

ETMIS 2012 ; Vol. 8 : N° 10

La biopsie des ganglions sentinelles dans le cadre du traitement du cancer du sein : efficacité et innocuité

Mai 2012

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Rapport rédigé par
Raymonde M.-H. Mayot et Cathy Gosselin

Le présent rapport a été adopté par le Comité scientifique permanent de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 25 novembre 2011.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

Auteurs

Raymonde M.-H. Mayot, M.D.

Cathy Gosselin, M. Sc.

Direction scientifique

Alicia Framarin, M. Sc.

D^r Jean-Marie Moutquin, FRCSC, M. Sc.

Conseiller scientifique

Cathy Gosselin, M. Sc.

Recherche documentaire

Robert Aubin

Soutien documentaire

Micheline Paquin

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Coordination

Véronique Baril

Révision linguistique

Lucette Lévesque (CSPQ)

Traduction

Jocelyne Lauzière

Graphisme

Magali Bérubé

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt Légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISSN 1915-3082 INESSS (imprimé)

ISBN 978-2-550-64952-6 (imprimé)

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-64951-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2012.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). La biopsie des ganglions sentinelles dans le cadre du traitement du cancer du sein : efficacité et innocuité. Rédigé par Raymonde M.-H. Mayot et Cathy Gosselin. ETMIS 2012 ; 8(10) : 1-100.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes importants utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r Normand Gervais

Chirurgien, Centre hospitalier régional du Grand-Portage, Rivière-du-Loup (Québec)

D^{re} Louise Provencher

Chirurgienne, Hôpital du Saint-Sacrement (CHAUQ), Québec (Québec)

D^r Lucas Sidéris

Chirurgien oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec), professeur agrégé de chirurgie, Université de Montréal (Québec), et chercheur clinicien, Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec)

D^r Gilles Houvenaeghel

Chirurgien, Institut Paoli-Calmettes, Marseille (France)

Autres contributions

Outre les lecteurs externes, l'INESSS tient aussi à remercier Mme Kathy Larouche qui a assuré la sélection et la double lecture des articles inclus dans la revue systématique.

Déclaration d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

Membres

M^{me} Isabelle Boutin-Ganache

- Éthicienne, Commissaire à la santé et au bien-être
- Présidente, Comité d'éthique de la recherche, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^{re} Nathalie Champoux

- Médecin de famille, Institut universitaire de gériatrie de Montréal
- Professeure agrégée de clinique et chercheure, Département de médecine familiale, Université de Montréal

M. Pierre Dostie

- Directeur des clientèles en Dépendances (CSSS et Centre de réadaptation en dépendances), Santé mentale, Enfance, jeunesse et famille, et Santé publique au CSSS de Jonquière
- Chargé de cours en travail social, Université du Québec à Chicoutimi

M. Hubert Doucet

- Consultant en bioéthique et président, Comité de bioéthique, CHU Sainte-Justine
- Professeur associé, Faculté de théologie et de sciences des religions, Université de Montréal

M. Serge Dumont

- Directeur scientifique, CSSS de la Vieille-Capitale
- Directeur du Réseau de collaboration sur les pratiques interprofessionnelles en santé
- Professeur titulaire, École de service social, Université Laval
- Chercheur, Centre de recherche en cancérologie, Hôtel-Dieu de Québec

M. Jude Goulet

- Pharmacien, chef du Département de pharmacie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M. Roger Jacob

- Ingénieur et directeur de Grandir en santé, CHU Sainte-Justine

D^r Michel Labrecque

- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine familiale et médecine d'urgence, Université Laval
- Chercheur clinicien, Unité de médecine familiale, Centre de recherche et Chaire de recherche du Canada sur l'implantation de la prise de décision partagée en soins primaires, Centre hospitalier universitaire de Québec

M. Éric A. Latimer

- Économiste et professeur agrégé, Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université McGill
- Chercheur, Institut universitaire en santé mentale Douglas
- Membre associé, Département d'épidémiologie et biostatistique, Université McGill

M^{me} Claudine Laurier

- Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

M^{me} Louise Lavergne

- Directrice générale, Institut de réadaptation en déficience physique de Québec

M^{me} Esther Leclerc

- Directrice générale adjointe aux Affaires cliniques, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r Raghu Rajan

- Oncologue médical, Centre universitaire de santé McGill
- Professeur associé, Université McGill
- Membre du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie et du programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Daniel Reinharz

- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université Laval

Membres experts invités

M. Aimé Robert LeBlanc

- Ingénieur, professeur émérite, Institut de génie biomédical, Département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Directeur adjoint à la recherche et au développement, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^r Réginald Nadeau

- Cardiologue et chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
- Professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r Simon Racine

- Médecin spécialiste en santé communautaire
- Directeur général, Institut universitaire en santé mentale de Québec

D^r Maurice St-Laurent

- Gériatre et professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Toupin

- Professeur titulaire et directeur, Département de psychoéducation, Université de Sherbrooke

Membres citoyens

M. Marc Bélanger

- Psychoéducateur à la retraite

M^{me} Jeannine Tellier-Cormier

- Professeure en soins infirmiers à la retraite, Cégep de Trois-Rivières

Membre observateur MSSS

D^{re} Sylvie Bernier

- Directrice, Direction de la qualité, ministère de la Santé et des Services sociaux

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE	i
EN BREF	ii
RÉSUMÉ	iii
SUMMARY	viii
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xiii
GLOSSAIRE	xvi
1 INTRODUCTION	1
2 CONTEXTE	3
2.1 Biopsie des ganglions sentinelles et curage axillaire dans le cadre du traitement du cancer du sein	3
2.1.1 Technique de la biopsie des ganglions sentinelles (BGS)	3
2.1.2 Examen anatomopathologique des ganglions sentinelles	3
2.1.3 Curage axillaire (CA)	3
2.2 Évaluation de l'efficacité de la BGS	4
2.3 Évaluation de la morbidité induite par la BGS	4
2.4 Évaluation de l'innocuité de la BGS	5
3 MÉTHODE DE RECHERCHE	6
3.1 Recherche documentaire	6
3.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études	6
3.1.2 Sélection des études et extraction des données	6
3.2 Analyse	7
3.2.1 Qualité des études	7
3.2.2 Hiérarchisation des éléments de preuve	7
3.2.3 Résultats évalués	8
3.3 Abréviations utilisées et classification TNM	8
4 RÉSULTATS	9
4.1 Survie des patientes	9
4.1.1 Revues systématiques et mise à jour des essais cliniques randomisés	9
4.1.2 Grands ECR en cours	11
4.1.3 Autres études originales	12
4.2 Fréquence des récives et tumeurs	14
4.2.1 Revues systématiques et mise à jour des essais cliniques randomisés	14

