

Prélèvement mammaire interne guidé par la lymphoscintigraphie : la désescalade raisonnée du traitement de la chaîne mammaire interne ?

François Istasse

▶ **To cite this version:**

François Istasse. Prélèvement mammaire interne guidé par la lymphoscintigraphie : la désescalade raisonnée du traitement de la chaîne mammaire interne ?. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00875322

HAL Id: dumas-00875322

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00875322

Submitted on 21 Oct 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2012-2013

PRELEVEMENT MAMMAIRE INTERNE GUIDE PAR LA LYMPHOSCINTIGRAPHIE : LA DESESCALADE RAISONNEE DU TRAITEMENT DE LA CHAINE MAMMAIRE INTERNE ?

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

ISTASSE FRANCOIS

Né le 11 février 1985 à Lille (Nord).

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le : 23 Septembre 2013

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT

Membres :

Madame le Docteur Isabelle GABELLE-FLANDIN
Madame le Professeur Mireille MOUSSEAU
Monsieur le Professeur Jean-Philippe VUILLEZ
Monsieur le Docteur Raoul PAYAN

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend pas donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs*.

PRELEVEMENT MAMMAIRE INTERNE GUIDE PAR LA LYMPHOSCINTIGRAPHIE : LA DESESCALADE RAISONNEE DU TRAITEMENT DE LA CHAINE MAMMAIRE INTERNE ?

RESUME

Objectif : Le prélèvement d'un ganglion en chaîne mammaire interne pour évaluation histologique est un sujet controversé. Notre étude propose de déterminer si la réalisation d'un prélèvement mammaire interne, orienté par la lymphoscintigraphie, modifie les traitements adjuvants et le traitement de la chaîne mammaire interne (CMI).

Matériel et méthode : Les patientes éligibles sont celles ayant bénéficié de la procédure du ganglion sentinelle entre janvier 2008 et aout 2012. Un prélèvement mammaire interne était effectué lorsqu'un drainage était objectivé à la lymphoscintigraphie en CMI. La négativité du prélèvement levait l'indication théorique d'irradiation de la CMI. En cas d'envahissement métastatique du prélèvement, l'indication d'irradiation était maintenue, et une chimiothérapie pouvait être proposée en l'absence d'envahissement axillaire.

Résultats : Un drainage vers la CMI a été objectivé pour 114 des 401 patientes incluses (28,4 %). Ces patientes ont bénéficié d'un prélèvement du ganglion sentinelle en CMI. Quarante-quatre patientes ont également bénéficié de ce prélèvement, malgré l'absence de drainage lymphoscintigraphique vers la CMI, devant une suspicion clinique importante de drainage : tumeur interne et/ou profonde. L'exploration chirurgicale de la CMI a été réalisée dans 158 procédures (39,4 %). Le ganglion a pu être prélevé 154 fois (97,5 %). Dans 17 cas sur 158 (10,8 %), le ganglion prélevé en CMI était envahi. Une macrométastase a été retrouvée dans 14 cas, une micrométastase dans 3 cas. Un envahissement ganglionnaire isolé en CMI est constaté dans 6 cas (3,4 %). Le prélèvement mammaire interne n'a pas provoqué de complications péri ou postopératoires. Ainsi, 3 indications supplémentaires de chimiothérapie ont été proposées (1,9 %), 13 indications de radiothérapie en CMI ajoutées (8,2 %), et 3 indications d'irradiation en CMI supprimées (1,9 %).

Conclusion : Il est difficile de valider la pertinence de ce prélèvement sur cette seule étude rétrospective, mais, dans cette situation sans « evidence based medecine » cette étude peut aider la prise en charge thérapeutique en affinant le staging ganglionnaire et les indications de radiothérapie. Il serait intéressant de pouvoir apprécier l'impact sur la survie et sur la toxicité de la radiothérapie. L'amélioration des examens tels que le TEP scanner pourrait limiter les indications de prélèvement en chaine mammaire interne.

Mots-clés : ganglion sentinelle, chaîne mammaire interne, cancer du sein, traitements adjuvants.

LYMPHOSCINTIGRAPHY AND INTERN MAMMARY CHAIN NODE REMOVAL: DECREASE IRRADIATION OF INTERN MAMMARY CHAIN?

ABSTRACT

Objective: Histological evaluation of the internal mammary chain (IMC) sentinel node in breast cancer patients remains a subject of discussion. The aim of this study was to determine the impact of routinely performed IMC sentinel node biopsy on the adjuvant treatments.

Materiel and methods: All patients with biopsy proven breast cancer who underwent a sentinel node procedure between 2008 and 2012 were included in a retrospective study. If the removed sentinel node contained malignant cells or not, we determined if this altered the treatment plan when practising the current guidelines.

Results: In total, 114 of the 401 included patients showed IMC drainage on lymphoscintigraphy (28.4%). Exploration of the IMC was performed in 158 (39.4%) patients; in 154/158 (97.5%) exploration was successful. In 17/158 patients (10.8%) the IMC sentinel node was tumor positive. Macro and micrometastases were found in 14 and 3 patients, respectively. CMI node was positive in 6 cases (3.8%) without positive axillary node. The surgical removement suffered no complications. In the group of patients who underwent surgical exploration of the IMC, systemic treatment was changed in 3 cases (1.9 %), radiotherapy treatment in 20/158 patients (12.6 %).

Conclusion: Radiotherapy treatment is altered in a small proportion of the patients; however, solid scientific evidence for this adjustment is lacking. Involvement of stadification with involvement with FDG PET/CT seems important, to reduce and select more precisely indications of surgical removement and IMC treatments.

Keywords: sentinel lymph node biopsy, internal mammary chain, breast cancer, post-operative treatment.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

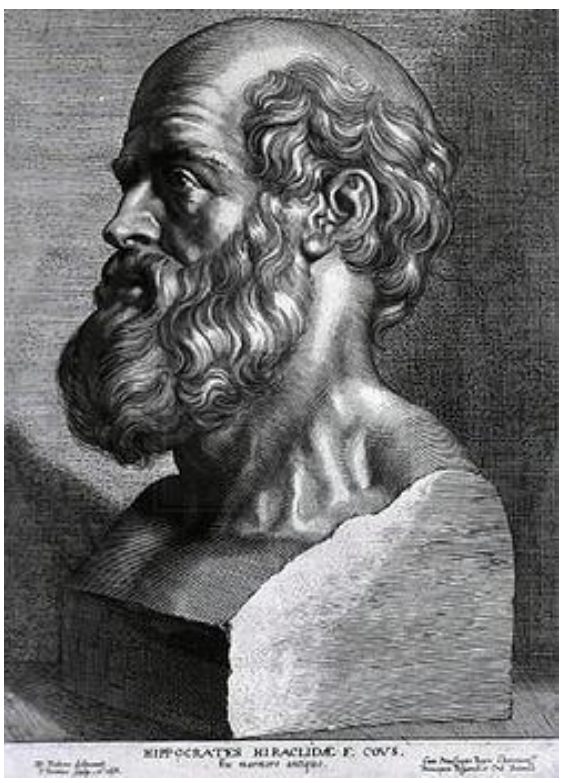
Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre, et méprisé de mes confrères si j'y manque.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE
Doyen de la Faculté : M. le Professeur J-P. ROMANET
Vice-Doyen : M. le Professeur J-P. VUILLEZ

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE 01/09/2013
PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

ALBALADEJO Pierre : Anesthésiologie - réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine : Chirurgie générale
BACONNIER Pierre : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET Jean-Philippe : Cardiologie
BALOSSO Jacques : Radiothérapie
BARRET Luc : Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN Philippe : Radiologie et imagerie médicale
BEANI Jean-Claude : Dermato - vénéréologie
BENHAMOU Pierre Yves : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER François : Biologie cellulaire
BLIN Dominique : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA Michel : Cancérologie; radiothérapie
BONAZ Bruno : Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON Jean-Luc : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL Thierry : Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA Elisabeth : Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA Christian : Pneumologie
BRICAULT Ivan : Radiologie et imagerie médicale
BRICHON Pierre-Yves : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CAHN Jean-Yves : Hématologie
CARPENTIER Françoise : Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER Patrick : Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON Jean-Yves : Immunologie
CHABARDES Stephan : Neurochirurgie
CHABRE Olivier : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON Philippe : Anatomie
CHAVANON Olivier : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET Christophe : Ophtalmologie
CHIROSSEL Jean-Paul : Anatomie
CINQUIN Philippe : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN Olivier : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER Pascal : Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI Jean-Luc : Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS Régis : Médecine et santé au travail
DEBILLON Thierry : Pédiatrie
DEMATTEIS Maurice : Addictologie
DEMONGEOT Jacques : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

DESCOTES Jean-Luc : Urologie
ESTEVE François : Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET Daniel : Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON Jean-Luc : Chirurgie générale
FERRETTI Gilbert : Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN Claude : Physiologie
FONTAINE Eric : Nutrition
FRANCOIS Patrice : Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN Frédéric : Hématologie; transfusion
GAUDIN Philippe : Rhumatologie
GAVAZZI Gaëtan : Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY Emmanuel : Neurochirurgie
GRIFFET Jacques : Chirurgie infantile
HALIMI Serge : Nutrition
HENNEBICQ Sylviane : Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN Pascale : Gynécologie - obstétrique
HOMMEL Marc : Neurologie
JOUK Pierre-Simon : Génétique
JUVIN Robert : Rhumatologie
KAHANE Philippe : Physiologie
KRACK Paul : Neurologie
KRAINIK Alexandre : Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL Sylvie : Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS Jean-François : Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU Jacques : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA Marie-Thérèse : Dermato - vénérologie
LEROUX Dominique : Génétique
LEROY Vincent : Gastroentérologie; Hépatologie; Addictologie
LETOUBLON Christian : Chirurgie générale
LEVY Patrick : Physiologie
LUNARDI Joël : Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT Jacques : Cardiologie
MAGNE Jean-Luc : Chirurgie vasculaire
MAITRE Anne : Médecine et santé au travail
MAURIN Max : Bactériologie - virologie
MERLOZ Philippe : Chirurgie orthopédique et traumatologique
MORAND Patrice : Bactériologie - virologie
MORO-SIBILOT Denis : Pneumologie
MOUSSEAU Mireille : Cancérologie
MOUTET François : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI Olivier : Anatomie
PASSAGIA Jean-Guy : Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François : Anesthésiologie - réanimation
PELLOUX Hervé : Parasitologie et mycologie
PEPIN Jean-Louis : Physiologie
PERENNOU Dominique : Médecine physique et de réadaptation
PERNOD Gilles : Médecine vasculaire
PIOLAT Christian : Chirurgie infantile
PISON Christophe : Pneumologie
PLANTAZ Dominique : Pédiatrie

POLACK Benoît : Hématologie
PONS Jean-Claude : Gynécologie - obstétrique
RAMBEAUD Jean-Jacques : Urologie
REYT Emile : Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI Christian : Oto-rhino-laryngologie
ROMANET Jean-Paul : Ophtalmologie
SARAGAGLIA Dominique : Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER Sébastien : Oto-rhino-laryngologie
SERGENT Fabrice : Gynécologie - obstétrique
SESSA Carmine : Chirurgie vasculaire
STAHL Jean-Paul : Maladies infectieuses ; maladies tropicales
STANKE Françoise : Pharmacologie fondamentale
TIMSIT Jean-François : Réanimation
TONETTI Jérôme : Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT Bertrand : Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO Gérald : Cardiologie
VUILLEZ Jean-Philippe : Biophysique et médecine nucléaire
WEIL Georges : Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI Philippe : Néphrologie
ZARSKI Jean-Pierre : Gastroentérologie; hépatologie; Addictologie

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE 01/09/2013
MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

BONNETERRE Vincent : Médecine et santé au travail
BOTTARI Serge : Biologie cellulaire
BOUTONNAT Jean : Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART Marie-Pierre : Parasitologie et mycologie
BRIOT Raphaël : Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON Mary : Hématologie; transfusion
CROIZE Jacques : Bactériologie - virologie
DERANSART Colin : Physiologie
DETANTE Olivier : Neurologie
DUMESTRE-PERARD Chantal : Immunologie
EYSSERIC Hélène : Médecine légale et droit de la santé
FAURE Julien : Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS Pierre : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND Sylvie : Radiologie et imagerie médicale
LABARERE José : Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE François : Biochimie et biologie moléculaire
LARDY Bernard : Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT Sylvie : Bactériologie - virologie
LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine : Physiologie
MALLARET Marie - Reine : Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON Danièle : Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN) Anne : Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY Alexandre : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET Patrick : Physiologie
PACLET Marie-Hélène : Biochimie et biologie moléculaire
PAYSANT François : Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER Laurent : Biologie cellulaire
RAY Pierre : Génétique
RIALLE Vincent : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE Véronique : Génétique
STASIA Marie-Josée : Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER Renaud : Physiologie

REMERCIEMENTS

A Mes Juges et Maîtres,

AU PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Fabrice Sergent,
Merci pour votre constance et votre présence pédagogique, universitaire comme chirurgicale.
Merci de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

AU DIRECTEUR DE THESE

Madame le Docteur Isabelle Gabelle-Flandin,
Merci pour votre encadrement, vos conseils, et votre relecture.
Merci d'avoir bien voulu me diriger tout au long de ce travail.

AUX MEMBRES DU JURY

Madame le Professeur Mireille Mousseau,
Vous m'avez fait l'honneur de participer à ce jury de thèse et je vous en remercie.
Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Raoul Payan,
Merci pour votre dynamisme, votre enthousiasme et la spontanéité qui vous caractérisent.
Je suis très heureux de soumettre ce travail à votre jugement.
Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe Vuillez,
Je suis très heureux de soumettre ce travail à votre jugement.
Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance et toute ma haute considération.

A mes Maîtres d'Internat,

Madame le Professeur Pascale Hoffmann-Cucuz,
Merci pour vos conseils et votre bienveillance.

Monsieur le Professeur Jean-Patrick Schaal,
Merci pour vos enseignements passionnants.

Monsieur le Professeur Jean-Luc Faucheron,
Vous êtes un modèle pour tous les internes en formation.
Soyez assuré de mon profond respect.

Aux médecins du Centre Léon Bérard de Lyon,
Merci pour votre pédagogie et votre enseignement.
Merci pour vos soutiens.

Aux assistants de toutes spécialités qui ont participé à ma formation,
Qu'ils en soient remerciés. Je leur dois énormément.

Aux gynécologues-obstétriciens de l'Isère et des 2 Savoie.

Aux médecins du service de Chirurgie Digestive et de l'Urgence du CHU de Grenoble.

Aux médecins du service de Chirurgie Urologique du CH d'Annecy.

Aux médecins du service de Radiothérapie du CHU de Grenoble.

Pour m'avoir accueilli dans leurs services, pour leurs conseils. Je n'oublierai jamais leur compagnonnage. Je n'oublierai jamais leurs enseignements.

Aux autres,

Aux femmes.

A ma maman,
A ma sœur Catherine,
A mon grand-père,
Qui m'ont montré ce qu'il fallait être.

A mon père,
Aux élèves du Collège de Marcq,
Qui m'ont montré ce qu'il ne fallait pas être.

A l'adversité.

A mon péricarde… ou ce qu'il en reste !

A Charles, Gauthier, Alban, Gillou, Gallou, Caro, Mamat,
Au trio claixois : Gary, Romy, et Marion, ainsi qu'à San Francisco : attendez moi…
A mes amis, à mes amies.

Aux membres du laboratoire d'Anatomie du CHRU de Lille,
Qui ont guidé mes premiers gestes au laboratoire d'anatomie et au bloc opératoire.

A mes cointernes, grenoblois comme lyonnais,
Aux sages-femmes,
A tous ceux avec qui j'ai eu le privilège de travailler,
Merci !

A Justine,
Partie beaucoup trop tôt.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES…… 12
TABLE DES ILLUSTRATIONS……15
TABLE DES FIGURES……..15
TABLE DES TABLEAUX……16
TABLE DES PHOTOGRAPHIES……..16
TABLE DES ANNEXES……16
LEXIQUE DES ABREVIATIONS……17

INTRODUCTION…… 18

I CONTEXTE CLINIQUE…… 19
I.1 Epidémiologie……..19
I.2 Découverte du drainage lymphatique mammaire…… 20
I.3 Anatomie du sein…… 23
I.3.1 Artère thoracique interne…… 23
I.3.2 Vascularisation lymphatique du sein…….. 24
I.3.2.1 Creux axillaire……..25
I.3.2.2 Drainage mammaire interne……26
I.3.3 Rapports de la CMI……..28
I.4 La chaîne mammaire interne……29
I.4.1 Facteurs de risque d'envahissement de la CMI…… 29
I.4.1.1 Facteurs établis…… 29
I.4.1.2 Facteurs récemment établis : profondeur tumorale, apport de la lymphoscintigraphie…… 29
I.4.1.3 En France…… 30
I.4.2 Valeur pronostique de l'envahissement de la CMI……..30
I.4.3 Méthode d'exploration de la CMI……...30
I.4.4 Traitement de la CMI…….. 31
I.4.5 Conséquences cardiaques de l'irradiation de la CMI…….. 31
I.4.5.1 Revue de la littérature…….. 32

II INDICATIONS D'IRRADIATION DE LA CMI…… 33
II.1 Indications de traitement de la CMI selon les référentiels…….. 33
II.1.1 Pour……..33
II.1.1.1 Réseau Espace Santé-Cancer Rhones Alpes……33
II.1.1.2 Recommandations professionnelles 2012 de l'Institut national du Cancer (InCa)……33
II.1.1.3 Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNLCC)…… 33
II.1.1.4 Réseau Oncolor..... 34
II.1.1.5 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)……..34
II.1.2 Contre……...34
II.1.2.1 Recommandations Saint Paul de Vence 2008……..34
II.1.2.2 National Comprehensive Cancer Network (NCCN).34
III.1.2.3 American Society of Clinical Oncology (ASCO)… 34
II.2 Indication de traitement de la CMI selon la littérature…… 35
II.2.1 Pour……..35
II.2.2 Contre…….. 35

II.2.3 Etudes en cours…… 36
II.2.3.1 Essai EORTC 22922 – 10925.....36
II.2.3.2 NCIC-CTG MA.20: An Intergroup Trial of Regional Nodal Irradiation in Early Breast Cancer……36

III JUSTIFICATION DE L'ETUDE…… 37
III.1 CMI : voie de drainage occultée……..37
III.2 Apport de la lymphoscintigraphie……37
III.3 Enjeux de l'irradiation de la CMI……... 37
III.4 Pratiques grenobloises : injection péritumorale ……..38
III.5 Prélèvement mammaire interne et modifications des traitements adjuvants.38

IV MATERIEL ET METHODES……39
IV.1 Objectifs…….. 39
IV.2 Matériel…… 40
IV.2.1 Critères d'inclusion…….. 40
IV.2.2 Critères d'exclusion…… 40
IV.3 Méthode…….. 41
IV.3.1 Technique du ganglion sentinelle…… 41
IV.3.1.1 Repérage péritumoral…….. 41
IV.3.1.2 Lymphoscintigraphie mammaire……..41
IV.3.2 Chirurgie…….. 42
IV.3.2.1 Prélèvement axillaire…… 42
IV.3.2.2 Prélèvement des ganglions sentinelles de la CMI… 42
IV.3.3 Critères de jugement…… 43
IV.3.4 Lymphoscintigraphie mammaire : drainages tumoraux…….. 43
IV.3.5 Impact sur les traitements adjuvants…… 43
IV.3.6 Corrélation lymphoscintigraphie et indication d'irradiation en CMI…… 44
IV.3.7 Analyse statistique……44

V RESULTATS…… 45
V.1 Données générales…….. 45
V.1.1 Inclusions…… 45
V.1.2 Age moyen / statut ménopausique……... 45
V.1.3 Nature anatomopathologique…….. 47
V.1.4 Marqueurs histopronostiques…….. 47
V.2 Drainage à la lymphoscintigraphie…….. 48
V.2.1 Drainage en fonction de la topographie tumorale…… 48
V.2.2 Drainage en fonction de la profondeur tumorale…… 50
V.3 Prélèvement ganglionnaire en chaîne mammaire interne…… 51
V.3.1 Statut histologique en axillaire……53
V.3.2 Statut histologique ganglionnaire en CMI et modifications des traitements adjuvants…….. 53
V.3.2.1 Envahissement ganglionnaire…….. 53
V.3.2.2 Statut inconnu…….. 55
V.3.2.3 Ganglion en CMI indemne de métastase……..55
V.3.2.4 Synthèse……56

