3% HER2 positif sans thérapie ciblée. La réponse clinique complète était associée au sous-type moléculaire. Il a été recommandé d'effectuer la biopsie du ganglion sentinelle avant la chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes N0 avec RH négatif/HER2 positif et après la chimiothérapie néoadjuvante chez les patientes N0 triples négatives/HER2 positif afin d'éviter un curage axillaire.

En résumé, le ganglion sentinelle est possible avant ou après la chimiothérapie néoadjuvante selon les différentes recommandations. La majorité des sociétés savantes recommandent la réalisation du ganglion sentinelle avant la chimiothérapie néoadjuvante. L'objectif et les intérêts diffèrent. Le ganglion sentinelle avant la chimiothérapie néoadjuvante permet de connaître le statut ganglionnaire de la patiente avant le traitement et d'adapter le schéma thérapeutique tel que le champ d'irradiation de la radiothérapie externe, d'éviter un curage axillaire après la chimiothérapie néoadjuvante en cas d'éligibilité au ganglion sentinelle. La chimiothérapie néoadjuvante avec son activité systémique chez des patientes avec un envahissement ganglionnaire axillaire limité avant la chimiothérapie néoadjuvante peut

présenter un downstaging axillaire de 40% lors de l'évaluation axillaire après la chimiothérapie néoadjuvante. Le ganglion sentinelle peut donc sous-estimer le stade initial. Néanmoins, le statut ganglionnaire axillaire après une chimiothérapie néoadjuvante est un facteur pronostic significatif et il n'existe pas de différence significative lorsqu'on compare avec les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante. Le ganglion sentinelle après la chimiothérapie néoadjuvante permet d'éviter un curage axillaire et donc de diminuer la morbidité de la prise en charge.

Différentes techniques sont en cours d'évaluation pour la détection du ganglion sentinelle chez les patientes traitées après la chimiothérapie néoadjuvante, à titre d'exemple le vert d'indocyanine, les nanoparticules d'oxyde de fer magnétiques, le colorant bleu indigo-carmin, les ultrasons à contraste renforcé, le tatouage.

c- La conduite à tenir après le résultat anatomopathologique du ganglion sentinelle :

• **En cas de ganglion sentinelle négatif :**

Toutes les sociétés savantes s'accordent à dire qu'en cas de ganglion sentinelle négatif, il n'y a pas lieu à compléter par un curage axillaire. Comme cela a pu être démontré dans l'étude ACOSOG où 70% des ganglions sentinelles étaient négatifs.

• **En cas de ganglion sentinelle positif :**

Auparavant, le curage axillaire était indiscutable en présence d'un cancer localement avancé, d'adénopathies axillaires palpables et/ou de ganglion sentinelle métastatique.

Le taux d'envahissement des ganglions non-sentinelles en cas de ganglions sentinelles métastatiques est élevé : 10 à 15 % en présence de cellules tumorales isolées, 13 à 20 % en cas de micrométastases, 40 à 50 % en cas de macrométastases (135,136). Jusqu'au début des années 2010, le curage axillaire était indiscutable en cas d'envahissement micro ou macrométastatique des ganglions sentinelles. En France, des modèles mathématiques avaient été développés pour prédire l'absence d'envahissement des ganglions non-sentinelles si le ganglion sentinelle était envahi (137). Bien que validés sur une cohorte indépendante, ces modèles n'ont jamais réellement été utilisés.

L'absence de curage axillaire complémentaire en cas de ganglions sentinelles métastatiques pose 3 problématiques : le risque de récurrence axillaire ; le risque de sous-traitement par une sous stadification de la maladie ; et l'impact sur la survie globale.

Depuis une dizaine d'années, les pratiques ainsi que les recommandations ont changé. En effet, en cas de ganglion sentinelle métastatique, dans 40 à 70% des cas on ne retrouve pas de maladie axillaire résiduelle (138-141). Le curage axillaire réalisé après un ganglion sentinelle positif est de plus en plus remis en question.

En 2010, l'essai randomisé, actuellement en phase III d'Amaros comprenant 1953 patientes a pour but de comparer le curage axillaire à la radiothérapie axillaire en cas de ganglion sentinelle métastatique (60). Le taux d'identification du ganglion sentinelle dépend de plusieurs facteurs. La double détection radio-isotope et bleu avec un taux d'identification à 98 % permet une meilleure détection par rapport au radio-isotope (90 %) ou au bleu seul (90 %). D'autres facteurs influençaient cette procédure tels que l'âge.

5 publications de 5 essais randomisés ont révolutionné les pratiques. Les études d'ACOSOG Z0011 (128), IBCSG 23-01 et AATRM (142) ont comparé le curage axillaire à l'abstention thérapeutique tandis que les essais AMAROS (143) et OTOASOR (144) ont comparé le curage axillaire à la radiothérapie axillaire. Malgré les limites méthodologiques de certains essais (tel que l'ACOSOG Z0011), les recommandations internationales (ASCO, NCCN) et le consensus d'experts de Saint Gallen ne préconisent pas le curage axillaire complémentaire en cas d'envahissement macro et/ou micrométastatique des ganglions sentinelles si l'ensemble des critères d'inclusion d'ACOSOG Z0011 sont réunis. En effet, l'impact du curage axillaire sur la survie sans progression et la survie globale n'a pas été clairement démontré alors que la morbidité est quant à elle bien connue. A titre d'exemple, le lymphœdème du membre supérieur après un curage axillaire est de 20 %, les séquelles motrices de 15 % et les douleurs neurologiques de 10 à 20 % (145).

L'Essai ACOSOG Z0011 (128), initié en 1999 et publié en 2011, a comparé les cas où un curage axillaire complémentaire a été réalisé et les cas où il n'a pas été réalisé en cas de ganglion sentinelle métastatique. Cette dernière a montré l'absence de bénéfice du curage axillaire sur la survie si moins de 3 ganglions sentinelles sont envahis en cas de mastectomie partielle, de radiothérapie mammaire externe et de traitement systémique pour les cancers du sein T1-2.

Mais de nombreuses limites méthodologiques de l'ACOSOG Z0011 ont été soulignées par plusieurs auteurs. La première critique concernait le nombre insuffisant de patientes incluses (891 inclusions sur 1900 planifiées, soit inférieur à 50 % du nombre prévu, ayant conduit à interruption prématurée de l'essai). En outre Cutuli et al. (146), ont montré qu'il existait un déséquilibre significatif entre les 2 groupes, au regard de la taille de l'envahissement métastatique des ganglions sentinelles (44,8 % de micrométastases dans le groupe ganglion sentinelle seul contre 37,5 % dans le groupe curage axillaire). Certaines données étaient manquantes à propos des caractéristiques de la maladie initiale avec 25 % de données manquantes quant à l'envahissement lymphovasculaire ou le grade histologique, 9% pour le statut des récepteurs hormonaux, et 15 % pour la taille du ganglion sentinelle.

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de récurrences locorégionales sont le grade SBR élevé, l'absence d'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et la taille tumorale élevée et non le type d'envahissement du ganglion sentinelle (macro ou micrométastase), ni la réalisation ou non de curage axillaire complémentaire. Les facteurs prédictifs de décès sont l'âge, l'absence d'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes, la taille tumorale élevée et l'absence de traitement systémique adjuvant et non le type d'envahissement du ganglion sentinelle (macro ou micrométastase), ni la réalisation ou non de curage axillaire complémentaire. Ces résultats ont été confortés par la publication des résultats de l'essai IBCSG 23-01 en 2013 (147). Il a comparé le curage axillaire complémentaire à l'abstention en cas de ganglion sentinelle micro métastatique. En 2018, Galimberti et al. (147) ont présenté les résultats d'IBCSG 23-01 actualisés à 9,7 ans, qui confirment l'absence de différence significative en termes de survie sans récurrence à 5ans (74,9 % pour le curage axillaire contre 76,8 % pour le ganglion sentinelle seul) en cas de cancer du sein T1-2 avec envahissement micrométastatique d'un ou 2 ganglions sentinelles. Cette étude suggère en outre la possibilité de réaliser un ganglion sentinelle en cas de mastectomie. Une des limites de cette étude est le faible nombre de mastectomie totale. En effet, parmi ces patientes 9 % ont bénéficié d'une mastectomie totale, 91 % d'une mastectomie partielle.

La 3ème étude randomisée est l'essai AATRM 048/13/2000. (142) qui a également permis de confirmer l'absence de récurrence axillaire dans le groupe ganglion sentinelle associé au curage

axillaire (1 %) par rapport au groupe ganglion sentinelle seul (2,5 %). Mais l'effectif très limité (n = 233 patientes) de cet essai limite son intérêt.

L'étude NSABP32 (148) a comparé le curage axillaire au non-curage axillaire en cas de ganglion sentinelle négatif sur plus de 5611 patientes. Elle a confirmé l'équivalence de résultats entre les 2 groupes en termes de survie globale, de survie sans récurrence. Le taux de récurrences axillaires est très faible dans les 2 groupes (0,5 % dans le bras ganglion sentinelle seul versus 0,2 % dans le bras ganglion sentinelle avec curage axillaire) malgré un taux élevé de faux négatif (10 %). Ce taux de faux négatif est directement corrélé au nombre de ganglions sentinelles prélevés (de 17,7 % lorsque 1 ganglion sentinelle est prélevé à 10 % pour 2 ganglions sentinelles, 6,9 % pour 3 ganglions sentinelles, 5,5 % pour 4 ganglions sentinelles prélevés). La technique du ganglion sentinelle a donc été validée par cette étude. Parmi ces patientes, 87,5 % ont été traitées par tumorectomie et 12,5 % par mastectomie totale.

Les dernières recommandations de l'ASCO et de Saint-Gallen ont conclu à une abstention du curage axillaire en cas de ganglion sentinelle métastatique pour les patientes remplissant les critères de l'essai Z011 : les tumeurs pT1-2, pas de rupture capsulaire, traitement adjuvant adéquat et radiothérapie post-opératoire.

Selon les recommandations de Saint-Gallen, en cas de cellules tumorales isolées et/ou les métastases entre 0,2mm à 2mm des ganglions sentinelles, le curage axillaire est rejeté, peu importe le type histologique de la tumeur et le type de chirurgie réalisée. En cas de mastectomie, le consensus de Saint-Gallen a préconisé la réalisation d'un curage axillaire en cas de macrométastase au sein des ganglions sentinelles. Cela dit, une abstention du curage axillaire peut être envisagé en cas de radiothérapie axillaire associée. Selon l'ASCO, en cas de mastectomie, si une métastase ganglionnaire est révélée par le ganglion sentinelle, un curage axillaire peut-être proposé. En cas de traitement conservateur, le curage axillaire n'est pas recommandé chez les patientes ayant une tumeur à un stade précoce retrouvant 1 ou 2 ganglions sentinelles métastatiques bénéficiant d'une radiothérapie mammaire et axillaire.

Les recommandations d'EUSOMA, NCCN sont similaires à celles de Saint-Gallen et de l'ASCO mais précisent que le nombre de ganglion sentinelle positif doit-être inférieur ou égal à 2 et que la patiente ne doit pas avoir été traitée par une chimiothérapie néoadjuvante.

Le CNGOF et Nice/ Saint-Paul-de-Vence, ont préconisé une abstention du curage axillaire complémentaire possible chez les patientes avec un ganglion sentinelle sain ou micrométastatique et une tumeur de petite taille T1–2 bénéficiant d'une radiothérapie adjuvante (mammaire et axillaire) après un traitement conservateur, ou un traitement adjuvant systémique par chimiothérapie ou hormonothérapie. Ces sociétés recommandent un curage axillaire complémentaire en cas de ganglion sentinelle avec un envahissement macrométastatique ou au moins 2 ganglions sentinelles micrométastatiques ou en cas de ganglion sentinelle non détecté. En outre, en l'absence de traitement adjuvant systémique par chimiothérapie, le CNGOF préconise la réalisation d'un curage axillaire complémentaire chez les patientes avec un envahissement métastatique du ganglion sentinelle.

La découverte de métastases axillaires résiduelles dans un produit du curage axillaire après un ganglion sentinelle positif joue un rôle négligeable dans la décision de traitements systémiques adjuvants et un rôle incertain dans les modifications des champs d'irradiation. Toutefois, le faible taux de récurrence axillaire en l'absence de curage axillaire complémentaire peut s'expliquer par la réalisation de traitements adjuvants.

La problématique actuelle réside dans la place de la radiothérapie comme alternative au curage axillaire si le ganglion sentinelle est envahi. A partir de combien de ganglions sentinelles positifs faudrait-il préférer la chirurgie secondaire à la radiothérapie ? La radiothérapie permet-elle de diminuer la morbidité ? Le taux d'identification diffère-t-il en fonction du traitement complémentaire choisi ?

Un essai européen prospectif de 4823 patientes multicentrique mené entre 2001 et 2010 par AMAROS (143) a comparé la radiothérapie au curage axillaire chez des patientes T1 ou T2 cN0 avec un ganglion sentinelle envahi : 744 patientes ayant bénéficié du curage axillaire et 681 de radiothérapie (à 3 niveaux axillaires et en sus-claviculaire). La médiane de suivi était de 5 ans. Le taux de récurrence était le même dans les 2 groupes tandis que la morbidité était plus élevée dans le groupe « curage axillaire » (lymphœdème à 1 an, 3 ans et 5 ans). Avec un recul de 10 ans, les résultats ont été présentés au congrès de 2018 de San Antonio Breast Cancer Symposium (149). Il a été mis en évidence la non-infériorité de la radiothérapie par rapport au curage axillaire en cas de ganglion sentinelle métastatique avec moins de morbidité. En effet, les patientes ayant bénéficié d'un curage axillaire avaient une morbidité plus importante (11,9

% dans le groupe radiothérapie contre 24,5 % dans le groupe curage axillaire) comparativement à celles ayant eu un ganglion sentinelle seul suivi d'une irradiation ganglionnaire. Le lymphœdème était 4 fois plus fréquent dans les suites du curage axillaire que dans les suites du ganglion sentinelle et radiothérapie.

L'essai OTOASOR en Hongrie a été mené durant la même période, incluant 2106 patientes avec un cancer mammaire cT 3 cm cN0, adressées en chirurgie pour l'évaluation du ganglion sentinelle. Parmi elles, 526 avaient 1 à 3 ganglions sentinelles envahis et étaient dans les suites randomisées entre le curage axillaire complémentaire ou la radiothérapie ganglionnaire locorégionale. Avec un recul de 8 ans, le taux de récurrence axillaire n'était pas différent entre les 2 groupes ni sur la survie globale.

En 2016, Giuliano et al. (149) ont présenté des résultats actualisés à 9,3 ans confirmant l'absence de différence significative en termes de survie globale (83,6 % pour le curage axillaire contre 86,3 % pour le ganglion sentinelle seul), de survie sans récurrence (78,2 % en cas de curage axillaire et 80,2 % en cas de ganglion sentinelle seul) et de récurrence axillaire.

Par conséquent, des modifications de la prise en charge et des recommandations ont eu lieu partout dans le monde. En se basant sur une efficacité similaire lorsque certains critères sont respectés, pour une morbidité moindre de la radiothérapie, la majorité des sociétés savantes préconise l'absence de curage axillaire complémentaire si un maximum de 2 ganglions sentinelles positifs micro- ou macrométastatiques sans rupture capsulaire sont retrouvés, avec une tumeur T1-2, un traitement conservateur, un traitement adjuvant systémique et une radiothérapie chez une patiente N0. En dehors de ces indications, le curage axillaire reste indiqué, plus particulièrement si plus de 3 ganglions sentinelles métastatiques sont obtenus, ou en cas de rupture capsulaire. Selon ESMO, NCCN et Saint-Gallen et CNGOF c'est la radiothérapie qui conditionne l'absence de curage axillaire complémentaire.

Toutefois, il n'existe pas de consensus en ce qui concerne le protocole de l'irradiation en cas de ganglion métastatique relevant de la radiothérapie comme décrit auparavant. L'American Society for Radiation Oncology (ASTRO) et le NCCN préconisent une radiothérapie mammaire complémentaire sans préciser la localisation exacte. L'ESMO quant à elle recommande une radiothérapie de la glande mammaire en association à l'irradiation ganglionnaire (axillaire et mammaire interne). Tandis que les recommandations françaises

proposent en cas de traitement conservation, une irradiation mammaire, axillaire sans irradiation sus et/ou sous-claviculaire en cas de ganglions micrométastatiques et une irradiation mammaire, axillaire associée à une irradiation sus/sous claviculaire en cas de ganglions macrométastatiques, quel que soit la chirurgie.

d- Les indications particulières du ganglion sentinelle :

Tumeurs multiples :

On parle de tumeur multifocal (ou Multiples synchronous tumours (MST)) lorsqu'il existe au moins 2 nodules infiltrants dans le même quadrant. Les tumeurs multicentriques sont définies par la présence de tumeurs dans des quadrants différents.

Ces 2 types de cancer ont une prévalence élevée de métastases axillaires et un taux élevé de faux négatifs lors des ganglions sentinelles. Malgré ces facteurs, peu de récidives axillaires ont été rapportées en cas de ganglions sentinelles.

Pour la prise en charge des tumeurs multifocales, l'EUSOMA, l'ASCO, Nice/Saint-Paul-de-Vence proposent la réalisation du ganglion sentinelle seul sans curage axillaire complémentaire chez les patientes jeunes avec un cancer du sein T1-2, sur la base de la taille de la plus volumineuse de l'ensemble des tumeurs, ayant bénéficié d'un traitement conservateur et d'une radiothérapie, en l'absence d'envahissement ganglionnaire ou au maximum 2 ganglions sentinelles envahis par des micro- ou macrométastases.

En cas d'envahissement ganglionnaire d'au moins 3 ganglions sentinelles, l'EUSOMA, l'ASCO et Nice/Saint-Paul-de-Vence recommandent la réalisation d'un curage axillaire.

Grossesse :

Les recommandations des sociétés savantes diffèrent. L'ASCO (109) et Nice/Saint-Paul-de-Vence recommandent la réalisation d'un curage axillaire systématique.

Selon NCCN, le ganglion sentinelle peut être réalisé pendant la grossesse avant 30 SA tandis que pour l'EUSOMA, l'ESMO et Saint-Gallen, le ganglion sentinelle est recommandé sans limite de terme.

Carcinome canalaire in-situ :

Le CNGOF, l'EUSOMA, Saint- Gallen et le NCCN recommandent le ganglion sentinelle en cas de traitement conservateur si le CCIS est étendu à plus de 40 mm et de haut grade, si l'exérèse est étendue nécessitant un geste d'oncoplastie complexe quelle que soit sa présentation clinique (nodulaire, foyer de microcalcifications, comédonécrose. . .). Mais il est surtout indiqué en cas de mastectomie, de présentation nodulaire ou de micro-infiltration à la biopsie.

Antécédent de chirurgie mammaire :

Seul l'ASCO mentionne cette situation dans ses recommandations et considère la possibilité du ganglion sentinelle malgré un antécédent de chirurgie mammaire.

Tumeurs T3, T4 :

Les preuves concernant l'efficacité du ganglion sentinelle sont surtout basées sur les études incluant les tumeurs T1 et T2. Mais, le ganglion sentinelle peut être réalisé chez des patientes avec des tumeurs plus larges et cliniquement N0. En effet, la NCCN recommande la réalisation de la technique du ganglion sentinelle même en cas de tumeurs T3.

Tumeurs inflammatoires :

Les patientes avec des tumeurs inflammatoires et/ou une invasion de la peau ou de la paroi thoracique ne sont pas candidates au ganglion sentinelle à cause du risque élevé de faux négatifs due à une altération du drainage lymphatique.