4.2.2 Grands ECR en cours	18
4.2.3 Autres études originales	18
4.3 Morbidité et qualité de vie	22
4.3.1 Lymphœdème	22
4.3.2 Troubles moteurs du bras et de l'épaule	31
4.3.3 Troubles sensitifs	36
4.3.4 Qualité de vie	43
4.4 Innocuité de la BGS	45
4.4.1 Revues systématiques	45
4.4.2 Études originales	47
5 DISCUSSION.	51
5.1 Survie des patientes	52
5.2 Fréquence des récives et des tumeurs <i>de novo</i>	52
5.3 Morbidité et qualité de vie	54
5.3.1 Lymphœdème	54
5.3.2 Troubles moteurs du bras	55
5.3.3 Troubles sensitifs	55
5.3.4 Qualité de vie	56
5.4 Innocuité de la BGS	56
5.4.1 Infection de plaie, sérome, lymphocèle et hématome	56
5.4.2 Réactions liées au colorant vital utilisé	57
5.5 Nouvelles questions	57
6 CONCLUSIONS	58
ANNEXE A Recherche documentaire	59
ANNEXE B Grilles d'évaluation	63
ANNEXE C Classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)	65
ANNEXE D Diagramme de sélection des publications	68
ANNEXE E Listes des études exclues	69
ANNEXE F Liste des publications incluses	75
ANNEXE G Tableaux complémentaires	78
ANNEXE H Questionnaires de qualité de vie	89
RÉFÉRENCES	90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Échelle de hiérarchisation des éléments de preuve.	7
Tableau 2	Survie estimée dans les essais cliniques randomisés comparant des patientes traitées par BGS (suivie d'un CA seulement en cas de pGS+) versus par BGS suivie d'un curage axillaire systématique	12
Tableau 3	Survie des patientes pGS0 après une BGS seule et après une BGS suivie d'un curage axillaire.	13
Tableau 4	Probabilité de survie globale et de survie sans maladie à 5 ans chez les patientes traitées par BGS seule (pGS0) dans les études de séries de cas	13
Tableau 5	Fréquences des récurrences et des tumeurs de novo rapportées dans les essais cliniques randomisés comparant des patientes traitées par BGS (suivie d'un CA seulement en cas de pGS+) versus BGS suivie d'un curage axillaire systématique.	16
Tableau 6	Fréquence des récurrences et des tumeurs de novo chez les patientes avec ganglions sentinelles négatifs (pGS0) traitées par BGS seule versus par BGS suivie d'un curage axillaire.	17
Tableau 7	Fréquence des récurrences et tumeurs de novo chez les patientes avec ganglions sentinelles négatifs (pGS0) traitées par BGS seule dans les études de séries de cas	20
Tableau 8	Prévalence du lymphœdème rapportée dans les ECR inclus dans les revues systématiques.	24
Tableau 9	Prévalence du lymphœdème selon une évaluation objective chez les patientes qui ont eu une BGS seule versus une BGS suivie d'un curage axillaire.	26
Tableau 10	Prévalence du lymphœdème après évaluation subjective chez les patientes qui ont eu une BGS seule versus une BGS suivie d'un curage axillaire	27
Tableau 11	Prévalence (et autres données comparées) du lymphœdème chez les patientes qui ont eu une BGS seule versus un curage axillaire seul.	29
Tableau 12	Prévalence des troubles moteurs (mesure subjective) rapportée dans les ECR inclus dans les revues systématiques	32
Tableau 13	Prévalence des troubles moteurs chez les patientes qui ont eu une BGS seule versus une BGS et un curage axillaire	33
Tableau 14	Comparaison des troubles moteurs chez les patientes qui ont eu une BGS versus un curage axillaire uniquement, en termes de prévalence et de différence moyenne d'amplitude des mouvements.	35
Tableau 15	Prévalence des troubles sensitifs rapportée dans les ECR inclus dans les revues systématiques	38
Tableau 16	Prévalence des troubles sensitifs subjectivement rapportés par des patientes qui ont eu une BGS seule versus une BGS suivie d'un curage axillaire	41
Tableau 17	Prévalence des troubles sensitifs chez les patientes qui ont eu une BGS versus un CA uniquement.	42
Tableau 18	Fréquence des infections de la plaie chirurgicale survenant dans les 30 jours suivant la chirurgie.	47
Tableau 19	Fréquence du sérome dans les 30 jours suivant la chirurgie	47
Tableau 20	Fréquence des hématomes survenant dans les 30 jours postchirurgie.	48

Tableau 21	Fréquence des réactions allergiques et autres manifestations liées à l'utilisation d'un colorant bleu vital pour localiser les ganglions sentinelles	49
Tableau B-1	Grille AMSTAR : outil de mesure de la qualité méthodologique des revues systématiques	63
Tableau B-2	Grille d'évaluation de la qualité d'un essai clinique randomisé élaborée par Jadad.....	64
Tableau C-1	Classification TNM du cancer du sein (7 ^e classification).....	65
Tableau F-1	Essais cliniques randomisés inclus (niveau de preuve II), dimensions évaluées et qualité méthodologique de l'essai selon la grille d'évaluation de Jadad	75
Tableau F-2	Études observationnelles de cohortes incluses, dimensions évaluées et niveau de preuve.....	76
Tableau F-3	Études de séries de cas incluses (niveau de preuve IV) et dimensions évaluées	77
Tableau F-4	Études de cas incluses (niveau de preuve IV) et dimensions évaluées	77
Tableau G-1	Résultats de survie et récidives dans les études de séries de cas incluses dans la revue systématique du MSAC [2005] (patientes ayant eu une BGS seulement).....	78
Tableau G-2	Essais cliniques randomisés multicentriques en cours (BGS [+CA si pGS+] versus BGS+CA ou CA seul).....	80
Tableau G-3	Survie comparée après BGS seule versus une BGS suivie d'un curage axillaire : patientes pGS0	80
Tableau G-4	Lymphoedème dans les études comparatives incluses dans la revue systématique du MSAC [2005]	81
Tableau G-5	Autres résultats portant sur le lymphoedème rapportés dans la revue systématique du NBOCC [2008a]	
Tableau G-6	Comparaison de la morbidité selon le type de chirurgie axillaire dans l'étude de Kootstra et ses collaborateurs [2010]	83
Tableau G-7	Prévalence (et autres données comparées) du lymphoedème chez les patientes qui ont eu une BGS suivie d'un curage axillaire immédiat versus différé.....	84
Tableau G-8	Études comparatives incluses dans la revue systématique du MSAC [2005] pour les troubles moteurs et sensitifs.....	85
Tableau G-9	Résultats de comparaison de la détérioration des amplitudes articulaires (mesure objective) dans les revues systématiques	85
Tableau G-10	Prévalence des troubles moteurs chez les patientes qui ont eu une BGS suivie d'un curage axillaire immédiat versus différé.....	86
Tableau G-11	Prévalence des troubles de la sensibilité (mesure subjective) chez des patientes qui ont eu une BGS suivie d'un curage axillaire immédiat versus différé.....	87
Tableau G-12	Qualité de vie des patientes comparée chez les patientes traitées par BGS versus CA dans l'ECR multicentrique ALMANAC	88
Tableau H-1	Description des échelles de qualité de vie	89

PRÉFACE

Au Canada, le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent chez la femme, représentant 27,6 % de tous les cas répertoriés. La Société canadienne du cancer estime qu'environ 23 400 nouveaux cas de ce cancer sont survenus en 2011 au pays, dont 6 200 au Québec. Ce cancer est aussi la deuxième cause de décès par cancer chez la femme (14,4 %) après le cancer du poumon; le nombre estimé de décès liés au cancer du sein au Canada pour 2011 est de 5 100, dont 1 300 chez les femmes québécoises.

Dans le cadre du traitement de ce cancer, le curage axillaire était traditionnellement réalisé dans tous les cas de cancer invasif afin de fournir des informations sur le statut histologique des ganglions du creux axillaire et guider les choix thérapeutiques, ainsi que de contribuer au contrôle locorégional de la maladie en réduisant le risque de récurrence axillaire. Mais cette chirurgie induisant une morbidité non négligeable, la biopsie des ganglions sentinelles a été proposée comme option de rechange au curage axillaire, au milieu des années 1990. Moins effractive, la biopsie des ganglions sentinelles a vu son utilisation se répandre rapidement en cas de cancer du sein de stade précoce, sans envahissement ganglionnaire axillaire cliniquement décelable ou confirmé à l'examen anatomopathologique, et ce, avant même que les premiers résultats d'efficacité à long terme des grands essais cliniques randomisés ne soient publiés. Ces résultats sont maintenant disponibles.