VI DISCUSSION…… 57
VI.1 Justification de l'étude……57
VI.2 Existe-t-il des facteurs influant sur un drainage en CMI ?..... 58
VI.3 Procédures……59
VI.4 Modification des traitements adjuvants…….. 61
VI.5 Apport de la lymphoscintigraphie……62
VI.6 CMI, que faire : opérer, irradier, ou négliger ?.....63
VI.7 Limite de l'étude……..65
VI.6.1 Type d'étude……65
VI.6.2 Evaluation de la survie……65
VI.6.3 Prélèvement mammaire interne……65

VIII CONCLUSION…….. 66

IX BIBLIOGRAPHIE…… 68

ANNEXE…….. 75

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES FIGURES

Figure 1 Drainage axillaire selon Cooper après injection de mercure…….. 20
Figure 2 Drainage mammaire interne selon Caplan……. 21
Figure 3 Technique d'exploration des lymphatiques de Suami…… 22
Figure 4 Drainage lymphatique mammaire selon Suami…….. 22
Figure 5 Origine de l'artère thoracique interne……..23
Figure 6 Vascularisation artérielle du sein……24
Figure 7 Voie de drainage axillaire principale……...25
Figure 8 Etages axillaires I, II, et III selon Berg…… 26
Figure 9 Voies de drainage lymphatique mammaire interne…… 27
Figure 10 Vue antérieure du thorax……. 28
Figure 11 Procédure du prélèvement en chaîne mammaire interne……51

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 Caractéristiques des patientes. Caractéristiques tumorales……..46
Tableau 2 Drainage en fonction de la topographie tumorale à la lymphoscintigraphie mammaire…… 49
Tableau 3 Drainage en fonction de la topographie interne ou externe des quadrants.. 49
Tableau 4 Drainage en fonction de la profondeur tumorale…… 50
Tableau 5 Caractéristiques des patientes ayant un envahissement en CMI……..54
Tableau 6 Drainage à la lymphoscintigraphie en fonction du statut histologique…… 55
Tableau 7 Modification des traitements adjuvants en fonction du statut ganglionnaire en CMI…….. 56
Tableau 9 Taux de drainage vers la CMI et d'envahissement selon les auteurs…….. 60

TABLE DES PHOTOGRAPHIES

Photographie 1 Vue peropératoire……77

ANNEXE

Annexe 1 Indications de radiothérapie : Réseau Espace Santé Cancer Rhône Alpes. 75
Annexe 2 Prélèvement mammaire interne…… 76

LEXIQUE DES ABREVIATIONS

GS : ganglion sentinelle

CMI : chaîne mammaire interne

PAM : plaque aréolomamelonnaire

CCI : cancer canalaire infiltrant

CLI : cancer lobulaire infiltrant

mic : micrométastase

TEP : tomographie par émission de positons

INTRODUCTION

Le dépistage du cancer du sein, programme de santé organisé en France, met en évidence des tumeurs de petite taille pour lesquelles le curage axillaire classique n'est plus justifié [1]. La technique d'identification du ganglion sentinelle (GS) axillaire dans les cancers du sein sans adénopathies cliniques est validée depuis 1994 [2], et évite un curage au fort risque de morbidités, tout en révélant de façon fiable et reproductible un envahissement lymphatique [1].

Initialement, l'injection péritumorale d'un radiotraceur était recommandée [2]. En pratique, d'autres sites d'injection, en particulier périaréolaire ont été préférés par de nombreuses équipes, car l'injection péritumorale implique la présence d'un médecin radiologue et d'un médecin nucléaire [1].

L'injection péritumorale nécessite rigueur et pluridisciplinarité, et permet de faire le diagnostic d'un drainage extra axillaire dans un nombre non négligeable de cas, mais cette information est souvent occultée par les équipes médicales [3]. Seule l'évaluation du drainage axillaire est considérée, sans analyse histologique des autres sites [1].

L'équipe de Médecine Nucléaire du CHU de Grenoble, à l'initiative de J-P Vuillez, a proposé une injection péritumorale sous contrôle échographique, avec la collaboration de l'équipe radiologique, à partir de 2000. Cette technique nous a permis de détecter un drainage mammaire interne dans 29 % des cas [3].

Le curage mammaire interne, jugé difficile et morbide, a été abandonné par la majorité des équipes. Par ailleurs, des études rapportent que ce prélèvement ganglionnaire en CMI ne modifie que rarement les thérapeutiques systémiques et n'améliorent pas la survie des patientes [4]. Actuellement, il est proposé des recommandations d'irradiation systématique de la CMI, sans évaluation histologique. Cette irradiation comporte des risques de toxicité en particulier sur le plan cardiaque [5].

Aucune étude prospective n'a pu démontrer jusqu'à présent un bénéfice à traiter systématiquement la CMI selon la localisation tumorale et/ou l'envahissement ganglionnaire axillaire. Les facteurs prédictifs connus pour une atteinte mammaire interne sont l'atteinte axillaire, la taille tumorale, la localisation de la tumeur dans le sein [6], et la profondeur tumorale [7]. Les partisans du prélèvement en CMI arguent que l'envahissement de la CMI est associé à un pronostic plus sombre, [8-9], et que la présence de ces métastases, comme celles des ganglions axillaires, devraient conduire à des indications de chimiothérapie et radiothérapie [10-11].

Ce travail a pour objectif de définir dans quelle mesure, l'examen anatomo-pathologique d'un prélèvement ganglionnaire guidé par la lymphoscintigraphie en CMI, peut modifier la stratégie thérapeutique.

I CONTEXTE CLINIQUE

I.1 Epidémiologie

En 2010, en France, 50000 nouveaux cas de cancer du sein ont été recensés, et 11000 décès ont été attribués au cancer du sein [12]. Il s'agit du cancer de la femme le plus fréquent dans les pays industrialisés [13]. Un nouveau cancer sur 3 déclaré chez une femme est un cancer du sein [14]. La probabilité pour une femme, sans antécédent, vivant dans un pays industrialisé de développer un cancer du sein est estimée à environ 10 %.

Le dépistage organisé, généralisé, gratuit, détecte des cancers à des stades précoces dans 80 % des cas, 20 % sont infracliniques au diagnostic [15]. L'âge moyen des femmes atteintes est de 60 ans, avec un âge médian de 65 ans. 25 % des cancers sont diagnostiqués entre 50 et 59 ans, et 20 % des cancers du sein sont diagnostiqués avant 50 ans [16].

Deux conceptions s'opposent, et conditionnent la prise en charge du cancer du sein, et en particulier la place et les modalités du traitement chirurgical du cancer du sein :
- Le cancer du sein est une maladie locale à développement progressif avec successivement : augmentation du volume de la tumeur, envahissement tissulaire, envahissement ganglionnaire par voie lymphatique, et dissémination viscérale métastatique par voie hématogène,
- Une conception, plus récente, considère le cancer du sein comme une maladie générale possible dès les stades précoces [17].

I.2 Découverte du drainage lymphatique mammaire

Le système lymphatique a été peu étudié en anatomie en raison des difficultés techniques pour mettre en évidence ce réseau invisible à l'œil nu. Les études existantes sur le drainage lymphatique du sein sont également peu nombreuses. Cependant, l'envahissement nodal étant un facteur pronostic important, la connaissance des collecteurs lymphatiques du sein est indispensable. Leur étude a dans un premier temps été possible sur des seins de femmes enceintes décédées en péri-partum. Une injection de mercure dans les conduits lactifères ou les chaînes lymphatiques était alors réalisée pour faciliter la dissection. Hippocrate décrivait déjà dans *Peri Adenon* la présence de «sang blanc» dans le creux axillaire.

En 1627, Aselli découvre le système lymphatique lors de la vivisection d'un chien [18]. Il met en évidence des cordons blancs cheminant dans le mésentère. En coupant ces cordons, un liquide blanc est apparu et en a déduit un rôle dans l'absorption des nutriments. Nuck développa une technique d'injection de mercure pour mettre en évidence le réseau lymphatique [19]. En utilisant cette méthode, Cruikshank (1786) [20] et Cooper (1840) [21] cartographient le réseau lymphatique du sein en décrivant le drainage axillaire et le drainage thoracique interne, après avoir cathétérisé les conduits lactifères. Lorsque le mercure est injecté, il passait de temps en temps dans les lymphatiques du sein. Cruickshank décrit un drainage lymphatique majoritairement effectué vers le creux axillaire et plusieurs autres trajets accessoires, dont un drainage thoracique interne et un drainage intercostal [20].

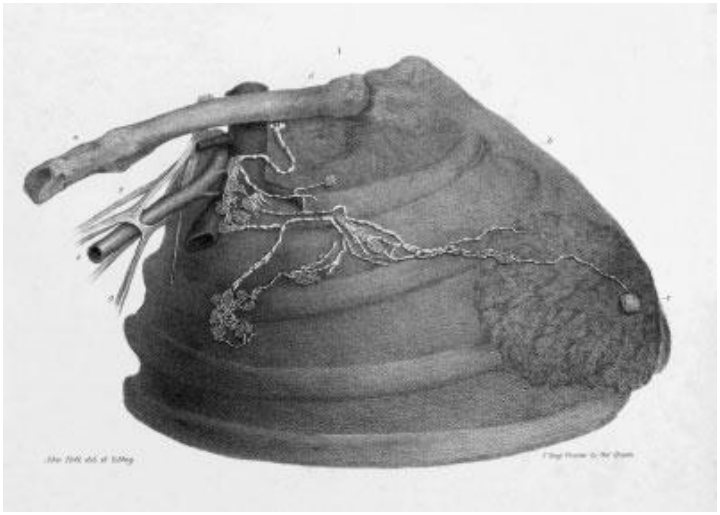


Figure 1 Drainage axillaire selon Cooper [21] après injection de mercure

Dans un traité d'Anatomie humaine datant de 1874, Sappey décrit le réseau lymphatique du sein comme un vaste système entourant les lobules mammaires, se drainant dans des troncs communs puis dans un plexus sousaréolaire [22]. Ce réseau s'écoule ensuite sur 2 niveaux, un superficiel et un profond, vers le creux axillaire. Sappey ne fait pas mention de drainage vers la chaîne mammaire interne.

Les techniques d'injection de mercure ont été remplacées par des injections de teinture bleue par Gerota [23]. Les descriptions actuelles des lymphatiques du sein reposent sur les descriptions de Poirier et Cuneo [24], Rouvière [25] et Caplan [26]. Ils ont tous confirmé l'existence d'un drainage mammaire interne. Rouvière introduit une notion dynamique [25]. Il met en évidence l'absence de territoire de drainage indépendant : plusieurs organes se drainent dans une même chaîne, mais un même organe peut se drainer dans plusieurs territoires lymphatiques.

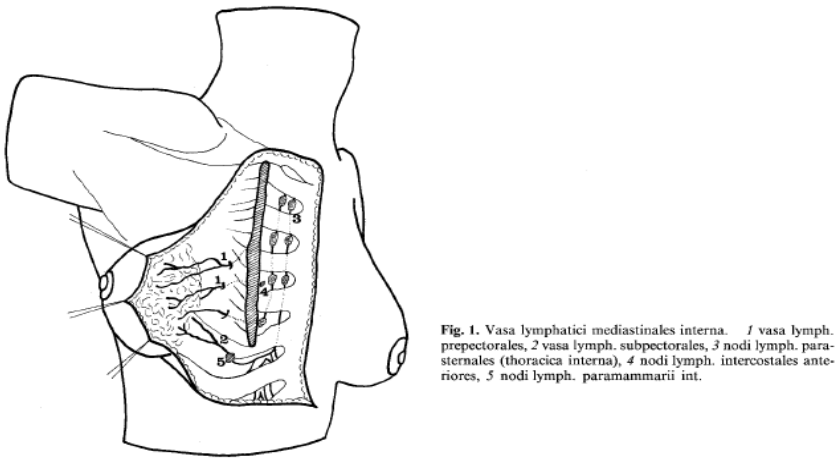


Fig. 1. Vasa lymphatici mediastinales interna. *1* vasa lymph. prepectorales, *2* vasa lymph. subpectorales, *3* nodi lymph. parasternales (thoracica interna), *4* nodi lymph. intercostales anteriores, *5* nodi lymph. paramammarii int.

Figure 2 Drainage mammaire interne selon Caplan [26]

En 1959, Warwick Turner, en associant l'injection d'or colloïdal radioactif avec la radiographie, a montré que les lymphatiques de chaque quadrant du sein pouvait atteindre la chaîne mammaire interne [27]. La segmentation en quadrant du sein est donc pour lui artificielle.

De nos jours, Suami a développé une méthode fiable pour topographier l'anatomie lymphatique dans des cadavres adultes frais [28]. De l'eau oxygénée à 6 % est injectée dans le derme et le tissu sous-cutané de la zone tumorale. Les bulles d'oxygène gonflent les vaisseaux lymphatiques et, sous un microscope chirurgical, les vaisseaux peuvent être identifiés. Les résultats sont représentés sur des photographies et des radiographies et non sur un dessin. Le

mélange d'oxyde de plomb se solidifie pour que chaque vaisseau lymphatique puisse être disséqué.

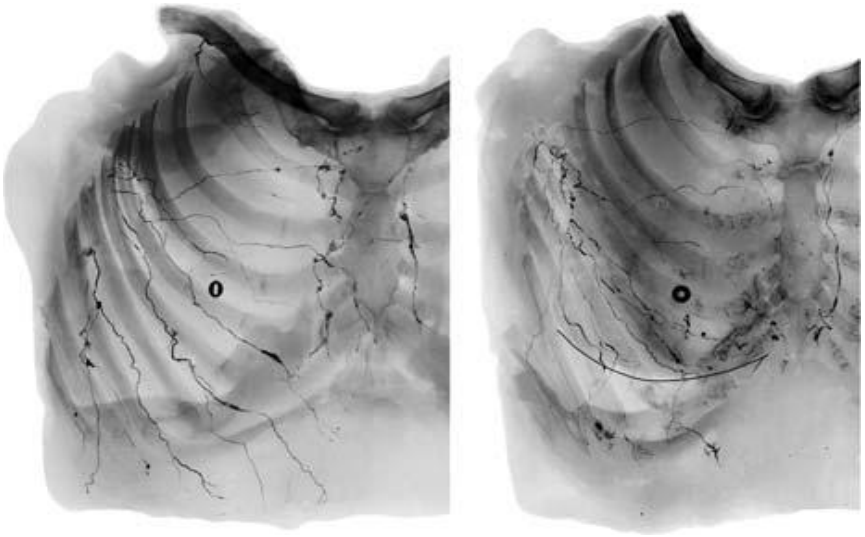


Figure 3 Technique d'exploration des lymphatiques de Suami [28]

Dans son étude des lymphatiques du sein, Suami décrit les vaisseaux lymphatiques ayant comme origine la région aréolaire, le bord latéral du sternum, la région sous costale [29]. Ces vaisseaux rayonnent de façon centripète vers le creux axillaire sans passer par le plexus sousaréolaire. Ces découvertes, aussi bien que le travail de Warwick Turner [27], sont discordantes des résultats de Sappey [17]. Il met également en évidence des lymphatiques perforants drainant immédiatement vers la CMI. **Au vu des résultats, l'injection périaréolaire d'un radiotraceur ne peut pas refléter le réel drainage lymphatique du sein, qui est double.**

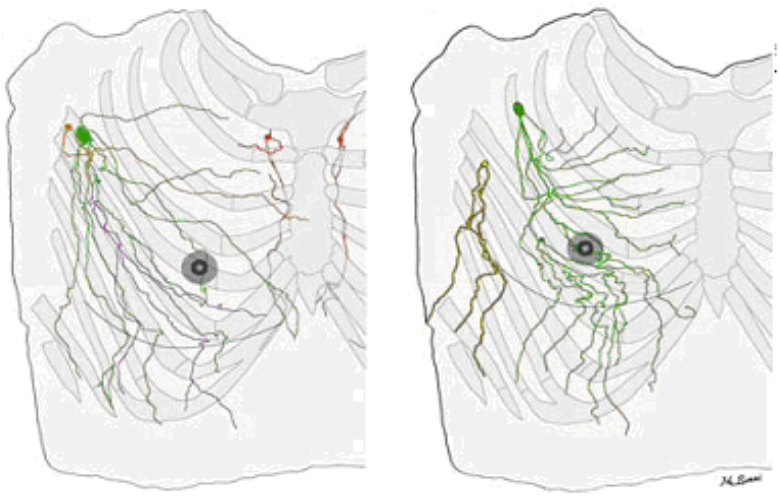


Figure 4 Drainage lymphatique mammaire selon Suami [29]

I.3 Anatomie du sein

Il sera sélectivement traité les éléments anatomiques importants à la compréhension du sujet.

I.3.1 *Artère thoracique interne.*

Première collatérale de l'artère subclavière, artère principale du sein, il s'agit d'une artère constante. Son territoire correspond à un peu plus de la moitié supérieure de la glande. Elle descend derrière le plastron sternocostal, verticalement derrière les six premiers cartilages costaux pour se terminer au niveau du sixième espace intercostal où elle donne plusieurs branches terminales dont l'artère épigastrique supérieure. Ses collatérales à destinée mammaire traversent les 2ème, 3ème et 4ème espaces intercostaux et abordent la face interne du sein. La branche la plus volumineuse traverse le plus souvent le deuxième espace intercostal.