Carcinomes lobulaires in situ :

Par définition les carcinomes lobulaires in situ ne sont pas des cancers invasifs. Par conséquent ils ne nécessitent pas d'évaluation axillaire par la procédure du ganglion sentinelle. Toutefois, depuis que l'invasion peut être sous-évaluée par la biopsie dans plus de 40% des patientes avec un carcinome lobulaire in situ, le ganglion sentinelle est donc recommandé chez les patientes bénéficiant d'une mastectomie. En effet, le drainage lymphatique peut être altéré après la mastectomie et le ganglion sentinelle ne peut être effectué si l'invasion est mise en évidence sur la pièce de mastectomie.

De plus, les patientes ayant un carcinome lobulaire in situ avec une large zone palpable peuvent bénéficier de ganglion sentinelle lors du traitement conservateur afin d'éviter une deuxième chirurgie dans le but d'évaluer l'aisselle en cas d'invasion mise en évidence après la chirurgie.

Aussi le ganglion sentinelle peut être réalisé en cas de récurrence locale après un traitement chez des patientes avec un carcinome lobulaire in situ ayant eu une tumorectomie large.

Tumeurs phyllodes :

Les tumeurs phyllodes métastasent rarement au niveau de l'aisselle. Les métastases des tumeurs phyllode se font par voie hématogène avec des métastases pulmonaires, pleurales, et osseuses. Par conséquent, le ganglion sentinelle n'est généralement pas approprié pour les patientes avec des tumeurs phyllodes. Une chirurgie de la tumeur doit être réalisé sans staging axillaire.

Métastases à distance :

Le ganglion sentinelle n'est généralement pas approprié pour les patientes avec des métastases à distance. De l'autre côté, en cas de tumeur Oligo métastatique ayant reçu un traitement néoadjuvant curatif, le ganglion sentinelle peut être indiqué.

Évaluation des ganglions mammaires internes ou n'importe quel autre ganglion extra-axillaire :

La détection des ganglions sentinelles mammaires internes est profondément affectée par la profondeur de l'injection du produit radiopharmaceutique. Il est généralement reconnu que la cartographie des ganglions sentinelles de la mammaire interne nécessite une injection profonde, soit péri-tumoral ou intra-tumoral. Lorsque le traceur est administré profondément dans la tumeur, il peut être drainé hors de l'aisselle par n'importe quel quadrant du sein (52% du QII, 32% QSI, 30% QIE, 10% QSE, 24% central). Les ganglions mammaires internes sont détectés chez 1/3 des patientes avec des tumeurs du sein.

Il n'existe pas de doute sur le fait que les métastases au niveau des ganglions mammaires internes aggravent le pronostic. Dans une étude récente, lorsque des métastases au niveau de la mammaire interne sont retrouvées, la probabilité de métastases à distance est plus importante avec une incidence plus importante en cas de tumeur supérieur à 1,5cm.

L'intérêt de la biopsie du ganglion sentinelle de la mammaire interne est très débattu. Il n'existe pas de preuves que la cartographie entraîne une modification du stade et du traitement envisagé. Cependant, l'ablation chirurgicale des ganglions mammaires internes, si elle est techniquement possible, peut être envisagée chez des patientes ayant moins de 70ans avec des tumeurs de plus de 1,5 cm.

Ganglion sentinelle non visualisé ou échec de la détection per-opératoire :

Dans approximativement 1% à 2% des cas le ganglion sentinelle peut ne pas être détecté en préopératoire ou en per-opératoire et le statut axillaire non déterminé. L'âge, l'obésité, la localisation de la tumeur autre que dans le QSE et la non-visualisation de ganglion sentinelle en préopératoire peuvent être associés à l'échec de la technique. De l'autre côté, l'adjonction de nouvelles indications (chirurgie récurrente, antécédent de radiothérapie, chimiothérapie néoadjuvante) a entraîné une augmentation du risque d'échec. Il est important de considérer qu'un ganglion sentinelle non détecté en per-opératoire est un échec de la méthode et non un faux négatif.

Les ganglions sentinelles profonds sont difficiles à détecter en per-opératoire à cause de l'atténuation par le tissu. Les patientes ayant bénéficié précédemment de chirurgie mammaire ou de radiothérapie peuvent présenter des localisations atypiques des adénopathies.

Récemment, une étude de 525 patientes porteuses de tumeur du sein a montré que les patientes chez qui le drainage lymphatique n'a pas été objectivé à la scintigraphie, ou la non-visualisation de ganglion sentinelle, étaient fortement associées à un risque de métastases ganglionnaires. Dans ce sens, il faut craindre que les vaisseaux lymphatiques à l'origine du ganglion sentinelle peuvent être obstrués par l'augmentation de la tumeur. La majorité des patientes avec une non-visualisation du ganglion sentinelle sur la scintigraphie préopératoire auront au moins un ganglion sentinelle détecté en per-opératoire par la sonde gamma ou par la sonde gamma combiné au bleu. Dans les séries décrites par Magnoni (150), à peu près 73% des patientes chez qui le ganglion sentinelle n'a pas été visualisé en préopératoire, au moins un ganglion sentinelle a été retrouvé en per-opératoire.

En cas de non-visualisation, une 2-ème injection peut être envisagée : au niveau d'un autre site d'injection, avec une injection plus profonde ou superficielle par rapport à la précédente.

En cas d'obésité un PET Scan peut être utile. En l'occurrence, une étude de 284 patientes a montré qu'en cas de non-visualisation de ganglion sentinelle, le PET scan permet de le détecter dans 24.6% des cas.

Il n'existe pas de consensus définitif à propos de ce qui devrait être fait en cas de non-visualisation du ganglion sentinelle. Une 2ème injection semble être une option prometteuse ou un PET scan en cas de non-visualisation après l'injection. Actuellement beaucoup suggère un curage axillaire en cas de non-détection en per-opératoire.

Récidive des tumeurs du sein :

Un 2ème ganglion sentinelle peut être réalisé lors d'une récidive après un traitement conservateur associé à un ganglion sentinelle négatif. Mais le drainage lymphatique a probablement changé chez les patientes ayant bénéficié d'un traitement conservateur, et le taux de succès peut être inférieur à celui atteint par le premier ganglion sentinelle.

Des résultats encourageants ont été rapportés en cas de récidive mais sont encore non concluants. La répétition du ganglion sentinelle n'avait aucun impact sur la survie, même si ces résultats nécessitent une validation par des études prospectives plus larges. De l'autre côté, Il n'existe pas de preuve d'un bénéfice chez ces patientes d'un curage axillaire. La scintigraphie peut être considérée afin d'évaluer l'altération du drainage lymphatique après la chirurgie du sein.

En conclusion, les indications du ganglion sentinelle diffèrent en fonctions des sociétés savantes. Mais quelques consensus peuvent-être établis :

- Le ganglion sentinelle est indiqué pour les tumeurs T1–2
- Le ganglion sentinelle est indiqué en cas de CCIS traité par mastectomie.
- La majorité des sociétés savantes autorisent le ganglion sentinelle avant et après la chimiothérapie néoadjuvante si la patiente est cliniquement N0 initialement.
- En cas de tumeurs multifocales, les sociétés savantes proposent le ganglion sentinelle dans les situations suivantes : une patiente jeune avec une tumeur T1–2, ayant bénéficié d'un traitement conservateur et d'une radiothérapie adjuvante.
- En ce qui concerne l'évaluation axillaire pendant la grossesse, l'avis des sociétés savantes est partagé entre les 2 techniques.
- Les patientes avec un antécédent de chirurgie mammaire peuvent bénéficier d'un ganglion sentinelle selon le CNGOF et l'ASCO.
- En ce qui concerne la place du curage axillaire complémentaire après un ganglion sentinelle positif, les recommandations d'EUSOMA, Saint-Gallen, NCCN et ASCO sont similaires. Ces derniers préconisent l'omission du curage axillaire complémentaire si la patiente a au maximum 2 ganglions sentinelles positifs, micro- ou macrométastatiques, avec une tumeur T1–2, un traitement conservateur, un traitement adjuvant systématique et une radiothérapie adjuvante.

Les recommandations des sociétés savantes sur les indications du ganglion sentinelle ont été élargies au fil des années. L'objectif est de diminuer la morbidité de la prise en charge chirurgicale des patientes tout en assurant un traitement carcinologique optimal. Les patientes avec un ganglion sentinelle positif ne bénéficient plus systématiquement du curage axillaire, ce qui pose le questionnement sur l'intérêt de l'examen extemporané du ganglion sentinelle en pratique. De même, l'utilité de l'ultrastadification par analyses immunohistochimiques des ganglions sentinelles peut être discutée car la plupart des sociétés savantes ne préconisent pas une prise en charge spécifique pour les patientes avec des cellules tumorales isolées ou des micrométastases.

9- L'ère post Z0011

a- Diminution importante du nombre de curage axillaire en cas de ganglion sentinelle métastatique :

À la suite de la publication de l'essai ACOSOG Z0011 (128), plusieurs grandes équipes américaines avaient planifié de diminuer à court et à moyen termes le nombre de curage axillaire de 50 %.

Hennings et al. (113) ont recueilli les données de 188 909 patientes prises en charge pour un cancer du sein entre 2008 et 2015. Parmi elles, 13 741 (7,3 %) avaient les critères d'éligibilité d'ACOSOG Z0011 permettant l'abstention du curage axillaire. Le taux de curage axillaire en 2015 est passé à 46,9% par rapport à 94,6% en 2008 soit une diminution de plus de la moitié. Mais, les auteurs notaient qu'il existait encore près d'une patiente sur deux bénéficiant d'un curage axillaire alors qu'il aurait pu être évité.

b- Abandon de l'examen extemporané du ganglion sentinelle :

Une des premières conséquences des résultats de l'ACOSOG Z0011/ IBCSG 23-01 a été bien évidemment l'abandon de l'examen extemporané du ganglion sentinelle puisqu'un envahissement du ganglion sentinelle n'était plus systématiquement suivi d'un curage axillaire. Weber et al. en 2012 a montré que l'utilisation de l'examen extemporané du ganglion sentinelle a diminué de 100 % à 62 % sur 10 ans. Caudle et al. (153) et Wright et al. (154) ont mis en évidence une diminution de l'examen extemporané dans leurs établissements.^{[1][5][9]} Mais certaines équipes ont avancé que l'inconvénient principal de ne plus réaliser d'examen extemporané du

ganglion sentinelle était de réopérer les patientes dans un second temps pour un curage axillaire alors qu'il aurait pu être réalisé dans le même temps opératoire que le ganglion sentinelle.

Bishop et al. (155) a montré qu'en respectant les critères de l'ACOSOG Z0011, l'arrêt de l'examen extemporané ne s'est accompagné que de 3% de reprise pour curage axillaire (147 patientes sur 151). Weiss et al. (156) ont apporté un taux de 8%.

c- **Peut-on aller au-delà des critères de l'ACOSOG Z0011 et élargir les critères d'abstention du curage axillaire en cas de ganglion sentinelle métastatique ?**

Il existe un débat sur l'élargissement des critères d'abstention du curage axillaire en cas de ganglion sentinelle métastatique, surtout en cas de mastectomie, de rupture capsulaire, ou si 3 ganglions sentinelles ou plus sont envahis.

À ce jour, aucune étude avec un haut niveau de preuve ne permet d'intégrer les traitements radicaux et les ruptures capsulaires aux critères de l'ACOSOG Z0011 ou de l'IBCSG 23-01. En effet, l'étude ACOSOG Z0011 n'a pas inclut les patientes ayant bénéficié de mastectomie alors que dans l'étude IBCSG 23-01, on en retrouve uniquement 9%. La tendance à l'omission du curage axillaire chez les patientes traitées par mastectomie est basée sur l'extrapolation de résultats de différents essais. Pour les patientes ayant eu une mastectomie, la problématique concerne plutôt les micrométastases que les macrométastases. En effet il n'existe pas d'indication à la radiothérapie de la paroi, de l'aisselle et de la région sus claviculaire après une mastectomie pour les tumeurs pT1- T2 en cas de ganglion sentinelle micrométastatique. Cependant Fit Sullivan et al. (157) dans une étude comprenant 525 patientes traitées par mastectomie avec 2 (ou moins) de ganglions sentinelles macrométastatiques, ont montré que le taux de récurrences axillaires n'était pas plus important chez les patientes n'ayant reçu aucun traitement axillaire supplémentaire (curage axillaire et/ou la radiothérapie) par rapport à celles ayant eu un curage axillaire, une radiothérapie axillaire ou les 2. L'étude hollandaise IBOOG 2013-07 a évalué prospectivement le taux de récurrence locorégionale à 5 ans en l'absence de traitement complémentaire de l'aisselle chez des patientes atteintes d'un cancer du sein T1-2 traitées par une mastectomie avec une échographie axillaire négative et un envahissement limité du ganglion sentinelle (au maximum 3).

Stitzenberg et al. (158) est le premier à montrer que la rupture capsulaire était un facteur prédictif indépendant de l'envahissement des ganglions non-sentinelles et, d'autre part, corrélée à un nombre plus élevé de ganglions non-sentinelles envahis. Une revue de 5 études a montré que le taux d'envahissement des ganglions non-sentinelles en cas de rupture capsulaire d'au moins un ganglion sentinelle métastatique était de 64,6 % par rapport à 34,4 % en cas d'absence de rupture capsulaire. Chapparet al. a montré que la rupture capsulaire était un facteur prédictif d'envahissement ganglionnaire de plus de 4 ganglions non-sentinelles. Kanyılmaz et al. (159) a montré que la présence d'une rupture capsulaire était un facteur péjoratif en termes de survie globale et sans récurrence. À ce jour, aucune recommandation n'autorise l'abstention du curage axillaire en cas de ruptures capsulaires. Les patientes présentant au moins un ganglion sentinelle métastatique avec rupture capsulaire doivent bénéficier d'un curage axillaire complémentaire systématique.

L'essai prospectif randomisé français SERC proposé par Houvaenaghel et al. (160), en cours, a pour but d'évaluer la non-infériorité sur la survie sans récurrence de l'absence de curage axillaire complémentaire chez des patientes avec au moins un ganglion sentinelle envahi. Contrairement aux essais ACOSOG Z0011 et IBCSG 23-01, les critères d'inclusion sont élargis aux mastectomies, aux ruptures capsulaires et lorsque plus de 2 ganglions sentinelles sont envahis. Les résultats de cet essai pourraient apporter un niveau de preuve suffisant pour élargir ou non l'abstention du curage axillaire en cas de rupture capsulaire ou lorsque 3 ganglions sentinelles ou plus sont métastatiques.

d- Peut-on/doit-on sélectionner les indications de l'échographie axillaire dans le bilan initial ?

Les recommandations françaises de l'Institut National du Cancer préconisent la réalisation d'une échographie axillaire systématique dans le bilan initial du cancer du sein. Les ganglions suspects d'envahissement doivent bénéficier d'un prélèvement échoguidé (cytoponction ou microbiopsie). En cas d'envahissement prouvé, le curage axillaire doit être réalisé. Mais dans 40 à 65 %, il s'agit du seul ganglion envahi, la majorité des curages axillaires pourrait être évité. Il est probablement nécessaire de faire évoluer ces recommandations et d'utiliser l'échographie axillaire pour identifier les patientes nécessitant un curage axillaire d'emblée : celles qui ont plus de 2 ganglions envahis, ne respectant pas les critères ACOSOG Z0011.

Morrow et al. (161) dans une étude prospective réalisée au Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), et incluant des patientes respectant les critères l'ACOSOG Z0011 traitées sans tenir compte de l'imagerie axillaire, sauf dans certaines situations. Au MSKCC, l'imagerie de l'aisselle n'était pas réalisée de façon systématique. Lorsque des résultats d'imagerie axillaire étaient disponibles et qu'une atteinte était décelée, mais non palpable, en présence d'1 à 2 ganglions axillaires anormaux à l'imagerie, le ganglion sentinelle était réalisé et les critères de l'ACOSOG Z0011 (114) étaient appliqués ; en présence de 3 ou plus ganglions axillaires anormaux à l'imagerie, une biopsie du ganglion le plus suspect était effectuée. Si le résultat était négatif, une exérèse du ganglion sentinelle était réalisée et les critères de l'ACOSOG Z0011 étaient appliqués. Si le résultat était positif, le curage axillaire était fait d'emblée. Avec un suivi médian de 29 mois, le taux de survie sans événement était de 93 % dans le groupe des patientes ayant eu un ganglion sentinelle sans curage axillaire. Aucune patiente n'a eu de récurrence ganglionnaire isolée, 4 ont eu une récurrence à la fois mammaire et ganglionnaire (3 n'avaient pas reçu de radiothérapie), et 4 ont eu une récurrence à la fois ganglionnaire et à distance. Le taux de récurrence ganglionnaire total était de 1,2 % (8/663). Il est à noter que parmi les patientes pour qui les champs de radiothérapie étaient connus (n = 484), 21 % ont reçu une radiothérapie régionale (inclusion des ganglions de niveau III et supra claviculaires, avec ou sans la chaîne mammaire interne), le taux étant similaire à celui observé dans l'ACOSOG Z0011 (19 %). Dans ce contexte, les recommandations du MSKCC recommandent une biopsie axillaire dans le bilan initial si le nombre de ganglions suspects est supérieur à 2. [1] [SEP]

III. MÉTHODOLOGIE :

A- DESCRIPTIF DE LA POPULATION ÉTUDIÉE :

Le but de notre étude est d'évaluer la technique et les résultats des procédures de recherche du ganglion sentinelle en chirurgie carcinologique mammaire sur une série personnelle de 44 cas colligés au niveau du service de chirurgie d'Oncologie gynéco-mammaire à l'Institut National d'Oncologie de Rabat.

B- DESCRIPTIF MATÉRIEL :

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étendant sur une durée de 5 ans du mois de janvier 2017 au mois de janvier 2022, incluant 44 patientes ayant bénéficié de la technique du ganglion sentinelle pour cancer du sein.

Les critères d'inclusion dans cette étude sont :

- Les carcinomes du sein ;
- Les tumeurs classées T1, T2 ;
- L'absence d'adénopathies axillaires palpables cN0 ;
- L'absence d'adénopathie suspecte à l'échographie axillaire ;
- Les tumeurs uni- ou multifocales.

Les critères d'exclusion de cette étude sont :

- Les tumeurs classées T3 ou T4 et les cancers inflammatoires du sein.
- Des adénopathies axillaires palpables ou suspectes à l'échographie ;
- Des antécédents de chirurgie mammaire.

Les méthodes de détection utilisées sont :

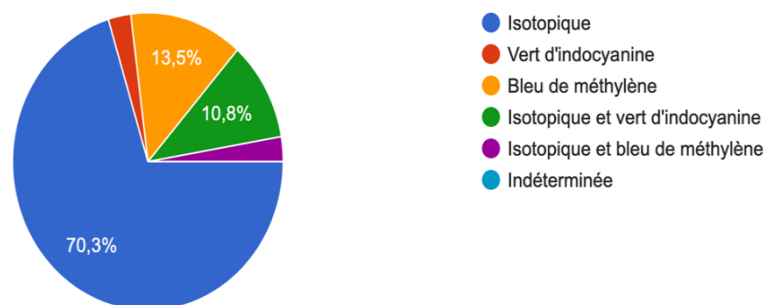


Figure 10: Les méthodes de détection du ganglion sentinelle du sein

- La méthode isotopique :

31 patientes (70,3%) ont bénéficié de la méthode isotopique seule utilisant le technétium 99.



Figure 11: Sonde Gamma pour la détection du ganglion sentinelle par technique isotopique

- La méthode colorimétrique au bleu patenté :

6 patientes (13,5 %) ont bénéficié de la méthode colorimétrique au bleu seule.



Figure 12: Bleu patenté utilisé au service pour la détection colorimétrique.

- La méthode standard combinant la méthode isotopique et colorimétrique au bleu :
1 patiente (2,5 %) a bénéficié de la méthode standard combinant la méthode colorimétrique au bleu et la méthode isotopique.

- La méthode au vert d'indocyanine :
1 patiente (2,5 %) a bénéficié de la méthode du vert d'indocyanine seule.