Le présent document, sous la forme d'une revue systématique de la littérature, a été réalisé à la demande du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), et il porte sur l'efficacité, la morbidité associée et l'innocuité de la biopsie des ganglions sentinelles dans le cadre du traitement du cancer du sein, comparativement au curage axillaire. Deux rapports précédents portaient sur les aspects techniques et l'exactitude diagnostique de la biopsie des ganglions sentinelles, ainsi que sur ses indications et contre-indications.

Juan Roberto Iglesias, M.D., M. Sc.
Président-directeur général

EN BREF

Le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent et la deuxième cause de décès par cancer chez la femme au Canada. Avec l'évolution constante des traitements adjuvants et néoadjuvants, le traitement chirurgical du cancer du sein est devenu de plus en plus conservateur tout en améliorant la survie des patientes. La biopsie des ganglions sentinelles axillaires (BGS) a été proposée comme option de rechange au curage axillaire. La technique chirurgicale a démontré son exactitude diagnostique [AETMIS, 2009] et ses indications ont été documentées [INESSS, 2012]. La présente revue systématique examine l'efficacité clinique et l'innocuité de la biopsie des ganglions sentinelles, une procédure chirurgicale moins effractive que le curage axillaire traditionnellement pratiqué dans les cas de cancer du sein invasif.

Après analyse de la littérature disponible, l'INESSS conclut que, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué à un stade précoce, sans adénopathie cliniquement décelable, le recours à un curage axillaire suivant la biopsie des ganglions sentinelles n'est pas nécessaire lorsque les patientes présentent des ganglions sentinelles non métastatiques à l'examen anatomopathologique définitif (pGS0).

Comparativement au curage axillaire, la biopsie des ganglions sentinelles :

- est une procédure cliniquement efficace, étant donné que
 - la survie à 5 ans est similaire pour les deux types d'approches chirurgicales,
 - la survenue des récidives axillaires suivant la BGS est un événement rare,
 - le risque de récidives axillaires suivant la BGS est comparable à celui attribuable au curage axillaire, en tenant compte des limites des études disponibles,
 - toutefois, on ne peut pas conclure sur le risque de récidives locales et à distance suivant la BGS en raison des données insuffisantes;
- génère une morbidité moins fréquente et moins importante que le curage axillaire, c'est-à-dire qu'elle
 - réduit de façon importante la fréquence et l'importance du lymphœdème secondaire, quoique le risque associé soit de l'ordre de 7 %,
 - induit moins de troubles moteurs et sensitifs,
 - offre une meilleure qualité de vie globale aux patientes dans les premières semaines ou les premiers mois postchirurgie;
- est une procédure sécuritaire, puisqu'elle
 - génère moins d'infections de plaie chirurgicale et de séromes, et pas plus d'hématomes dans les 4 premières semaines qui suivent le geste chirurgical;
- est une source possible, bien que rare, de complication allergique ou de réactions d'autres natures dues aux colorants vitaux bleus parfois utilisés pour faciliter la localisation des ganglions sentinelles, exigeant ainsi la vigilance du clinicien et du personnel de soins, et l'information des patientes.

RÉSUMÉ

Introduction

Au Canada, le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent chez la femme (27,6 % de tous les cas répertoriés). La Société canadienne du cancer estime qu'environ 23 400 nouveaux cas de ce cancer sont survenus en 2011 au pays, dont 6 200 au Québec. Il est aussi la deuxième cause de décès par cancer chez la femme (14,4 %), après le cancer du poumon.

À l'heure actuelle, le cancer du sein est souvent diagnostiqué au stade précoce, à faible risque d'envahissement métastatique ganglionnaire axillaire, facteur pronostique important d'évolution de la maladie. Or, depuis le milieu des années 1990, la biopsie des ganglions sentinelles (BGS) a été proposée comme option de rechange au curage axillaire (CA) traditionnellement réalisé dans le cadre du bilan d'extension de ce cancer. Technique chirurgicale moins effractive que le CA, la BGS a vu son usage se répandre rapidement, et ce, avant même la publication des résultats d'efficacité à long terme des grands essais cliniques randomisés. Dans les cas de cancer du sein de stade précoce sans adénopathie cliniquement décelable, la BGS est aujourd'hui proposée comme le seul geste chirurgical axillaire lorsque les ganglions sentinelles se révèlent exempts de métastases à l'examen anatomopathologique (pGS0). En cas de ganglions sentinelles positifs (pGS+), le CA complémentaire est habituellement requis.

Dans le contexte québécois de la prise en charge du cancer du sein, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) s'interroge sur l'efficacité, la morbidité associée et l'innocuité de la BGS dans le cadre du traitement du cancer du sein. Il a sollicité l'Unité d'évaluation en oncologie de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), maintenant devenue l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), en vue d'examiner les preuves actuellement disponibles.

Méthode de recherche

Le présent rapport porte uniquement sur les patientes atteintes d'un cancer primitif du sein, sans adénopathie cliniquement décelable. Il consiste en une revue systématique de la littérature visant principalement à comparer chez des patientes qui ont eu une BGS seule *versus* un CA (seul ou précédé d'une BGS) : i) la survie globale et la survie sans maladie, 5 ans ou plus après la chirurgie axillaire; et, ii) la fréquence des récidives axillaires, régionales, locales et à distance et la fréquence des tumeurs *de novo*, 2 ans et plus après la chirurgie axillaire.

Elle vise également à comparer, quel que soit le statut anatomopathologique des ganglions axillaires, la BGS seule *versus* le CA (seul ou précédé d'une BGS), au regard de : i) la morbidité induite (lymphœdème secondaire du bras, troubles moteurs du bras et de l'épaule et troubles sensitifs); ii) le retentissement sur la qualité de vie, et, iii) la fréquence des complications survenant dans les 30 jours suivant la chirurgie axillaire (réactions allergiques ou autres liées à l'utilisation d'un colorant bleu vital pour la localisation des ganglions sentinelles, séromes, lymphocèles, infections de la plaie chirurgicale et hématomes).

L'évaluation porte sur la littérature scientifique publiée de décembre 2003 à juin 2011 (repérée à l'aide de plusieurs banques de données), et constitue une mise à jour des résultats du rapport d'évaluation réalisé par le Medical Services Advisory Committee (MSAC) (Australie). Elle inclut les revues systématiques, les essais cliniques randomisés (ECR), les études analytiques, les études de séries de cas (pour la BGS seule) et les études de cas (pour les complications suivant une BGS seule). La sélection des études et l'extraction des données ont été effectuées par deux évaluateurs, et cette dernière, de façon indépendante. Une classification des études selon leur niveau de preuve et une analyse de la qualité méthodologique des revues systématiques et des ECR ont été effectuées parallèlement.

Résultats

L'évaluation regroupe les résultats de 7 revues systématiques, 9 essais cliniques randomisés, 23 études observationnelles de cohortes, 24 études de séries de cas et 4 études de cas.