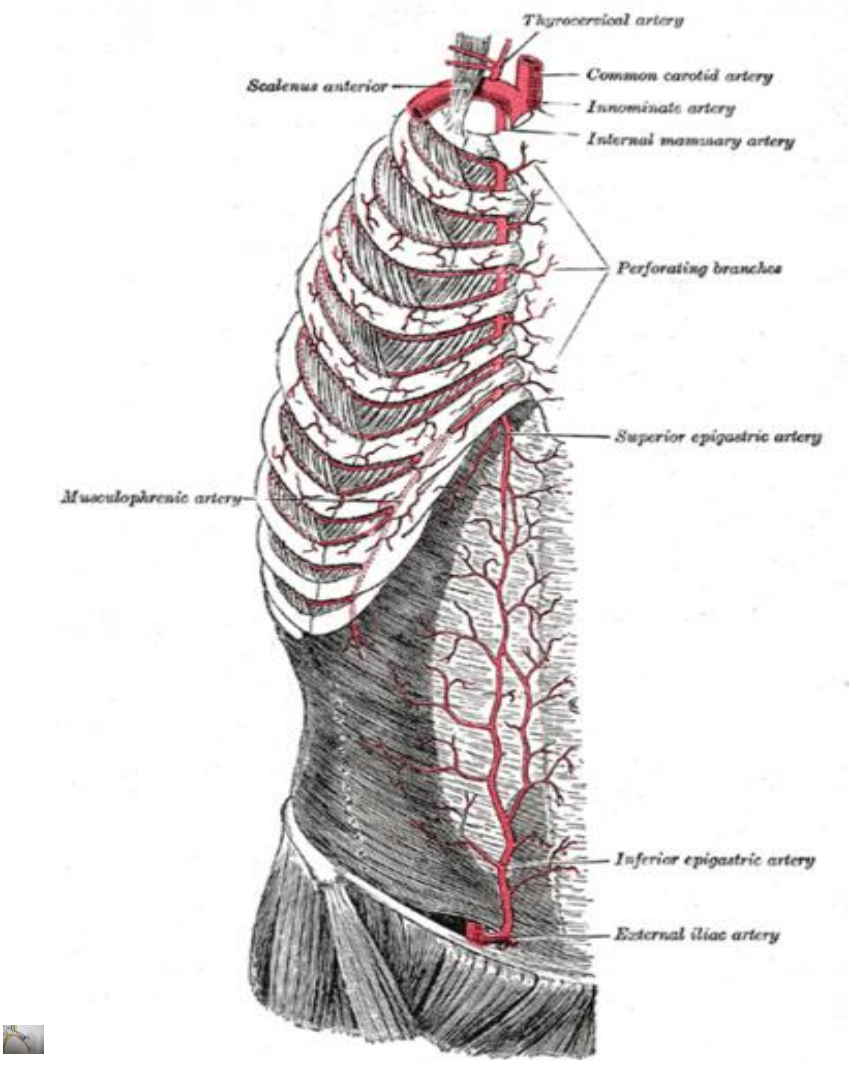


Figure 5 Origine de l'artère thoracique interne [30]

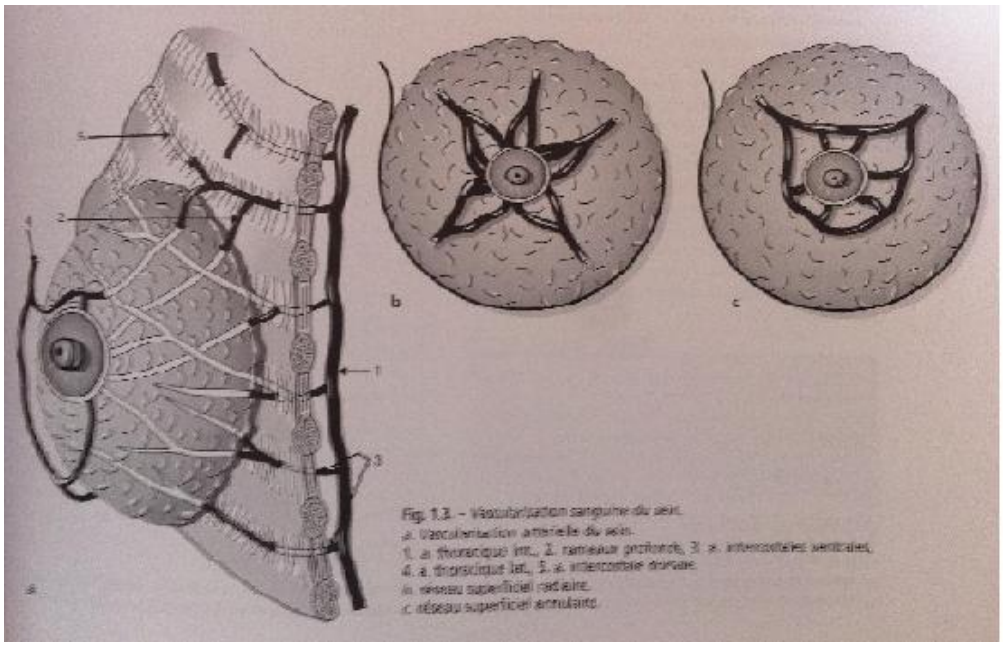


Figure 6 Vascularisation artérielle du sein [31]

I.3.2 *Vascularisation lymphatique du sein*

La notion de quadrant ou de secteur lymphatique mammaire est caduque, l'injection d'un produit lymphophile en un point du sein étant diffusée dans la totalité du sein [27, 28]. Le drainage lymphatique du sein est centrifuge vers les lymphocentres axillaires et parasternaux.

Il existe 3 réseaux lymphatiques :

- Le réseau cutané forme dans la couche profonde du derme un riche réseau dermique d'autant plus qu'on se rapproche du mamelon. A la périphérie du sein, il s'anastomose avec les lymphatiques cutanés des régions voisines (thorax, cou, paroi abdominale). Il se draine essentiellement dans les lymphocentres axillaires,
- le réseau sous-aréolaire constitué de conduits plus gros et valvulés, forme le centre anastomotique principal entre le réseau de la glande mammaire et le réseau cutané,
- le réseau de la glande mammaire est constitué par des sacs lymphatiques périlobulaires qui se drainent dans les canaux lymphatiques situés dans les espaces interlobaires. Ces canaux interlobaires aboutissent au réseau sous aréolaire et dans les collecteurs rétromammaires.

Chaque réseau aboutit dans le plexus lymphatique sous aréolaire à partir duquel la lymphe se draine par des collecteurs vers les nœuds axillaires, parasternaux, supra-claviculaires et intercostaux postérieurs.

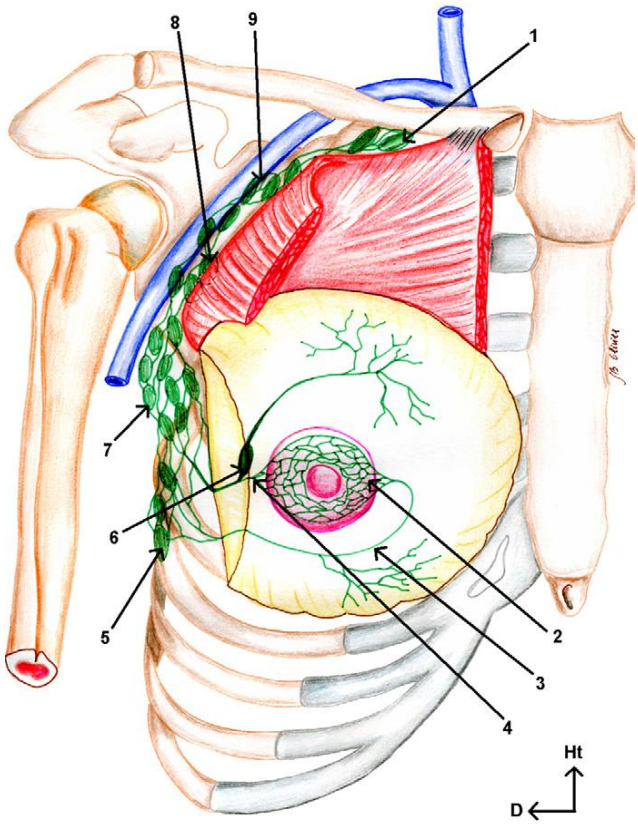


Figure 7 Voie de drainage axillaire principale [7]

(1. Lymphonoeuds sous-claviculaires ; 2. Plexus sous-aréolaire de Sappey ; 3.Tronc interne ; 4. Tronc externe ; 5. Lymphonoeuds du groupe inférieur de la chaîne mammaire externe ; 6. Lymphonoeud paramammaire sous-cutané de Sorgius ; 7. Lymphonoeuds du groupe moyen de la chaîne mammaire externe ; 8. Lymphonoeuds du groupe supérieur de la chaîne mammaire externe ; 9.Lymphonoeuds sous-scapulaires).

I.3.2.1 **Creux axillaire**

La région axillaire constitue la voie de drainage principale. Au niveau axillaire, le drainage se fait préférentiellement de proche en proche en allant des noeuds les plus proches de la tumeur vers les nœuds lymphatiques les plus distaux en respectant la progression dans les 3 niveaux de Berg [32] :

- le niveau I comprend les nœuds situés en dehors du bord externe du petit pectoral,
- le niveau II les nœuds situés entre les bords interne et externe du petit pectoral ainsi que le ganglion de Rotter,

– le niveau III, les nœuds situés en dedans du bord interne du petit pectoral avec les nœuds lymphatiques sous-claviculaires.

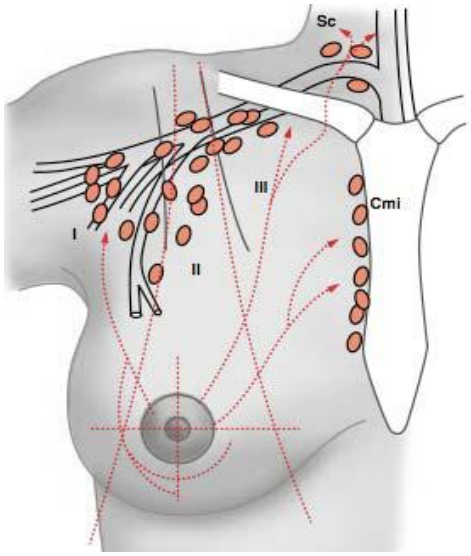


Figure 8 Etages axillaires I, II, et III selon Berg [32]

I.3.2.2 **Drainage mammaire interne**

Les nœuds lymphatiques mammaires internes se situent le long des vaisseaux mammaires internes dans le fascia endothoracique du premier au quatrième espace intercostal. Le pédicule mammaire interne est situé à environ 3 cm de la ligne médiane, à 1,5 cm du bord latéral du sternum. Il est bordé en arrière par la plèvre médiastinale et pariétale. La chaîne mammaire interne se draine directement dans la chaîne supra-claviculaire.

De récents travaux font l'hypothèse d'un drainage préférentiel du parenchyme mammaire superficiel vers la région ganglionnaire lymphatique axillaire, et un drainage du parenchyme glandulaire profond vers la chaine mammaire interne [7]. L'anatomie fonctionnelle du drainage mammaire interne a été précisée par Van Rijk en 2005 grâce à la lymphoscintigraphie [33]. Il décrit :

– un drainage majoritaire superficiel et centripète vers les nœuds axillaires et sous claviculaires,
– un second drainage marginal profond vers les nœuds mammaires internes et les nœuds axillaires.

Deux conséquences :

– en injectant le Technétium et/ou le bleu patenté en rétro aréolaire superficiel, selon de nombreuses recommandations, on obtiendra toujours une migration axillaire,

- pour visualiser la voie mammaire interne, il faut injecter dans la profondeur de la glande mammaire. Il paraît plus logique d'étudier le drainage ganglionnaire de la tumeur et non pas le drainage lymphatique du sein en injectant le Technétium en péri ou en intra tumoral,
- en injectant en péritumoral, on a une injection entre tumeur et pectoral, on augmente ainsi artificiellement le nombre de drainage en chaîne mammaire interne. Il faudrait injecter en intratumoral, mais l'hyperpression créée dans la tumeur pourrait théoriquement provoquer une migration cellulaire tumorale.

Les nœuds parasternaux sont situés le long de l'artère thoracique interne au niveau de chaque espace intercostal et drainent plutôt les quadrants internes ou médians. Ils reçoivent les lymphatiques du sein mais encore ceux de la plèvre de la partie antérosupérieure du foie et du muscle droit de l'abdomen. Chaque ganglion est millimétrique. Les nœuds lymphatiques intercostaux sont au nombre de 1 à 3 par espace intercostal dont ils occupent l'extrémité antérieure. Ils collectent aussi les lymphatiques de la plèvre, des vertèbres et des muscles spinaux. Les voies collectrices terminales se drainent dans le carrefour veineux jugulo-sousclavier dans lequel se déversent les différents collecteurs soit directement, soit en s'anastomosant au préalable, soit après un dernier relais supra-claviculaire.

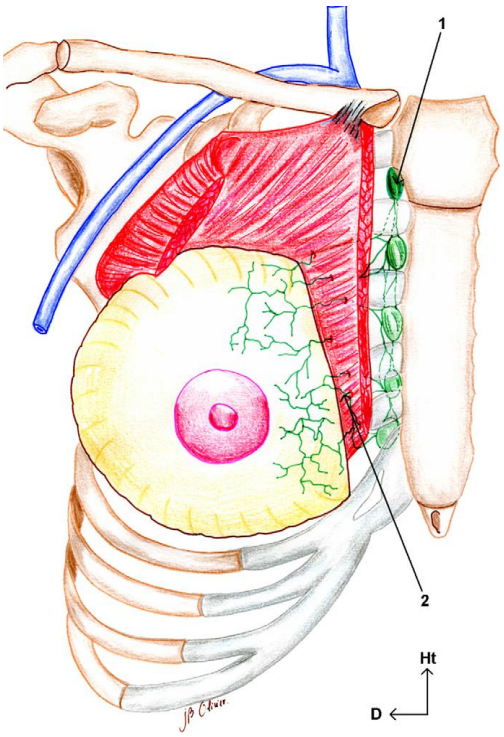


Figure 9 Voies de drainage lymphatique mammaire interne [7]

(1. Lymphonoeuds parasternaux ; 2. Rameaux lymphatiques perforants.)

I.3.3 *Rapports de la CMI*

Le principal rapport avec la CMI est constitué par le cœur, directement en arrière. Trois valves cardiaques se trouvent directement derrière la CMI gauche. De plus l'artère interventriculaire antérieure est proche.

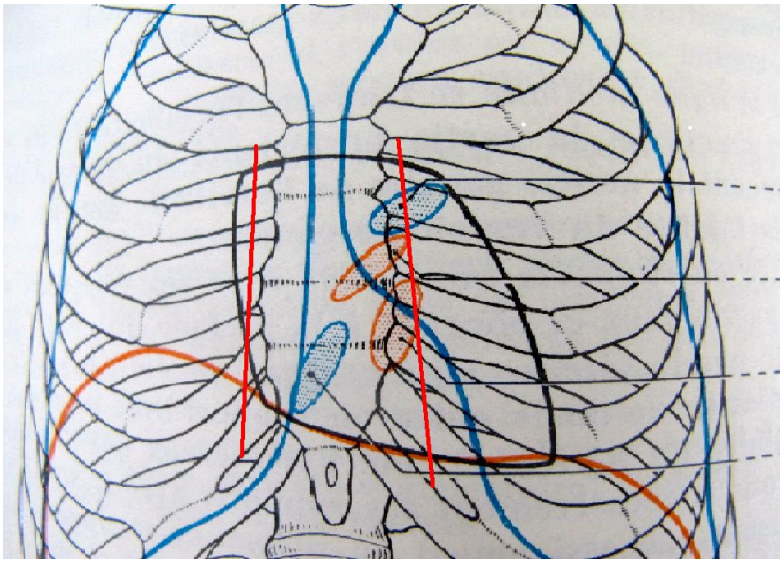


Figure 10 Vue antérieure du thorax

I.4 La chaîne mammaire interne

I.4.1 *Facteurs de risque d'envahissement de la CMI*

I.4.1.1 **Facteurs établis**

L'intérêt de l'exploration de la CMI comme voie de drainage du cancer du sein est souvent considéré comme obsolète. Le creux axillaire est bien évidemment la voie de drainage préférentielle du sein, mais néanmoins, les voies de drainage du sein sont doubles. La CMI est rarement soumise à une confrontation histologique. Devant la difficulté d'exploration, son risque d'envahissement est évalué sur l'étude des facteurs prédictifs propres à chaque patiente et à chaque tumeur. En cas d'invasion, les nœuds du premier et du deuxième espace intercostal sont les plus fréquemment atteints [34].

Veronesi associe le risque d'envahissement de la CMI à une taille tumorale de plus de 20 mm, un âge de moins 40 ans, et l'envahissement ganglionnaire axillaire [35]. L'atteinte était estimée à partir de séries rétrospectives portant sur des constatations anatomocliniques en se basant sur le curage de la CMI. Ainsi, le risque d'atteinte de la CMI est estimé globalement à 19 % mais ce risque est corrélé à l'atteinte axillaire (29 % en cas d'envahissement axillaire versus 9 % en l'absence d'envahissement), à la taille tumorale (24 % versus 16 % pour les tumeurs supérieures ou inférieures à 20mm) et à l'âge jeune (28 % pour les femmes âgées de moins de 40 ans contre 16% pour les femmes plus âgées).

Pour Freedman et al [36], les facteurs prédictifs pour une atteinte mammaire interne sont l'atteinte axillaire, la taille tumorale et la localisation de la tumeur dans le sein. En cas de tumeur localement évoluée avec envahissement axillaire, une atteinte mammaire interne est associée dans 28 à 52% des cas. Pour Bobin et al [37], le risque d'atteinte de la CMI est surtout corrélé à l'atteinte axillaire et à la taille tumorale quel que soit le siège de la tumeur. Un âge de moins de 35 ans, un carcinome de grade SBR3 et des emboles vasculaires constituent également des facteurs de risque d'infiltration tumorale de la CMI [38].

I.4.1.2 **Facteurs récemment établis : profondeur tumorale, apport de la lymphoscintigraphie**

Un autre facteur a été récemment évoqué : la profondeur tumorale. En effet, seules les régions profondes du sein se draineraient dans la CMI alors que les zones superficielles se draineraient préférentiellement dans le creux axillaire [29, 39]. Cela expliquerait pourquoi les injections sous-dermiques de radiocolloïdes ne mettraient que rarement en évidence des

ganglions sentinelles mammaires internes à la différence des injections profondes et péritumorales [40].

L'analyse scintigraphique du drainage ganglionnaire a confirmé que celui-ci était préférentiellement mammaire interne chez les patientes âgées de moins de 44 ans ou en cas de tumeur interne ou centrale [29, 41]. L'hyperfixation mammaire interne au cours d'une lymphoscintigraphie ne signifiait pas pour autant l'envahissement des ganglions mammaires internes et ne justifie donc pas à elle seule l'irradiation de la CMI.

I.4.1.3 **En France**

Pour l'INCa, les facteurs de risque d'envahissement de la CMI sont [42] :

- l'envahissement ganglionnaire axillaire (niveau de preuve B),
- la taille de la tumeur (niveau de preuve C),
- l'âge jeune de la patiente (niveau de preuve C),
- la topographie interne de la tumeur (niveau de preuve C),
- la présence d'emboles vasculaires (niveau de preuve C).

I.4.2 *Valeur pronostique de l'envahissement de la CMI*

Le pronostic du cancer du sein reste lié à l'envahissement ganglionnaire régional malgré la découverte de caractéristiques histologiques. Le traitement adjuvant est principalement basé sur les données du curage axillaire, ou du GS.

L'intérêt pronostique de l'atteinte de la CMI ne doit pas être négligé. Pour Veronesi [43], la survie à 10 ans est de 53 % en cas d'atteinte mammaire interne isolée, et de 30 % en cas d'envahissement axillaire et mammaire interne. Pour Noguchi et al [44], l'atteinte de la CMI est un facteur pronostique isolé pour la survie globale et la survie sans récidive.

I.4.3 *Méthode d'exploration de la CMI*

La situation intrathoracique de la CMI la rend inaccessible à l'examen clinique. La biopsie de ce site ganglionnaire peut être fiable [45], mais elle n'est pas réalisée en pratique courante pour des raisons techniques.

Scatarige a montré la possibilité de repérer à l'échographie les ganglions de la CMI chez un groupe de malades ayant une atteinte de la CMI objectivée par la tomodensitométrie (TDM) [46].

L'exploration par la tomographie par émission de positons combinée à la TDM [41, 47, 48, 49, 50, 51, 52] serait également un moyen performant dans la détection des métastases ganglionnaires massives de la CMI.

I.4.4 *Traitement de la CMI*

Le curage mammaire interne complet a été abandonné, sa réalisation ne modifiait pas la survie et ajoutait de nombreuses complications [43, 44, 53, 54, 55, 56]. Néanmoins, l'atteinte de la CMI expose à un risque de récidive locorégionale avec un risque de dissémination métastatique, d'où l'intérêt de son traitement [57].

L'irradiation de la CMI donnerait les mêmes résultats que le curage chirurgical [58] est donc utilisée pour le contrôle local de la maladie.

I.4.5 *Conséquences cardiaques de l'irradiation de la CMI*

Si la CMI est traitée, la technique de traitement comporte des faisceaux directs à fort risque d'irradiation cardiaque, ou tangentiels souvent plus protecteurs.

A long terme, il y a un risque accru de sténose coronaire et donc de cardiopathie ischémique, du fait de l'atteinte des fibres nerveuses. Le risque de péricardite est également plus important. Les complications cardiaques sont plus fréquentes si le sein gauche est traité [59]. La dose délivrée au cœur augmente significativement ($p<0.001$) en cas d'irradiation mammaire interne, même en utilisant un faisceau antérieur séparé [60]. En cas d'irradiation de la CMI, le risque de maladie coronarienne passe de 7 à 18 %, et celui d'infarctus du myocarde de 3 à 9 %. Cet excès de mortalité cardiovasculaire disparaît si la CMI n'est pas irradiée [61].

A court terme, il y a un risque de télangiectasies cutanées, décrites pour être un marqueur de risque de complications cardiaques à long terme [62].