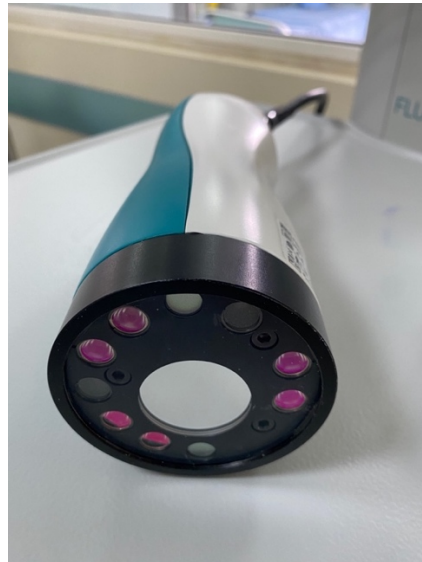


Figure 13: Sonde Infrarouge utilisée lors de la méthode de détection du ganglion sentinelle par vert d'indocyanine

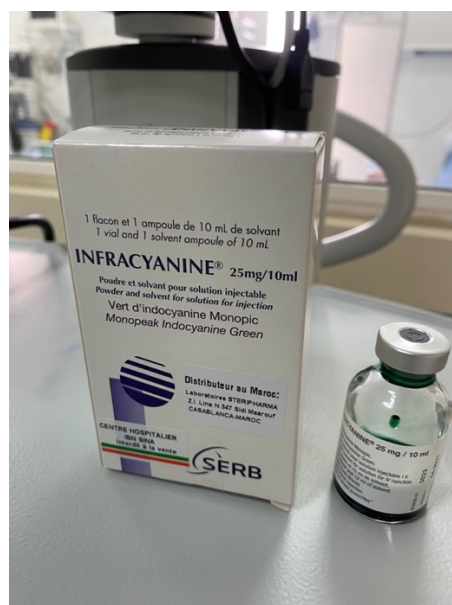


Figure 14: Le produit de vert d'indocyanine utilisée.

- La méthode combinant la méthode isotopique et le vert d'indocyanine :
5 patientes (10,8 %) ont bénéficié de la méthode combinant la méthode isotopique et le vert d'indocyanine.



Figure 15: Injection péri-aréolaire du vert d'indocyanine en per-opératoire (injection la veille de produit isotopique)



Figure 16: Vérification de l'activité isotopique dans le sein avant son utilisation dans le ganglion sentinelle



Figure 17: Procédure du ganglion sentinelle en s'aidant de la sonde gamma



Figure 18: Procédure ganglion sentinelle par méthode isotopique: repérage par la sonde gamma (en s'aidant du signal sonore et de l'activité isotopique affichée)



Figure 19: Recherche du ganglion sentinelle par la sonde infrarouge (vert d'indocyanine)

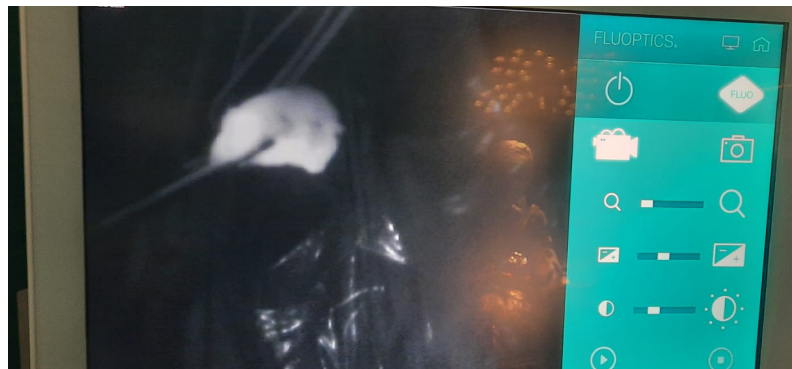


Figure 20: Repérage du ganglion sentinelle par vert d'indocyanine



Figure 21: Obtention d'un ganglion sentinelle par méthode combiné (isotopique, vert d'indocyanine)

IV. RÉSULTATS :

1- Population :

En se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion sur un ensemble de patiente ayant bénéficié de la procédure du ganglion sentinelle entre Janvier 2017 et Janvier 2020, nous avons répertorié une population de 44 patientes.

a- Critères généraux :

- L'âge moyen de ces patientes est de 50 ans avec des extrêmes d'âge s'étendant de 33 ans à 73 ans.
- Aucun cancer du sein chez l'homme n'est retrouvé dans cette population.
- Le BMI a été étiqueté chez 71% des patientes :
 - 41% ont un BMI supérieur à 30
 - 27% ont un BMI compris entre 25 et 30
 - 32% ont un BMI compris entre 18,5 et 25
 - Aucune patiente n'a un BMI inférieur à 18,5

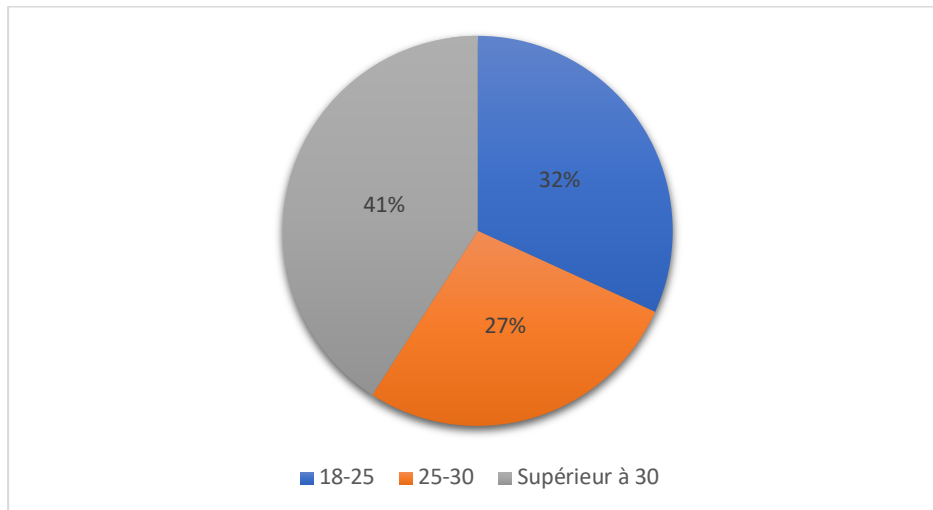


Figure 22: Répartition du BMI en fonction des patientes

b- Statut gynécologique :

- 48,6% des patientes étaient toujours réglée, tandis que 51,4% étaient ménopausées.

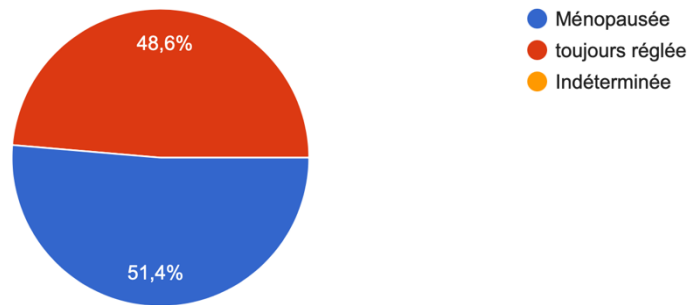


Figure 23: Statut Hormonal

- 70,3% des patientes étaient des multipares, 8,1% des primipares et 16,2% des nullipares.

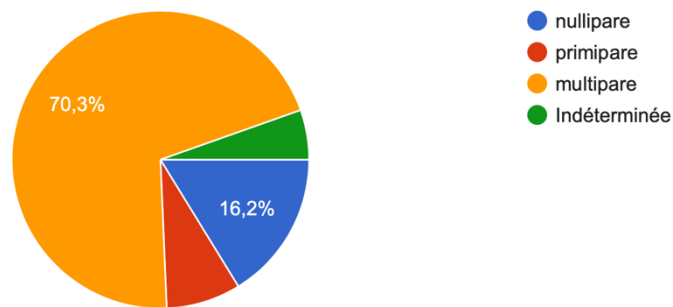


Figure 24: La parité des patientes

- La prise de contraception orale est objectivée chez 35,1% dont 16,2% en ont pris tandis que 18,9% n'ont jamais pris de contraception orale.

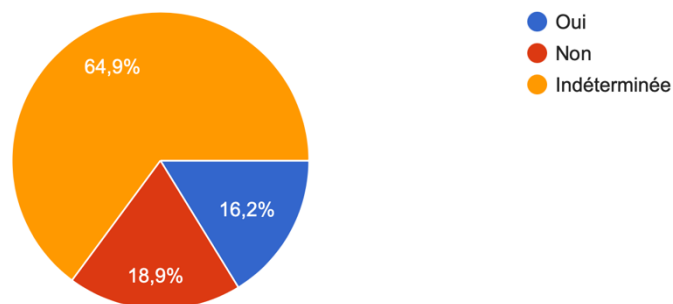


Figure 25: La contraception

- En ce qui concerne l'allaitement maternel, seulement 24,3% se sont exprimés à ce sujet. 13,5% n'ont pas allaité contre seulement 10,8%.

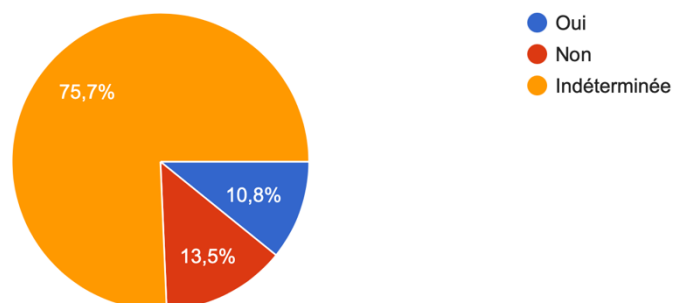


Figure 26: Allaitement Maternel

c- Antécédents personnels :

- 35,1% des patientes ont rapporté un antécédent personnel (non gynécologique, non tumoral). Sur l'ensemble de ces patientes, les antécédents les plus retrouvés sont :
 - 23% des patientes ont bénéficié d'une cholécystectomie.
 - 23% sont suivies pour un diabète.
 - 15% sont asthmatiques
 - 15% sont hypertendues
 - 15% ont été opérés pour une fracture
 - 7,6% ont un problème thyroïdien.
 - 7,6% ont bénéficié d'une conisation.

- 8,1% des patientes ont un antécédent gynécologique : une hystérectomie pour une pathologie bénigne de l'utérus.
- Aucune patiente n'a rapporté d'antécédent de chirurgie mammaire.

d- Antécédents Familiaux :

- 27 % des patientes ont un antécédent familial de cancer.
- 24% des patientes ont un cancer du sein familial :
 - 37,5% chez la cousine paternelle
 - 25% chez la sœur
 - 12,5% chez la mère
 - 12,5% chez la tante
 - 12,5% chez la grand-mère

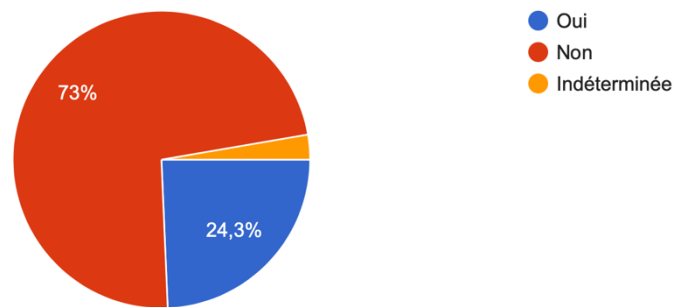


Figure 27: Antécédent familial de cancer du sein

- 10,8% ont des antécédents familiaux d'autres cancers :
 - 25% de cancer du colon
 - 25% de cancer du larynx
 - 25% de cancer cérébral
 - 25% de cancer hématologique

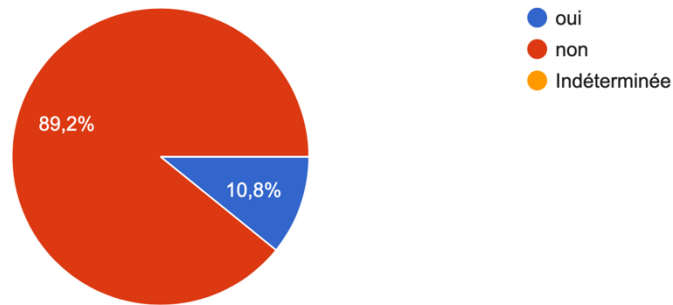


Figure 28: antécédent cancers familiaux

- Seulement 2,7% ont un antécédent personnel néoplasique d'origine thyroïdienne.

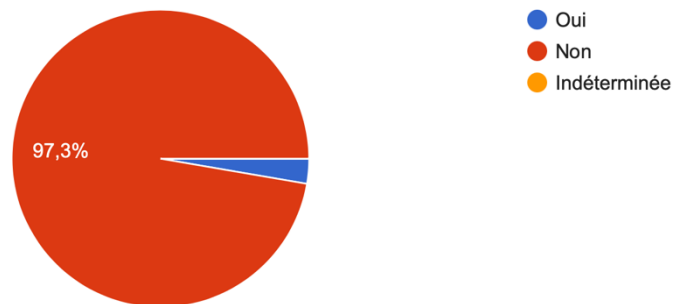


Figure 29: Antécédent personnel de cancer thyroïdien

2- Les caractéristiques de la tumeur :

a- La taille tumorale :

Les tumeurs ont une taille clinique moyenne de 2,07 cm. La taille tumorale variait entre 1 et 6 cm pour les 44 patientes et étaient donc classées T1 ou T2. 1 seule patiente avait une tumeur de 6 cm classée T3. Cette dernière avait cette taille avant le traitement par chimiothérapie néoadjuvante. La taille après la chimiothérapie était de 2 cm avec un résidu tumoral à l'examen histologique de 1,5 cm.

La taille moyenne histologique était de 2,56 cm (extrêmes de 1 cm à 5 cm).

b- Le statut axillaire :

Toutes les patientes étaient N0 clinique et radiologique. Aucune adénopathie suspecte n'a été mise en évidence en préopératoire.

c- La localisation tumorale :

La tumeur est retrouvée sur l'ensemble des quadrants : QSI (27,3%), QSE (18,2%), JQS (18,2%) et QIE (12,1%).

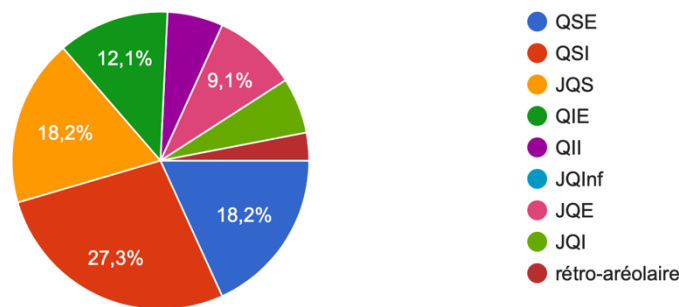


Figure 30: Localisation des tumeurs dans le sein

Une légère prédominance du sein droit a été relevée avec une localisation sur le sein droit de 54,3% et de 45,7% sur le sein gauche.

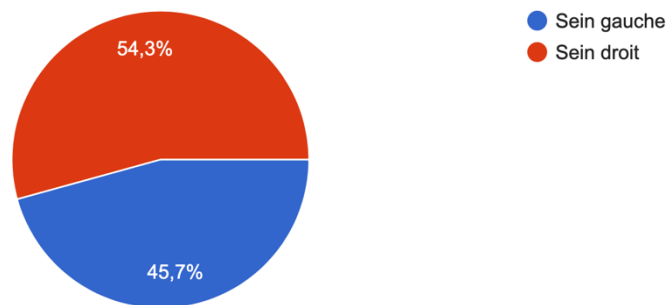


Figure 31: Répartition des tumeurs en fonction du sein atteint

d- Le type histologique :

Le type histologique prédominant était le NST (no specific tumor) dans 91,6% des cas tandis que le carcinome lobulaire infiltrant est retrouvé dans 5% des cas et le carcinome mucineux dans 2,7%.

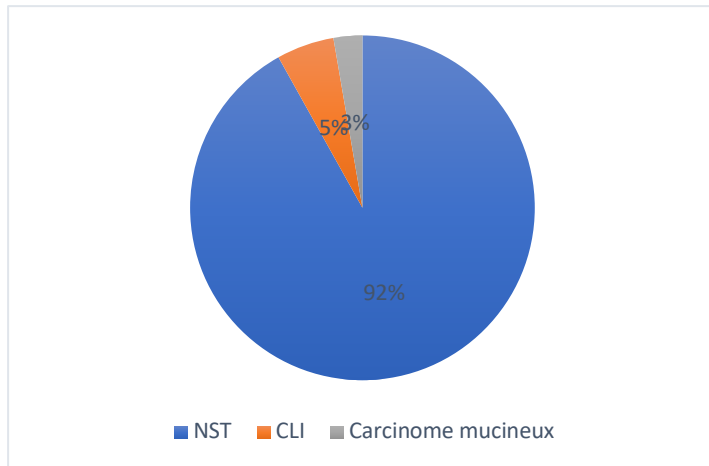


Figure 32 Type histologique

e- Le grade histopronostique de SBR :

Sur l'ensemble des patientes, 14,3% ont un grade SBR 1, 68,6% un grade 2 et 11,4% un grade 3.

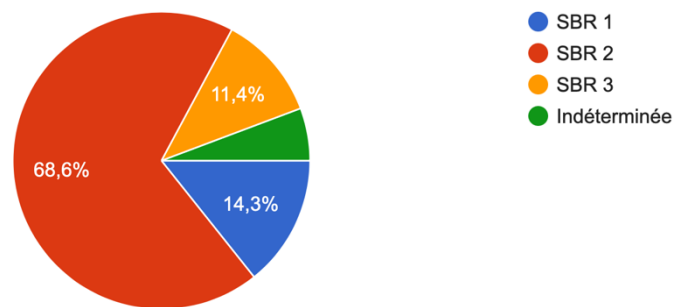


Figure 33: Grading SBR

f- Les récepteurs hormonaux- HER :

Le statut des récepteurs hormonaux est mis en évidence dans 94,6% des cas dont 75,7% de patientes RH+ et 18,9% RH négatif.

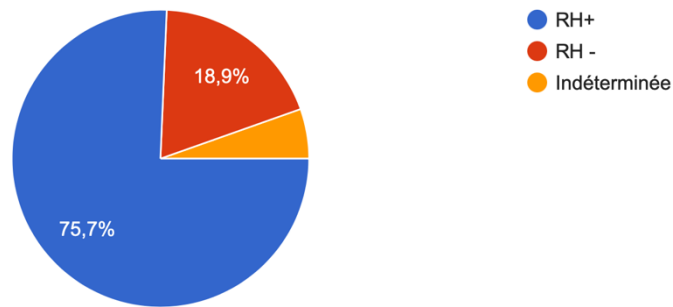


Figure 34: Statut hormonal

L'HER a été déterminé dans 94,6% des cas. Dans 78,4% il était négatif alors qu'il était positif dans 16,2%.

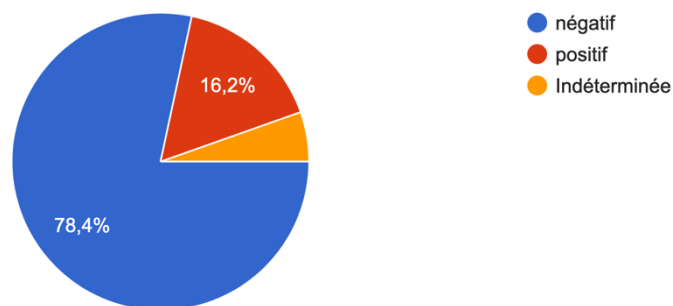


Figure 35: Le statut HER

g- Les marqueurs de la prolifération :

Le marqueur de la prolifération Ki67 n'a été retrouvé que dans la moitié des cas : dans 25,7% il était inférieur à 15% alors que dans 22,9% il était supérieur à 15%.