Survie

BGS (+CA seulement en cas de présence de ganglions sentinelles métastatiques) versus BGS+CA

- Trois ECR n'ont pas montré de différence statistiquement significative de la durée de survie entre des groupes de patientes traitées par BGS (suivie d'un CA en cas de ganglions sentinelles positifs) versus par BGS suivie d'un CA systématique. Dans les 3 ECR, entre 30,0 et 36,8 % des patientes du groupe BGS avaient subi un CA puisqu'elles présentaient des ganglions sentinelles métastatiques.
- Les 3 ECR rapportent une survie globale à 5 ans comprise entre 94,8 et 98,4 % dans le groupe BGS et entre 95,5 et 97,2 % dans le groupe BGS+CA. La survie sans maladie à 5 ans va de 87,6 à 94,5 % dans le groupe BGS et de 88,9 à 89,9 % dans le groupe BGS+CA.
- L'ECR Milan [Veronesi *et al.*, 2010] rapporte une survie globale à 10 ans de 93,5 et 89,7 % dans les groupes BGS et BGS+CA, respectivement. L'estimation de la survie sans maladie à 10 ans est de 89,9 % dans le groupe BGS et de 88,8 % dans le groupe BGS+CA.

BGS seule versus BGS+CA (patientes pGS0)

- Un ECR et une étude de cohorte comparent la survie globale et celle sans maladie à 5 et 8 ans de patientes pGS0 traitées par BGS seule versus BGS+CA; aucune n'a trouvé de différence statistiquement significative de la durée de survie entre les deux groupes.
- Dans l'ECR nord-américain NSABP B-32 [Krag *et al.*, 2010], les résultats comparés entre les groupes BGS seule et BGS suivie d'un CA de patientes pGS0 montrent une survie globale et une survie sans maladie à 5 ans respectivement de 95,0 versus 96,4 %, et 88,6 versus 89,0 %, soit une différence inférieure à 2 % pour laquelle la taille de l'échantillon avait été calculée a priori. À 8 ans, la survie est respectivement de 90,3 versus 91,8 % (globale), et 81,5 versus 82,4 % (sans maladie).
- L'étude de cohorte de Kim et ses collaborateurs [2010] estime la survie globale à 5 ans de patientes pGS0 à 98,4 % dans le groupe BGS et à 98,7 % dans le groupe BGS+CA. Quant à la survie sans maladie à 5 ans, elle est de 95,2 % dans les deux groupes de traitement.

BGS seule (patientes pGS0)

- Dans les études de séries de cas, l'estimation de la survie globale à 5 ans est comprise entre 92 et 99 %; celle de la survie sans maladie à 5 ans varie de 90 à 96 %.

Fréquence des récurrences et des tumeurs de novo

BGS (+CA seulement en cas de ganglions sentinelles métastatiques) versus BGS+CA

- Dans les ECR, la fréquence des récurrences axillaires est rare ($\leq 0,8$ %) peu importe le traitement, pour un suivi médian allant jusqu'à 102 mois. Aucun n'a démontré de différence de la fréquence des récurrences axillaires, locales ou à distance entre les patientes traitées par BGS (+CA si ganglions sentinelles positifs) ou par BGS+CA. La durée de rémission avant récurrence paraît semblable.

BGS seule versus BGS+CA (patientes pGS0)

- Après un suivi de 8 ans, l'essai NSABP B-32 [Krag *et al.*, 2010] n'a pas montré de différence de la durée de rémission avant une récurrence régionale, locale ou à distance chez les patientes pGS0 qui ont eu une BGS seule versus une BGS suivie d'un CA. La fréquence des récurrences axillaires est inférieure ou égale à 0,4 % dans les deux groupes.
- Aucune étude de cohorte n'a démontré de différence de la fréquence des récurrences axillaires, locales ou à distance chez les patientes pGS0 qui ont eu une BGS seule versus une BGS suivie d'un

CA. La fréquence des récidives axillaires isolées, lorsque mentionnée, varie de 0,04 à 2,7 % pour une durée de suivi maximale de 71,5 mois; celle des récidives axillaires totales, de 0 à 3,6 % pour une durée de suivi maximale de 60 mois. Dans le groupe BGS, la récidive axillaire est survenue entre 3 et 40 mois.

BGS seule (patientes pGS0)

- D'après une méta-analyse, la fréquence des récidives axillaires chez les patientes pGS0 qui n'ont reçu que la BGS est de l'ordre de 0,3 % (temps médian de rémission de 20 mois).
- Dans les nouvelles études de séries de cas, la fréquence médiane des récidives axillaires est de 0,8 % (étendue de 0 à 2,8 %). La durée médiane de la rémission est de 23 mois (étendue de 2 à 108 mois).

Lymphœdème

- Les revues systématiques concluent toutes que la morbidité liée au lymphœdème est moindre chez les patientes qui ont une BGS seule que chez celles qui subissent un CA (précédé ou non d'une BGS).
- Évaluation objective : 5 ECR (Milan, NSABP B-32, Sentinella-GIVOM, Cambridge et SNAC) ont montré que, jusqu'à 12 mois postchirurgie, le lymphœdème est plus fréquent ou l'augmentation du volume brachial plus importante chez les patientes qui ont subi un CA que chez celles qui ont eu une BGS. L'ECR NSABP B-32 a présenté des résultats jusqu'à 36 mois postchirurgie; la différence était toujours significativement en faveur de la BGS. Les résultats de 5 études de cohortes, dont une grande étude qui a effectué un suivi postchirurgical de 5 ans, corroborent ceux des ECR.
- Évaluation subjective : dans les ECR, les patientes rapportent un lymphœdème plus fréquent ou un gonflement du bras ipsilatéral plus important si elles ont subi un CA que si elles ont eu une BGS, et ce, 6 mois, 12 mois (essais ACOSOG Z0011, ALMANAC et SNAC) et 18 mois (essai ALMANAC) après la chirurgie. Les 5 études de cohortes montrent toutes également des différences significatives pour des suivis de 6 à 60 mois.
- Selon 2 méta-analyses, le risque de lymphœdème serait au moins 3 fois plus élevé après un CA (seul ou précédé d'une BGS) qu'après une BGS.
- Selon une troisième méta-analyse, la prévalence du lymphœdème varie de 6,0 à 14,0 % 12 mois et plus après la chirurgie chez les patientes n'ayant eu qu'une BGS. Après 5 ans de suivi, le lymphœdème serait présent chez encore 6,8 % des patientes.

Troubles moteurs du bras et de l'épaule

- Deux revues systématiques concluent à des troubles de la mobilité moins fréquents ou moins importants après une BGS qu'après un CA, mais une troisième conclut à l'absence de différence à long terme (12 mois et plus) entre les groupes.
- Trois ECR montrent que la limitation des mouvements de l'épaule, mesurée de façon objective, est significativement plus importante après un CA (précédé ou non d'une BGS) qu'après une BGS seule, à un mois (ALMANAC), 6 mois (NSABP B-32) et 12 mois (Cambridge) après la chirurgie. Selon l'essai ALMANAC, il n'y a plus de différence entre les groupes de traitement dès 3 mois.
- Trois ECR montrent une différence de limitation des mouvements de l'épaule et (ou) du bras mesurée subjectivement, en faveur de la BGS, 1, 3 (ALMANAC), 6 (Sentinella-GIVOM et Milan) et 12 mois (Milan) après la chirurgie. Selon l'essai ALMANAC, il n'y a plus de différence entre les groupes de traitement dès 6 mois.
- Les études de cohortes montrent des différences dans la limitation des mouvements de l'épaule mesurée objectivement, en faveur de la BGS, 6, 18 (1 étude), 30 mois (1 étude) et même 36 mois (1 étude rétrospective) après la chirurgie axillaire.
- Les troubles moteurs induits par la chirurgie axillaire ne diffèrent pas entre les patientes traitées par BGS suivie d'un CA et celles traitées par CA seul.

Troubles sensitifs

L'évaluation de la présence de troubles de la sensibilité relève le plus souvent du mode subjectif. Il s'agit le plus souvent de douleurs à l'aisselle et au bras, d'engourdissement, de paresthésie du bras ou de déficit sensitif autorapporté.