I.4.5.1 **Revue de la littérature**

La toxicité cardiaque de la radiothérapie est un fait avéré. Celle-ci peut être potentialisée en cas de traitement concomitant par anthracyclines et trastuzumab [63].

L'étude SEER portant sur 239118 patientes, met en évidence une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde létal après irradiation du sein gauche par comparaison au sein droit, en particulier chez les patientes irradiées avant 60 ans [64]. L'artère ventriculaire gauche, descendant le long de la face antérieure du ventricule gauche semble être l'organe à risque. La diminution de la mortalité cardiovasculaire par les techniques actuelles n'est pas démontrée [65].

L'analyse des patientes incluses dans un essai danois ne montre pas d'augmentation de la mortalité cardiovasculaire [66]. Ce suivi est court, inférieur à 12 ans, la toxicité cardiaque apparaissant souvent entre 12 et 20 ans [67].

Plus récemment, l'analyse de la base SEER [68] suggère que cet excès de mortalité cardiovasculaire disparaîtrait pour les patientes traitées après 1980. Cependant, ces données sont critiquables, car le recul est court (12 ans) et que la mortalité cardiovasculaire par infarctus peut très bien diminuer du fait de la meilleure prise en charge médicale actuelle, rendant plus difficiles les estimations statistiques.

Une étude hollandaise a inclus 4414 patientes survivantes à dix ans d'un cancer du sein [69]. Par le biais des registres, l'incidence des maladies cardiovasculaires a pu être comptabilisée. Avec un suivi médian de 18 ans, on notait un excès de maladies cardiovasculaires en cas d'irradiation. Il s'agissait essentiellement de cardiopathies ischémiques mais aussi d'insuffisances cardiaques et de valvulopathies. L'irradiation mammaire interne était directement mise en cause, quel que soit le côté irradié, dans la survenue de ces complications cardiovasculaires, mais son implication était moindre après 1980.

L'irradiation de la chaine mammaire interne n'était cependant pas à elle seule responsable de la toxicité cardiaque : dans une série rétrospective, où les patientes n'étaient traitées que par des faisceaux tangentiels sans irradiation ganglionnaire, il a été retrouvé une augmentation significative de l'incidence des complications cardiaques chez les patientes irradiées pour un carcinome du sein gauche par rapport à celles irradiées dans le sein droit [70].

II INDICATIONS D'IRRADIATION DE LA CMI

II.1 Indications de traitement de la CMI selon les référentiels

La radiothérapie constitue un traitement adjuvant essentiel du cancer du sein. Elle permet le contrôle locorégional de la maladie après chirurgie et augmente significativement la survie [71]. Il n'y a pas de consensus pour le traitement de la CMI, les prises en charges sont différentes selon les centres et les praticiens, d'autant que ce traitement majore la dose d'irradiation délivrée au cœur [72].

II.1.1 *Pour*

II.1.1.1 **Réseau Espace Santé-Cancer Rhône-Alpes Cancer**

Le groupe d'experts préconise une irradiation de la CMI en cas d'envahissement de plus de la moitié des ganglions prélevés lors du curage axillaire, ou en cas d'adénopathies objectivées par un TEP scanner, ou par un prélèvement ganglionnaire (Annexe 2).

II.1.1.2 **Recommandations professionnelles 2012 de l'Institut national du Cancer (INCa) [42]**

La balance bénéfice risque de l'irradiation de la CMI reste discutée du fait de sa cardiotoxicité potentielle. L'indication de l'irradiation de la CMI s'effectue principalement en fonction de l'atteinte ganglionnaire axillaire. En l'absence d'envahissement axillaire, elle s'effectuera en fonction des autres facteurs de risque d'envahissement de la CMI : taille tumorale, topographie interne de la tumeur, présence d'emboles vasculaires et âge jeune de la patiente. L'irradiation de la CMI doit être réalisée avec une estimation de la dose cardiaque par dosimétrie tridimensionnelle.

II.1.1.3 **Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNLCC)**

L'irradiation de la CMI sera réalisée en cas d'envahissement axillaire, si la tumeur est en position interne ou centrale, si la taille tumorale est supérieure à 20 mm, ou si la patiente est jeune [73]. La topographie tumorale comme facteur prédictif de l'envahissement mammaire interne reste néanmoins discutée [74].

II.1.1.4 **Réseau Oncolor**

Il y aura une indication d'irradiation de la CMI en cas de tumeur localisée dans un quadrant interne, qu'il soit supérieur ou inférieur, ou en cas d'envahissement axillaire [75].

II.1.1.5 **Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)**

L'indication d'irradiation de La CMI est laissée à l'appréciation du radiothérapeute. Néanmoins, l'irradiation semble nécessaire si plus de 4 ganglions axillaires sont envahis.

II.1.2 *Contre*

II.1.2.1 **Recommandations Saint Paul de Vence 2008**

Il n'existe pas de recommandations concernant l'irradiation de la CMI.

II.1.2.2 **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**

Il n'existe pas de consensus sur l'irradiation des aires ganglionnaires. L'irradiation est laissée à la discrétion du radiothérapeute. Le NCCN ne recommande pas l'irradiation de la CMI, sauf en cas d'envahissement sur le bilan clinique et radiologique [76].

III.1.2.3 **American Society of Clinical Oncology (ASCO)**

Il n'y a pas de données objectives pour préconiser, ou ne pas préconiser, une irradiation de la CMI [77].

II.2 Indication de traitement de la CMI selon la littérature

II.2.1 *Pour*

L'irradiation mammaire interne est préconisée dès lors qu'une atteinte ganglionnaire est authentifiée [78, 79, 80, 81, 82]. De plus, les tumeurs de stade pT1-pT2 N0 de localisation mammaire interne ou centrale sont une indication d'irradiation de la CMI. Cette irradiation doit être prudente, utilisant une technique d'irradiation conformationnelle.

Une étude rétrospective de l'Institut Gustave Roussy montrait un bénéfice sur la survie dans une analyse de 1195 patientes sur 20 ans. L'irradiation mammaire interne diminuait de manière indépendante le risque de métastases à distance pour les tumeurs centrales ou médianes avec atteinte ganglionnaire [83]. Le bénéfice pour les 607 patientes présentant une tumeur externe était moindre. D'autres études montrent un taux de récidive en CMI faible après irradiation de la CMI [84, 85].

II.2.2 *Contre*

Romestaing a rapporté 1334 patientes traitées pour un cancer du sein pT1 ou pT2 avec atteinte ganglionnaire axillaire ou une localisation interne ou centrale [85]. Après mastectomie, les patientes étaient randomisées entre une irradiation de la paroi thoracique et de la chaîne sus-claviculaire et irradiation de la paroi thoracique, de la chaîne sus-claviculaire et de la CMI. Cet essai n'est statistiquement pas en mesure de répondre à son objectif principal de différence de 10% de survie à 10 ans. Cependant, avec un suivi médian de 8,6 ans, les taux de survie étaient comparables entre les deux groupes (59,4 % contre 62,6 % sans et avec irradiation de la chaîne mammaire interne), la différence est non-significative. L'analyse en sous-groupe ne permettait pas d'identifier un bénéfice en fonction du site de la tumeur, de l'atteinte ganglionnaire axillaire, ou du recours à la chimiothérapie. Il n'a pas été observé de différence de toxicité cardiaque entre les deux groupes, mais environ 18 % des causes de décès restaient inconnues

Une méta-analyse de 1999 évaluant l'intérêt de l'irradiation de la CMI n'a pas retrouvé de bénéfices [86]. Plusieurs études rétrospectives n'ont pas retrouvé de bénéfices à l'irradiation de la CMI [87], certaines mettant en évidence une survie diminuée dans ce cas [88].

Dans une mise au point publiée en 2008, Hennequin et al. [89] ne retenaient pas d'indication à traiter la CMI, son irradiation étant responsable d'une grande partie de la toxicité cardiaque de l'irradiation.

II.2.3 *Etudes en cours*

III.2.3.1 **Essai EORTC 22922 – 10925.**

Il s'agit d'un essai prospectif randomisé de phase III évaluant à long terme la diminution de récidive et la toxicité après irradiation de la chaine mammaire interne et de la région sus et sous claviculaire dans les cancers du sein T1 à T3. L'histologie des ganglions de la CMI n'est pas évaluée.

Une inclusion de 4004 patients a été réalisée entre 1996 et 2004. Les résultats définitifs ne sont pas disponibles. Après 3 ans de recul, l'irradiation a été bien tolérée, sans augmentation significative de la toxicité cardiaque [90]. Il semblerait qu'il n'y a pas de bénéfice significatif pour les cancers T1 d'une irradiation préventive de la CMI et de la région sus et sous claviculaire.

L'étude EORTC-CMI (EORTC 22922/10925) devrait apporter un cadre sur les indications d'irradiation de la CMI. Selon les référentiels, il existe ou non des indications d'irradiation de la CMI.

II.2.3.2 **NCIC-CTG MA.20: An Intergroup Trial of Regional Nodal Irradiation in Early Breast Cancer.**

Cette étude de phase III a étudié l'intérêt d'irradiation de la CMI. L'irradiation des aires ganglionnaires augmente la survie sans récidive à 5 ans avec une réduction de la récidive locale et métastatique [91]. Il y a aussi une tendance à une diminution de la mortalité, mais sans valeur significative.

III JUSTIFICATION DE L'ETUDE

III.1 CMI : voie de drainage occultée

Lors de la technique du GS, seule l'information du drainage axillaire est prise en compte. Des migrations de la CMI sont décrites, mais rarement étudiés sur le plan histologique. Le bilan d'extension locorégional initial de la maladie reste incomplet en l'absence d'information concernant le statut ganglionnaire. Une évaluation de la CMI tant par l'imagerie que par l'histologie semble pertinente afin d'avoir une évaluation ganglionnaire complète pour adapter au mieux les traitements adjuvants, et affiner les indications d'irradiation de la CMI, actuellement controversées.

III.2 Apport de la lymphoscintigraphie

La validation pour le ganglion sentinelle axillaire est établie [1, 2, 4]. Il n'est pas possible de se fier à la lymphoscintigraphie pour préjuger d'un envahissement en CMI, mais en cas de drainage objectivé, l'évaluation anatomo-pathologique ganglionnaire de la CMI semble intéressante.

III.3 Enjeux de l'irradiation de la CMI

L'irradiation de la CMI n'est pas sans risque, alors que l'intérêt de l'irradiation de la CMI n'est pas prouvé. C'est une des raisons pour laquelle il n'y a pas de consensus international. La cardiotoxicité à long terme est mal évaluée, mais il semblerait que le risque de cardiopathie ischémique à plus de 15 ans soit augmenté en cas d'irradiation de la CMI. Trois valves cardiaques, ainsi que l'artère interventriculaire antérieure sont en rapport postérieur direct de la CMI gauche. A l'inverse, si la CMI n'est pas irradiée, il y a dans certains cas une perte de chance. L'envahissement axillaire est une indication majeure d'irradiation mammaire interne, mais la topographie de la tumeur n'est pas un argument d'irradiation admis par tous. Le drainage à la lymphoscintigraphie ne serait-il pas une aide à la recherche d'un potentiel envahissement ?

III.4 Pratiques grenobloises : injection péritumorale et non périaréolaire

Il nous a semblé préférable d'objectiver le drainage péritumoral plutôt que le drainage périaréolaire du sein. Réaliser une injection du radiotraceur au plus près de la tumeur semble plus pertinent afin d'obtenir cette information. L'injection périaréolaire pourrait donner une information moins pertinente, notamment si la tumeur est éloignée de l'aréole.

III.5 Prélèvement mammaire interne et modifications des traitements adjuvants

D'après les chirurgiens utilisant ce prélèvement sélectif, le prélèvement peropératoire du nœud lymphatique chaud est aisé, sans risque majeur. Bien que ce prélèvement ne permette pas de traiter carcinologiquement la CMI, mais parce qu'il est moins morbide qu'un curage complet, il serait dommage de négliger une telle information quand le drainage est démontré par la lymphoscintigraphie, ou que des éléments cliniques en faveur de ce drainage vers la CMI existent.

IV MATERIEL ET METHODES

IV.1 Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact que peuvent avoir la lymphoscintigraphie mammaire, réalisée lors de la procédure du GS, et le prélèvement en CMI dans la décision des traitements adjuvants.

L'évaluation histologique des nœuds lymphatiques de la CMI nous paraissant primordiale afin de ne traiter la CMI qu'en cas d'envahissement avéré, nous formulons l'hypothèse selon laquelle l'évaluation histologique de la CMI permettrait de mieux définir les indications de son irradiation, potentiellement cardiotoxique, et ainsi d'être une aide précieuse, dans une situation controversée.

1/ Rôle de la localisation tumorale sur le drainage mammaire interne ?

En cas de tumeur située dans un quadrant interne, la fréquence de drainage en CMI est-elle plus importante ? En est-il de même avec les tumeurs plus profondément situées ?

2/ Impact du prélèvement mammaire interne sur l'indication des traitements adjuvants ?

Dans combien de cas le statut histologique connu du prélèvement mammaire interne nous a fait modifié nos pratiques ?

En cas de positivité du prélèvement, les aires ganglionnaires étaient irradiées, et une chimiothérapie adjuvante était proposée. Dans combien de cas l'indication d'irradiation a été maintenue ? Combien d'indications d'irradiation et de chimiothérapie ont été ajoutées ?

En cas de négativité du prélèvement, et sans élément iconographique d'orientation, l'indication théorique d'irradiation de la CMI n'est pas retenue. Combien d'irradiation de la CMI ont été évitées par les données de la lymphoscintigraphie et du prélèvement mammaire interne ?

IV.2 Matériel

Une étude rétrospective a été menée au CHU de Grenoble. Sont incluses les patientes opérées consécutivement pour un cancer du sein inférieur ou égal à 30mm entre janvier 2008 et aout 2012, prises en charge avec procédure du ganglion sentinelle : injection péritumorale du radiotraceur sous contrôle échographique, lymphoscintigraphie, puis chirurgie.

Cette étude fait suite à un travail confirmant la faisabilité de l'injection péritumorale du radiotraceur et la mise en évidence plus importante d'un drainage mammaire interne, et confirmant l'absence de morbidité significative induite par le prélèvement mammaire interne [3].

IV.2.1 *Critères d'inclusion.*

Sont ceux permettant la procédure du ganglion sentinelle :

- cancer du sein unifocal, inférieur à 30 mm,
- opérées entre janvier 2008 et aout 2012,
- procédure ganglion sentinelle par injection péritumorale du radiotraceur.

IV.2.2 *Critères d'exclusion.*

Ils sont les mêmes que les contre-indications à la réalisation de la technique du ganglion sentinelle :

- cancer du sein de plus de 30 mm à l'examen anatomopathologique définitif,
- carcinome bi ou multifocal,
- carcinome intracanalaire, ou néoplasie intralobulaire isolé,
- adénopathie cliniquement suspecte avant procédure,
- lymphoscintigraphie non réalisée,
- chimiothérapie néoadjuvante réalisée,
- échec de procédures du ganglion sentinelle : pas de drainage retrouvé,
- sujets masculins,
- drainage lymphoscintigraphique en CMI sans prélèvement ganglionnaire réalisé.

Les formes bilatérales de cancer du sein n'étaient pas des critères d'exclusion.

IV.3 Méthode

IV.3.1 *Technique du ganglion sentinelle*

IV.3.1.1 **Repérage péritumoral**

La lymphoscintigraphie est réalisée la veille de l'intervention, ou le jour de l'intervention si celle-ci est faite l'après-midi. Quatre injections péritumorales de sulfure de rhénium marqué au 99mTc (Nanocis) sont réalisées dans le service de radiologie sous contrôle échographique. Ce geste peut également être l'occasion d'un repérage de la tumeur, par mise en place d'un harpon, ou repérage cutané, et indication sur le compte rendu du radiologue de la profondeur de la tumeur.

L'injection est réalisée en plaçant 4 aiguilles à proximité de la tumeur, sous contrôle échographique. En cas d'impossibilité, le traceur est injecté en périaréolaire, ou entre la tumeur et l'aréole, mais une injection profonde est réalisée dans tous les cas. L'activité administrée dépend de l'intervalle entre l'injection de nanocolloïdes et la chirurgie. Il varie entre 4 × 20 MBq (540 µCi) pour une procédure effectuée le matin de l'opération et 4 × 30 MBq (800 µCi) pour une procédure de la veille de l'opération, dans un volume par injection de 100 µCi (soit 4 x 100 µl par procédure).

IV.3.1.2 **Lymphoscintigraphie mammaire**

Elle comporte des images thoraciques en face antérieure et profil, réalisées à l'aide d'une caméra avec collimateur haute résolution basse énergie, une matrice d'acquisition 512 x 512 et une fenêtre d'énergie de 30 % centrée sur un pic de 140 keV. Cette lymphoscintigraphie permet une cartographie précise du drainage lymphatique de la tumeur du sein (localisation axillaire ou extra-axillaire du GS, nombre de GS visualisés) en fonction des niveaux de Berg, en objectivant les premiers relais lymphatiques. La lymphoscintigraphie est réalisée 90 à 120 minutes après l'injection. Les images ont été acquises pour identifier l'espace intercostal dans lequel le ganglion sentinelle se trouve avant la chirurgie. Un drainage vers la CMI, peut être objectivé de façon inconstante.

Cette procédure préopératoire est une aide précieuse pour guider le chirurgien lors du prélèvement du GS en indiquant le type de drainage lymphatique de la tumeur (axillaire ou extraaxillaire) ainsi que le nombre de nœuds chauds, radioactifs.

IV.3.2 *Chirurgie*

Toutes les patientes ont été opérées par le même chirurgien, ayant l'expérience du prélèvement mammaire interne. L'injection péritumorale du radiotraceur a été réalisée dans le service de Médecine Nucléaire du CHU de Grenoble.

Lors de l'intervention, une injection intradermique de 2 cc de bleu patenté est effectuée en regard de la lésion du sein ou en périaréolaire. Ce geste est suivi d'un massage doux du site d'injection pendant 3 minutes, puis l'incision cutanée débute 10 à 15 minutes après cette injection. La chirurgie consistera en l'exérèse tumorale, ainsi qu'au prélèvement du premier relais ganglionnaire axillaire, par détection double. Les ganglions sentinelles sont repérés par visualisation de bleu, et par repérage radioactif à l'aide d'une sonde Clerad (Gamma Sup).

IV.3.2.1 **Prélèvement axillaire**

Tous les GS radioactifs et/ou bleutés sont prélevés.

IV.3.2.2 **Prélèvement des ganglions sentinelles de la CMI**

La technique opératoire est détaillée en annexe 2.

Lorsqu'un drainage vers la CMI est objectivé par la lymphoscintigraphie, quel que soit le quadrant où siège la tumeur, un prélèvement du premier relais lymphatique mis en évidence est réalisé.

Devant une suspicion clinique forte de drainage tumoral vers la CMI et en l'absence de confirmation lymphoscintigraphique, un prélèvement est réalisé au niveau du deuxième ou du troisième espace intercostal, les sites les plus fréquents où se situe le premier relais ganglionnaire en CMI [34]. Ainsi, en cas de tumeur située dans un quadrant interne ou en cas de tumeur profondément située, un prélèvement en CMI pouvait être réalisé.

Le taux de réussite du prélèvement ganglionnaire, de même que les complications per et postopératoires, et la fréquence de métastase ganglionnaire ont été notés. Le prélèvement en CMI était réalisé par une incision en regard de l'espace intercostal concerné dans la plupart des cas, ou par l'incision de mastectomie ou de tumorectomie si les conditions locales le permettaient. Tous les ganglions sentinelles étaient prélevés s'ils étaient colorés et/ou radioactifs. Une immunohistochimie est pratiquée.