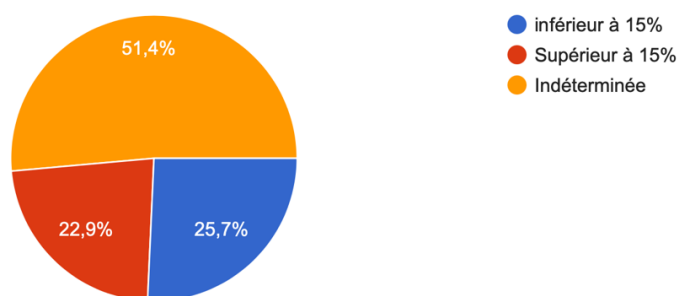


Figure 36: Les marqueurs de la prolifération

h- Les embolies vasculaires :

Les embolies vasculaires n'ont été retrouvées que dans 8,6% des cas alors qu'ils sont négatifs chez 88,6% des patientes.

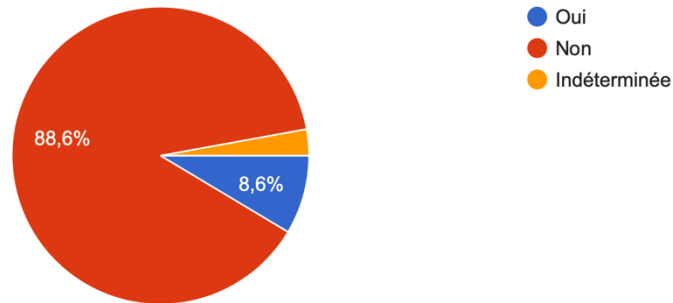


Figure 37: Les embolies vasculaires

3- Intervention chirurgicale :

a- Le geste chirurgical :

Dans 86,5% des cas, une chirurgie conservatrice a été réalisée tandis que dans 13,5% il s'agissait d'une mastectomie totale.

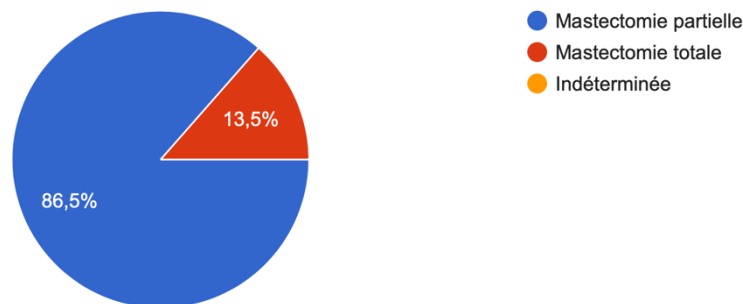


Figure 38: Le geste chirurgical

Chez les patientes ayant bénéficié d'une tumorectomie, 61,29% avait un ganglion sentinelle négatif et 38,7% un ganglion sentinelle positif. Chez celles ayant eu une mastectomie totale, le ganglion sentinelle négatif était négatif dans 80% des cas et positif dans 20% des cas.

Tableau 4: Le statut du ganglion sentinelle en fonction du geste chirurgicale

	Tumorectomie	Mastectomie totale
GS négatif	61,29%	80%
GS positif	38,7%	20%

b- La chirurgie mammaire secondaire :

Chez nos patientes, une chirurgie secondaire a été réalisée dans 11,1% : la moitié des patientes ont bénéficié d'une mastectomie et l'autre moitié d'une reprise des limites chirurgicales.

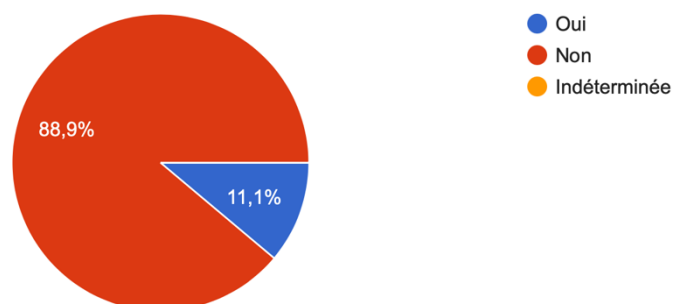


Figure 39: Réalisation d'une chirurgie secondaire

4- Le ganglion sentinelle :

En début d'expérience, le prélèvement du ganglion sentinelle a été systématiquement associé à un curage axillaire, pour faire place ensuite à une recherche du ganglion sentinelle exclusive.

a- Le nombre de ganglions sentinelles :

Le nombre de ganglions sentinelles prélevé était de:

- 1 ganglion sentinelle a été prélevé dans 21,6% des cas
- 2 ganglions sentinelles ont été prélevés dans 18,9% des cas
- 3 ganglions sentinelles ont été prélevés dans 24,3% des cas
- 4 ganglions sentinelles ont été prélevés dans 24,3% des cas
- 5 ganglions sentinelles ont été prélevés dans 8,1% des cas.
- 8 ganglions sentinelles ont été prélevés chez une seule patiente.

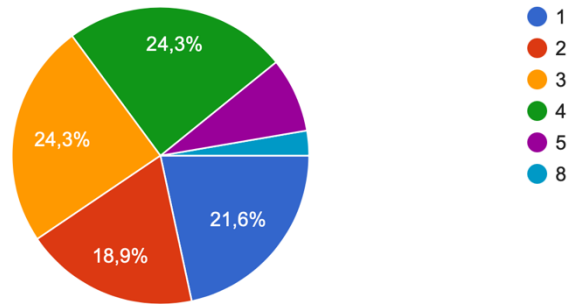


Figure 40: Le nombre de ganglions sentinelles

a- Les ganglions sentinelles positifs :

Le ganglion sentinelle était négatif dans 62,2% des cas alors qu'il était positif chez 37,8% des patientes :

- 0 ganglion sentinelle positif dans 65% des cas.
- 1 ganglion sentinelle positif dans 30% des cas.
- 2 ganglions sentinelles positifs dans 5% des cas.

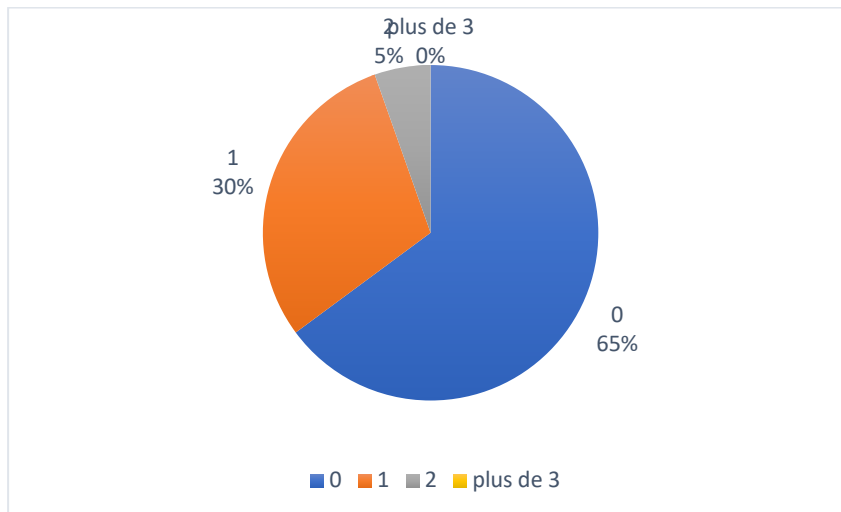


Figure 41: Le nombre de ganglions sentinelles positifs

b- Caractéristiques des ganglions sentinelles :

- **Âge :**

L'âge moyen des patientes ayant un ganglion négatif est de 50,75 ans (extrême 33-71 ans) alors qu'il est de 50,07 ans en cas de ganglion sentinelle positif (extrême 33-73 ans).

- **Statut hormonal :**

59,09 % des patientes sont ménopausées en cas de ganglion sentinelle négatif (40,9% non ménopausées) contre 41,6% de patientes ménopausées en cas de ganglion sentinelle positif (58,3% non ménopausées).

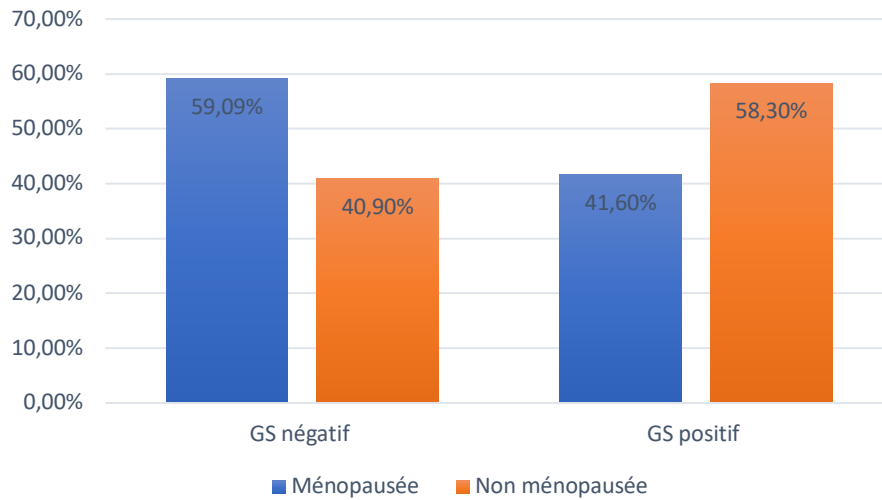


Figure 42 Le statut hormonal en fonction du ganglion sentinelle

- **Taille tumorale :**

La taille tumorale est de 2,19 cm en cas de ganglion sentinelle négatif (extrême 1 et 6 cm) et de 1,9 cm (extrême 1 et 3 cm) en cas de ganglion sentinelle positif.

- **Type histologique :**

En cas de ganglion sentinelle négatif, le type histologique prédominant est le CCI avec un taux de 91,66% contre 4% pour le CLI et pour le carcinome mucineux. En cas de ganglion sentinelle positif, le CCI est retrouvé dans 92,3% tandis que le CLI est retrouvé dans 7,6%.

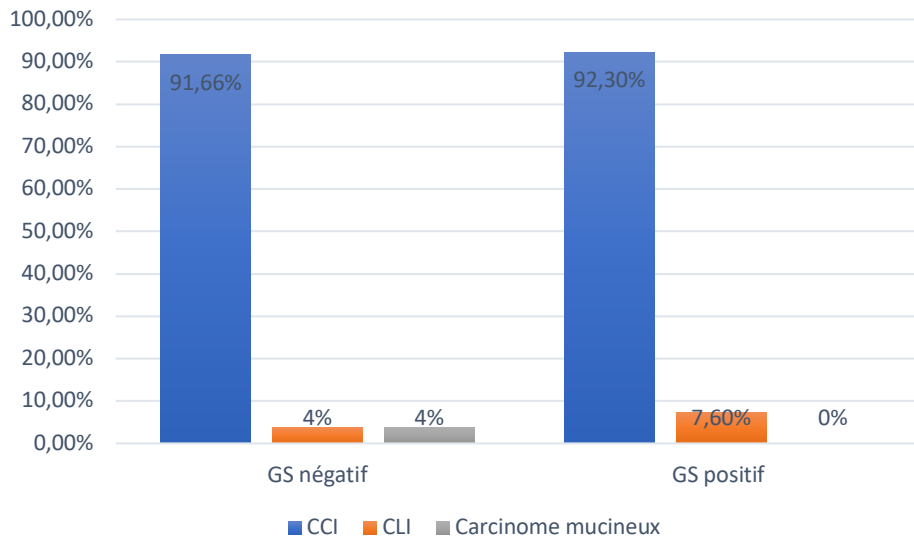


Figure 43: Le type histologique en fonction du ganglion sentinelle

- Le grade histopronostique SBR :

En cas de ganglion sentinelle négatif :

- Le grade SBR 1 est retrouvé dans 12%
- Le grade SBR 2 dans 72%
- Le grade SBR 3 dans 16%

En cas de ganglion sentinelle positif :

- Le grade SBR 1 est retrouvé dans 15,38 %
- Le grade SBR 2 dans 69,2%
- Le grade SBR 3 dans 15,38

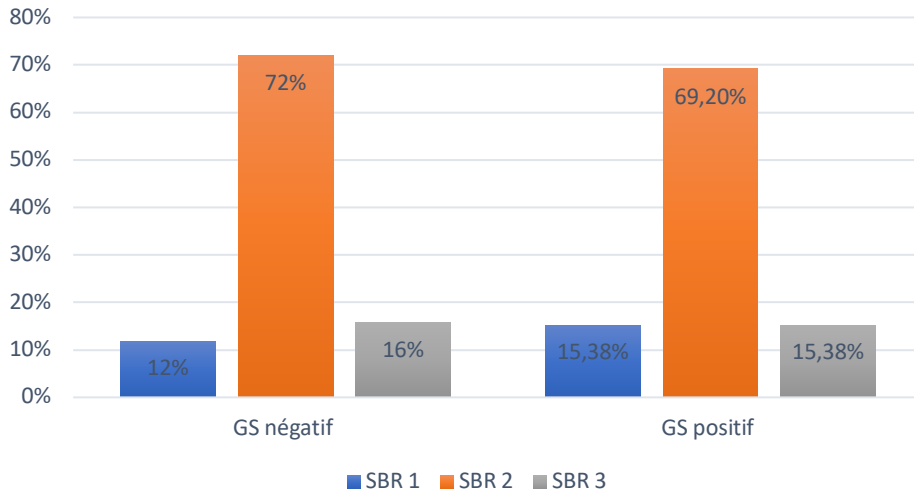


Figure 44: Le grade histologique en fonction du ganglion sentinelle

- **Les récepteurs hormonaux :**

En cas de ganglion sentinelle négatif :

- 87,5% sont RH +
- 12,5% sont RH négatif

En cas de ganglion sentinelle positif :

- 90% sont RH+
- 9% sont RH négatif

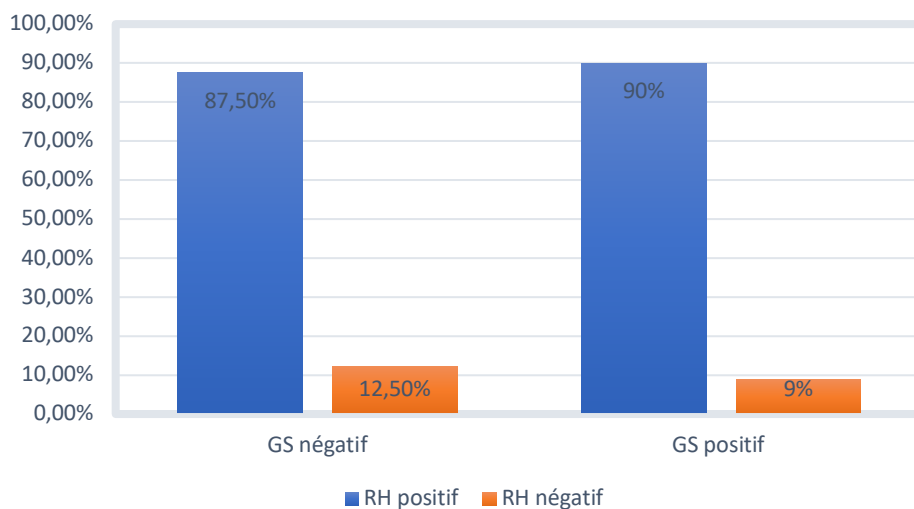


Figure 45: Les récepteurs hormonaux en fonction du ganglion sentinelle

- **HER :**

En cas de ganglion sentinelle négatif :

- 77,27% sont HER négatif
- 22,72% sont HER positif

En cas de ganglion sentinelle positif :

- 90% sont HER négatif
- 10% sont HER positif

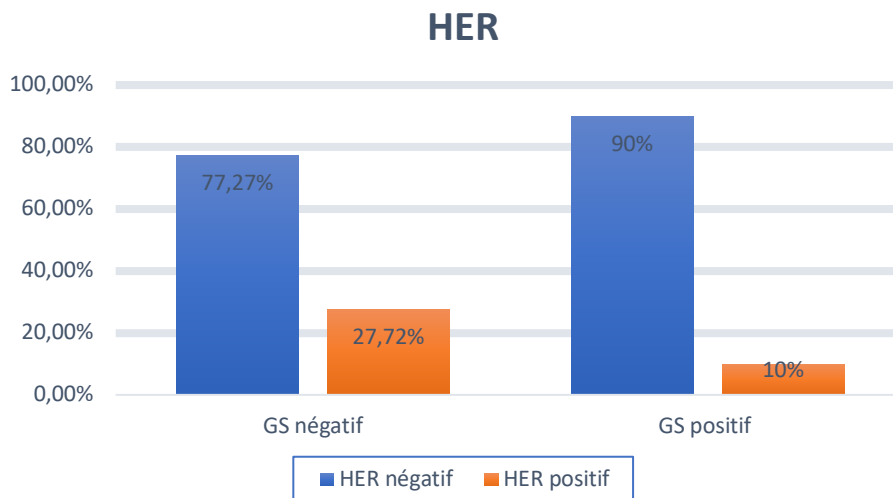


Figure 46: Le statut HER en fonction du ganglion sentinelle

- **Les embolies vasculaires :**

En cas de ganglion sentinelle négatif, dans 95,23% aucun embolie vasculaire n'est retrouvé contre 83,33% en cas de ganglion sentinelle positif.

Tableau 5: Tableau récapitulatif du ganglion sentinelle

	GS négatif	GS positif
Âge (moyen)	50,75 ans	50,07 ans
Ménopause	59,09 %	41,6%
Taille tumorale (moyen)	2,19 cm	1,9 cm
Type histologique prédominant	CCI	CCI
SBR 2	72%	69,2%
SBR 3	16%	15,38%
RH positif	87,5%	90%
HER négatif	77,27%	90%
Embole vasculaire négatif	95,23%	83,33%

c- Curage axillaire :

En début d'expérience, le prélèvement du ganglion sentinelle a été systématiquement associé à un curage axillaire, pour faire place ensuite à une recherche du ganglion sentinelle exclusive. De plus, l'examen extemporané était systématiquement réalisé au début puis progressivement abandonné.

Le curage axillaire a été réalisé de façon systématique dans 25% des cas soit 11 cas permettant d'obtenir une courbe personnelle. Une courbe plus large de l'ensemble des chirurgiens du service a également permis d'évaluer l'efficacité de la technique.

Chez toutes les patientes ayant un ganglion sentinelle négatif, chez qui le curage axillaire a été réalisé de façon systématique, aucun ganglion métastatique n'a été retrouvé.

Chez 8 patientes ayant un ganglion sentinelle positif, un curage axillaire a été réalisé, chez 2 d'entre elles un ganglion métastatique a été retrouvé (soit 25%), chez les autres aucun ganglion métastatique n'a été retrouvé (soit 75%).

Nous allons passer en revue les caractéristiques des patientes ayant un ganglion métastatique ou non sur le curage axillaire en cas de ganglion sentinelle positif.

Tableau 6: Tableau récapitulatif du curage axillaire

	Curage positif	Curage négatif
Âge (moyen)	55 ans (45-65ans)	50,6 ans
Ménopause	50%	33,33%
Taille tumorale (moyen)	2,75 cm	1,8 cm
CCI	100%	83,3%
SBR 2	50%	100%
SBR 3	50%	0%
RH positif	50%	66,66%
HER négatif	50%	66,66%
Embole vasculaire négatif	50%	83,34%

d- Taux de détection et taux de faux négatif :

Nombre de patientes avec au moins un GS détecté

Le taux de détection (%) = ----- x100

Nombre de patientes ayant bénéficié de la procédure

Dans notre étude, le taux de détection était de 97,7%. En effet, chez toutes les patientes ayant bénéficié de la technique au moins un ganglion sentinelle a été détecté excepté une patiente chez qui aucun ganglion sentinelle n'a été retrouvé, ayant nécessité un curage axillaire.