- Les revues systématiques concluent à une différence significative des troubles sensitifs, moins fréquents après une BGS seule qu'après un CA (précédé ou non d'une BGS), différence qui persiste plusieurs mois après la chirurgie.
- Les paresthésies touchant le bras ipsilatéral sont moins fréquentes ou de moindre intensité après une BGS seule comparativement à une BGS suivie d'un CA ou au CA seul, et ce, dès les premières semaines suivant la chirurgie, dans les études comparatives, qu'elles soient randomisées ou non. La différence demeure statistiquement significative bien au-delà de 12 mois.
- La douleur est significativement moins fréquente en cas de BGS seule dans les 6 premiers mois suivant la chirurgie, puis la différence disparaît ensuite, plus ou moins rapidement selon les études; elle demeure significative au-delà de 12 mois dans les études de cohortes.

Qualité de vie

- Les ECR utilisent des questionnaires et des temps de suivi différents pour évaluer la qualité de vie.
- Selon l'étude, le questionnaire et la dimension évaluée, la qualité de vie des patientes traitées par BGS est soit similaire soit meilleure que celles des patientes traitées par CA.
- Généralement, les patientes traitées par BGS ont une meilleure qualité de vie globale que celles traitées par CA.
- La différence de qualité de vie observée entre les groupes de traitement est surtout marquée dans les premières semaines ou premiers mois suivant la chirurgie où on observe une diminution plus importante de la qualité de vie chez les patientes traitées par CA, puis les différences entre les groupes s'estompent et disparaissent généralement.

Innocuité

- La BGS seule offre un avantage par rapport à la BGS+CA, avec une fréquence moindre des infections de la plaie chirurgicale et des séromes dans les 30 jours suivant la chirurgie axillaire. La fréquence des hématomes est similaire avec les deux interventions.
- L'usage d'un colorant vital bleu pour la localisation des ganglions sentinelles s'accompagne d'un risque allergique de l'ordre de 1 %, les troubles engendrés pouvant aller de la simple urticaire au choc anaphylactique; aucun décès n'a été rapporté à la suite d'une réaction allergique.
- L'usage d'un colorant vital bleu s'accompagne aussi d'un risque de coloration cutanée; les risques de complications d'autre nature sont rares mais réels.

Conclusions

Après analyse de la littérature disponible, l'INESSS conclut que, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué à un stade précoce, sans adénopathie cliniquement décelable, le recours à un curage axillaire suivant la biopsie des ganglions sentinelles n'est pas nécessaire lorsque les patientes présentent des ganglions sentinelles non métastatiques à l'examen anatomopathologique définitif (pGS0).

Comparativement au CA, la BGS :

- est une procédure cliniquement efficace, étant donné que
 - la survie à 5 ans est similaire pour les deux types d'approches chirurgicales,
 - la survenue des récidives axillaires suivant la BGS est un événement rare,
 - le risque de récidives axillaires suivant la BGS est comparable à celui attribuable au CA, en tenant compte des limites des études disponibles,

- toutefois, on ne peut pas conclure sur le risque de récurrences locales et à distance suivant la BGS en raison des données insuffisantes;
- génère une morbidité moins fréquente et moins importante que le CA, c'est-à-dire qu'elle
 - réduit de façon importante la fréquence et l'importance du lymphœdème secondaire, quoique le risque associé soit de l'ordre de 7 %,
 - induit moins de troubles moteurs et sensitifs,
 - offre une meilleure qualité de vie globale aux patientes dans les premières semaines ou les premiers mois postchirurgie;
- est une procédure sécuritaire, puisqu'elle
 - génère moins d'infections de plaie chirurgicale et de séromes, et pas plus d'hématomes dans les 4 premières semaines qui suivent le geste chirurgical;
- est une source possible, bien que rare, de complication allergique ou de réactions d'autres natures dues aux colorants vitaux bleus parfois utilisés pour faciliter la localisation des ganglions sentinelles, exigeant ainsi la vigilance du clinicien et du personnel de soins, et l'information des patientes.

SUMMARY

Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Treatment: Efficacy and Safety

Introduction

In Canada, breast cancer is the most common type of cancer in women (27.6% of all reported cases). The Canadian Cancer Society estimates that approximately 23,400 new breast cancer cases occurred in the country in 2011, including 6200 in Québec. Breast cancer is also the second leading cause of cancer death among women (14.4%), after lung cancer.

Currently, breast cancer is often diagnosed at an early stage with a low risk for lymph node metastasis, a major prognostic factor for the course of the disease. Since the mid-1990s, sentinel lymph node biopsy (SLNB) has been proposed as an alternative to axillary lymph node dissection (ALND), the standard tumour staging procedure for this type of cancer. Given that SLNB is a less invasive surgical technique than ALND, its use has spread quickly, even before the publication of long-term efficacy outcomes from major randomized controlled trials. In early-stage cancer without clinically detectable adenopathy, SLNB is now proposed as the single axillary surgery procedure when the sentinel lymph nodes prove to be free of metastasis at anatomical pathology examination (pSLN-). In the case of positive sentinel lymph nodes (pSLN+), supplemental ALND is usually required.

In the context of breast cancer management in Québec, the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) had questions regarding the efficacy, associated morbidity and safety of SLNB as part of breast cancer treatment. This committee asked the Unité d'évaluation en oncologie of the Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), now the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), to examine currently available evidence on these issues.

Research Method

This report addresses only patients with early-stage breast cancer without clinically detectable adenopathy. It consists of a systematic literature review designed primarily to compare patients who underwent SLNB alone versus ALND (alone or preceded by SLNB), in terms of (i) overall survival and disease-free survival, 5 or more years after axillary surgery; and (ii) frequency of axillary, regional, local and distant recurrence, and frequency of *de novo* tumours, 2 or more years after axillary surgery.

This review also compared SLNB alone versus ALND (alone or preceded by SLNB), regardless of the anatomical pathology status of the axillary lymph nodes, in terms of (i) induced morbidity (secondary lymphedema in the arm, motor impairments in the arm and shoulder, and sensory impairments); (ii) quality-of-life effects; and (iii) frequency of complications emerging within 30 days of axillary surgery (allergic or other reactions related to the vital blue dye used to detect sentinel lymph nodes, along with seromas, lymphoceles, surgical wound infections and hematomas).

This assessment covers the scientific literature published from December 2003 to June 2011 (retrieved from several databases) and updates the results found in the assessment report produced by the Medical Services Advisory Committee (MSAC) (Australia). It includes systematic reviews, randomized controlled trials (RCTs), non randomized comparative studies, case series (for SLNB alone) and case reports (for complications following SLNB alone). Two evaluators selected the studies and then independently appraised the data. The work of classifying the studies according to their level of evidence and of analyzing the methodological quality of the systematic reviews and the RCTs was carried out in parallel.

Results

This assessment pools the results of 7 systematic reviews, 9 randomized controlled trials, 23 observational cohort studies, 24 case series and 4 case reports.

Survival

SLNB (+ALND only in the presence of sentinel lymph node metastasis) versus SLNB+ALND

- Three RCTs did not show a statistically significant survival difference between groups of patients treated with SLNB (followed by ALND in the case of positive sentinel lymph nodes) versus SLNB systematically followed by ALND. In the 3 RCTs, between 30.0% and 36.8% of the patients in the SLNB group underwent ALND, given that they presented with sentinel lymph node metastasis.
- The 3 RCTs reported 5-year overall survival rates of between 94.8% and 98.4% in the SLNB group and between 95.5% and 97.2% in the SLNB+ALND group. The 5-year disease-free survival rate ranged from 87.6% to 94.5% in the SLNB group, and from 88.9% to 89.9% in the SLNB+ALND group.
- The Milan RCT [Veronesi et al., 2010] reported 10-year overall survival rates of 93.5% and 89.7% in the SLNB and SLNB+ALND groups respectively. The estimated 10-year disease-free survival rate was 89.9% in the SLNB group and 88.8% in the SLNB+ALND group.