IV.3.3 *Critères de jugement.*

Les informations de la patiente et de la tumeur étaient rassemblées. Il a été consigné des données générales telles que :

- l'âge,
- le statut ménopausique,
- le quadrant atteint,
- la profondeur tumorale,
- la taille de la tumeur,
- les critères histopronostiques, SBR, récepteurs hormonaux (RE, RP), statut Her2,
- le drainage lymphoscintigraphique, en axillaire (L AX), en CMI (L CMI), qu'il soit effectif (+) ou non (-), qu'il soit isolé ou double, et l'absence de drainage,
- le statut ganglionnaire axillaire (N AX), et en CMI (N CMI), qu'il soit indemne de métastases (-) ou non (+), qu'il soit isolé ou non.

IV.3.4 *Lymphoscintigraphie mammaire : drainages tumoraux.*

Nous avons étudié la fréquence du drainage tumoral vers la CMI. Nous avons recherché dans notre série, si la lymphoscintigraphie des tumeurs situées dans un quadrant interne drainait plus fréquemment en CMI que celle des tumeurs externes.

Nous avons également voulu vérifier si la profondeur tumorale influençait le drainage en CMI. Les dossiers comportaient la profondeur de la lésion par rapport au plan pectoral et la PAM. Cette estimation se faisait à partir d'une mammographie et/ou de l'échographie préopératoire, ou le compte rendu anatomopathologique.

IV.3.5 *Impact sur les traitements adjuvants.*

Nous avons ensuite évalué l'impact du prélèvement mammaire interne sur la décision des traitements adjuvants en fonction des référentiels régionaux dans le cancer du sein, ainsi qu'en fonction des recommandations faites par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Devant un prélèvement d'un ou de plusieurs nœuds sains de la CMI, l'indication potentielle de son irradiation n'est pas retenue. Devant un prélèvement porteur de cellules malignes, une irradiation de la CMI et des aires ganglionnaires était pratiquée, une chimiothérapie adjuvante proposée.

Les indications théoriques d'irradiation de la CMI suivent le référentiel régional Réseau Espace Santé-Cancer Rhône Alpes (Annexe 2) :

- envahissement axillaire de plusieurs ganglions,
- hyperfixation d'une adénopathie au TEP scanner
- prélèvement mammaire interne révélant une macrométastase.

Les indications théoriques de chimiothérapie suivent les référentiels largement admis :

- envahissement axillaire par au moins une métastase,
- au moins 2 critères péjoratifs : récepteurs hormonaux négatifs, index de prolifération élevés, SBR3, positivité du Her2, femme jeune, volume tumoral important, et uPA-PAI 1 élevé.

Nous avons consigné les indications théoriques d'irradiation de la CMI et de traitement systémique par chimiothérapie pour chaque patiente. Il en a été de même pour les indications d'irradiation pour la CMI et de chimiothérapie, lorsqu'un prélèvement est réalisé en CMI.

IV.3.6 *Corrélation lymphoscintigraphie et indication d'irradiation en CMI*

En cas de tumeur située dans un quadrant interne, la fréquence de drainage en CMI est-elle plus importante ?

Les données de la lymphoscintigraphie permettent-elles de prédire une atteinte ganglionnaire en CMI ?

IV.3.7 *Analyse statistique*

Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel SPSS (SPSS Inc.) pour calcul de moyenne, d'écart type, et de pourcentage. Des tests chi 2 ont également été réalisés à partir de ce logiciel, pour analyse univariée (test de Fisher), avec un taux de significativité à 0,05.

V RESULTATS

V.1 Données générales

Elles sont rassemblées dans le tableau 1.

V.1.1 *Inclusions*

Les dossiers de 1257 patientes ont été consultés. Il s'agit des dossiers de toutes les patientes opérées consécutivement par un même chirurgien pratiquant le prélèvement mammaire interne en CMI entre janvier 2008 et aout 2012.

Parmi ces dossiers, 443 procédures ont été retenues comme correspondant à nos critères d'inclusion, et 42 patientes (9,5 %) n'ont pas été incluses du fait de l'échec de la technique du ganglion sentinelle : absence de drainage à la lymphoscintigraphie en axillaire comme en CMI. Treize patientes n'ont également pas été incluses du fait de l'absence de prélèvement en CMI malgré un drainage visualisé par lymphoscintigraphie.

Au total, 388 patientes ont été incluses, dont 13 avaient un cancer du sein bilatéral, soit 401 gestes chirurgicaux précédés de la technique du ganglion sentinelle.

V.1.2 *Age moyen / statut ménopausique*

L'âge moyen est de 59,1 ans.

Parmi les patientes, 280 étaient ménopausées (69,8 %), 121 ne l'étaient pas.

Sept patientes avaient un antécédent de cancer du sein :

- 4 patientes un antécédent de cancer invasif controlatéral,
- 3 patientes avaient un antécédent de cancer canalaire in situ : 1 homolatéral, 2 controlatéraux.

Trois patientes étaient porteuses de la mutation BRCA 1 ou 2.

Tableau 1 Caractéristiques des patientes. Caractéristiques tumorales.
Patients caracteristics Clinical caracteristics.

	Toutes procédures (n = 401)	Drainage lymphoscintigraphique CMI (n = 114)	Pas de drainage lymphoscintigraphique CMI (n = 287)	p (Fischer's test)
Age médian	59,1+/- 11,9 (29-89)	55,4 (32-82)	60,7 (29-89)	
Taille tumorale médiane	13,2 +/- 6,3 (1-30)	13,3	12,8	
Localisation tumorale				
QSE	144 (35,9 %)	26 (22,8 %)	118 (41,1 %)	0,001
JQE	30 (7,5 %)	6 (5,3 %)	24 (8,4 %)	0,400
QIE	31 (7,7 %)	13 (11 %)	18 (6,3 %)	0,147
JQInf	17 (4,2 %)	8 (7,0 %)	9 (3,1 %)	0,099
QII	34 (8,5 %)	17 (14,9 %)	17 (5,9 %)	0,050
JQInt	25 (6,7 %)	8 (7,0 %)	17 (5,9 %)	0,376
QSI	52 (13,0 %)	20 (17,5 %)	32 (11,1 %)	0,099
JQS	59 (14,7 %)	13 (11,4 %)	46 (16,0 %)	0,276
Rétroaréolaire	7 (1,7 %)	1 (0,01 %)	6 (2,2 %)	0,678
Profondeur tumorale				
Proche PAM	10 (2,5 %)	4 (3,5 %)	6 (2,2 %)	0,479
Tiers antérieur	40 (10,0 %)	14 (12,3 %)	26 (9,1 %)	0,357
Tiers moyen	97 (24,2 %)	23 (20,2 %)	74 (25,8 %)	0,307
Tiers postérieur	111 (27,7 %)	33 (28,9 %)	78 (27,2 %)	0,712
Proche pectoral	32 (8,0 %)	7 (6,1 %)	25 (9,1 %)	0,540
Non connu	111 (27,7 %)	33 (28,9 %)	78 (27,2 %)	0,803
Taille tumorale				
pT1a	19 (4,7 %)	2 (1,7 %)	17 (5,9 %)	0,113
pT1b	113 (28,2 %)	31 (27,2 %)	82 (28,6 %)	
pT1c	195 (48,6 %)	58 (50,9 %)	137 (47,7 %)	
pT2	74 (18,5 %)	23 (20,2 %)	51 (17,8 %)	
SBR				
1	148 (36,9 %)	41 (36,0 %)	107 (37,3 %)	
2	195 (49,1 %)	57 (50,0 %)	138 (48,1 %)	
3	57 (14,0 %)	14 (12,3 %)	42 (14,6 %)	
Nature anatomopathologique				
CCI	327 (82 %)	92 (80,7 %)	235 (81,9 %)	
CLI	74 (18 %)	22 (19,3 %)	52 (18,1 %)	
RE				
Positifs	350 (87,3 %)	106 (93,0 %)	244 (85,0 %)	
Négatifs	51 (12,7 %)	8 (7,0 %)	43 (15,0 %)	
RP				
Positifs	322 (80,3 %)	94 (82,4 %)	228 (79,4 %)	
Négatifs	79 (19,7 %)	20 (17,6 %)	59 (20,6 %)	
Her2				
Positif	25 (6,2 %)	9 (7,0%)	16 (5,6%)	
Négatif	376 (93,8 %)	105 (93,0 %)	271 (94,4 %)	

QSE : quadrant supéro-externe, JQE : jonction quadrants externes, QIE : quadrant inféro-externe, JQInf : jonction quadrants inférieurs, JQS : jonction quadrants supérieurs, QII : quadrant inféro-interne, JQInt : jonction quadrants internes, QSI : quadrant supéro-interne, PAM : plaque aréolomamelonnaire, SBR : scarff bloom richardson, CCI : cancer canalaire infiltrant, CLI : cancer lobulaire infiltrant, RE : récepteurs œstrogènes, RP : récepteurs progestérone.

V.1.3 *Nature anatomopathologique*

Pour 327 patientes (81,5 %), il s'agissait d'un cancer canalaire infiltrant (CCI), associé à un contingent in situ dans 259 cas (79,2 %). Pour 74 d'entre elles, il s'agissait d'un cancer lobulaire infiltrant (CLI), il s'y associait un contingent in situ dans 45 cas (60,8 %).

Toutes les tumeurs étaient inférieures à 30 mm de grand axe avec 327 stades pT1 et 74 stades pT2.

V.1.4 *Marqueurs histopronostiques*

La répartition des tumeurs selon leur profil histopronostique est similaire dans les 2 groupes.

V.2 Drainage à la lymphoscintigraphie

Un drainage vers la CMI a été objectivé lors de 114 procédures (28,4 %). Dans 107 cas, le drainage était double, vers la chaine axillaire et vers la CMI. Dans 7 cas (1,7 %), le drainage se faisait uniquement vers la CMI (tableau 2).

V.2.1 *Drainage en fonction de la topographie tumorale*

Le drainage vers la CMI est influencé par la localisation tumorale (tableau 2 et 3). Les tumeurs situées dans un quadrant interne se drainent plus fréquemment vers la chaîne mammaire interne (p : 0,003). Les tumeurs situées dans un quadrant externe se drainent moins fréquemment vers la chaîne mammaire interne (p : 0,003).

Le drainage vers la CMI est plus fréquent en cas de tumeur située dans un quadrant inféro-externe (QIE) (p : 0,147), inféro-interne (QII) (p : 0,05), supéro-interne (QSI), ou à la jonction des quadrants inférieurs (JQInf) (p : 0,099).

Le drainage vers la CMI est moins fréquent en cas de tumeur située dans un quadrant supéro-externe (QSE) (p : 0,001), ou à la jonction des quadrants supérieurs (JQS) et externes (JQE) mais de façon non significative.

Un drainage unique vers la CMI a été constaté 7 fois. Dans 4 cas, il s'agissait d'une tumeur externe, dans 3 cas d'une tumeur interne.

Tableau 2 Drainage en fonction de la topographie tumorale à la lymphoscintigraphie mammaire.
Sentinel lymph node according to tumoral location in lymphoscintigraphy.

	Total	L CMI +	L CMI –	P (Test de Fisher)
QSE	144 (35,9 %)	26 (22,8 %)	118 (41,1 %)	0,001
JQE	30 (7,5 %)	6 (5,3 %)	24 (8,4 %)	0,400
QIE	31 (7,7 %)	13 (11 %)	18 (6,3 %)	0,147
JQInf	17 (4,2 %)	8 (7,0 %)	9 (3,1 %)	0,099
QII	34 (8,5 %)	17 (14,9 %)	17 (5,9 %)	0,05
JQInt	25 (6,7 %)	8 (7,0 %)	17 (5,9 %)	0,376
QSI	52 (13,0 %)	20 (17,5 %)	32 (11,1 %)	0,099
JQS	59 (14,7 %)	13 (11,4 %)	46 (16,0 %)	0,276
Rétroaréolaire	7 (1,7 %)	1 (0,01 %)	6 (2,2 %)	0,678
Total	401	114 (28,4 %)	287 (71,6 %)	

L AX + : drainage en axillaire à la lymphoscintigraphie, L AX - : pas de drainage en axillaire à la lymphoscintigraphie, L CMI + : drainage en CMI à la lymphoscintigraphie, L CMI - : absence de drainage en CMI à la lymphoscintigraphie, QSE : quadrant supéro-externe, JQE : jonction quadrants externes, QIE : quadrant inféro-externe, JQInf : jonction quadrants inférieurs, JQS : jonction quadrants supérieurs, QII : quadrant inféro-interne, JQInt : jonction quadrants internes, QSI : quadrant supéro-interne.

Tableau 3 Drainage en fonction de la topographie interne ou externe des quadrants.
Sentinel lymph node according to internal or external location of quadrants.

	Total	L CMI +	L CMI –	p (Test de Fisher)
Quadrants internes	196 (48,9 %)	69 (60,5 %)	127 (44,2 %)	0,003
Quadrants externes	205 (51,1 %)	45 (39,5 %)	160 (55,8 %)	0,003
Total	401	114 (28,4 %)	287 (71,6 %)	

L AX + : drainage en axillaire à la lymphoscintigraphie, L CMI + : drainage en CMI à la lymphoscintigraphie, L CMI - : absence de drainage en CMI à la lymphoscintigraphie.

V.2.2 *Drainage en fonction de la profondeur tumorale*

Comme le montre le tableau 4, la profondeur lésionnelle n'influe pas significativement sur un drainage vers la chaîne mammaire interne. Cela s'explique par le nombre important de données manquantes (27,7 %). En effet, avant 2010, cette donnée n'était pas colligée.

Les tumeurs ayant un drainage uniquement en CMI étaient profondément situées dans 3 cas. La profondeur n'était pas documentée dans 4 cas.

Tableau 4 Drainage en fonction de la profondeur tumorale.
Sentinel lymph node according to tumoral depth

	Total	**L CMI +**	**L CMI –**	**P (Test de Fisher)**
Non connu	111 (27,7 %)	33 (28,9 %)	78 (27,2 %)	0,803
Proche PAM	10 (2,5 %)	4 (3,5 %)	6 (2,2 %)	0,479
Antérieur	40 (10,0 %)	14 (12,3 %)	26 (9,1 %)	0,357
Moyen	97 (24,2 %)	23 (20,2 %)	74 (25,8 %)	0,307
Postérieur	111 (27,7 %)	33 (28,9 %)	78 (27,2 %)	0,712
Proche pectoral	32 (8,0 %)	7 (6,1 %)	25 (9,1 %)	0,540
Total	401	114	287	

V.3 Prélèvement ganglionnaire en chaîne mammaire interne (figure 1)

Qu'il y ait ou non une indication théorique d'irradiation de la CMI, 158 prélèvements sélectifs de nœuds lymphatiques de la CMI ont été réalisés. Lors de 114 procédures (68,7 %), un drainage était visualisé par la lymphoscintigraphie vers la CMI (L CMI +).

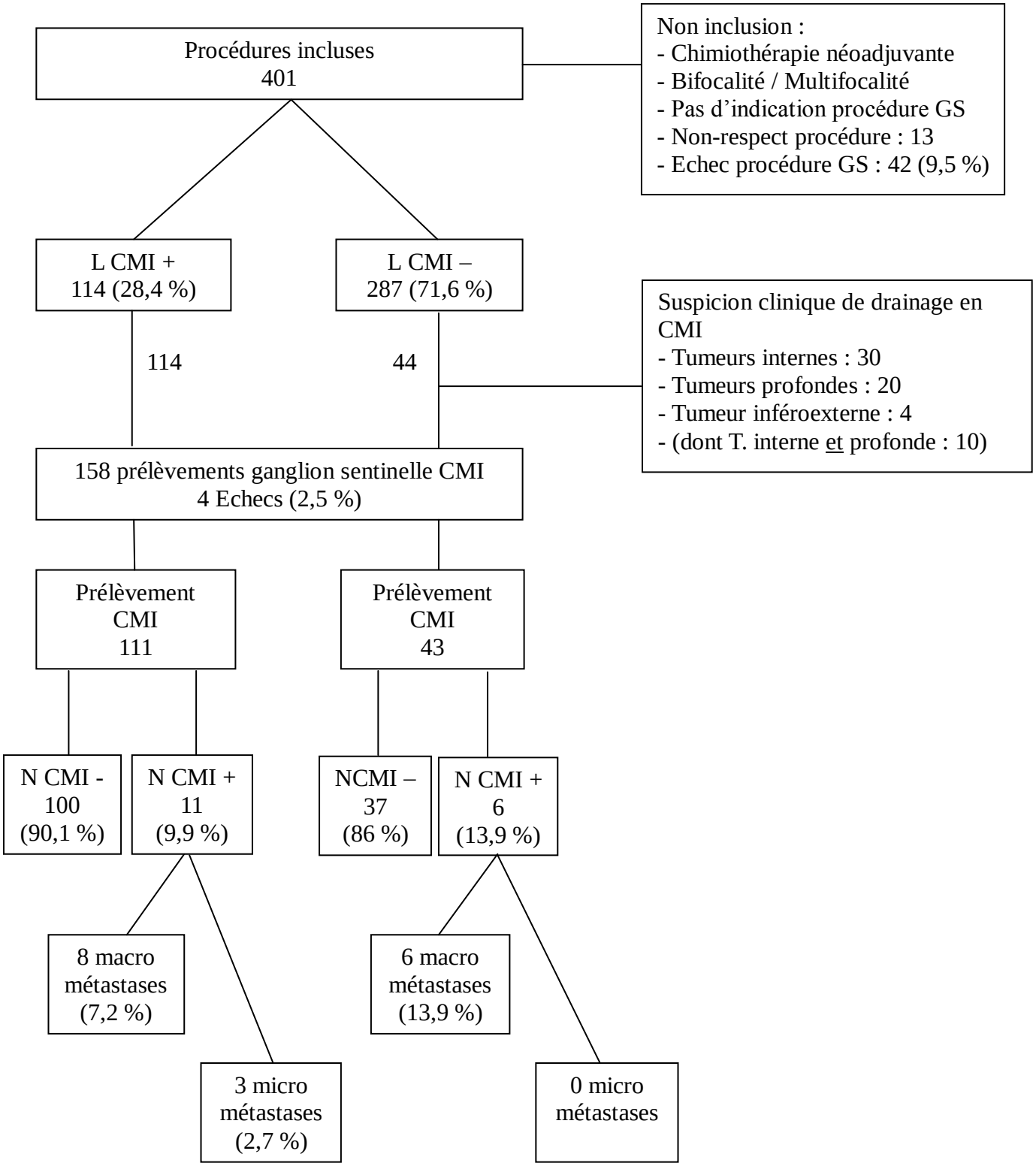
Pour 44 patientes, un prélèvement mammaire interne a été réalisé devant la probabilité importante de drainage vers la CMI, malgré l'absence de drainage constaté à la lymphoscintigraphie (L CMI -). Il s'agissait d'une tumeur interne dans 30 cas, d'une tumeur profonde dans 20 cas, d'une tumeur interne et profonde dans 10 cas. Il s'agissait d'une tumeur inféroexterne dans 4 cas. Les caractéristiques histopronostiques n'influaient pas sur le choix ou non du prélèvement mammaire interne.

Le prélèvement a été infructueux pour 4 patientes (2,5 %). Dans un cas, un saignement a empêché la réalisation de la procédure, dans 3 cas l'exploration de l'espace intercostal ne permettait pas d'objectiver le relais ganglionnaire. Il n'y avait pas de drainage par redon laissé en place en fin d'intervention. En cas de brèche pleurale peropératoire (5%), une exsufflation était réalisée pendant la suture de la thoracotomie par ventilation en pression positive.

L'atteinte ganglionnaire en CMI (N CMI +) a été constatée pour 17 patientes (10,8 %) : 14 macrométastases (8,9 %), 3 micrométastases (1,9 %). Il n'est pas retrouvé d'envahissement ganglionnaire en CMI (N CMI -) pour 137 patientes (86,7 %).

Le taux d'envahissement ganglionnaire en CMI est plus important quand le chirurgien fait le choix de réaliser ce prélèvement en l'absence de drainage lymphoscintigraphique en CMI, mais avec une probabilité forte de positivité. Le rendement est alors de (13,9 %) contre (9,9 %) en cas de drainage lymphoscintigraphique en CMI. La différence n'est cependant pas significative (p : 0,567). Il y a donc un risque potentiel de faux négatif en CMI. De plus, ceci était déjà suspecté par l'étude des lymphoscintigraphies avant et après chimiothérapie néoadjuvante (pas de migration CMI avant la chimiothérapie, migration après chimiothérapie, et stigmates d'envahissement à l'étude histologique des ganglions).