Nombre de cas (GS indemne et CA métastatique)

Le taux de faux négatif (%) =----- x100

Nombre de cas (GS détecté et au moins un gg métastatique)

Le taux de faux négatif dans notre étude est de 0%. En effet, en cas de GS négatif, aucun ganglion métastatique n'est retrouvé après le curage axillaire.

L'ensemble de ces données nous ont permis de valider la technique du ganglion sentinelle dans notre pratique.

e- Chimiothérapie :

La procédure du ganglion sentinelle n'a été réalisée que chez une patiente ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante. Chez cette dernière, les 3 ganglions sentinelles prélevés sont revenus indemnes à l'examen histologique.

La chimiothérapie post-opératoire a été indiquée chez 79,4% des patientes.

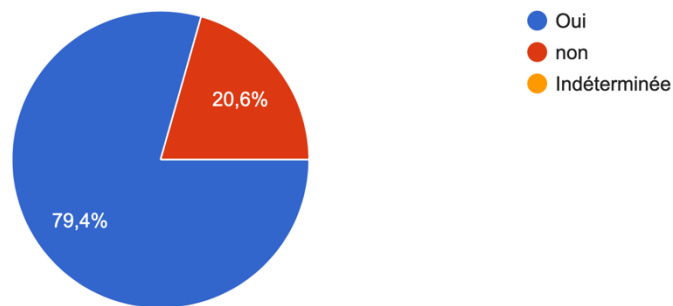


Figure 47: Réalisation d'une chimiothérapie post-opératoire

Elle a été prescrite chez 60,8% des patientes avec un ganglion sentinelle négatif et 100% des patientes avec un ganglion sentinelle positif.

Tableau 7: Place de la chimiothérapie en fonction du ganglion sentinelle

	Pas de chimiothérapie	Chimiothérapie
GS négatif	39,1%	60,8%
GS positif	0%	100%

f- Hormonothérapie :

L'hormonothérapie a été prescrite chez 80,6% des patientes.

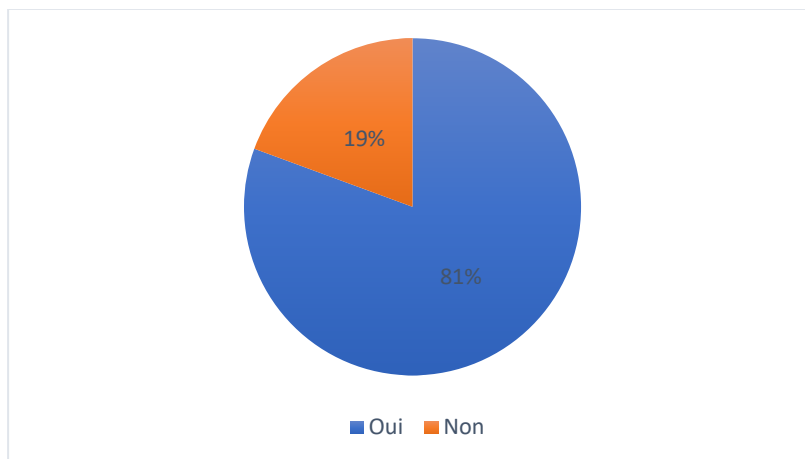


Figure 48: L'hormonothérapie

Elle a été indiquée chez 91,66% des patientes avec un ganglion sentinelle négatif et 90% avec un ganglion sentinelle positif.

Tableau 8: Place de l'hormonothérapie en fonction du ganglion sentinelle

	Pas d'hormonothérapie	Hormonothérapie
GS négatif	8,33%	91,66%
GS positif	10%	90%

g- Radiothérapie :

La radiothérapie a été réalisée dans 100% des cas, que le ganglion sentinelle soit indemne ou non.

h- Récidive :

1 patiente a présenté des récidives à type de métastases osseuse et pleurale.

Il s'agit d'une patiente de 48 ans, non ménopausée, suivie pour un nodule du sein gauche cT1N0M0, CCI SBR 2 pas d'embolie vasculaire, RH+, HER négatif. Une tumorectomie a été réalisée ayant retrouvé une tumeur de 4,8 cm. 2 ganglions sentinelles au bleu ont été retrouvés dont un positif 1N+/2N, complété par un curage axillaire systématique revenu en faveur de 10N-/10N. Une mastectomie a été faite par la suite pour des marges non saines. Puis la patiente a reçu une chimiothérapie adjuvante, une hormonothérapie et une radiothérapie. Elle a présenté des métastases pleurales et osseuses 2 ans après sa mastectomie.

Aucune récidive mammaire ou axillaire n'a été retrouvée.

De même aucun lymphœdème ou paresthésie ou raideur n'ont été retrouvés chez les patientes opérées pour ganglion sentinelle.

V. DISCUSSION :

La technique du ganglion sentinelle est une procédure qui consiste en une « lymphadénectomie sélective ». Depuis l'avènement des années 2000, elle a révolutionné la prise en charge du cancer du sein, en s'inscrivant dans une optique de désescalade thérapeutique. Elle a réussi à améliorer la stadification ganglionnaire tout en diminuant la morbidité liée à la chirurgie de l'aisselle. Elle permet d'éviter une morbidité non nécessaire liée au curage axillaire chez des patientes sans adénopathies objectivées en préopératoire.

1- Historique de la technique du ganglion sentinelle du sein à l'Institut National d'Oncologie de Rabat :

L'instauration de la procédure du ganglion sentinelle dans le cancer du sein à l'Institut National d'Oncologie de Rabat a vu le jour il y'a quelques années.

Initialement, un nombre réduit de patientes ont bénéficié de la technique de détection colorimétrique par bleu patenté en 2013. Toutefois, devant l'absence de commercialisation du produit au Maroc, la procédure n'a pas pu être proposée de façon systématique à l'ensemble des patientes remplissant les critères.

Il faut attendre 2017, pour que la procédure soit mise en place de façon systématique en se basant principalement sur la méthode isotopique au Technétium 99 en collaboration avec le service de médecine Nucléaire du CHU Ibn Sina de Rabat. Des difficultés organisationnelles ont été engendrées par la mise en place de cette technique. La patiente est hospitalisée la veille de l'intervention au sein de l'Institut National d'Oncologie. Elle doit ensuite se déplacer à l'hôpital d'Ibn Sina où l'injection sera réalisée.

Ceci est retranscrit dans notre série de patientes. En effet, chez les premières patientes, la technique était basée sur l'utilisation du bleu patenté seul (13,5%). Cependant, la méthode isotopique a été entreprise chez 85% des patientes de manière exclusive (71%) ou associée à une autre technique. Une seule patiente a bénéficié de l'utilisation du vert d'indocyanine seul. La rareté de l'utilisation du vert d'indocyanine dans les pratiques du service est due là aussi à la non-disponibilité du produit et de l'appareil de réaction à l'infra-rouge. La méthode de double détection, idéale dans le ganglion sentinelle et dont le taux d'identification est le plus élevé, est

par conséquent difficilement réalisable. Dernièrement, le service s'est procuré un appareil de détection à infra-rouge ainsi que la poudre du vert d'indocyanine après obtention de l'AMM.



Figure 49: L'appareil d'infra-rouge nouvellement acquis au service gynéco-mammaire de l'Institut National d'Oncologie.

2- Le taux d'identification :

Le taux d'identification au sein de notre service est de 97,7%. Les résultats sont concordants avec les données de la littérature qui retrouvent en moyenne un taux d'identification de 96%. Dans l'étude NSABP B32 (148) menée sur 5097 patientes, le taux d'identification était de 97,1%, de 94,5% dans l'étude ACOSOG Z0010 (114,128) (5539 patientes), de 98% dans l'étude Veronesi (162) (516 patientes) et l'étude ALMANAC (55) (1031 patientes). Il est convenu que pour qu'une méthode dans un centre donné soit considérée comme efficace, le taux d'identification se doit d'être supérieur à 90%.

Tableau 9: Taux d'identification en fonction des différentes sociétés savantes

Essai	Randomisation	Inclusion	Période d'étude	Nb de patientes	Tx d'identification	Nb median de GS	Tx de Faux Négatif
NSABP B-32	CA vs pas de CA dans GS neg	T1-3, N0	1999-2004	5661	97%	2	9,7%
Veronesi	GS+CA vs GS (+CA ssi GS pos)	T1, N0	1998-1999	516	98,8%	1,7 (moy)	8,8%
ACOSOG Z0010	Pas de CA	T1-2, N0	1999-2003	5539	94,5%	2	n/a
AMAROS	1) CA vs RT si GS Pos; 2) Pas de CA si GS neg	0,5-3cm N0	2001-2005	1953	97%		
ALMANAC	CA vs GS	T1-3, N0	1999-2003	1031	98%	2	n/a
INO	/	T1-T2 N0	2017-2022	44	97,7%		0%

Ce taux d'identification dépend de plusieurs données :

- L'expérience du chirurgien.
- La méthode réalisée
- Les caractéristiques de la patiente (âge, BMI)
- Les caractéristiques de la tumeur (taille, localisation)
- Les résultats histologiques.

a- L'expérience du chirurgien :

L'expérience du chirurgien joue un rôle primordial dans l'identification du ganglion sentinelle. La corrélation entre le taux d'identification du ganglion sentinelle et l'expérience du chirurgien est incontestable selon les différentes données de la littérature (Kollias *et al.* (163) en 2000; Classe *et al.* (164) en 2003; Chapgar *et al.* (165,166) en 2004; Hutchinson *et al.* (167) en 2005; Straalman *et al.*(168) en 2008). Le taux d'identification augmente de façon linéaire avec l'expérience du chirurgien. Selon Tafra *et al.* (169) ce taux augmente tandis que le taux de faux négatif diminue après 30 interventions. Ce nombre atteint 40 à 60 chirurgies chez Mariani. Généralement, il est souhaitable de réaliser 50 ganglions sentinelles. Ces données sont confirmées par différentes études comme celle de Cox (170) ou encore celle de Classe (164) qui comparent le taux d'identification chez des jeunes chirurgiens et chez des chirurgiens plus expérimentés.

Néanmoins, dans l'étude de Gschwantler-Kaulich (171) cette augmentation linéaire n'a pas été retrouvée. Il a été montré que les chirurgiens avec une expérience de 11 à 20 ganglions sentinelles ont un taux d'identification plus important que les chirurgiens avec plus de 50 ganglions sentinelles. Probablement car les chirurgiens avec 20 ganglions sentinelles se donnent plus de mal avant de convertir au curage axillaire. Dans notre étude, le nombre de curage axillaire systématique en cas de ganglion sentinelle est de 11 cas, ce qui concorde avec cette étude.

L'évaluation de l'amélioration de la technique repose en début d'expérience sur la réalisation systématique d'un curage axillaire après la technique du ganglion sentinelle. Dans notre expérience, cette procédure a été réalisée au début chez 33% des patientes. Chaque chirurgien devrait vérifier si son taux d'identification et de faux négatif remplissent les critères requis avant d'entamer cette technique en routine. Notre série de patientes avec ganglions sentinelles est le fruit du travail d'un seul chirurgien.

b- Les antécédents de chirurgie mammaire :

L'antécédent de chirurgie mammaire est sujet à controverse. Selon d'anciennes études, la chirurgie mammaire perturberait l'architecture du sein et pourrait entraver l'identification des ganglions sentinelles. Alors que pour d'autres, et notamment celle de l'ASCO (109), la réalisation antérieure d'une chirurgie du sein ne contre-indique nullement la réalisation du

ganglion sentinelle. Pour l'instant, les recommandations actuelles ne préconisent pas la réalisation du ganglion sentinelle dans ce cas particulier.

a- La méthode utilisée :

La méthode utilisée joue un rôle primordial dans le taux d'identification. L'essai prospectif mené par Almanac (55), s'est intéressé à l'évaluation des facteurs influençant le taux de détection du ganglion sentinelle et le taux de faux négatifs. Dans cette étude, 836 patientes ont eu un ganglion sentinelle par la méthode de double détection (Tc-99m-albumine colloïde, bleu patenté V) suivie d'un curage axillaire au cours de la même intervention. Les résultats étaient en faveur de la double détection. Le taux d'identification était de 85,6 % pour le bleu seul, de 85,6% pour le radio-isotope seul et de 96 % pour la double détection. Au sein de la sous-population ganglion sentinelle envahis, le taux d'identification était de 90,9 % pour le bleu seul, de 89,1 % pour le radio-isotope seul et de 93,5 % pour la double détection. Le taux d'échec de l'identification augmente d'un facteur 3,6 (14,4 % contre 4 %) en cas de détection par une seule méthode. L'étude Amaros (143) en 2010 a également abouti à des résultats similaires. Le taux d'identification était à 98 % pour la méthode combiné, alors qu'il était à 90% pour la radio-isotope seul ou le bleu seul.

L'avènement de nouvelles méthodes de détection ont elles aussi montré une amélioration de la détection. En effet, l'utilisation du fer magnétique semble intéressante. En l'occurrence, dans l'étude anglaise SentiMAG (68) publiée en 2014, le taux d'identification par la technique magnétique seule était de 94,4 %. Dans l'essai MagSNOLL (69) ce taux atteint 96,9 % en cas de méthode de détection standard (radio-isotope et bleu patenté), 84,8 % pour la méthode magnétique seule, 96,9 % pour la technique magnétique et le bleu.

Quant au vert d'indocyanine, plusieurs études (74,77,81, 83, 85) ont souligné la supériorité du vert par rapport au bleu en montrant un taux d'identification pour le bleu seul entre 65,4 % et 95,7 % et pour le vert entre 99 % et 100 %. Ce taux augmente encore plus en cas d'association des 2 méthodes.

Dans notre étude, la méthode prédominante était la technique isotopique (85%), associée au bleu ou au vert dans une faible proportion.

Le site d'injection ne constitue pas un facteur influençant le taux d'identification. Son intérêt et la supériorité d'un site par rapport à un autre réside surtout dans l'indication et l'utilité de l'injection.

c- La lymphoscintigraphie préopératoire :

Beaucoup d'auteurs considèrent que la non-détection d'un ganglion « chaud » par la méthode isotopique en préopératoire, augmente le risque d'échec de la méthode et par conséquent diminue le taux d'identification per-opératoire.

Généralement, lorsque la lymphoscintigraphie préopératoire est positive, les chances de détection de ganglions sentinelles en per-opératoire augmentent. En cas de non-détection en préopératoire, un seul et unique ganglion sentinelle peut être détecté en per-opératoire soit par la faible radioactivité résiduelle soit par la méthode au bleu associé. En outre, la non-détection peut être causée par 2 facteurs. D'une part elle peut survenir dans un contexte de tumeur fortement métastatique avec plus de 10 ganglions envahis, ayant obstrué les canaux lymphatiques (série de Brenot-Rossi et Houvenaeghel (172)). D'une autre part, la diminution de la densité mammaire avec l'âge et plus particulièrement après la ménopause peut entraver la technique comme ça était mis en évidence dans l'étude de Sener (173). Par conséquent, il s'agit plus d'un échec de la technique que d'un faux négatif proprement dit, et doit envisager par conséquent la réalisation de curage axillaire.

d- Les caractéristiques de la patiente (âge, BMI)

i. Âge :

Différentes études ont mis en évidence une association entre l'âge de la patiente et le taux d'identification : McMasters et al. (174) en 2000; Cox et al. (170) en 2002; Derossis et al. (175) en 2003; Sener et al. (173) en 2004; Chapgar et al. (165-166) en 2005; Straalman et al. (168) en 2008 ; ALMANAC (55). On ignore pourquoi l'échec de la méthode augmente avec l'âge des patientes.

Selon Cox (170), la détection par méthode isotopique diminue de 5% par an. De nombreuses hypothèses ont été évoquées. La diminution de l'hydratation des tissus des patientes âgées pourrait expliquer la difficulté de détection du ganglion sentinelle. Une meilleure hydratation des personnes âgées pourrait être envisagée avant la réalisation de la lymphoscintigraphie puis de la procédure du ganglion sentinelle.

ii. BMI :

L'association entre le BMI et le taux d'identification a été démontrée dans plusieurs études. Cox (170) et Gawlick ont mis en lumière la diminution du taux d'identification et l'augmentation du taux de faux négatif lorsque le BMI augmentait. La procédure est en soit difficile à cause de la présence d'un tissu adipeux dense en regard du creux axillaire.

Cox et al (170) en 2002 suggère que les modifications anatomiques liées à l'augmentation du tissu graisseux au niveau du sein peuvent entraîner une diminution du flux lymphatique et entraîner un échec de la technique. Krag et al. (148) avait avancé en 1998, que l'augmentation du tissu graisseux rendait difficile la capacité des ganglions lymphatiques à retenir le produit radio-colloïde. En outre, l'augmentation du tissu adipeux peut rendre la dissection axillaire difficile.

Cependant, certains auteurs ont suggéré que d'autres facteurs entravent ce taux de détection, notamment Hughes en 2004 (176). Chez les patientes obèses, le tissu adipeux entourant le ganglion empêcherait la contamination du ganglion.

Cette corrélation entre l'obésité et l'identification du ganglion sentinelle a été confirmée par l'étude d'Almanac en 2006.

e- Les caractéristiques de la tumeur (taille, localisation) :

La corrélation entre la taille de la tumeur et le taux d'identification est sujet à controverse dans la littérature. Chapgar et al. (166) (2005) et Kollias et al. (163) (2000) sont venus confirmer les données de Guillianio et Krag (148), stipulant que la palpation de la tumeur aurait plus d'influence par rapport à la taille tumorale. Tandis que Bembenek (177) en 2007 a suggéré que les tumeurs dont la taille dépassait 2 cm devrait bénéficier d'un curage axillaire. D'autres groupes ne sont pas arrivés à mettre en relation les 2 données comme Sener (173) en 2004 ou encore Straalman en 2008 (168).

En ce qui concerne la localisation de la tumeur, les publications ne sont pas en accord à ce sujet. On a longtemps pensé que si la tumeur se situait au niveau du QSE, le taux de détection pouvait être altéré. En effet, sa proximité avec le creux axillaire pourrait endommager la lymphe circulant dans les vaisseaux lymphatiques. A contrario, on retrouve un taux de détection plus élevé lorsque la tumeur est située au niveau des quadrants internes grâce à leur pouvoir fortement métastatique. Alors que ces données ont été confirmées dans l'étude d'Almanac en

2006, d'autres études ont réfuté ces hypothèses stipulant que la localisation de la tumeur ne joue aucun rôle dans l'identification des ganglions sentinelles.

b- Les résultats histologiques :

La prise en charge du ganglion sentinelle est multidisciplinaire. La place de l'anatomo-pathologiste est primordiale. Une étude histologique adaptée et minutieuse participe à augmenter le taux de détection. En l'occurrence, l'utilisation de l'immunohistochimie joue un rôle important dans la mise en évidence de ganglion positif. Cependant, cette technique n'est pas utilisée d'emblée. En outre l'augmentation du nombre de coupes (jusqu'à 60 coupes à des intervalles de 50 à 200µm) et des niveaux (en commençant par le hile) joue également un rôle dans l'amélioration de la détection.

3- Le taux de faux négatif :

Le taux de faux négatif correspond au nombre de patientes ayant un ganglion sentinelle dépourvu de métastases alors que le reste du curage axillaire est le siège d'une ou de plusieurs métastases. Il est recommandé, en règle générale, d'obtenir un taux de faux négatif inférieur à 10% voire 5% afin de valider une technique donnée. En moyenne sur l'ensemble des études, ce taux est compris entre 5 et 10%. Dans notre étude, ce taux était de 0%. Peu d'études ont retrouvé un taux aussi bas, comme celle de Thill et al en 2014 incluant 150 patientes ou celle de Toh et al (184) en 2015 portant sur une série de 168 patientes. En effet, ce taux est très bas par rapport aux données de la littérature. Dans l'études NSABP B32 regroupant plus de 5000 patientes, ce taux était de 9,7%. Dans les études de Milan et Genoa il était de 8,8%. Tandis que dans l'étude Givom il a atteint 16,7%.