SLNB alone versus SLNB+ALND (pSLN- patients)

- An RCT and a cohort study compared the 5-year and 8-year overall survival and disease-free survival of pSLN- patients treated with SLNB alone versus SLNB+ALND; neither found a statistically significant survival difference between the two groups.
- In the North American NSABP B-32 trial [Krag et al., 2010], a comparison of the findings between the groups of SLNB alone and SLNB+ALND in pSLN- patients showed 5-year overall survival and disease-free survival rates of 95.0% versus 96.4% and 88.6% versus 89.0% respectively, accounting for a difference of less than 2% for a previously calculated sample size. At 8 years, survival was respectively 90.3% versus 91.8% (overall) and 81.5% versus 82.4% (disease-free).
- The cohort study led by Kim et al. [2010] estimated the 5-year overall survival rate of pSLN- patients to be 98.4% in the SLNB group and 98.7% in the SLNB+ALND group. The 5-year disease-free survival rate was 95.2% in both treatment groups.

SLNB alone (pSLN- patients)

- In the case series, the 5-year overall survival was estimated to range from 92% to 99%; the estimated 5-year disease-free survival ranged from 90% to 96%.

Frequency of recurrence and de novo tumours

SLNB (+ALND only in cases of sentinel lymph node metastasis) versus SLNB+ALND

- In the RCTs, the frequency of axillary recurrence was uncommon ($\leq 0.8\%$), regardless of the treatment, for a median follow-up period of up to 102 months. None demonstrated a difference in the frequency of axillary, local or distant recurrence between the patients treated with SLNB (+ALND in the case of positive sentinel lymph nodes) or with SLNB+ALND. The pre-recurrence remission periods appeared to be similar.

SLNB alone versus SLNB+ALND (pSLN- patients)

- After an 8-year follow-up, the NSABP B-32 trial [Krag et al., 2010] did not show a difference in the remission period before a regional, local or distant recurrence in pSLN- patients who had undergone SLNB alone versus SLNB+ALND. The frequency of axillary recurrence was less than or equal to 0.4% in both groups.

- No cohort study showed a difference in the frequency of axillary, local or distant recurrence in pSLN- patients who had undergone SLNB alone versus SLNB+ALND. The frequency of isolated axillary recurrence, where mentioned, varied from 0.04% to 2.7% for a maximum follow-up period of 71.5 months; the frequency of total axillary recurrence ranged from 0% to 3.6% for a maximum follow-up period of 60 months. In the SLNB group, axillary recurrence took place between 3 and 40 months.

SLNB alone (pSLN- patients)

- According to a meta-analysis, the frequency of axillary recurrence in pSLN- patients who underwent SLNB alone was on the order of 0.3% (with a median remission of 20 months).
- In the new case series, the median frequency of axillary recurrence was 0.8% (with a range from 0% to 2.8%). The median remission was 23 months (with a range from 2 to 108 months).

Lymphedema

- The systematic reviews concluded that lymphedema-related morbidity was lower among patients who had undergone SLNB alone than among those who had undergone ALND (preceded or not by SLNB).
- Objective assessment: 5 RCTs (Milan, NSABP B-32, Sentinella-GIVOM, Cambridge, and SNAC) showed that, up to 12 months after surgery, lymphedema was more frequent or arm volume increase was greater in patients who had undergone ALND than in those who had had SLNB. The NSABP B-32 trial presented results up to 36 months after surgery; the difference was always significantly in favour of SLNB. The results of 5 cohort studies, including a major study that conducted a 5-year post-surgery follow-up, corroborated those of the RCTs.
- Subjective assessment: In the RCTs, ALND patients reported more frequent lymphedema or increased swelling in the ipsilateral arm than did SLNB patients at 6 months, 12 months (ACOSOG Z0011, ALMANAC and SNAC trials) and 18 months (ALMANAC trial) after surgery. All the 5 cohort studies also showed significant differences for follow-up periods ranging from 6 to 60 months.
- According to 2 meta-analyses, the risk for lymphedema may be 3 times greater after ALND (alone or preceded by SLNB) than after SLNB.
- According to a third meta-analysis, the prevalence of lymphedema varied from 6.0% to 14.0%, 12 or more months after surgery in patients who had SLNB alone. After a 5-year follow-up, lymphedema was still present in 6.8% of the patients.

Motor impairments of the arm and shoulder

- Two systematic reviews concluded that motor impairments were less frequent or less severe after SLNB than after ALND, but a third review concluded that there was no long-term (12 or more months) difference between the groups.
- Three RCTs showed that limitations in shoulder motion, measured objectively, were significantly greater after ALND (preceded or not by SLNB) than after SLNB alone, at 1 month (ALMANAC), 6 months (NSABP B-32) and 12 months (Cambridge) after surgery. According to the ALMANAC trial, the difference between the treatment groups had disappeared by 3 months after surgery.
- Three RCTs showed a difference in limitations in arm and/or shoulder motion, measured subjectively, in favour of SLNB, at 1 month, 3 months (ALMANAC), 6 months (Sentinella-GIVOM and Milan) and 12 months (Milan) after surgery. According to the ALMANAC trial, the difference between the treatment groups had disappeared by 6 months after surgery.
- The cohort studies showed differences in limitations in shoulder motion, measured objectively, in favour of SLNB at 6 months, 18 months (1 study), 30 months (1 study) and even 36 months (1 retrospective study) after axillary surgery.

- Motor impairments induced by axillary surgery did not differ between patients treated with SLNB+ALND and patients treated with ALND alone.

Sensory impairments

The presence of sensory impairments was most often reported in subjective assessments. These mostly involved pain in the axilla and arm, numbness, arm paresthesia or self-reported sensory disturbances.

- The systematic reviews concluded that there was a significant difference in sensory impairments, which were less common after SLNB alone than after ALND (preceded or not by SLNB), a difference that persisted several months after surgery.
- Paresthesias in the ipsilateral arm were less common or less severe after SLNB alone compared with SLNB+ALND, or compared with ALND alone, by the first weeks after surgery in the comparative trials whether randomized or not. The difference remained statistically significant well beyond 12 months.
- Pain was significantly less common in the case of SLNB alone in the first 6 months following surgery, then the difference disappeared more or less quickly depending on the study; it remained significant beyond 12 months in the cohort studies.

Quality of life

- The RCTs used different questionnaires and follow-up periods to evaluate quality of life.
- Depending on the study, the questionnaire and the aspect evaluated, the quality of life of patients treated with SLNB was either similar to or better than that of patients treated with ALND.
- Generally, patients treated with SLNB have a better overall quality of life than those treated with ALND.
- Quality-of-life differences observed in the treatment groups were especially pronounced in the first weeks or months following surgery during which a greater decrease in quality of life was observed among patients treated with ALND, after which the differences between the groups lessened and generally disappeared.

Safety

- SLNB alone confers an advantage over SLNB+ALND, given its lower frequency of surgical wound infections and seromas in the 30 days following axillary surgery. The frequency of hematomas was similar in both treatments.
- The use of vital blue dye to detect sentinel lymph nodes is associated with a risk of allergic reaction on the order of 1%, with effects ranging from uncomplicated hives to anaphylactic shock; no deaths have been reported following allergic reactions.
- The use of vital blue dye is also associated with the risk of skin staining; other types of complications are uncommon but real.