Figure 1 Procédure du prélèvement en chaîne mammaire interne.
Intern mammary chain nodes harvest.



V.3.1 *Statut histologique en axillaire*

La technique du GS a permis de prélever le premier relais ganglionnaire axillaire pour toutes les patientes. Une atteinte axillaire a été retrouvée dans 47 cas (29,7 %). Elle suggérait, selon les recommandations (annexe 2), une irradiation de la CMI en cas d'envahissement important du creux axillaire, sauf en cas de prélèvement en CMI montrant l'absence d'envahissement.

V.3.2 *Statut histologique ganglionnaire en CMI et modifications des traitements adjuvants*

V.3.2.1 **Envahissement ganglionnaire**

L'envahissement du ganglion prélevé en CMI a été constaté pour 17 procédures sur 158 (10,8 %). Les caractéristiques de ces patientes N CMI + sont consignées dans le tableau 5. Le prélèvement était indemne de malignité pour les 7 cas où les tumeurs ayant un drainage exclusif vers la CMI.

Dans 11 cas sur 17, un envahissement axillaire est également mis en évidence (64,7 %). Chez ces patientes, un drainage vers la CMI était montré à la lymphoscintigraphie dans 7 cas (tableau 5).

Les tumeurs étaient toutes Her2-.

L'envahissement de la CMI était isolé dans 6 cas (3,6 %). Dans ce cas :

- la taille minimale tumorale est de 9 mm,
- l'âge entre 40 et 71 ans,
- le drainage en CMI avait été objectivé dans 5 cas, les voies de drainage à la lymphoscintigraphie étaient doubles, dans 5 cas,
- il s'agit uniquement de quadrants internes : 2 quadrants supéro-internes, 4 quadrants inféro-internes,
- la tumeur est profondément située.

Tableau 5 Caractéristiques des patientes ayant un envahissement en CMI.
Caracteristics of patients with Internal mammary chain involvement.

Pt	Age	T	Quadrant	SBR	RH E/P	LCMI	N AX +	N CMI +	Indication RT CMI	RT faite	Indication CT	CT Faite	Modifications traitement adjuvant
1	42	22	QSE	3	+/+	-	2	2	-	+	+	+	RT
2	60	25	JQInt	3	-/-	+	1	1	-	+	+	+	RT
3	68	13	JQS	2	+/+	+	2	2	-	+	+	+	RT
4	60	25	QSE	2	+/+	+	1 mic	1	-	+	+	+	RT
5	60	17	QII	3	+/+	+	0	1	-	+	+	+	RT
6	64	15	QIE	2	+/+	+	1	1	-	+	+	+	RT
7	40	20	QSI	2	+/+	-	0	1	-	+	-	+	RT + CT
8	58	14	QII	1	+/+	+	0	2	-	+	-	+	RT + CT
9	56	26	QSI	2	+/+	+	1	1	-	+	+	+	RT
10	45	15	QII	1	+/+	+	1 mic	1 mic	-	-	-	-	-
11	57	17	QII	3	-/+	+	0	1 mic	-	-	-	-	-
12	65	23	QSI	2	+/+	+	1 mic	1	-	+	+	+	RT
13	71	26	QSE	1	+/+	-	3	1	+	+	+	+	-
14	40	15	QIE	3	+/-	+	0	1 mic	-	-	+	+	-
15	51	9	QII	1	+/+	-	0	1	-	+	-	+	RT + CT
16	49	18	QSI	2	-/-	-	1	1	-	+	+	+	RT
17	51	30	RA	3	+/+	-	1	2	-	+	+	+	RT

Caractéristiques des patientes, caractéristiques tumorales, et traitements adjuvants en fonction des référentiels. Age, quadrant, taille tumorale (T) en mm, profondeur tumorale, Score de Scarf Bloom Richardson, positivité des récepteurs œstrogène (E) et progestérone (P), statut Her2, atteinte ganglionnaire (N), drainage à la lymphoscintigraphie (L), et modifications des traitements adjuvants (RT radiothérapie, CT chimiothérapie).

- 11 patientes sur 111 (9,9 %) sont N CMI + et la lymphoscintigraphie positive,

- 6 patientes sur 44 (13,6 %) sont N CMI +, alors que la lymphoscintigraphie est négative en CMI.

Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes (p : 0,567). Le drainage vers la CMI à la lymphoscintigraphie n'est pas un examen d'orientation.

Après prélèvement révélant un envahissement de la CMI :

- 4 indications de traitements adjuvants n'ont pas été modifiées
- 13 indications de radiothérapie de la CMI ont été ajoutées
- 3 indications de chimiothérapie ont été ajoutées, par l'atteinte ganglionnaire isolée de la CMI.
- Les indications d'hormonothérapie n'ont pas été contredites.

Tableau 6 Drainage à la lymphoscintigraphie en fonction du statut histologique
Sentinel lymph node according to histological status.

	Nombre	N CMI +	N CMI -	Inconnu (Echec prélèvement)	p
L CMI –	44	6 (13,6 %)	37 (84,1 %)	1	0,567
L CMI +	114	11 (9,6 %)	100 (87,7 %)	3	0,567
Nombre	158	17 (10,8 %)	137 (86,7 %)	4	

V.3.2.2 Echec du prélèvement mammaire interne

Les traitements adjuvants ont été posés selon les référentiels habituels. Pour les 4 patientes, il n'a pas été retrouvé d'atteinte axillaire.

V.3.2.3 Ganglion indemne de métastase

Parmi les 158 patientes ayant eu un prélèvement des nœuds lymphatiques mammaires internes 137 (86,7 %) n'étaient pas envahis:

– lors de 134 procédures (98,1 %), il n'y avait pas d'envahissement axillaire associé, confortant ainsi l'absence d'indication en CMI. Il s'agissait de 34 patientes ayant une tumeur dans un quadrant externe, et de 67 patientes ayant une tumeur dans un quadrant interne, et de 31 patientes ayant une macrométastase en axillaire,

– pour 3 patientes (1,9 %), l'envahissement axillaire important indiquait l'irradiation de la CMI. La négativité du prélèvement a permis de lever cette indication.

V.3.2.4 **Synthèse**

Lors de 158 procédures :

- pour 142 patientes (89,9 %), les traitements adjuvants n'ont pas été modifiés,
- pour 3 patientes (1,9 %), l'indication d'irradiation en CMI a été levée,
- dans 13 cas (8,2 %), une indication d'irradiation de la CMI a été ajoutée, dans 3 cas (1,9 %), l'envahissement ganglionnaire isolé en CMI a permis de proposer 3 chimiothérapies supplémentaires.

Les modifications des traitements adjuvants figurent dans le tableau 7.

Tableau 7 Modification des traitements adjuvants en fonction du statut ganglionnaire en CMI en fonction des recommandations du réseau Rhône Alpes.
Modification of adjuvant treatments.

Statut histologique en CMI	Pas de modification des traitements adjuvants	Indications levées d'irradiation de la CMI	Indications ajoutées d'irradiation de la CMI	Indications ajoutées de chimiothérapies
N CMI – (137)	134	3	0	0
Inconnu (4)	4	0	0	0
N CMI + (17)	4	0	13	3
Total (158)	142 (89,9 %)	3 (1,9 %)	13 (8,2 %)	3 (1,9 %)

VI DISCUSSION

VI.1 Justification de l'étude

Depuis les travaux de Giuliano dans le cancer du sein [1], la technique du GS a fait l'objet de nombreuses recherches. La procédure du ganglion sentinelle est jugée la plus sensible pour établir le statut ganglionnaire de l'aisselle en évitant un curage axillaire aux cas GS pN0 [92]. En pratique standard, elle ne s'intéresse pas à l'évaluation de la chaîne mammaire interne. Pour déterminer le choix de l'attitude thérapeutique la plus adaptée à chaque patiente, la stadification lymphatique doit être la plus précise et la plus juste possible. Cette stadification ne s'intéresse qu'au prélèvement ganglionnaire axillaire et non mammaire interne pour la plupart des équipes.

Pourtant, le drainage du sein vers la CMI est réel. Si le drainage lymphatique des quadrants externes du sein est un drainage essentiellement axillaire, pour les quadrants internes, il se fait aussi vers la CMI [27]. Notre étude retrouve un drainage vers la CMI dans 28,4 % des cas, pour 35,2 % des tumeurs internes et 21,9 % des tumeurs externes. Pour les tumeurs internes, le drainage peut se faire de façon élective et unique vers le relais CMI le plus près de la tumeur [93]. Cela a été le cas dans notre étude 7 fois. Ainsi, un envahissement peut passer inaperçu avec les procédures actuelles.

L'invasion de la CMI change la stadification ganglionnaire TNM, rendant le pronostic plus défavorable [82]. Noguchi a montré l'importance de la recherche des ganglions en CMI pour les cancers de localisation interne et d'autant plus lorsqu'il existe un marquage du GS CMI par le traceur [94, 95].

Le but de notre étude était d'apprécier le drainage vers la CMI en fonction des facteurs tumoraux, et la modification des traitements adjuvants par le prélèvement du premier relais lymphatique en CMI.

VI.2 Existe-t-il des facteurs influant sur le drainage en CMI ?

Les tumeurs situées dans un quadrant interne ont un drainage plus fréquent vers la CMI (p : 0,003). Il s'agit d'une donnée connue, rapportée par de nombreux auteurs [36, 37], et indiquant l'irradiation de la CMI pour certains référentiels [42, 75]. A l'inverse, les quadrants supéro-externes et la jonction des quadrants supérieurs ont un drainage plus faible vers la CMI (p : 0,003). Il s'agit d'une donnée bien connue [3].

Nous retrouvons également que les tumeurs situées dans le quadrant inféro-externe ont tendance à avoir un drainage plus fréquent vers la CMI, sans que cela ne soit significatif (p : 0,147). Il s'agit d'une notion peu connue [46].

Shimazu [40] a repris l'hypothèse selon laquelle la probabilité de détection d'un drainage mammaire interne serait fonction de la profondeur d'injection du traceur. Nous ne retrouvons pas de drainage tumoral influencé par la profondeur de la lésion, à la différence de certains auteurs [7, 33, 46]. Cela s'explique en partie par des données manquantes trop importantes. Nous n'avons pas recontacté les patientes pour lesquelles cette information manquait. Par ailleurs, nous n'avons commencé à consigner cette information qu'à partir de 2010.

VI.3 Procédures

Un drainage vers la CMI a été objectivé à la lymphoscintigraphie pour 144 procédures sur 401, soit 28,4 % des cas. Il varie de 8,8 à 40,8 % selon les études et la technique d'injection, la majorité des études utilisant une injection péritumorale, comme nous le faisons. Les taux de drainage vers la CMI en fonction des équipes sont colligés dans le tableau 10. Le drainage était isolé vers la CMI dans 7 cas (1,7 %).

Dans 44 cas, un prélèvement mammaire interne a été réalisé, bien qu'aucun envahissement en mammaire ne soit objectivé à la lymphoscintigraphie, en raison d'une tumeur interne et/ou profonde. Ainsi, 6 envahissements (13,6 %) de la CMI ont pu être constatés.

Au total, 158 prélèvements ont été réalisés. Seuls 4 échecs de prélèvement ont été répertoriés (2,5 %). Peu de complications ont été constatées, et elles ont toutes été contrôlées avec pour seules complications des brèches pleurales, sans pneumothorax associé et résolutif durant l'intervention, et plus rarement une lésion vasculaire nécessitant une simple hémostase peropératoire. Ce chiffre est plus faible que dans d'autres études, où il est de 3 à 12 % [10, 11, 47, 50, 96, 99, 105, 108]. Ce faible taux peut s'expliquer par l'expérience du chirurgien ayant prélevé en chaîne mammaire interne dans cette étude.

L'examen histologique des ganglions prélevés en mammaire interne révèle un envahissement tumoral 17 fois sur 158 (10,8 %). Comme le montre le tableau 10, il s'agit d'un pourcentage plus faible que dans la plupart des études [11, 16, 96, 99, 104, 107]. Dans notre étude, les patientes incluses était uniquement atteinte d'une lésion unique de moins de 30 mm, répondant ainsi aux critères de sélection du ganglion sentinelle, à l'inverse d'autre études incluant des lésions T3, avec un risque d'envahissement ganglionnaire plus conséquent [3]. D'autres études retrouvaient néanmoins un taux similaire d'envahissement [3, 100, 101, 103, 109].

L'envahissement axillaire et en CMI est présent dans 11 cas sur 17, soit 64,7 % des cas. Il s'agit d'un taux similaire à d'autres études [3, 10, 11, 50, 97, 98]. L'envahissement ganglionnaire était isolé dans seulement 6 cas (3,8 %), taux sensiblement identique à d'autres études [10, 103, 108, 109, 110].

Tableau 10 Taux de drainage vers la CMI et d'envahissement selon les auteurs
Drainage to IMC and involvement according to authors

Auteur	Année	Technique d'injection	Drainage CMI	Envahissement CMI	Envahissement CMI sans envahissement axillaire
Johnson [99]	**2000**	PT	12.5% (10/80)	30% (3/10)	0%
Noguchi [100]	**2000**	/	12.2% (5/41)	10.5% (2/19)	N/A
Dupont [101]	**2001**	/	N/A	16.7% (5/30)	10% (3/30)
van der Ent [11]	**2001**	PT	25.4% (65/256)	26.8% (11/41)	7.3% (3/41)
Uren [102]	**2001**	PT	44.5% (65/146)	/	/
Galimberti [103]	**2002**	/	N/A	8.8% (14/160)	2.5% (4/160)
Tanis [104]	**2002**	/	19.1% (105/549)	18.9% (17/90)	8.9% (8/90)
Paganelli [105]	**2002**	PT / SD	36,5 % (73/200)	/	/
Estourgie [106]	**2003**	IT	21.7% (150/691)	16.9% (22/130)	6.9% (9/130)
Farrus [41]	**2004**	/	13.8% (31/225)	14.3% (2/14)	0%
Mansel [47]	**2004**	PT	8.8% (62/707)	12.9% (4/31)	6.5% (2/31)
Paredes [50]	**2005**	PT	14.1% (55/391)	12.5% (4/32)	0%
Hong [107]	**2005**	PT	11,5 % (142/979)	18,1 % (25/138)	/
Carcoforo [108]	**2006**	PT	12.8% (95/741)	15.4% (10/65)	4.6% (3/65)
Madsen [10]	**2007**	PT	21.7% (109/502)	23.5% (20/85)	4.7% (4/85)
Veronesi [109]	**2008**	/	40.8% (254/623)	10.3% (68/663)	2.6% (17/663)
Avisar [110]	**2008**	/	N/A	25.0% (7/28)	7.1% (2/28)
Coombs [38]	**2009**	/	18.0% (88/490)	22.2% (20/90)	13.3% (12/90)
Heuts [98]	**2009**	PT	19.4% (196/1008)	22% (31/139)	29% (9/31)
Domenech-Vilardell [111]	**2009**	/	9.0% (82/914)	13.6% (6/44)	9.1% (4/44)
Van Esser [112]	**2011**	/	19.0% (426/2203)	25.0% (4/16)	6.2% (1/16)
Postma [**96**]	**2012**	/	24,5 % (119/486)	16,3 % (14/86)	/
Bourre [3]	**2009**	PT	28,0 % (174/622)	11,2 % (18/152)	4,6 % (7/152)
Istasse	**2013**	PT	28,4 % (114/401)	10,8 % (17/158)	3,8 % (6/158)

VI.4 Modification des traitements adjuvants

Le pronostic des patientes atteintes d'une tumeur située dans un quadrant interne est inférieure à celle des patientes atteintes d'une tumeur externe [8, 9]. Le prélèvement du ganglion sentinelle en CMI nous paraît ainsi justifié afin de ne pas sous-évaluer l'envahissement ganglionnaire avec pour conséquence de ne pas réaliser le traitement adjuvant adéquat [11, 38, 113]. La biopsie du ganglion sentinelle en CMI permet une plus grande précision du staging ganglionnaire, et fournit une information supplémentaire pour une thérapie adjuvante plus personnalisée. Pour cette raison, depuis 4 ans, nous réajustons la chimiothérapie et la radiothérapie en fonction de ce paramètre.

Dans notre étude, 17 prélèvements (4,2 %) ont révélé un envahissement de la CMI. Ainsi, 3 chimiothérapies et 13 irradiations de la CMI ont été rajoutées alors que 3 indications d'irradiation ont été levées. 142 traitements adjuvants n'ont pas été modifiés. Au total, 16 indications de traitements adjuvants ont été modifiées (10,1 %).

Les études évaluant l'intérêt du prélèvement en mammaire interne adjuvants chez les patients ayant un drainage en CMI rapportent un changement des traitements adjuvants dans 2 à 9 % des cas [9, 10, 11, 38, 106, 110]. Le traitement systémique étant susceptible d'améliorer le pronostic dans ce groupe, petit en nombre mais non négligeable, les auteurs de ces études recommandent une biopsie systématique du ganglion sentinelle en CMI. Malgré ces constations, la pertinence du prélèvement ganglionnaire en CMI est toujours critiquée.

L'envahissement isolé en CMI est rare. Parmi ces patientes, 6 envahissements en CMI existaient sans atteinte axillaire concomitante, représentant 1,5 % de la population de l'étude, et ainsi proposer 3 chimiothérapies supplémentaires. Dans notre étude, 3 des 17 patientes avaient une micrométastase. La valeur pronostique de cette constatation est encore discutable, mais il semble que l'irradiation en cas de micrométastases donnera lieu à un pronostic amélioré [115, 116].

La négativité du prélèvement apporte un argument pour ne pas irradier la CMI pour 137 patientes, dans une période où des essais tendent à montrer que l'irradiation n'entraine pas de bénéfices sur la survie. Le prélèvement mammaire interne a donc permis d'affiner et de corriger des indications.

VI.5 Apport de la lymphoscintigraphie

Dans 6 cas sur 17 (35,3 %), il n'y avait pas de drainage lymphoscintigraphique en CMI alors qu'un envahissement a été objectivé à l'examen anatomopathologique, ce qui constitue un risque de sous-traitement pour ces patientes par méconnaissance du statut ganglionnaire si on se fie uniquement au résultat de la lymphoscintigraphie. A l'inverse, un drainage en CMI était constaté sans pour autant qu'un envahissement ne soit présent. Au vu de ces résultats, il n'est pas possible de se fier à la lymphoscintigraphie pour préjuger du statut ganglionnaire en CMI.

D'autres études se sont intéressées à l'intérêt des résultats de la lymphoscintigraphie en chaîne mammaire interne. Kong a mis en évidence sur une série de 1772 patientes qu'en cas de drainage en CMI révélé par la lymphoscintigraphie préopératoire, réalisée après injection péritumorale du traceur, la survie sans progression de la maladie est moindre [117]. Néanmoins, le drainage n'était pas le signe d'un risque accru de récidive locorégionale. Une étude similaire avait déjà été réalisée au préalable par Yao, sur une cohorte avec 604 patientes de stade I à III en réalisant également une injection péritumorale [118].

Une meilleure identification des patientes à risque élevé de drainage en CMI est souhaitable. La lymphoscintigraphie aide imparfaitement à identifier les patientes à risque élevé de métastases ganglionnaires en CMI. Ces patients pourraient alors être la cible d'investigations supplémentaires pour stadifier de façon plus précise cette chaîne ganglionnaire. D'autres examens d'imagerie peuvent être utilisés pour identifier un envahissement en CMI avant réalisation d'un prélèvement mammaire interne si la suspicion est avérée. IRM ? Scanner ?

VI.6 CMI, que faire : opérer, irradier, ou négliger ?