- Récidives axillaires :		Taux de FN
- NSABP B32 (10 ans)	GS : 0,7% vs CA : 0,4%	9,7%
- Milan (10 ans)	GS : 1,2% vs CA : 0	8,8%
- Genoa (5,5 ans)	GS : 0 vs CA : 0,8%	8,9%
- GIVOM (5 ans)	GS : 0,3% vs CA : 0	16,7%

Figure 50: Taux de récurrence selon les différentes sociétés savantes

Plusieurs facteurs influencent là aussi le taux de faux négatif. Afin de diminuer ce taux et donc d'améliorer la technique, il faut travailler à améliorer ces différents paramètres. Parmi eux on retrouve :

- L'âge des patientes
- La taille de la tumeur
- Le nombre de GS prélevés
- L'utilisation de méthodes combinées
- La pose de clip au niveau des GS métastatiques
- L'expérience du chirurgien
- La localisation multifocale de la tumeur

a- L'expérience du chirurgien :

Comme nous l'avons montré précédemment, l'expérience du chirurgien joue un rôle primordial dans l'identification du ganglion sentinelle. Cependant, selon l'étude britannique d'ALMANAC (55) le taux de faux négatif est légèrement différent entre les différents chirurgiens. Hutchison quant à lui expose des résultats différents dans une étude menée aux Etats-Unis, incluant plus de 300 chirurgiens. Selon lui, le seul facteur pouvant jouer un rôle dans l'amélioration du taux de faux négatif est l'expérience du chirurgien.

L'expérience du chirurgien est un élément important dans la diminution du taux de faux négatif mais avec un impact plus au moins différent d'une étude à l'autre.

b- L'âge des patientes :

Tout comme pour le taux d'identification, l'âge des patientes affecte le taux de faux négatifs. Ceci est souligné par l'étude de Tafra et al. (169) qui considère que l'âge des patientes est un des facteurs les plus importants incriminés dans ce taux. Dans notre étude, cette donnée n'a pas été mise en évidence.

c- La taille de la tumeur :

La taille de la tumeur est un des facteurs les plus importants. En effet, l'un des critères du choix de la méthode du ganglion sentinelle est la taille de la tumeur. Alors qu'on se limitait avant à des tumeurs de petites tailles. Ce seuil a été augmenté à 5 cm dans les dernières recommandations. On considère que plus les tumeurs sont de petite taille, plus le taux de faux négatif sera bas.

d- Le nombre de ganglions sentinelles prélevés :

Le nombre de ganglions sentinelles prélevés influence positivement le taux de faux négatif. Cette donnée est mise en évidence dans de multiples études. Selon l'étude britannique Almanac (55) en 2006, le taux de faux négatif est de 10,1 % si un seul ganglion sentinelle était prélevé et de 1,1 % si plus d'un seul ganglion sentinelle était prélevé. Les études SENTINA et ACOSOGZ1071 notent une diminution du taux de faux négatif à 10% lorsque 3 ganglions sentinelles sont obtenues chez des patientes cN0. De la même manière Wong a montré que ce taux passe de 14,3% à 4,3% si plus d'un ganglion est analysé.

Woznick considère que le nombre idéal est de 6 ganglions sentinelles tandis que Dabbs note que seul les 3 premiers ganglions sont fréquemment positifs (183). Communément, on considère qu'un nombre de 2 à 3 ganglions sentinelles doit être obtenus pour considérer une procédure comme satisfaisante afin de garder l'essence de la technique en diminuant la morbidité due à la chirurgie de l'aisselle, tout en étant carcinologique.

e- L'utilisation de méthodes combinées

L'utilisation d'une technique combinée quant à elle réduit le taux de faux négatif. En effet, l'étude Almanac (55) en comparant la méthode combinée à chaque méthode seule a montré que le taux de faux négatif augmentait de 2,5 % en cas de bleu seul et de 4,3 % en cas d'isotope seul.

Pinero-Madrona et al. (70), qui a comparé la méthode combinée au fer magnétique, a montré que la double détection semblait meilleure en se basant sur le taux d'identification (98,3 % contre 97,8 % pour le fer magnétique) mais inférieur en se basant sur le taux de faux négatif (11,7 % contre 8,3 % pour le fer magnétique). En outre, dans l'étude SentiMAG (68), le taux de faux négatif était de 8 % pour la technique magnétique et de 4 % pour la technique standard.

En ce qui concerne le vert d'indocyanine, cette méthode devrait préférentiellement être associée à une autre méthode pour de meilleurs résultats en termes de taux d'identification et de taux de faux négatif. L'étude de Guo et al. (85) publiée en 2014 montrait que l'association du vert au bleu n'augmentait pas le taux d'identification du ganglion sentinelle avec 93 % pour le vert seul contre 98,8 % pour le vert associé au bleu, mais diminuait le taux de faux négatif avec 12 % pour le vert seul contre 4 % pour le vert associé au bleu.

f- La pose de clip au niveau des GS métastatiques

La mise en place d'un clip dans le ganglion sentinelle métastatique est aussi un élément intéressant qui diminue le taux de faux négatif. Dans la revue de la cohorte de l'étude ACOSOGZ 71, 33% des patientes ont eu un clip ganglionnaire déposé avant la chimiothérapie néoadjuvante et 55,8% des patientes ont eu le clip à la chirurgie. Dans le groupe avec clip, le taux de faux négatif chutait à 7,4% contre 13,6% sans clip. Afin de diminuer le taux de faux négatif, Boughey et al. (178) propose alors la mise en place d'un clip. Sa mise en place au niveau du ganglion sentinelle métastatique permet donc de diminuer le taux de faux négatif.

g- La localisation multifocale de la tumeur

Giard et al (179) en 2010, à travers une étude comprenant 211 patientes, ne recommandent pas la réalisation de ganglion sentinelle en cas de tumeur multifocal avec un taux d'identification de 93% et un taux de faux négatif à 13.6%. En règle générale, les différentes sociétés savantes recommandent la réalisation du ganglion sentinelle en cas de tumeur multifocal uniquement en cas de tumeur T1 voire T2.

h- Le grade histopronostique SBR :

Il existe une corrélation directe entre le grade histopronostique et le taux de faux négatif. En effet, le taux de faux négatif est élevé dans le grade 3. Et il est conseillé dans l'étude de Goya et al. (180) de ne pas procéder à la technique du ganglion sentinelle chez les patientes avec un grade 3 de SBR. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence cette donnée. Nous n'avons pas retrouvé un taux plus élevé de faux négatif chez les patientes de grade 3.

4- La morbi-mortalité :

a- La morbidité

L'essai ALMANAC a abordé le volet qualité de vie et morbidité en cas de ganglion sentinelle. Il a pour cela comparé les patientes ayant bénéficié d'un ganglion sentinelle à celle ayant bénéficié d'un curage axillaire avec un suivi de 12mois. Il a été conclu qu'en ce qui concerne le lymphœdème, sa présence était inférieure en cas de ganglion sentinelle à 3-6mois. A partir de 12 mois, il n'existe pas de différence significative entre les 2 méthodes. La morbidité de l'épaule était identique dans les 2 groupes tandis que le déficit sensitif était moindre dans le groupe de la procédure du ganglion sentinelle (11% en cas de ganglion sentinelle contre 31% en cas de curage axillaire).

L'étude de Schijven (181) retrouve des valeurs similaires. Elle note 5 fois moins de risque de lymphœdème en cas de ganglions sentinelle, 7 fois moins de déficit moteur et 7,7 fois moins de paresthésies. L'étude de Golshan met en évidence une augmentation du volume du membre supérieur 10 fois supérieur en cas de curage axillaire par rapport au ganglion sentinelle. Schulze a lui montré dans une étude menée en 2006 la diminution de paresthésie en cas de ganglion sentinelle. La qualité de vie et l'image de soi serait aussi amélioré selon Rietmann (182) dans une étude menée en 2006.

b- Les récurrences

Toutes nos patientes sont bien suivies. L'acquisition récente d'un système informatique de centralisation des dossiers SIH (système informatique hospitalier) a permis d'améliorer le suivi des patientes et d'éviter les « perdues de vue ». Dans notre étude, un seul cas de récurrence métastatique a été retrouvé et 0 cas de récurrences loco-régionales (mammaire ou axillaire).

L'étude anglaise de Mansel Almanac et l'ACOSOG Z0011 se sont intéressés à la récurrence axillaire en cas de ganglion sentinelle ou de curage axillaire. Selon l'ACOSOG Z001, après un ganglion sentinelle positif macrométastatique sans curage axillaire, le taux de ganglion non-sentinelle positif est estimé à 27,3% mais le taux de récurrences axillaires n'est que de 0,9% à 6,3 ans contre 0,5% pour le curage axillaire et de 1,5% à 9,2 ans contre 0,5% pour le curage axillaire. De façon similaire, l'étude IBCSG 23-01 a montré qu'après un ganglion sentinelle positif micrométastatique sans curage axillaire, le taux de ganglion non-sentinelle positif est estimé à 13% mais toujours avec un taux de récurrence à 1% en cas de ganglion sentinelle à 5ans contre 0,2% en cas de curage axillaire.

Ils s'accordent alors à dire que malgré la possibilité qu'une maladie axillaire résiduelle persiste après un ganglion sentinelle, le ganglion sentinelle sans curage axillaire offre un excellent contrôle régional chez les patientes répondant aux critères d'inclusion : stade précoce, traitement conservateur, traitement adjuvant.

Les récurrences axillaires après un ganglion sentinelle positif sont rares. Dans l'étude NSABP B32 (148), l'étude Milan (162), l'étude Genoa (185) et l'étude GIVOM (186), le taux de faux négatif était respectivement de 9,7%, 8,8%, 8,9% et 16,7%.

Toujours selon l'ACOSOG Z001, les facteurs prédictifs de récidives locorégionales sont le grade SBR élevé, les récepteurs hormonaux négatifs, la taille tumorale et non pas les macro ou micrométastases, ni le choix de la procédure du ganglion sentinelle.

c- La survie

L'étude NSABP B-32 comprenant 5611 patientes au sein de 80 centres s'est intéressé à la survie à long terme de l'utilisation de la procédure du ganglion sentinelle. La méthode du ganglion sentinelle utilisée est basée sur la double détection. La survie au long cours était meilleure si la tumeur était inférieure à 2cm. Le suivi moyen était de 95.6 mois.

Tableau 10: Comparaison du taux de survie et de récidive chez les patientes GS et curage axillaire

Essai	Délai de suivi	Randomisation		Nb de patientes	Récidive axillaire	Survie globale
NSABP B-32	8 ans	CA vs pas de CA dans GS neg	CA	1975	8 (0,4%)	91,8%
			GS	21011	14 (0,7%)	90,3%
Veronesi	10 ans	GS+CA vs GS (+CA ssi GS pos)	CA	259	0	89,7%
			GS	257	2 (0,8%)	93,5%

En comparant les 2 méthodes (curage axillaire/ ganglion sentinelle), il a été démontré que la récidive axillaire et la survie globale sont globalement similaires dans les 2 groupes avec un léger avantage dans le groupe « curage axillaire ». Néanmoins, la morbidité élevée liée au ganglion sentinelle et en comparant le bénéfice risque de chaque méthode, il a été montré que le ganglion sentinelle reste plus intéressant en comparaison au curage axillaire.

En outre, le curage axillaire a un intérêt thérapeutique controversé. En théorie, il permet un contrôle loco-régional du cancer (diminution du risque de récidive axillaire). Cependant, d'après une étude de la cochrane (187), ce rôle du curage axillaire sur la survie globale n'a pas été démontré.

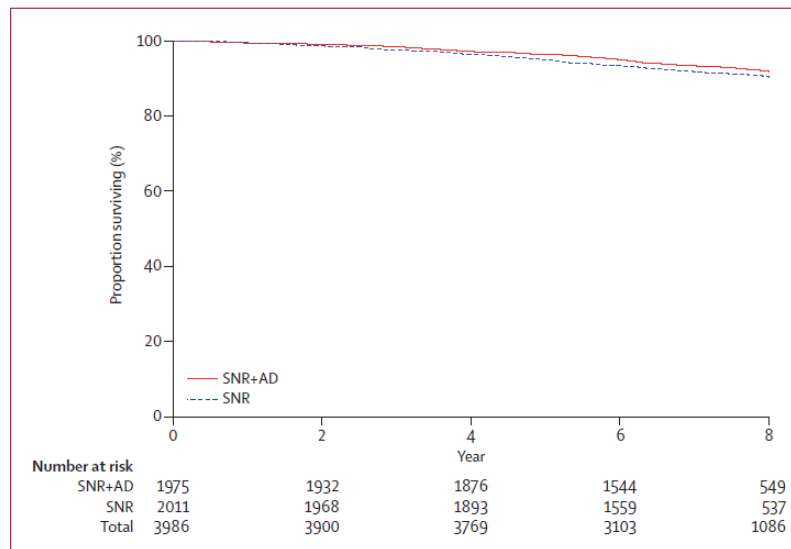


Figure 51: Taux de survie chez des patientes avec un ganglion sentinelle négatif (SNR+AD: GS+curage axillaire, SNR: GS sans curage axillaire)

Par conséquent, le contrôle régional (axillaire) dépend surtout des traitements adjuvants : radiothérapie et traitements systémiques.

Selon Giuliano (8), les facteurs prédictifs de décès (analyse multivariée) sont l'âge, les récepteurs hormonaux négatifs, la taille tumorale, l'absence de traitement systémique adjuvant et non pas de la procédure du ganglion sentinelle.

Dans notre série, toutes les patientes sont en vie à l'heure de la rédaction de ce travail.

VI. CONCLUSION

Le ganglion sentinelle un élément standard dans la prise en charge du cancer du sein et est mieux entrepris dans le cadre d'une approche multidisciplinaire adaptée à un patient donné.

Les efforts déployés pour rendre cette intervention largement accessible aux patientes atteintes de cancer du sein dans le monde entier continueront sans aucun doute d'améliorer les résultats pour les patientes en fonction de la population.

Il convient de noter que des méthodes concurrentielles émergent pour le ganglion sentinelle. Plus précisément, les techniques de ganglions sentinelles qui ne dépendent pas de la radioactivité ou qui affinent la méthode existante (c'est-à-dire la fluorescence vert indocyanine, les ultrasons à contraste amélioré utilisant des microbulles et les nanoparticules d'oxyde de fer magnétique) sont particulièrement intéressants, mais dans la plupart des cas ne fournissent pas une cartographie lymphatique préopératoire. Il est néanmoins une possibilité attrayante d'intégrer la radioactivité et la fluorescence dans une signature à l'aide de traceurs hybrides permettant à la fois l'imagerie préopératoire et l'amélioration de la détection peropératoire du ganglion sentinelle.

À ce jour, cependant, une revue systématique a suggéré que, bien que ces techniques nouvelles et alternatives aient un potentiel clinique, elles donnent de hauts niveaux de résultats faussement négatifs et ne peuvent actuellement pas remettre en question la procédure standard existante basée sur le radioguidage. Une évaluation plus poussée de ces techniques par rapport à la technique double standard dans les essais randomisés est donc nécessaire.

En conclusion, même si d'autres innovations sont mises à l'essai dans la cartographie des ganglions lymphatiques, le ganglion sentinelle conventionnelle est enchâssée dans des algorithmes fondés sur des données probantes pour la gestion du cancer du sein, une technique éprouvée en temps qui a été améliorée comme elle est décrite ici et qui continue de s'améliorer. Les données scientifiques ont progressivement éclairé et permis une personnalisation plus poussée du ganglion sentinelle pour chaque cas, afin d'optimiser les résultats pour les patients individuels et les populations en général. Toutefois, compte tenu de la qualité inégale des interventions du ganglion sentinelle et du manque d'accès dans de nombreux coins du monde, l'harmonisation de la qualité dans toutes les pratiques et l'amélioration de l'accès pourraient aider de nombreuses patientes atteintes de cancer du sein à mesure que nous progressons.

RESUME

Titre : Ganglion sentinelle dans le cancer du sein : à propos d'une série personnelle de 44 cas.

Auteur : O.M'hamdi, F. Tijami

Mots clés : cancer du sein, ganglion sentinelle, adénopathie axillaire...

Introduction- Le cancer du sein représente un problème de santé publique selon l'Organisation Mondiale de la Santé. La technique du ganglion sentinelle a révolutionné la prise en charge du cancer du sein. Elle constitue la technique de référence dans les cancers du sein localisé sans atteinte ganglionnaire associée. Le but de notre travail, à partir d'une série personnelle était d'évaluer l'efficacité de la technique du ganglion sentinelle dans le cancer du sein.

Méthodologie- Il s'agit d'une étude rétrospective s'étendant sur une durée de 5 ans du mois de janvier 2017 au mois de janvier 2022, incluant 44 patientes ayant bénéficié de la technique du ganglion sentinelle pour cancer du sein au niveau du service de Chirurgie Oncologique Gynécologique à l'Institut National d'Oncologie du CHU de Rabat. Ces données ont permis d'établir un taux d'identification et un taux de faux-négatif nécessaire à l'évaluation de l'efficacité de la technique.

Discussion- La technique du ganglion sentinelle est une procédure qui consiste en une «lymphadénectomie sélective ». Depuis l'avènement des années 2000, elle a révolutionné la prise en charge du cancer du sein, en s'inscrivant dans une optique de désescalade thérapeutique. Elle a réussi à améliorer la stadification ganglionnaire tout en diminuant la morbidité liée à la chirurgie de l'aisselle. Elle permet d'éviter une morbidité non nécessaire liée au curage axillaire chez des patientes sans adénopathies objectivées en préopératoire. Le taux d'identification dans notre étude est de 97,7% avec un taux de faux-négatif à 0%.

Conclusion- Le ganglion sentinelle est une technique qui se révèle efficace dans la prise en charge de l'aisselle avec une moindre morbidité chez des patientes éligibles afin d'améliorer la survie tout en évitant les récidives.

ABSTRACT

Title : Sentinel node in breast cancer: about a personal series of 44 cases.

Author : O.M'hamdi, F.Tijami

Key words: breast cancer, sentinel lymph node, axillary adenopathy...

Introduction- Breast cancer is a public health problem according to the World Health Organization. The sentinel node technique has revolutionized the management of breast cancer. It is the reference technique in localized breast cancer without associated lymph node involvement. The aim of our work, based on a personal series, was to evaluate the effectiveness of the sentinel node technique in breast cancer.

Methodology - This is a retrospective study extending over a period of 5 years from January 2017 to January 2022, including 44 patients who have benefited from the sentinel node technique for breast cancer at the service of Gynecological-Mammary Surgery at the National Institute of Oncology of the University Hospital of Rabat. These data made it possible to establish an identification rate and a false-negative rate necessary to evaluate the effectiveness of the technique.

Discussion- The sentinel node technique is a procedure that consists of a "selective lymphadenectomy". Since the advent of the 2000s, it has revolutionized the management of breast cancer, with a view to therapeutic de-escalation. It has succeeded in improving lymph node staging while decreasing the morbidity associated with underarm surgery. It avoids unnecessary morbidity related to axillary curage in patients without preoperative lymph nodes. The identification rate in our study was 97.7% with a false-negative rate of 0%.

Conclusion- Sentinel node is an effective technique in the management of axilla with less morbidity in eligible patients to improve survival while avoiding recurrence.

ملخص

العنوان: العقدة الليمفاوية الحراسة في سرطان الثدي: حوالى سلسلة شخصية من 44 حالة.
الكاتب: أ.المحمدي ف.تيجامي

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي ، العقدة الليمفاوية الحراسة ، اعتلال الغدد الإبطية ...