Conclusions

After analyzing the available literature, INESSS concludes that, in patients with early-stage breast cancer, without clinically detectable adenopathy, the use of axillary lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy is not necessary when patients do not present with lymph node metastasis at the definitive anatomical pathology examination (pSLN-).

Compared with ALND:

- SLNB is a clinically effective procedure, given that
 - 5-year survival is similar for both types of surgical approaches,
 - axillary recurrence following SLNB is an uncommon event,
 - the risk for axillary recurrence following SLNB is comparable to that attributed to ALND, taking into account the limitations of the available studies,
 - however, no conclusion can be drawn about the risk for local and distant recurrences following SLNB, owing to insufficient data;
- SLNB causes less frequent and less severe morbidity than ALND, that is,
 - it significantly reduces the frequency and severity of secondary lymphedema, although its associated risk is on the order of 7%,
 - it induces fewer motor and sensory impairments,
 - it offers a better overall quality of life to patients in the first weeks or months after surgery;
- SLNB is a safe procedure because
 - it results in fewer surgical wound infections and seromas, and no greater frequency of hematomas, in the first 4 weeks following the surgical procedure;
- SLNB is a potential, although uncommon, source of allergic complications or other types of reactions caused by the vital blue dyes sometimes used for detecting sentinel lymph nodes, requiring vigilance on the part of clinicians and healthcare staff, along with patient information.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

A	Récidives axillaires
ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group
AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
AI	Récidives axillaires isolées
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALMANAC	<i>Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance</i>
AMAROS	<i>After Mapping of the Axilla: Radiotherapy Or Surgery?</i>
AMSTAR	<i>Assessment of multiple systematic reviews</i>
ASBS	American Society of Breast Surgeons
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BGS	Biopsie des ganglions sentinelles
BGS+CA	Geste chirurgical axillaire débutant par une biopsie des ganglions sentinelles, suivie d'un curage axillaire
BSI	<i>Brief Symptom Inventory</i>
C	Étude de cohorte
CA	Curage axillaire
CCIS	Carcinome canalaire <i>in situ</i>
CCO	Cancer Care Ontario
CEPO	Comité de l'évolution des pratiques en oncologie
CHAUQ	Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (Québec)
CLIS	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
cm	Centimètre
Co	Contralatéral
Δ	Différence
DASH	<i>Disabilities of Arm, Shoulder and Hand Scale</i>
EC	Étude de cas
ECR	Essai clinique randomisé
EORTC	European Organisation in Research and Treatment of Cancer
FACT-B	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy –Breast</i>
GIVOM	Gruppo Interdisciplinare Veneto di Oncologia Mammaria
GS	Ganglion sentinelle
GSI	<i>Global Severity Index</i>
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment

Ip-Co	Différence entre le côté ipsilatéral et le côté contralatéral
Ip:Co	Rapport entre le côté ipsilatéral et le côté contralatéral
IC	Intervalle de confiance
Ip	Ipsilatéral
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
M	Étude multicentrique
MAC	<i>Mental Adjustment to Cancer Scale</i>
MSAC	Medical Services Advisory Committee (Australie)
ml	Millilitre
N	Nombre de patientes
n	Nombre de cas
NBOCC	National Breast and Ovarian Cancer Centre (Australie)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence (Royaume-Uni)
n. d.	Non disponible
n. r.	Non rapporté
n. s.	Valeur non significative
NSABP	<i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i>
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OQLF	Office québécois de la langue française
P	Plan prospectif
pGS	Stade anatomopathologique du ganglion sentinelle
pGS+	Ganglion sentinelle porteur de métastase cancéreuse à l'examen anatomopathologique
pGS0	Ganglion sentinelle exempt de métastase cancéreuse à l'examen anatomopathologique
pGSi+	Ganglion sentinelle porteur de cellules tumorales isolées à l'examen anatomopathologique (taille ≤ 0.2 mm selon la 7 ^e classification de l'AJCC)
pGSmi	Ganglion sentinelle porteur de micrométastase cancéreuse à l'examen anatomopathologique (taille comprise entre 0,21 et 2,0 mm selon la 7 ^e classification de l'AJCC)
PGWB	<i>Psychological General Well-Being</i>
QLQ	<i>Quality of Life Questionnaire</i>
QRI	Quotient de risque instantané (<i>hazard ratio</i>)
R	Plan rétrospectif
RC	Rapport de cotes
RR	Risque relatif
RS	Revue systématique
RT-PCR	Amplification en chaîne par polymérase à transcriptase inverse (en anglais <i>reverse-transcriptase polymerase chain reaction</i>)

SC	Étude de série de cas
SCC	Société canadienne du cancer
SF-36	<i>Short Form-36</i> (questionnaire abrégé)
s. o.	Sans objet
SNAC	<i>Sentinel Node Axillary Clearance</i>
SSSS	<i>SNAC Study-Specific Scales</i>
STAI	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i>
t	Temps
T	Tumeur primitive
TNM	Sigle du système de classification de l'état d'avancement des tumeurs dans lequel T = <i>tumor</i> (tumeur), N = <i>nodes</i> (ganglions lymphatiques) et M = <i>metastases</i> (métastases)
TOI	<i>Trial Outcome Index</i>
U	Étude unicentrique
vs	<i>Versus</i>

GLOSSAIRE

Adénopathie

État pathologique d'un ganglion lymphatique.

Analyse selon l'intention de traiter

Analyse où les effets observés chez les sujets d'un essai sont évalués selon l'intervention qui leur a été allouée au hasard, qu'ils l'aient reçue ou non, ou qu'ils aient respecté ou non le protocole de l'étude. Ce genre d'analyse est privilégié parce qu'il maintient l'équivalence des groupes répartis par randomisation. De plus, dans l'évaluation de l'efficacité pratique d'une intervention, il reflète la non-observance et les changements de traitement susceptibles de se produire dans la pratique¹.

Analyse par protocole (ou selon le respect du protocole)

Analyse d'où sont exclus les sujets qui n'ont pas respecté le protocole thérapeutique (ont pris des traitements concomitants interdits, par exemple). La population étudiée est ainsi très filtrée et ne subit pas l'influence de facteurs susceptibles de diluer l'effet du traitement. Cette forme d'analyse risque donc d'augmenter l'effet estimé du traitement¹.

Choc anaphylactique

Ensemble des manifestations morbides aiguës (collapsus, asthme, urticaire géante) survenant quelques minutes après l'introduction dans l'organisme d'une substance étrangère à laquelle il a été sensibilisé antérieurement [Manuila *et al.*, 2004].

Curage axillaire

Extirpation partielle ou complète des ganglions lymphatiques situés sous l'aisselle en vue de les examiner au microscope afin de savoir si le cancer s'est répandu à ces structures.

Dysesthésie

Sensation anormale provoquée par un contact normal, se manifestant par des picotements, fourmillements, brûlures, sensations d'eau chaude ou froide ou de courant électrique. Elle traduit une irritation discrète des voies de la sensibilité consciente, qui ne peut être rattachée à aucun faisceau particulier de la moelle [Bureau de la traduction, 2011].

Engourdissement

Sensation anormale éprouvée dans un membre ou un segment de membre, s'accompagnant d'une gêne fonctionnelle à la mobilité active [OQLF, 1995].

Essai clinique randomisé

Essai portant sur au moins deux interventions, dans lequel les personnes admissibles sont réparties aléatoirement entre le groupe traité et le groupe témoin. La répartition aléatoire des sujets permet d'utiliser de façon valable plusieurs méthodes statistiques pour comparer les résultats des interventions¹.