A l'heure du traitement personnalisé du cancer, où la génétique prend une place grandissante dans l'indication des chimiothérapies, la pertinence de l'irradiation en CMI n'est pas avérée. Les articles sont discordants sur l'intérêt de l'irradiation de la CMI. L'irradiation de la CMI s'accompagne d'une morbidité supplémentaire, notamment cardiaque. Cet impact est mal évalué, mais réel à long terme. Des études montrent une augmentation significative de la mortalité à long terme par maladie cardiaque chez les patients atteints de cancer du sein qui ont subi une radiothérapie [119,120].

Après mastectomie, Romestaing et al. ne retrouvent pas de différence significative de de toxicité cardiaque sur un recul de 8,6 ans, la survie est ininterprétable, selon qu'il y ait eu une irradiation de la CMI ou non [85]. Les ganglions de la CMI n'ont pas été évalués histologiquement. Kaija et al. ne retrouvent pas non plus de différence dans la récidive de la maladie, mais la durée de suivi était courte [114]. L'irradiation de la CMI n'a pas induit de majorations des complications.

En revanche, l'essai NCIC-CTG MA-20 [91] rapporte 1832 patientes randomisées pour recevoir ou non une irradiation des aires ganglionnaires. Avec un recul de 5 ans, l'irradiation réduit le risque de récidive locorégionale et à distance, et améliore la survie sans maladie avec une tendance à l'augmentation de la survie. L'étude de l'EORTC devrait apporter des réponses quant à l'intérêt ou non de l'irradiation de la CMI dans les tumeurs T1-T3. La documentation histologique en CMI ne fait néanmoins pas partie de cette étude.

Lors d'un envahissement en CMI, les patientes devraient bénéficier d'une irradiation en CMI et d'une chimiothérapie, envahissement qui est sous estimée à l'heure actuelle mais existant même pour des stades peu avancé localement. Un envahissement en CMI a été objectivé pour une patiente présentant une tumeur de 9mm. A l'inverse, les patientes pour lesquelles aucun envahissement de la CMI n'a été objectivé devraient pouvoir éviter l'irradiation en CMI et sa potentielle toxicité. Cela est déjà appliqué en pratique courante par plusieurs équipes [5, 6, 8, 50, 97].

Certains suggèrent de ne réserver cette irradiation qu'à certaines catégories de patientes : drainage en CMI dans le cadre d'un cancer de petite taille, tumeurs internes ou

centrales associées à un envahissement axillaire, et dans le cadre d'une tumeur localement avancée et/ou d'envahissement ganglionnaire [121]. De la même façon, il pourrait être recommandé que l'irradiation en CMI soit réalisée si un envahissement en CMI a été prouvé histologiquement afin d'améliorer le contrôle local [122].

Evaluer le drainage en CMI avec la lymphoscintigraphie ou un TEP scanner permet d'affiner les indications d'irradiation en CMI et d'identifier les patientes à risque de rechute. D'autres études restent néanmoins nécessaires pour s'assurer de la pertinence de ces examens et ainsi contribuer à personnaliser les traitements.

VI.7 Limite de l'étude

VI.7.1 **Type d'étude**

Cette série rétrospective a plusieurs limites. Il s'agit d'une étude monocentrique, basée sur les patientes opérées par un seul et même chirurgien, rompu à cette technique depuis de nombreuses années, regroupant des patientes prises en charge entre 2008 et 2012. La précision des dossiers, pour lesquelles très peu de données étaient manquantes, mis à part la profondeur tumorale, contribue largement à valoriser cette étude. Par ailleurs, la population étudiée est peu critiquable, puisque chaque patiente répond aux critères d'inclusion de la procédure du ganglion sentinelle.

VI.7.2 **Evaluation de la survie**

Du fait du faible recul, nous ne pouvons pas apprécier l'impact du drainage mammaire interne et/ou de l'envahissement mammaire interne sur la survie et la récidive sur nos patientes. Un suivi à long terme est nécessaire afin d'apprécier l'impact sur la récidive et sur la survie. De plus, comme dans la plupart des équipes, il n'a pas été réalisé d'imagerie pour objectiver une atteinte de la CMI dans le bilan préopératoire ou une récurrence lors du suivi habituel des patientes.

Les patientes ayant été récemment opérées, il est possible d'apprécier dans un futur proche leur évolution et la présence d'une récidive qu'il s'agisse des patientes ayant bénéficié d'un prélèvement mammaire ou non. Pour une patiente, nous avons constaté une récidive en rétrosternal, 2 ans après échec du prélèvement mammaire interne identifié dans le quatrième espace intercostal, malgré l'irradiation en CMI.

VI.7.3 **Prélèvement mammaire interne**

En cas de ganglion massivement envahi, la lymphoscintigraphie peut être prise en défaut, le risque de faux négatif est important. Parce que des données cliniques faisaient suspecter un envahissement ganglionnaire de la CMI, 44 prélèvements (31,3 %) ont été réalisés sans qu'un drainage vers la CMI en lymphoscintigraphie ne soit objectivé. Cette procédure a néanmoins permis de constater un envahissement de la CMI dans 6 cas (13,6 %), envahissement plus important que dans le groupe où un drainage est objectivé.

THESE SOUTENUE PAR : ISTASSE FRANCOIS

TITRE : PRELEVEMENT MAMMAIRE INTERNE GUIDÉ PAR LA LYMPHOSCINTIGRAPHIE : LA DESESCALADE RAISONNEE DU TRAITEMENT DE LA CHAINE MAMMAIRE INTERNE ?

CONCLUSION

Les techniques actuelles de radiothérapie, telles que l'intégration par les champs tangentiels, la tomothérapie et l'utilisation de système de contrôle respiratoire, tendent à diminuer de manière significative la dose délivrée au cœur, voire à annuler ce risque. La baisse de la cardiotoxicité à long terme n'a pas encore été clairement démontrée, du fait du caractère tardif de la survenue de cet effet secondaire. Le bénéfice de l'irradiation en CMI n'a pas été suffisamment démonstratif pour légitimer le risque de toxicité et être inscrit de façon consensuelle par les référentiels internationaux.

Dans 17 cas sur 158 (10,8 %), le ganglion prélevé en CMI était envahi. Une macrométastase a été retrouvée dans 14 cas, une micrométastase dans 3 cas. Un envahissement ganglionnaire isolé en CMI est constaté dans 6 cas (3,4 %). Le prélèvement mammaire interne n'a pas provoqué de complications péri ou postopératoires. 3 indications supplémentaires de chimiothérapie ont été proposées (1,9 %), 13 indications de radiothérapie en CMI ajoutées (8,2 %), et 3 indications d'irradiation en CMI supprimées (1,9 %).

Le prélèvement en CMI ne prétend pas être un traitement carcinologique de la CMI, mais permet d'évaluer histologiquement cet axe de drainage afin de mieux poser les indications de son irradiation. Il s'agit d'une procédure entraînant peu de risques supplémentaires per et postopératoire. Sur le plan esthétique, quelques cicatrices sont visibles dans le décolleté lorsque l'abord direct a été nécessaire. Les modifications des traitements systémiques sont modérées mais réelles. Si le prélèvement mammaire interne n'est pas réalisé, les patientes risquent d'être sous évaluées et sous traitées.

La résolution du TEP scanner est actuellement trop faible pour les ganglions infra centimétriques, comme c'est souvent le cas au niveau de la CMI. Le développement d'autres

techniques d'imagerie ou d'une scintigraphie à meilleure résolution permettrait de tenir en compte la CMI dans la décision des traitements adjuvants.

Dans l'immédiat, le prélèvement mammaire interne nous paraît être une bonne alternative, simple de réalisation, pour l'évaluation de la CMI, notamment dès lors que sa probabilité d'envahissement est importante : localisation tumorale dans un quadrant interne, envahissement axillaire, taille tumorale importante et profondeur de la lésion. Son utilisation devrait être plus fréquente afin d'affiner les traitements adjuvants.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 26 Août 2013

LE DOYEN
PROFESSEUR JEAN PAUL ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE
PROFESSEUR FABRICE SERGENT



IX BIBLIOGRAPHIE

[1] Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Moron DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg 1994; 220(3): 391–401.

[2] Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, Mignotte H, Brémond A, Classe JM, Dravet F, Routiot T, de Lara CT, Avril A, Lorimier G, Fondrinier E, Houvenaeghel G, Avigdor S. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. J Clin Oncol 2007; 25: 3664–9.

[3] Bourre JC, Payan R, Collomb D, Gallazzini-Crepin C, Calizzano A, Desruet MD, Pasquier D, Bolla M, Fagret D, Vuillez JP. Can the sentinel lymph node technique affect decisions to offer internal mammary chain irradiation? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2009; 36: 758–764.

[4] Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. Thirty-year results of a randomised trial. Eur J Cancer 1999; 35: 1320–5.

[5] Offersen B, Højris I, Overgaard M. Radiation-induced heart morbidity after adjuvant radiotherapy of early breast cancer – Is it still an issue? Rad and Oncol 2011; 157–159.

[6] Freedman GM, Fowble BL, Nicolaou N, Sigurdson ER, Torosian MH, Boraas MC. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46, 805–814.

[7] Olivier JB, Verhaeghe JL, Butarellib M, Marchal F, Houvenaeghel G. Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein : apport de la technique du lymphonoeud sentinelle. Ann chir 2006; 131 608–615.

[8] Sarp S, Fioretta G, Verkooijen HM, Verkooijen HM, Vlastos G, Rapiti E, Schubert H, Sappino AP, Bouchardy C. Tumor location of the lower-inner quadrant is associated with an impaired survival for women with early-stage breast cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14: 1031–1039.

[9] Brautigam E, Track C, Seewald DH, Feichtinger J, Spiegl K, Hammer J. Medial tumor localization in breast cancer–an unappreciated risk factor? Strahlenther Onkol 2009; 185:663–668.

[10] Madsen E, Gobardhan P, Bongers V, Albregts M, Burgmans J, De Hooge P, Van Gorp J, van Dalen T. The impact on post-surgical treatment of sentinel lymph node biopsy of internal mammary lymph nodes in patients with breast cancer. Ann Surg Oncol 2007; 14:1486–1492.

[11] van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Povel JA, Stroeken HJ, Hoofwijk AG. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Ann Surg 2001; 234: 79–84.

[12] Institut de veille sanitaire, Institut national du cancer, Réseau français des registres de cancer, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Hospices civils de Lyon. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique. Saint-Maurice : INVS ; 2010.

[13] Organisation mondiale de la santé. Tumeur maligne du sein (C50). Organisation mondiale de la santé, éd. CIM-10. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. 10è révision. Genève : OMS ; 2009 p197-198.

[14] Institut national du cancer. Évaluation médico-économique de la technique du ganglion sentinelle comparée au curage axillaire dans les cancers du sein opérables d'emblée. Boulogne-Billancourt : INCA ; 2008.

[15] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation clinique de la numérisation en mammographie pour le diagnostic et le dépistage du cancer du sein. Paris : ANAES ; 2000.

[16] Chatellier C, Vallier N, Ricordeau P, Colonna F, Allemand H. Prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein de petite taille non métastasé : état des pratiques en France en 2005. Prat Organ Soins 2007; 38(4): 249-58.

[17] Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 1989; 320(13): 822-8.

[18] Aselli G. 1627. De Lactibus Sive Lacteis Venis. Milan, Italy: J.B. Bidellius.

[19] Nuck A. 1692. Adenographia curiosa et uteri foeminei anatome nova. Lugduni Batavorum, P. van der Aa.

[20] Cruickshank W. 1786. The Anatomy of the Absorbing Vessels of the Human Body. 2nd Ed. London: G. Nicol.

[21] Cooper AP. 1840. The Anatomy of the Breast. London : Longman, Orme, Green, Brown, and Longmans.

[22] Sappey Ph C. 1874. Anatomie, Physiologie, Pathologie des Vaisseaux Lymphatiques consideres chez L'Homme et les Vertébrés.

[23] Gerota D. 1896. Zur technik der lymphgefassinjection. Eine neue injections-masse fur lymphgefasse. Polychrome injection. Anat Anz 12 : 216–224.

[24] Poirier P, Cuneo B. 1902. Les lymphatiques. Traité D'Anatomie Humaine. Paris : Libraires De L'Académie De Médecine.

[25] Rouvière H (1932) Anatomie des lymphatiques de l'Homme. Masson, Paris, 199-205.

[26] Caplan I. Lymphatic drainage of the mammary gland (based on 300 cases). Anat Clin, 1932, 4: 329-335.

[27] Turner-Warwick RT. 1959. The lymphatics of the breast. Br J Surg 46: 574–582.

[28] Suami H, Taylor GI, Pan WR. A new radiographic cadaver injection technique for investigating the lymphatic system. Plast Reconstr Surg 2005; 115(7): 2007–2013.

[29] Suami H, Pan WR, Mann GB, Taylor GI. The lymphatic anatomy of the breast and its implications for sentinel lymph node biopsy: A human cadaver study. Ann Surg Oncol 2008; 15 : 863–871.

[30] Kamina P. 2000. Anatomie opératoire Gynécologie et Obstétrique. Maloine.

[31] Brettes JP. 2007. Cancer du sein Masson.

[32] Berg J, The signidicance of axillary node levels in the study of breast cancer carcinoma. Cancer 1955; 8(4): 776-8.

[33] Van Rijk MC, Clinical implications of sentinel nodes outside the axilla and internal mammary chain in patients with breast cancer. J Surg Oncol, 2006; 94(4): 281-6.

[34] Yu J, Li G, Li J, Wang Y. The pattern of lymphatic metastasis of breast cancer and its influence on the delineation of radiation fields. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:874–8.

[35] Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D. Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. Ann Surg 1983; 198: 681–4.

[36] Freedman GM, Fowble BL, Nicolaou N, Sigurdson ER, Torosian MH, Boraas MC, and al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist ? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 805–14.

[37] Bobin JY, Mignotte H, Catimel G. Le pronostic des cancers du sein opérables des femmes de moins de 40 ans. Bull Cancer 1991; 78: 819-29.

[38] Coombs NJ, Boyages J, French JR, Ung OA. Internal mammary sentinel nodes: ignore, irradiate or operate? Eur J Cancer 2009; 45: 789–94.

[39] Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti JL, Espié M. The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as the starting point. J Nucl Med 2011; 52(3): 405-14.

[40] Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Motomura K, Inaji H, Koyama H, Kasugai T, Wada A, Noguchi S. Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer. Ann Surg 2003; 237: 390–8.

[41] Farrús B, Vidal-Sicart S, Velasco M, Zanón G, Fernández PL, Munoz M, Santamaría G, Albanell J, Biete A. Incidence of internal mammary node metastases after a sentinel lymph node technique in breast cancer and its implication in the radiotherapy plan. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 715–21.

[42] Cancer du sein infiltrant non métastatique –Questions d'actualités – Rapport intégral. Collection avis & Recommandations, INCa, Boulogne-Billancourt, juillet 2012.

[43] Veronesi U, Cascinelli N, Greco M, Bufalino R, Morabito A, Galluzzo D, Conti R, De Lellis R, Delle Donne V, Piotti P, et Al. Prognosis of breast cancer patients after mastectomy and dissection of the internal mammary nodes. Ann Surg. 1985; 202: 702-7.

[44] Noguchi M, Koyasaki N, Ohta N, Kitagawa H, Earashi M, Thomas M, Miyazaki I, Mizukami Y.. C-ErbB2 Oncoprotein expression versus internal mammary lymph node metastases as additional prognostic factors in patients with axillary lymph node-positive breast cancer. Cancer 1992; 69: 2953-60.

[45] Scatarige J, Hamper U, Sheth S, Allen H. Parasternal sonography of the internal mammary vessels: technique, normal anatomy, and lymphadenopathy. Radiology 1989; 172: 453-7.

[46] Bruneton JN, Maestro C, Marcy PY, Padovani B. Echography of the superficial lymph nodes. J Radiol 1994; 75: 373-81.

[47] Mansel R, Goyal A, Newcombe R. Almanac Trialists Group. Internal mammary node drainage and its role in sentinel lymph node biopsy: The initial almanac experience. Clin Breast Cancer 2004; 5: 279-84.

[48] Collier BD, Palmer DW, Wilson JF, Greenberg M, Komaki R, Cox JD, Lawson TL, Lawlor PM. Internal mammary lymphoscintigraphy in patients with breast cancer. Correlation with computed tomopraphy and impact on radiation therapy planning. Radiology 1983; 147: 845-8.

[49] Ege G, Clark R. Internal mammary lymphoscintigraphy in the conservative management of breast carcinoma: An update and recommendations for a new TNM staging. Clin Radiol 1985; 36: 469-72.

[50] Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanon G, Pahisa J, Fernández PL, Velasco M, Santamaría G, Ortín J, Duch J, Pons F. Clinical relevance of sentinel lymph nodes in the internal mammary chain inbreast cancer patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005; 32: 1283-7.

[51] Park C, Seid P, Morita E, Iwanaga K, Weinberg V, Quivey J, Hwang ES, Esserman LJ, Leong SP.. Internal mammary sentinel lymph node mapping for invasive breast cancer implications for staging and treatment. Breast J. 2005; 11: 29-33.

[52] Flanagan F, Dehdashti F, Siegel B. Pet in breast cancer. Semin Nucl Med 1998; 28: 290-302.

[53] Bobin JY. Intérêt du curage mammaire interne dans le cancer du sein. La Lettre du Gynécologue 1990; 129 (Suppl.): 1-4.

[54] Lacour J, Le M, Caceres E, Koszarowski T, Veronesi U, Hill C. Radical mastectomy versus radical mastectomy + internal mammary dissection. Ten years results of an international co-operative trial in breast cancer. Cancer 1983; 51: 1941-3.

[55] Lacour J, Le M, Hill C, Kramar A Contesso G, Sarrazin D. Is it useful to remove internal mammary nodes inoperable breast cancer? Eur J Surg Oncol 1987; 13: 309-14.

[56] Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. Cancer 1981; 47:17-5.

[57] Noguchi M, Ohta N, Koyasaki N, Taniya T, Miyasaki L, Mizukami Y. Reappraisal of internal mammary node metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer. Cancer 1991; 68: 1918-25.

[58] Tubiana M, Koscielny S. Histoire naturelle des cancers humains et facteurs pronostiques. L'exemple du cancer du sein. Bull Cancer 1987; 74: 43-57.

[59] McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsson J, Bengtsson NO, Bennet A, Fornander T, Gigante B, Jensen MB, Peto R, Rahimi K, Taylor C, Ewertz M. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. Rad and Oncol 2011; 167–175.

[60] Krueger EA, Schipper MJ, Koelling T, Marsh RB, Butler JB, Pierce LJ. Cardiac chamber and coronary artery doses associated with postmastectomy radiotherapy techniques to the chest wall and regional nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 1195–203.

[61] Vallis KA, Pintilie M, Chong N, Holowaty E, Douglas PS, Kirkbride P, Wielgosz A. Assessment of coronary heart disease morbidity and mortality after radiation therapy for early breast cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 1036–42.

[62] Tanteles GA, Whitworth J, Mills J, Peat I, Osman A, McCann GP, Chan S, Barwell JG, Talbot CJ, Symonds RP. Can cutaneous telangiectasiae as late normal-tissue injury predict cardiovascular disease in women receiving radiotherapy for breast cancer? Br J Cancer 2009; 101, 403–409.

[63] Belkacémi Y, Laharie-Mineur H, Gligorov J, Azria D. Potential risk and benefit of the combination of trastuzumab to chemotherapy and radiation therapy in non-metastatic breast cancer]. Cancer Radiother. 2007; 11(5): 266-75.

[64] Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90,000 Swedishwomen. BMJ 2003; 326: 256–7.

[65] Fuller SA, Haybittle JL, Smith RE, Dobbs HJ. Cardiac doses in postoperative breast irradiation. Radiother Oncol 1992; 25: 19–24.

[66] Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J on behalf of the Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breastcancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Lancet 1999; 354: 1425–30.

[67] Host H, Brenhovd I, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer. Long-term results from the Oslo Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12: 727–32.

[68] Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 419–24.

[69] Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, Baaijens MH, Bartelink H, Klijn JG, Taylor CW, van Leeuwen FE. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 365–75.

[70] Borger JH, Hooning MJ, Boersma LJ, Snijders-Keilholz A, Aleman BM, Lintzen E, van Brussel S, van der Toorn PP, Alwhouhayb M, van Leeuwen FE. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1131–8.