التعريف - يعد سرطان الثدي مشكلة صحية عامة وفقاً لمنظمة الصحة العالمية. أحدثت تقنية العقدة الحراسة ثورة في إدارة سرطان الثدي. إنها التقنية المرجعية في سرطانات الثدي الموضعية دون مشاركة العقد الليمفاوية المرتبطة بها. كان الغرض من عملنا، من سلسلة شخصية، هو تقييم فعالية تقنية العقدة الحراسة في سرطان الثدي

المنهجية - هذه دراسة بأثر رجعي تغطي فترة 5 سنوات من يناير 2017 إلى يناير 2022، بما في ذلك 44 مريضاً استفادوا من تقنية العقدة الليمفاوية الحراسة لسرطان الثدي في قسم جراحة الأورام النسائية في المعهد الوطني للأورام في دي الرباط. وقد سمحت هذه البيانات بتحديد معدل لتحديد الهوية ومعدل سلبي كاذب ضروري لتقييم فعالية هذه CHU التقنية.

مناقشة - تقنية العقدة الليمفاوية الحراسة هي إجراء يتكون من «استئصال الليمفاوية الانتقائي». منذ ظهور العقد الأول من القرن الحادي والعشرين، أحدثت ثورة في إدارة سرطان الثدي، بهدف خفض تصعيد العلاج. تمكنت من تحسين انطلاق العقدة الليمفاوية مع تقليل الاعتلال المرتبط بجراحة الإبط. يساعد على تجنب الاعتلال غير الضروري المرتبط بالتنظيف الإبطي في المرضى الذين لا يعانون من اعتلال الليمفاوية قبل الجراحة. معدل التعريف في دراستنا هو 97.7% بمعدل سلبي خاطئ يبلغ 0

الخلاصة - العقدة الحراسة هي تقنية تثبت فعاليتها في إدارة الإبط مع مرض أقل لدى المرضى المؤهلين من أجل تحسين البقاء على قيد الحياة مع تجنب تكرار ذلك

VII. REFERENCES

- (1) E. Cohen, A. Bricou, J. Boujenah, E. Barranger Mise au point sur les méthodes de détection des ganglions sentinelles dans le cancer du sein.
- (2) A. Clavier C. Cornou P. Capmas A.-S. Bats, C. Bensaïd C. Nos, F. Lécuro, C. Ngô Ganglion sentinelle et curage axillaire dans le cancer du sein : la pratique française face aux recommandations à l'ère post-Z011.
- (3) Francesco Giammarile, Sergi Vidal-Sicart, Diana Paez, Olivier Pellet, Estrada-Lobato, Enrique, Miriam Mikhail-Lette, Olga Morozova, Navarro Marulanda Maria Camila, Rodríguez Sanchez Diana Ivonne, Roberto C. Delgado Bolton, Renato A. Valdés Olmos, Giuliano Mariani. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. Seminars in nuclear medicine. March 2022.
- (4) Gould AE, Winship T, Philibin PH, Kerr HH. Observations on a « sentinel node » in cancer of the parotid. Cancer 1960 ; 13 : 77-8)
- (5) Ramon M. Cabanas MD. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer Volume 39, Issue 2 1977.
- (6) DL Morton, DR Wen, JH Wong, *et al.* Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg, 127 (1992), pp. 392-399
- (7) D.N.Krag* D.L.Weaver† J.C.Alex* J.T.Fairbank‡. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surgical Oncology Volume 2, Issue 6, December 1993, Pages 335-340
- (8) Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994;220(3):391–8 [discussion 398–401].
- (9) J J Albertini¹, G H Lyman, C Cox, T Yeatman, L Balducci, N Ku, S Shivers, C Berman, K Wells, D Rapaport, A Shons, J Horton, H Greenberg, S Nicosia, R Clark, A Cantor, D S Reintgen. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. 1996 Dec 11;276(22):1818-22.
- (10) <http://athina-alice.over-blog.com/2015/02/i-l-anatomie-et-le-fonctionnement-du-sein.html>
- (11) <https://docplayer.fr/55548249-Le-cancer-du-sein-nee-le-04-05-1983-a-el-jadida-cancer-du-sein-hereditaire-predisposition-genetique-brca1-brca2.html>

- (12) Villet R (2007) In: Brettes JP, Mathelin C, Gairard B, Bellocq JP (eds) Cancer du sein. Masson, pp. 164–74
- (13) Sappey C. Description et iconographie des vaisseaux lymphatiques. Paris: Delahaye; 1885
- (14) Caplan (1975) Anatomical revision of the lymphatic system of the mammary gland (200 cases). Bull Assoc Anat (Nancy) 59 (164): 121–37
- (15) <http://www.soutiengorge.info/blocage-drainage-lymphatique.html>
- (16) Rouvière H. Anatomie des lymphatiques de l'homme. Paris: Masson; 1932
- (17) Kapteijn BA, Nieweg OE, Petersen JL, Rutgers EJ, Hart AA, van Dongen JA et al. Identification and biopsy of the sentinel lymph node in breast cancer. Eur J Surg Oncol. 1998;24:427-30.
- (18) <https://www.dr-karazaitri-ma.net/chirurgie/chirurgie-du-sein/courage-axillaire/>
- (19) <https://nutrixéal-info.fr/index/ganglions-lymphatiques/>
- (20) Ludwig J. Über Kurschlusswege der Lymphbahnen und ihre Beziehungen zur lymphogenen Krebsmetastasierung. Pathol Microbiol 1962; 25:329-34.
- (21) Hans-Peter Sinn^{a,*} and Hans Kreipe. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. Breast Care (Basel). 2013 May; 8(2): 149–154.
- (22) Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ et al. Breast. In : Amin MB, Edge SB, Greene FL et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition. Springer 2017:589-628.
- (23) Jocelyne Jacquemier, Emmanuelle Charafe-Jauffret, Florence Monville, Benjamin Esterni, Jean Marc Extra, Gilles Houvenaeghel, Luc Xerri, François Bertucci, Daniel Birnbaum. Association of GATA3, P53, Ki67 status and vascular peritumoral invasion are strongly prognostic in luminal breast cancer. Breast Cancer Res. 2009;11(2):R23. doi: 10.1186/bcr2249. Epub 2009 Apr 30.
- (24) M Elizabeth H Hammond, Daniel F Hayes, Mitch Dowsett, D Craig Allred, Karen L Hagerty, Sunil Badve, Patrick L Fitzgibbons, Glenn Francis, Neil S Goldstein, Malcolm Hayes, David G Hicks, Susan Lester, Richard Love, Pamela B Mangu, Lisa McShane, Keith Miller, C Kent Osborne, Soonmyung Paik, Jane Perlmutter, Anthony Rhodes, Hironobu Sasano, Jared N Schwartz, Fred C G Sweep, Sheila Taube, Emina Emilia Torlakovic, Paul Valenstein, Giuseppe Viale, Daniel Visscher, Thomas Wheeler, R Bruce

- Williams, James L Wittliff, Antonio C Wolff. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2784-95. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6529.
- (25) Frédérique Penault-Llorca^{a1} Anne Vincent-Salomon^{b1} Jean-Pierre Bellocq^{c1} Marie-Christine Matthieu^{d1} Gaetan-MacGrogan^{e1} Isabelle Treilleux^{f1} Francette Ettore^{g1} Sophie Laberge-Le Couteux^{h1} Brigitte Sigal^{b1} Jerome Couturier^{b1} Magali Lacroix-Trikiⁱ¹ Martine Antoine^{j1} André Balaton^{k1} Marie-Christine Baranzelli^{l1} Valérie Becette^{m1} Cécile Blanc-Fournierⁿ¹ Frédéric Bibeau^{o1} Eva Brabencova^{p1}... Laurent Arnould^{z1}. Mise à jour des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers du sein en France Update of the GEFPICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France. *Annales de Pathologie* Volume 30, Issue 5, October 2010, Pages 357-373
- (26) Cornelia M Focke^{1,2}, Paul J van Diest³, Thomas Decker⁴. St Gallen 2015 subtyping of luminal breast cancers: impact of different Ki67-based proliferation assessment methods. *east Cancer Res Treat*. 2016 Sep;159(2):257-63. doi: 10.1007/s10549-016-3950-5. Epub 2016 Aug 24.
- (27) Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer* 2006;106(1): 4–16.
- (28) WS.I. Halsted. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg*, 20 (1894), pp. 497-555
- (29) Giard S, Cutuli B, Antoine M, Barreau B, Besnard S, Bonnetterre J, et al. Les recommandations nationales françaises de prise en charge du cancer du sein infiltrant : onze questions cliniques d'actualité sur le bilan initial, la radiothérapie et les traitements systémiques. *Oncologie* 2013;15(6):346–58.
- (30) Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised

- trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95(3):279–93.
- (31) Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, 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(9):599–609.
- (32) MA Beek, NC Verheувel, EJ Luiten, *et al.*. Two decades of axillary management in breast cancer. *Br J Surg*, 102 (2015), pp. 1658-1664
- (33) Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micro-metastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):297–305.
- (34) Li CI, Malone KE, Saltzman BS, Daling JR. Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988–2001. *Cancer* 2006;106(10):2104–12.
- (35) Giuliano AE, Gangi A. Sentinel node biopsy and improved patient care. *Breast J* 2015;21(1):27–31.
- (36) RA Valdés-Olmos, L Jansen, CA Hoefnagel, *et al.* Evaluation of mammary lymphoscintigraphy by a single intratumoral injection for sentinel node identification *J Nucl Med*, 41 (2000), pp. 1500-1506
- (37) Borgstein PJ. Consequences of lymphatic tumour spread in melanoma and breast cancer. Amsterdam: Vrije Universiteit te Amsterdam 1999:20–2.
- (38) Eroglu A; Mudun A; Berberoglu K; Asoglu O; Ozmen V; Muslumanoglu M; Bozfakioglu Y; Yavuz E; Tuzlali S; Cantez S. Comparison of subdermal and peritumoral injection techniques of lymphoscintigraphy to determine the sentinel lymph node in breast cancer. *Clin Nucl Med*; 2004 May; 29(5):306-11. PubMed ID: 15069330
- (39) MC van Rijk, PJ Tanis, OE Nieweg, *et al.* Sentinel node biopsy and concomitant probe-guided tumor excision of nonpalpable breast cancer *Ann Surg Oncol*, 14 (2007), pp. 627-632
- (40) McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, Brown CM, Noyes RD, Glaser RL, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *J Clin Oncol* 2000;18:2560-6

- (41) Barranger E, Grahek D, Antoine M, Talbot J.N, Uzan S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer : technical aspects and results. *Annales de chirurgie* 128 (2003) 144-149 .
- (42) H Suami, WR Pan, GB Mann, *et al.* The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: A human cadaver study. *Ann Surg Oncol*, 15 (2008), pp. 863-871
- (43) M Ahmed, AD Purushotham, K Horgan, *et al.* Meta-analysis of superficial versus deep injection of radioactive tracer and blue dye for lymphatic mapping and detection of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg*, 102 (2015), pp. 169-181
- (44) J Freebody, S Fernando, MA Rossleigh. Triple-site radiotracer application in breast lymphoscintigraphy and sentinel node discordance *World J Nucl Med*, 18 (2019), pp. 127-131
- (45) Ollila DW, Brennan MB, Giuliano AE. The role of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in the management of patients with breast cancer. *Adv Surg* 1999;32:349–64.
- (46) Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy as an alternative to routine axillary lymph node dissection in breast cancer patients. *J Surg Oncol* 2001;76(2): 144–56.
- (47) Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2005;189(2):236–9.
- (48) Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, *et al.* Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy – a common event. *Surgery* 2001;130(3):439–42.
- (49) Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, *et al.* Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182(4):393–8.
- (50) Reyes FJ, Noelck MB, Valentino C, Grasso-Lebeau L, Lang JE. Complications of methylene blue dye in breast surgery: case reports and review of the literature. *J Cancer* 2011;2:20.

- (51) Govaert GA, Oostenbroek RJ, Plaisier PW. prolonged skin staining after intradermal use of patent blue in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur.J.Surg.Oncol* 2005 ; 31 : 373-5
- (52) Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2005 ; 189(2) ; 236-9.
- (53) F Giammarile, N Alazraki, JN Aarsvold, *et al.* The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40 (2013), pp. 1932-1947
- (54) GH Lyman, AE Giuliano, MR Somerfield, *et al.* American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 7703-7720
- (55) Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE, Almanac trialists group. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer – results of the Almanac validation phase. *Breast Cancer Res Treat* 2006;99(2):203–8.
- (56) Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, *et al.* Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996;276(22):1818–22.
- (57) Cody HS, Fey J, Akhurst T, Fazzari M, Mazumdar M, Yeung H, *et al.* Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol* 2001;8(1):13–9.
- (58) Kern KA, Rosenberg RJ. Preoperative lymphoscintigraphy during lymphatic mapping for breast cancer: improved sentinel node imaging using subareolar injection of technetium 99m sulfur colloid. *J Am Coll Surg* 2000;191:479–89
- (59) Chagpar AB, Martin RC, Scoggins CR, Carlson DJ, Laidley AL, El-Eid SE, *et al.* Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery* 2005;138(1):56–63.
- (60) Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJH, Mansel RE, Bogaerts J, *et al.* Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol* 2010;17(7):1854–61.

- (61) Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, et al. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with super-paramagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *The Breast* 2014;23(2): 175–9.
- (62) Rubio IT, Diaz-Botero S, Esgueva A, Rodriguez R, Cortadellas T, Cordoba O, et al. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2015;41(1):46–51.
- (63) Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Noguchi A, Sumino H, et al. SPIO-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of metastases in sentinel nodes localized by computed tomography lymphography in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18(12):3422–9.
- (64) Johnson L, Pinder SE, Douek M. Deposition of superparamagnetic iron-oxide nanoparticles in axillary sentinel lymph nodes following subcutaneous injection. *Histopathology* 2013;62(3):481–6.
- (65) Ahmed M, Douek M. The role of magnetic nanoparticles in the localization and treatment of breast cancer. *BioMed Res Int* 2013;2013:281230.
- (66) Shiozawa M, Lefor AT, Hozumi Y, Kurihara K, Sata N, Yasuda Y, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide and a magnetometer. *Breast Cancer Tokyo Jpn* 2013;20(3):223–9.
- (67) Barranger E, Delmas M, Ihrai T, Flipo B, Darcourt J. Technique d'identification du ganglion sentinelle dans le cancer du sein par traceur magnétique : étude préliminaire. *Gynecol Obstet Fertil* 2014;42(7–8):490–3.
- (68) Douek M, Klaase J, Monypenny I, Kothari A, Zechmeister K, et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG multicentre trial. *Ann Surg Oncol* 2014;21(4):1237–45.
- (69) Ahmed M, Anninga B, Goyal S, Young P, Pankhurst QA, Douek M, et al. Magnetic sentinel node and occult lesion localization in breast cancer (MagSNOLL Trial). *Br J Surg* 2015;102(6):646–52.
- (70) Pinero-Madrona A, Torro'-Richart JA, de León-Carrillo JM, de Castro-Parga G, Navarro-Cecilia J, Domínguez-Cunchillos F, et al. Superparamagnetic iron oxide as a tracer for

- sentinel node biopsy in breast cancer: a comparative non-inferiority study. *Eur J Surg Oncol* 2015.
- (71) Harnan SE, Cooper KL, Meng Y, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D, et al. Magnetic resonance for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(11):928–36
- (72) Vermersch C, Raia Barjat T, Perrot M, Lima S, Chauleur C. [Place of indocyanine green coupled with fluorescence imaging in research of breast cancer sentinel node]. *Bull Cancer (Paris)* 2016;103(4):381–8.
- (73) Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. *Breast Cancer Tokyo Jpn* 2005;12(3):211–5.
- (74) Yamamoto S, Maeda N, Yoshimura K, Oka M. Intraoperative detection of sentinel lymph nodes in breast cancer patients using ultrasonography-guided direct indocyanine green dye-marking by real-time virtual sonography constructed with three-dimensional computed tomography-lymphography. *The Breast* 2013;22(5):933–7.
- (75) Hirche C, Mohr Z, Kneif S, Murawa D, Huñnerbein M. High rate of solitary sentinel node metastases identification by fluorescence-guided lymphatic imaging in breast cancer. *J Surg Oncol* 2012;105(2):162–6.
- (76) Hirche C, Murawa D, Mohr Z, Kneif S, Huñnerbein M. ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy for axillary nodal staging in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(2):373–8.
- (77) Tagaya N, Aoyagi H, Nakagawa A, Abe A, Iwasaki Y, Tachibana M, et al. A novel approach for sentinel lymph node identification using fluorescence imaging and image overlay navigation surgery in patients with breast cancer. *World J Surg* 2011;35(1):154–8.
- (78) Polom K, Murawa D, Nowaczyk P, Rho YS, Murawa P. Breast cancer sentinel lymph node mapping using near infrared guided indocyanine green and indocyanine green – human serum albumin in comparison with gamma emitting radioactive colloid tracer. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(2):137–42.

- (79) Aoyama K, Kamio T, Ohchi T, Nishizawa M, Kameoka S. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green. *World J Surg Oncol* 2011;9:157.
- (80) Tagaya N, Yamazaki R, Nakagawa A, Abe A, Hamada K, Kubota K, et al. Intraoperative identification of sentinel lymph nodes by near-infrared fluorescence imaging in patients with breast cancer. *Am J Surg* 2008;195(6): 850–3.
- (81) Abe H, Mori T, Umeda T, Tanaka M, Kawai Y, Shimizu T, et al. Indocyanine green fluorescence imaging system for sentinel lymph node biopsies in early breast cancer patients. *Surg Today* 2011;41(2):197–202.
- (82) Hirano A, Kamimura M, Ogura K, Kim N, Hattori A, Setoguchi Y, et al. A comparison of indocyanine green fluorescence imaging plus blue dye and blue dye alone for sentinel node navigation surgery in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4112–6.
- (83) Sugie T, Sawada T, Tagaya N, Kinoshita T, Yamagami K, Suwa H, et al. Comparison of the indocyanine green fluorescence and blue dye methods in detection of sentinel lymph nodes in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20(7):2213–8.
- (84) Tong M, Guo W, Gao W. Use of fluorescence imaging in combination with patent blue dye versus patent blue dye alone in sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *J Breast Cancer* 2014;17(3):250.
- (85) Guo W, Zhang L, Ji J, Gao W, Liu J, Tong M. Evaluation of the benefit of using blue dye in addition to indocyanine green fluorescence for sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer. *World J Surg Oncol* 2014;12(1):290.
- (86) Murawa D, Hirche C, Dresel S, Hübnerbein M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. *Br J Surg* 2009;96(11):1289–94.
- (87) Ballardini B, Santoro L, Sangalli C, Gentilini O, Renne G, Lissidini G, et al. The indocyanine green method is equivalent to the ^{99m}Tc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: a concordance and validation study. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2013;39(12):1332–6.
- (88) Jung S-Y, Kim S-K, Kim SW, Kwon Y, Lee ES, Kang H-S, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy guided by the multimodal method of indocyanine green fluorescence,

- radioisotope, and blue dye versus the radioisotope method in breast cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol* 2014;21(4): 1254–9.
- (89) Samorani D, Fogacci T, Panzini I, Frisoni G, Accardi FG, Ricci M, et al. The use of indocyanine green to detect sentinel nodes in breast cancer: a prospective study. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(1):64–70.
- (90) Sugie T, Kinoshita T, Masuda N, Sawada T, Yamauchi A, Kuroi K, et al. Evaluation of the clinical utility of the ICG fluorescence method compared with the radioisotope method for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015.
- (91) Hojo T, Nagao T, Kikuyama M, Akashi S, Kinoshita T. Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer. *Breast Edinb Scotl* 2010;19(3):210–3.
- (92) Wishart GC, Loh S-W, Jones L, Benson JR. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(8):651–6.
- (93) van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FPR, Hutteman M, Mieog JSD, Lowik CWGM, et al. Randomized comparison of near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green and ^{99m}Tc with or without patent blue for the sentinel lymph node procedure in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4104–11.
- (94) Schaafsma BE, Verbeek FPR, Rietbergen DDD, van der Hiel B, van der Vorst JR, Liefers GJ, et al. Clinical trial of combined radio- and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg* 2013;100(8):1037–44.
- (95) Verbeek FPR, Troyan SL, Mieog JSD, Liefers G-J, Moffitt LA, Rosenberg M, et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping in breast cancer: a multicenter experience. *Breast Cancer Res Treat* 2014;143(2):333–42.
- (96) J. Zeitoun a,b,* , G. Babin b, J.F. Lebrun. Sentinel node and breast cancer: A state-of-the-art in 2019. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 47 (2019) 522–526
- (97) Goldberg BB, Merton DA, Liu J-B, Thakur M, Murphy GF, Needleman L, et al. Sentinel lymph nodes in a swine model with melanoma: contrast-enhanced lymphatic US. *Radiology* 2004;230(3):727–34.

- (98) Sever A, Jones S, Cox K, Weeks J, Mills P, Jones P. Preoperative localization of sentinel lymph nodes using intradermal microbubbles and contrast-enhanced ultrasonography in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2009;96(11)
- (99) Sever AR, Mills P, Jones SE, Cox K, Weeks J, Fish D, et al. Preoperative sentinel node identification with ultrasound using microbubbles in patients with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(2):251–6.
- (100) Cox K, Sever A, Jones S, Weeks J, Mills P, Devalia H, et al. Validation of a technique using microbubbles and contrast enhanced ultrasound (CEUS) to biopsy sentinel lymph nodes (SLN) in preoperative breast cancer patients with a normal grey-scale axillary ultrasound. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(7):760–5.
- (101) Pic E. Localisation des ganglions sentinelles au moyen de quantum dots. Application au cancer du sein [Internet]. Université Henri Poincaré -Nancy I; 2009, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00434411/>.
- (102) Helle M, Cassette E, Bezdetnaya L, Pons T, Leroux A, Ple´nat F, et al. Visualisation of sentinel lymph node with indium-based near infrared emitting Quantum Dots in a murine metastatic breast cancer model. *PloS One* 2012;7(8):e44433.
- (103) Alam F, Yadav N. Potential applications of quantum dots in mapping sentinel lymph node and detection of micrometastases in breast carcinoma. *J Breast Cancer* 2013;16(1):1–11.
- (104) Erpelding TN, Kim C, Pramanik M, Jankovic L, Maslov K, Guo Z, et al. Sentinel lymph nodes in the rat: noninvasive photoacoustic and US imaging with a clinical US system. *Radiology* 2010;256(1):102–10.
- (105) Pan D, Cai X, Yalaz C, Senpan A, Omanakuttan K, Wickline SA, et al. Photo-acoustic sentinel lymph node imaging with self-assembled copper neodecanoate nanoparticles. *ACS Nano* 2012;6(2):1260–7.
- (106) Lavoue V, Morcel K, Tas P, Bendavid C, Rouquette S, Foucher F, et al. Tumorectomie et ganglion sentinelle. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010;39:S1–342.
- (107) Cardoso F, Loibl S, Paganì O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(18):3355–77.

- (108) J. gligorov, m. Hery, F. penault-llorCa, H. roCHé, m. spielmann, m. namer. 5es
Recommandations francophones pour la pratique clinique (RPC) « cancers du sein » /Nice
– Saint-Paul-de-Vence 2013. La revue francophone de formation en Oncologie. Volume
15. Numéro 12 - Mensuel - Décembre 2013.
- (109) <https://www.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer>
- (110) E Senkus, S Kyriakides , S Ohno, F Penault-Llorca, P Poortmans , E Rutgers , S
Zackrisson , F Cardoso , ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO
Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015
Sep;26 Suppl 5:v8-30. doi: 10.1093/annonc/mdv298.
- (111) Christian Jackisch,a,* Nadia Harbeck,b Jens Huober,c Gunter von Minckwitz,d Bernd
Gerber,e Hans-Heinrich Kreipe,f Cornelia Liedtke,g Norbert Marschner,h Volker Möbus,i
Heike Scheithauer,j Andreas Schneeweiss,k Christoph Thomssen,l Sibylle Loibl,m
Matthias W. Beckmann,n Jens-Uwe Blohmer,o Serban-Dan Costa,p Thomas Decker,q
Ingo Diel,r Peter A. Fasching,s Tanja Fehm,t Wolfgang Janni,u Hans-Joachim Lück,v
Nicolai Maass,w Anton Scharl,x and Michael Untch,y. 14th St. Gallen International Breast
Cancer Conference 2015: Evidence, Controversies, Consensus – Primary Therapy of Early
Breast Cancer: Opinions Expressed by German Experts. Breast Care (Basel). 2015 Jul;
10(3): 211–219.
- (112) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- (113) Laura Vincent 1, François Margueritte 1, Jennifer Uzan 1, Clémentine Owen 1, Julien
Seror 1, Nicolas Pouget 1, Eugénie Guillot 1, Roman Rouzier. Synthèse des
recommandations nationales et internationales concernant les indications de la technique
du ganglion sentinelle et du curage axillaire complémentaire après ganglion sentinelle
positif dans la prise en charge des cancers du sein. Bull Cancer (2017),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.01.001>
- (114) Hunt KK, Ballman KV, McCall LM, Boughey JC, Mittendorf EA, Cox CE, et al. Factors
associated with local-regional recurrence after a negative sentinel node dissection: results
of the ACOSOG Z0010 trial. Ann Surg 2012;256(3):428–36.
- (115) Cody 3rd HS, Houssami N. Axillary management in breast cancer: what's new for
2012? Breast 2012;21:411—5.

- (116) Delpech Y, Bricou A, Lousquy R, Hudry D, Jankowski C, Willecocq C, et al. The exportability of the ACOSOG Z0011 criteria for omitting axillary lymph node dissection after positive sentinel lymph node biopsy findings: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2556—61.
- (117) Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(3):188–94.
- (118) van der Heiden-van der Loo M, de Munck L, Sonke GS, van Dalen T, van Diest PJ, van den Bongard HJGD, et al. Population based study on sentinel node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy in clinically node negative breast cancer patients: identification rate and influence on axillary treatment. *Eur J Cancer* 2015;51(8):915–21.
- (119) Nason KS, Anderson BO, Byrd DR, Dunnwald LK, Eary JF, Mankoff DA, et al. Increased false negative sentinel node biopsy rates after preoperative chemotherapy for invasive breast carcinoma. *Cancer* 2000;89(11):2187–94.
- (120) Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;250(4):558–66.
- (121) Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV, Ross MI, Meric-Bernstam F, Feig BW, et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. *Cancer* 2007;109(7):1255–63.
- (122) Classe J-M, Bordes V, Campion L, Mignotte H, Dravet F, Leveque J, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009;27(5):726–32.
- (123) Loaec C. La technique du ganglion sentinelle après chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein localement avancé. Résultat d'une étude prospective nationale. [Internet]. [Nantes] : Nantes; 2016, <http://www.archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=4c44ab44-6b17-42ad-80a1-dd06a45be65c>.
- (124) Classe J-M. Sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma [Internet]; 2018 [cité 26 août 2018]; disponibles sur: <https://www.smartpatients.com/trials/NCT03630913>].

- (125) Hélène Costaz 1,6, Magali Rouffiac 2,6, Delphine Boule 1, Laurent Arnould 3, Françoise Beltjens 3, Isabelle Desmoulins 4, Karine Peignaux 2, Sylvain Ladoire 4,5, Laura Vincent 1,5, Clémentine Jankowski 1, Charles Coutant. Stratégies en cas de positivité du ganglion sentinelle dans les cancers du sein. *Bull Cancer* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.09.005>
- (126) iJ-W, MoM, YuK, ChenC-M, HuZ, HouY-F, et al. ER-poor and HER2-positive: a potential subtype of breast cancer to avoid axillary dissection in node positive patients after neoadjuvant chemo-trastuzumab therapy. *PloS One* 2014;9(12):e114646.
- (127) Fu J-F, Chen H-L, Yang J, Yi C-H, Zheng S. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *PloS One* 2014;9(9):e105316.
- (128) Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310(14):1455–61.
- (129) Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):609–18.
- (130) Boileau J-F, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33 (3):258–64.
- (131) Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, Rutgers EJT, Vrancken Peeters MTFD. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce the need for axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Br J Surg* 2010;97 (8):1226–31.
- (132) Katsutoshi Enokido, Chie Watanabe 2 , Seigo Nakamura 2 , Akiko Ogiya 3 , Tomo Osako 4 , Futoshi Akiyama 4 , Akiyo Yoshimura 5 , Hiroji Iwata 5 , Shinji Ohno 6 , Yasuyuki Kojima 7 , Koichiro Tsugawa 7 , Kazuyoshi Motomura 8 , Naoki Hayashi 9 ,

- Hideko Yamauchi 9 , Nobuaki Sato. Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With an Initial Diagnosis of Cytology-Proven Lymph Node-Positive Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2016 Aug;16(4):299-304. doi: 10.1016/j.clbc.2016.02.009.
- (133) Mocellin S, Goldin E, Marchet A, Nitti D. Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2016;138(2):472–80.
- (134) Bi Z, Liu J, Chen P, Liu Y, Zhao T, Wang C, et al. Neoadjuvant chemotherapy and timing of sentinel lymph node biopsy in different molecular subtypes of breast cancer with clinically negative axilla. *Breast Cancer* 2019. <http://dx.doi.org/10.1007/s12282-018-00934-3> [ISSN 1880-4233, PMID 30666563].
- (135) Coutant C, Morel O, Antoine M, Uzan S, Barranger E. [Is axillary lymph node dissection always necessary in breast cancer patients with a positive sentinel node?]. *J Chir (Paris)* 2007;144(6):492–501.
- (136) Classe J-M, Houvenaeghel G, Sagan C, Leveque J, Ferron G, Dravet F, et al. [Sentinel node detection applied to breast cancer: 2007 update]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007;36(4):329–37.
- (137) Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemin F, et al. Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2800–8.
- (138) Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:248—54.
- (139) Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Giuliano AE. Sentinel node metastasis in patients with breast carcinoma accurately predicts immunohistochemically detectable non-sentinel node metastasis. *Ann Surg Oncol* 1999;6:756—61.

- (140) Chu KU, Turner RR, Hansen NM, Brennan MB, Bilchik A, Giuliano AE. Do all patients with sentinel node metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection? *Ann Surg* 1999;229:536—41.
- (141) Nos C, Harding-MacKean C, Freneaux P, Trie A, Falcou MC, Sastre-Garau X, et al. Prediction of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes when the sentinel node in a woman with breast cancer contains metastases. *Br J Surg* 2003;90:1354—60.
- (142) Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the Multicenter Clinical Trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 2013;20 (1):120—7.
- (143) Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multi-centre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303—10.
- (144) Sávolt á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: the optimal treatment of the axilla—surgery or radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2017;43(4):672—9.
- (145) Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L, Broadwater G, Peterson B, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer* 1998;83:1362—8.
- (146) Cutuli B, Charra-Brunaud C. Place de la radio- thérapie dans le traitement des aires ganglionnaires du cancer du sein. *Oncologie* 2013;15(6):321—30.
- (147) Galimberti V, Cole BF, Zurrída S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14(4):297—305.
- (148) Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node

- dissection in clinically node- negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927—33.
- (149) Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318 (10):918-926.
- (150) Magnoni, Francesca; Corso, Giovanni. Progress in breast cancer surgical management. *European Journal of Cancer Prevention: January 17, 2022 - Volume - Issue -doi: 10.1097/CEJ.0000000000000741*
- (151) Hennigs A, Köpke M, Feißt M, Riedel F, Rezai M, Nitz U, et al. Which patients with sentinel node-positive breast cancer after breast conservation still receive completion axillary lymph node dissection in routine clinical practice? *Breast Cancer Res Treat* 2019;173 (2):429–38.
- (152) Weber WP, Barry M, Stempel MM, Junqueira MJ, Eaton AA, Patil SM, et al. A 10-year trend analysis of sentinel lymph node frozen section and completion axillary dissection for breast cancer: are these procedures becoming obsolete? *Ann Surg Oncol* 2012;19 (1):225–32.
- (153) Caudle AS, Hunt KK, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Lucci A, Bedrosian I, et al. Multidisciplinary considerations in the implementation of the findings from the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 study: a practice-changing trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18(9):2407–12.
- (154) Wright GP, Mater ME, Sobel HL, Knoll GM, Oostendorp LD, Melnik MK, et al. Measuring the impact of the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 trial on breast cancer surgery in a community health system. *Am J Surg* 2015;209(2):240–5.
- (155) Bishop JA, Sun J, Ajkay N, Sanders MAG. Decline in frozen section diagnosis for axillary sentinel lymph nodes as a result of the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 Trial. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(8):830–5.

- (156) Weiss A, Mittendorf EA, DeSnyder SM, Hwang RF, Bea V, Bedrosian I, et al. Expanding Implementation of ACOSOG Z0011 in Surgeon Practice. *Clin Breast Cancer* 2018;18(4):276–81.
- (157) FitzSullivan E, Bassett RL, Kuerer HM, Mittendorf EA, Yi M, Hunt KK, et al. Outcomes of sentinel lymph node-positive breast cancer patients treated with mastectomy without axillary therapy. *Ann Surg Oncol* 2017;24(3):652–9.
- (158) Stitzenberg KB, Meyer AA, Stern SL, Cance WG, Calvo BF, Klauber-DeMore N, et al. Extracapsular extension of the sentinel lymph node metastasis: a predictor of nonsentinel node tumor burden. *Ann Surg* 2003;237(5):607–12.
- (159) Kanyılmaz G, Fındık S, Yavuz BB, Aktan M. The significance of extent of extracapsular extension in patients with T1-2 and N1 breast cancer. *Eur J Breast Health* 2018;14(4):218–24.
- (160) Houvenaeghel G, Resbeut M, Boher J-M. [Sentinel node invasion: is it necessary to perform axillary lymph node dissection?. Randomized trial SERC]. *Bull Cancer (Paris)* 2014;101(4):358–63.
- (161) Morrow M, Van Zee KJ, Patil S, Petruolo O, Mamtani A, Barrio AV, et al. Axillary dissection and nodal irradiation can be avoided for most Node-positive Z0011-eligible breast cancers: a prospective validation study of 793 patients. *Ann Surg* 2017;266(3):457–62.
- (162) Umberto Veronesi 1, Giovanni Paganelli, Giuseppe Viale, Alberto Luini, Stefano Zurrada, Viviana Galimberti, Mattia Intra, Paolo Veronesi, Chris Robertson, Patrick Maisonneuve, Giuseppe Renne, Concetta De Cicco, Francesca De Lucia, Roberto Gennari. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 7;349(6):546-53. doi: 10.1056/NEJMoa012782.
- (163) Kollias J., Gill P.G., Coventry B.J., Malycha P., Chatterton B. & Farshid G. (2000) Clinical and histological factors associated with sentinel node identification in breast cancer. *The Australian and New Zealand Journal of Surgery* 70, 485– 489.

- (164) Classe J.M., Curtet C., Campion L., Rous-seau C., Fiche M., Sagan C., Resche I., Pioud R., Andrieux N. & Dravet F. (2003) Learning curve for the detection of axillary sentinel lymph node in breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 29, 426–433.
- (165) Chapgar A., Martin R.C., Chao C., Wong S.L., Edwards M.J., Tuttle T. & McMasters K.M. (2004) Validation of subareolar and periareolar injection techniques for breast sentinel lymph node biopsy. *Archives of Surgery* 139, 614–620
- (166) Chapgar A.B., Martin R.C., Scoggins C.R., Carlson D.J., Laidley A.L., El-Eid S.E., McGlothlin T.Q., Noyes R.D., Ley P.B., Tuttle T.M. & McMasters K.M. (2005) Factors predicting failure to identify a sentinel lymph node in breast cancer. *Surgery* 138, 56–63.
- (167) Hutchinson J.R., Chapgar A.B., Scoggins C.R., Martin R.C. 2nd, Carlson D.J., Laidley A.L., El-Eid S.E., McGlothlin T.Q., Noyes R.D., Ley P.B., Tuttle T.M., McMasters K.M. & University of Louisville Breast Sentinel Lymph Node Study. (2005) Surgeon and community factors affecting breast cancer sentinel lymph node biopsy. *American Journal of Surgery* 190, 903–906.
- (168) Straalman K., Kristoffersen U.S., Galatius H. & Lanng C. (2008) Factors influencing sentinel lymph node identification failure in breast cancer surgery. *Breast* 17, 167–171.
- (169) Tafral L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technecium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann.Surg.* 2001 ; 233 : 51-9
- (170) Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J.Am.Coll.Surg.* 2001 ; 193 : 593-600
- (171) GSCHWANTLER-KAULICH D., RIEGLER-KEIL M., RUECKLINGER E., SINGER C.F., SEIFERT M. & KUBISTA E. Factors influencing the identification rate of the sentinel node in breast cancer. (2011) *European Journal of Cancer Care* 20, 627–631
- (172) Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of non-sentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Apr;24(12):1814-22

- (173) Sener SF, Winchester DJ, Brinkmann E, Winchester DP, Alwawi E, Nickolov A, et al. Failure of sentinel lymph node mapping in patients with breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004;198(5):732–67
- (174) McMasters K.M., Tuttle T.M., Carlson D.J., Brown C.M., Noyes R.D., Glaser R.L., Vennekotter D.J., Turk P.S., Tate P.S., Sardi A., Cerrito P.B. & Edwards M.J. (2000) Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *Journal of Clinical Oncology* 18, 2560–2566.
- (175) Derossis A.M., Fey J.V., Cody H.S. III & Borgen P.I. (2003) Obesity influences outcome of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Journal of the American College of Surgeons* 197, 896–901.
- (176) Hughes M., Goffman T.G., Perry R.R. & Laronga C. (2004) Obesity and lymphatic mapping with sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *American Journal of Surgery* 187, 52–57.
- (177) Bembenek A., Fischer J., Albrecht H., Kemnitz E., Gretschel S., Schneider U., Dresel S. & Schlag P.M. (2007) Impact of patient- and disease-specific factors on SLNB in breast cancer patients – are current guidelines justified? *World Journal of Surgery* 31, 267–275.
- (178) Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013;310(14):1455–61.
- (179) Giard S, Chauvet MP, Penel N, Mignotte H, Martel P, Tunon de Lara C 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(8):1630–5
- (180) Goyal A, Dodwell D. POSNOC: a randomised trial looking at axillary treatment in women with one or two sentinel nodes with macro-metastases. *Clin Oncol R Coll Radiol GB* 2015;27(12):692–5.
- (181) Schijven, M. P., Vingerhoets, A. J. J. M., Rutten, H. J. T., Nieuwenhuijzen, G. A. P., Roumen, R. M. H., van Bussel, M. E., & Voogd, A. C. (2003). Comparison of morbidity

- between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 29(4), 341–350.
- (182) Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JH, et al.: Short-term morbidity of the upper limb after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for Stage I or II breast carcinoma. *Cancer* 2003;98:690–696
- (183) Dabbs DJ, Johnson R. The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination. *Breast J.* 2004 ; 10 : 186-9.
- (184) U. Toh ,N. Iwakuma ,M. Mishima ,M. Okabe , S. Nakagaw , Y. Akagi Navigation surgery for intraoperative sentinel lymph node detection using Indocyanine green (ICG) fluorescence real-time imaging in breast cancer
- (185) G Canavese 1 , A Catturich, C Vecchio, D Tomei, M Gipponi, G Villa, F Carli, P Bruzzi, B Dozin. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. *Ann Oncol.* 2009 Jun;20(6):1001-7.
- (186) Giorgio Zavagno 1 , Gian Luca De Salvo, Giuliano Scalco, Fernando Bozza, Luca Barutta, Paola Del Bianco, Marco Renier, Carlo Racano, Paolo Carraro, Donato Nitti, GIVOM Trialists. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg* 2008 Feb;247(2):207-13.
- (187) Nathan Bromham 1 , Mia Schmidt-Hansen 1 , Margaret Astin 2 , Elise Hasler 1 , Malcolm W Reed. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 4;1(1):CD004561.