[71] Edward C, Halperin CAP, Luther WB. Principes and practice of radiation oncology. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins ; 2008.

[72] Taghian A, Jagsi R, Makris A, Goldberg S, Ceilley E, Grignon L. Results of survey regarding irradiation of internal mammary chain in patients with breast cancer: practice is culture driven rather than evidence-based. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 706–14.

[73] Mauriac L, Luporsi E, Cutuli B. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). Standards, Options, Recommandations. Cancers du sein infiltrants non métastatiques. John Libbey Eurotext, Montrouge, 2001, 2ème édition.

[74] Zucalli R. Early breast cancer: evaluation of the prognostic role of the primary tumor. J Clin Oncol 1998; 16(4): 1363-1366.

[75] Référentiel cancer du sein, principes de prise en charge, mise à jour octobre 2010. www.oncolor.fr.

[76] White J, Moughan J, Pierce LJ, Morrow M, Owen J, Wilson JF. Status of postmastectomy radiotherapy in the United States: a pattern of care study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 77–85.

[77] Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, Fleming GF, Formenti S, Hudis C, Kirshner JJ, Krause DA, Kuske RR, Langer AS, Sledge GW Jr, Whelan TJ, Pfister DG; American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19: 1539–69.

[78] Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, and al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish breast cancer cooperative group 82b Trial. N Engl J Med 1997; 337: 949–55.

[79] Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, and al. Postoperative radiotherapy in high-risk post-menopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish breast cancer cooperative Group DBCG 82c randomised trial. Lancet 1999; 353: 1641–8.

[80] Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of post-mastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 randomized trials. Radiother Oncol 2007; 82: 247–53.

[81] Chargari C, Kirov KM, Bollet MA, Magné N, Védrine L, Cremades S, et al. Cardiac toxicity in breast cancer patients: From a fractional point of view to a global assessment. Cancer Treat Rev 2010.

[82] Le MG, Arriagada R, de Vathaire F, Dewar J, Fontaine F, Lacour J, et al. Can internal mammary chain treatment decrease the risk of death for patients with medial breast cancers and positive axillary lymph nodes? Cancer 1990; 66: 2313–8.

[83] Pierquin B., Mazeron JJ, Glaubige. Conservative treatment of breast cancer in Europe: Report of the Groupe Européen de Curiethérapie. Radiother Oncol 1986; 6: 187-98.

[84] Strender LE, Wallgren A., Arnd T. et Al.: Adjuvant radiotherapy in operable breast cancer: correlation beetween dose in internal mammary nodes and prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7: 1319-25.

[85] Romestaing P, Belot A, Hennequin C, Bosset J, Maingon P, Dubois J, et al. Ten year results of a randomized trial of internal mammary chain irradiation after mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 75: S1.

[86] Freedman GM, Fowble BL, Nicolaou N, Sigurdson ER, Torosian MH, Boraas MC, et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist ? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 805–14.

[87] Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson E, et al. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 883–94.

[88] Obedian E, Haffty BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively managed breast cancer patients: is there a benefit? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 997–1003

[89] Hennequin C, Romestaing P, Maylin C. Irradiation des aires ganglionnaires dans le cancer du sein. Cancer/Radiothérapie 2008; 12: 559–564.

[90] Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, Collette L, Struikmans H, Van Den Bogaert W, Fourquet A, Bartelink H, Ataman F, Gulyban A, Pierart M, Van Tienhoven G ; EORTC Radiation Oncology & Breast Cancer Groups. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). Acta Oncol 2010; 49: 24-34.

[91] Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I et al. NCIC-CTG MA.20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29:779S.

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

[93] Urban J, Marjani M. Significance of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. Am. J. Roentegnol. 1974; 1: 130-139.

[94] Noguchi M, Ohta N, Thomas M. et al. Risk of internal mammary lymph node metastases and its pronostic value. J. Surg. Oncol. 1993; 52: 26-28.

[95] Noguchi M, Koyasaki N, Ohtain S. et al. Internal mammary nodal status is more reliable pronostic factor than DNA, ploidy and C-erb B2 expression in patients with breast cancer. Arch Surg 1993; 128: 242-246.

[96] Postma EL, van Wieringen S, Hobbelink MG, Verkooijen HM, van den Bongard HJGD, Borel Rinkes IHM, Witkamp AJ. Sentinel lymph node biopsy of the internal mammary chain in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 134: 735–741.

[97] Estourgie SH, Tanis PJ, Nieweg OE et al. Should the hunt for internal mammary chain sentinel nodes begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. Ann Surg Oncol 2003; 10: 935–941.

[98] Heuts EM, van der Ent FW, von Meyenfeldt MF et al. Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer—a study on 1008 patients. Eur J Surg Oncol 2009; 35: 252–257.

[99] Johnson N, Soot L, Nelson J, et al. Sentinel node biopsy and internal mammary lymphatic mapping in breast cancer. Am J Surg. 2000; 179: 386-388.

[100] Noguchi M, Tsugawa K, Miwa K. Internal mammary chain sentinel lymph node identification in breast cancer. J Surg Oncol. 2000; 73: 75-80.

[101] Dupont E, Cox CE, Nguyen K, et al. Utility of internal mammary lymph node removal when noted by intraoperative gamma probe detection. Ann Surg Oncol. 2001; 8: 833-836.

[102] Uren RF, Howman-Giles R, Renwick SB, Gillett D. Lymphatic mapping of the breast: locating the sentinel lymph nodes. World JSurg 2001; 25: 789-793.

[103] Galimberti V, Veronesi P, Arnone P, et al. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. Ann Surg Oncol. 2002;9:924-928.

[104] Tanis PJ, Nieweg OE, Valde´s Olmos RA, et al. Impact of non-axillary sentinel node biopsy on staging and treatment of breast cancer patients. Br J Cancer. 2002; 87: 705-710.

[105] Paganelli G, Galimberti V, Trifiro G, Travaini L, De Cicco C, Mazzarol G, et al. Internal mammary node lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer. Q J Nucl Med 2002; 46:138–44.

[106] Susanne H. Estourgie, Pieter J. Tanis, Omgo E. Nieweg, Renato A. Valdés Olmos, Emiel J. Th. Rutgers, and Bin B. R. Kroon, Should the Hunt for Internal Mammary Chain Sentinel Nodes Begin? An evaluation of 150 breast cancer patients. Ann Surg Oncol, 10(8):935–941.

[107] Hong J, Chog E, Soni N, Carmalt H, Gillett D, Spillane AJ. Extra-axillary sentinel node biopsy in the management of early breast cancer. Eur J Surg Oncol 2005; 31, 942–948.

[108] Carcoforo P, Sortini D, Feggi L, Feo CV, Soliani G, Panareo S, et al. Clinical and therapeutic importance of sentinel node biopsy of the internal mammary chain in patients with breast cancer: a single-center study with long-term follow-up. Ann Surg Oncol 2006; 13:1338–43.

[109] Veronesi U, Arnone P, Veronesi P, et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. Ann Oncol. 2008; 19: 1553-1560.

[110] Avisar E, Molina MA, Scarlata M, Moffat FL. Internal mammary sentinel node biopsy for breast cancer. Am J Surg. 2008; 196: 490- 494.

[111] Domenech-Vilardell A, Bajen MT, Benitez AM, et al. Removal of the internal mammary sentinel node in breast cancer. Nucl Med Commun. 2009; 30: 962-970.

[112] van Esser S, Madsen EV, van Dalen T, et al. Axillary staging in breast cancer patients with exclusive lymphoscintigraphic drainage to the internal mammary chain. World J Surg. 2011; 35: 159-164.

[113] Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA et al. Lymphatic drainage patterns from the breast. Ann Surg 2004; 239: 232–237.

[114] Kaija H, Maunu P (1995) Tangential breast irradiation with or without internal mammary chain irradiation: results of a randomized trial. Radiother Oncol 1995; 36: 172–176.

[115] de Boer M, van Dijck JA, Bult P et al. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. J Natl Cancer Inst 2010; 102: 410–425.

[116] Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV et al. Prognostic value of lymph node micrometastases in breast cancer: a multicenter cohort study. Ann Surg Oncol 2011; 18: 1657–1664.

[117] Kong AL, Tereffe W, Hunt KK, Yi M, Kang T, Weatherspoon K, Mittendorf EA, Bedrosian I, Hwang RF, Babiera GV, Buchholz TA, Meric-Bernstam F. Impact of internal mammary lymph node drainage identified by preoperative lymphoscintigraphy on outcomes in patients with stage I to III breast cancer. Cancer. 2012; 15; 118(24): 6287-96.

[118] Yao MS, Kurland BF, Smith AH, et al. Internal mammary nodal chain drainage is a prognostic indicator in axillary node-positive breast cancer. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 2985-2993.

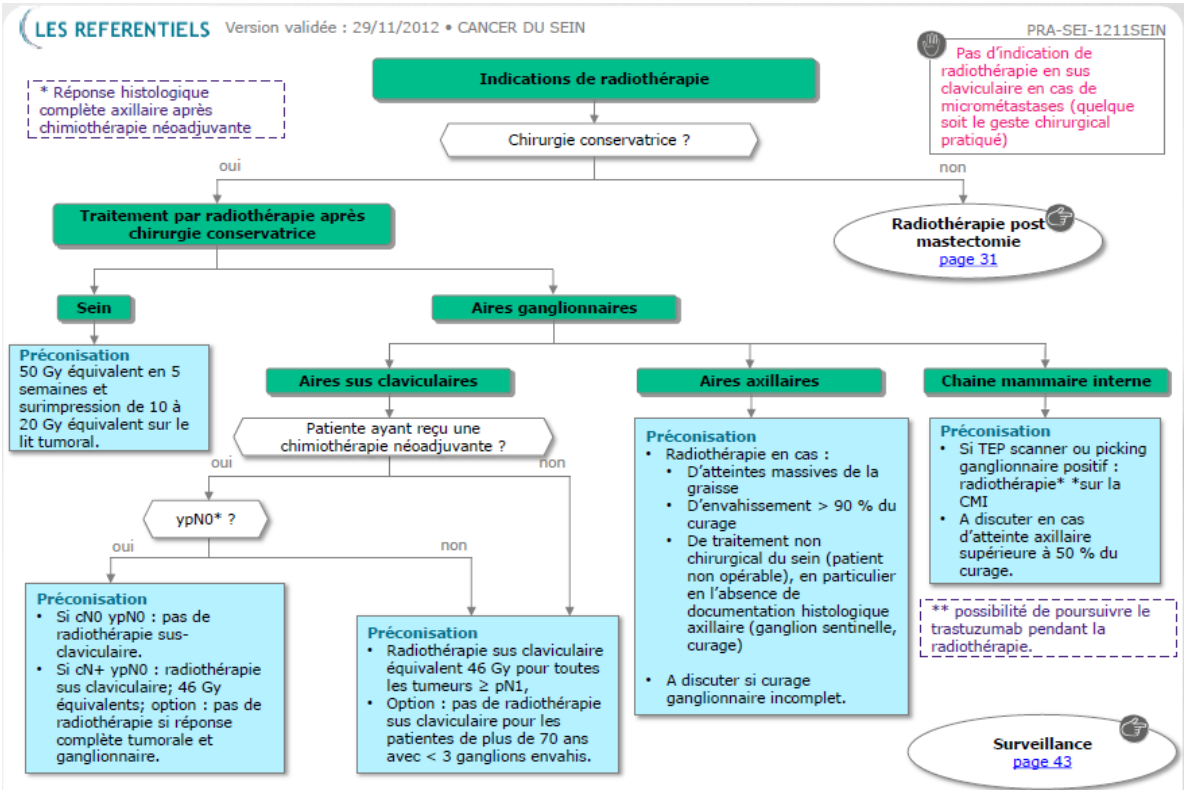
[119] Anonymous. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. N Engl J Med 1995; 333: 1444–1455.

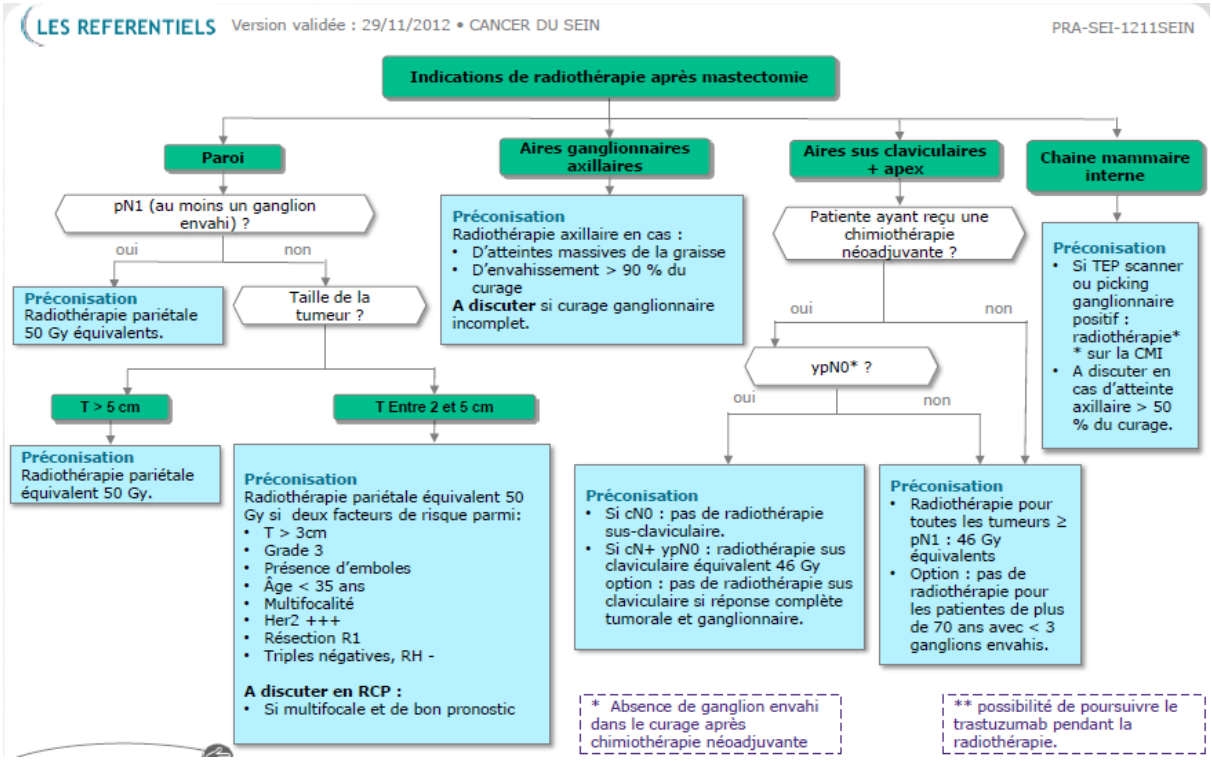
[120] Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366: 2087–2106.

[121] Buchholz TA. Internal mammary lymph nodes: to treat or not to treat. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 46: 801-803.

[122] Freedman GM, Fowble BL, Nicolaou N, Sigurdson ER, Torosian MH, Boraas MC, Hoffman JP . Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 805-814.

Annexe 1 Indications de radiothérapie





Annexe 2 Prélèvement mammaire interne

• Repérer l'espace intercostal :

- grâce à la lymphoscintigraphie, éventuellement complétée par une tomoscintigraphie couplée à une tomodensitométrie,
- au moyen de la sonde de détection isotopique.

• Ecarter sans section les fibres musculaires du pectoral sur 3 cm.

• Sectionner et coaguler les muscles intercostaux sur 15 à 20 mm

• Disséquer d'une part avec des ciseaux courbes à bout mousse et d'autre part avec une pince à disséquer glissés sous les muscles intercostaux, tout en étant tenus parallèlement aux côtes. Il convient de sectionner les muscles en plusieurs passages afin de faire apparaître sans risque de lésion les vaisseaux mammaires internes, visibles à travers l'aponévrose thoracique.

• Inciser l'aponévrose thoracique de part et d'autre des vaisseaux intercostaux.

• Libérer la graisse péri-vasculaire par un mouvement de va et vient le long des vaisseaux, faisant apparaître le ou les ganglions et dont la taille varie de 0,5 à 3 mm.

• Saisir le ganglion avec la pince à godet courbe.

• Clipper les pédicules lymphatiques sus et sous-jacents.

• Mesurer l'activité radioactive du prélèvement.

• Vérifier l'absence de radioactivité dans l'espace après prélèvement.

• L'hémostase par coagulation bipolaire est parfois nécessaire malgré le clip. Elle est alors complétée par la mise en place d'une compresse de Surgicel Fibrilar®.

-En cas d'espace intercostal étroit, tel que le quatrième et le cinquième espace, libérer l'aponévrose thoracique en glissant un O'Shaugnessy, puis un costotome, et sectionner la côte sur un centimètre en regard des vaisseaux. Le Surgicel Fibrillar® permet l'apparition d'un tissu fibreux et la disparition des douleurs en quelques mois.

<u>Prise en charge des complications</u>

Brèches pleurales

- combler le défect avec du Surgicel®, et placer un drain de Redon au contact du Surgicel®,
- faire monter la pression du respirateur,
- suturer le muscle pectoral.

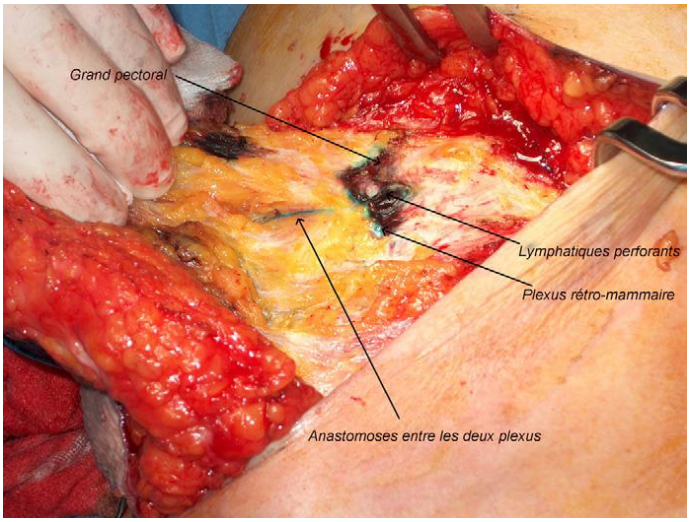
Hémorragie de l'artère mammaire interne

- Il s'agit surtout de l'hémorragie des collatérales de la mammaire interne irriguant le nœud lymphatique.
- Combler l'espace par une petite compresse, puis aborder et lier l'artère des espaces intercostaux sous et sus jacents, enfin remplacer la compresse par du Surgicel®.
- Le prélèvement des ganglions au niveau du 1er espace et des espaces sous et sus claviculaires ne permet pas cette procédure. Pour prévenir l'hémorragie, il convient donc de n'envisager le geste que si l'on dispose d'une sonde isotopique à forte collimation, et de disséquer avec minutie.

Difficultés techniques

Les 4e et 5e espaces intercostaux étant étroits, ils imposent un " grignotage " de la partie inférieure de la côte, réalisé avec une pince à biopsie d'os. Il convient de conserver les fragments osseux dans du sérum physiologique. Le ganglion sentinelle est repéré de façon précise grâce aux nouvelles sondes à forte collimation puis il est prélevé grâce à une petite pince à godet à extrémité coudée. Le défect osseux est ensuite comblé par les fragments osseux conservés, fixé par du Surgicel Fibrilar®.

Si l'espace intercostal est à distance du site opératoire, on est contraint de pratiquer une incision cutanée directe, horizontale sur 20 mm, soit en regard de l'espace intercostal où l'on détecte la radioactivité s'il est isolé, soit en regard de la côte intermédiaire si deux espaces sont concernés. Puis on récline le pectoral ouvert vers le haut ou vers bas et procéder comme précédemment. L'incision cutanée doit être incluse dans le champ d'irradiation chaque fois que possible. La cicatrice sera alors moins visible.



Photographie 1 Vue peropératoire