Ganglion sentinelle

Ganglion lymphatique [axillaire] qui constitue le premier point de relais dans la propagation d'un cancer [du sein], dont l'examen fournit un bon indice de l'état du reste des ganglions axillaires [OQLF, 1999].

1 Glossaire en ETS [site Web]. Disponible à : <http://htaglossary.net/tiki-index.php?page=Liste+de+tous+les+termes>.

Intervalle de confiance

Étendue des valeurs situées au-dessus et au-dessous de l'estimation ponctuelle ayant une probabilité donnée de comprendre la véritable valeur d'un paramètre tel que l'effet d'un traitement. L'intervalle de confiance (IC) représente la zone d'incertitude quant à l'estimation d'un paramètre. L'utilisation de cet intervalle tient compte du fait qu'une étude fournit une estimation d'un paramètre parmi les nombreuses estimations qui seraient possibles si l'étude était répétée plusieurs fois. Si un IC à X % est construit pour chacune des répétitions, X % des intervalles contiendront la vraie valeur du paramètre. Les chercheurs utilisent habituellement des IC à 90, 95 ou 99 %. Ainsi, un IC à 95 % indique une probabilité de 95 % que l'IC calculé à partir d'une étude donnée contienne la vraie valeur du paramètre. Si l'intervalle comprend une valeur nulle (une différence de moyennes de 0, un rapport des cotes ou un risque relatif de 1, un coefficient de corrélation de 0, par exemple), l'hypothèse nulle ne peut être rejetée. Un IC étroit autour de l'estimation ponctuelle indique une estimation plus précise qu'un intervalle de confiance large¹.

Lymphadénectomie

Excision chirurgicale d'un ganglion lymphatique ou d'un groupe de ganglions lymphatiques [Manuila *et al.*, 2004].

Lymphocèle

Accumulation circonscrite de lymphes dans un tissu ou dans un vaisseau lymphatique dilaté [Manuila *et al.*, 2004].

Mastectomie radicale

Ablation du sein par exérèse monobloc enlevant, outre la glande mammaire, les muscles grand et petit pectoraux et tout le tissu adipeux du creux axillaire contenant les groupes ganglionnaires, jusqu'au contact de la veine axillaire [OQLF, 2001].

Mobilité

Propriété, caractère de ce qui est susceptible de mouvement, de ce qui peut se mouvoir ou être mû, changé de place, de fonction².

Modèle à effets aléatoires

Dans une méta-analyse, modèle statistique où tant la variabilité intra-étude que les variations interétudes sont incluses dans l'évaluation du degré d'incertitude (intervalle de confiance) de l'effet combiné des études. Si l'hétérogénéité entre les résultats des études incluses dans la méta-analyse est importante, le modèle à effets aléatoires donnera des intervalles de confiance plus larges que le modèle à effets fixes¹.

Oxymétrie pulsée

Technique non effractive de mesure de la saturation en oxygène de l'hémoglobine au niveau des capillaires sanguins, reflet de la saturation artérielle en oxygène (définition personnelle).

Paresthésie

Trouble de la sensibilité qui se manifeste par des sensations anormales, non douloureuses (fourmillements, picotements, brûlures, engourdissements, piqûres, etc.), le plus souvent ressenties de façon spontanée, mais pouvant aussi être provoquées lors d'une exploration objective [OQLF, 1999].

2 Dictionnaire Larousse. Disponible à : <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/mobilit%C3%A9>.

Qualité de vie liée à la santé

Mesures des effets d'une intervention sur l'état de santé des patients allant au-delà des mesures traditionnelles de mortalité et de morbidité pour inclure certaines dimensions comme la physiologie, le fonctionnement, la vie sociale, la cognition, les émotions, le sommeil et le repos, l'énergie et la vitalité, la perception de la santé et la satisfaction générale envers la vie. Certains de ces éléments sont aussi appelés état de santé, état fonctionnel ou mesure de la qualité de vie¹.

Quotient de risque instantané (*hazard ratio*)

Paramètre d'analyse de survie indiquant le risque de présenter l'évènement sur un intervalle de temps infinitésimal, conditionnellement au fait de ne pas l'avoir présenté auparavant [Timsit *et al.*, 2005].

Radio-isotope

Isotope instable d'un élément chimique donné [OQLF, 1999].

Randomisation

Répartition au hasard des sujets d'un essai clinique entre le groupe expérimental et le groupe témoin à l'aide de mécanismes comme une table de nombres aléatoires ou un tirage de nombres aléatoires par ordinateur. Ce type de répartition réduit les risques de biais dans l'affectation des sujets parce qu'il tend à neutraliser les facteurs pronostiques connus et inconnus en les dispersant également entre le groupe expérimental et le groupe témoin. La randomisation constitue une condition de base à la validité de nombreux tests statistiques¹.

Rapport de cotes (*odds ratio*)

Rapport (quotient) entre la cote d'exposition chez les cas (sujets malades ou décédés, par exemple) et chez les témoins (sujets non malades ou vivants, par exemple)¹. Dans certaines conditions (en l'absence de biais et quand l'évènement auquel on s'intéresse est rare), le rapport de cotes peut être considéré comme une bonne estimation du risque relatif.

Revue systématique

Forme de recension structurée des publications portant sur une question formulée de façon qu'on puisse y répondre en analysant les articles qui s'y rapportent. Elle implique des méthodes objectives de recherche documentaire, l'application de critères prédéterminés d'inclusion ou d'exclusion des articles, l'évaluation critique des publications pertinentes ainsi que l'extraction et la synthèse des données probantes qui permettent de formuler des conclusions. On peut ou non utiliser des méthodes statistiques (méta-analyse) pour analyser et synthétiser les résultats des études incluses¹.

Risque relatif

Rapport (quotient) entre le risque de survenue d'un événement chez les sujets exposés à un facteur donné et le risque de survenue de cet événement chez les sujets non exposés à ce facteur¹. Un risque relatif (RR) de 1 indique que le risque est égal dans les groupes comparés, un RR > 1 indique que l'intervention augmente le risque, et un RR < 1 indique que l'intervention diminue le risque.

Sérome

Accumulation de liquide sérosanguin (rosé) dans un tissu, un organe ou une cavité du corps³.

Tumorectomie

Intervention chirurgicale comportant l'ablation d'une tumeur, sans exérèse des tissus voisins [Bureau de la traduction, 2007].

3 Société canadienne du cancer. Lexique [site Web]. Disponible à : https://dialogue.cancer.ca/dialoguedocuments/cis/F/glossary/S/S_rome.htm.

1 INTRODUCTION

Au Canada, le cancer du sein est le type de cancer le plus fréquent chez la femme, représentant 27,6 % de tous les cas répertoriés. La Société canadienne du cancer (SCC) estime qu'environ 23 400 nouveaux cas de ce cancer sont survenus en 2011 au pays, dont 6 200 au Québec. Ce cancer est aussi la deuxième cause de décès par cancer chez la femme (14,4 %) après le cancer du poumon; le nombre estimé de décès liés au cancer du sein au Canada pour 2011 est de 5 100, dont 1 300 chez les femmes québécoises [SCC, 2011].

L'amélioration des techniques d'imagerie médicale et la sensibilisation des femmes à l'intérêt de participer aux programmes organisés de dépistage du cancer du sein peuvent expliquer en partie l'augmentation constante de l'incidence de ce cancer constatée entre les années 1980 et le début des années 1990. Les taux de mortalité, quant à eux, diminuent depuis le milieu des années 1980, en association probable avec la fréquence accrue du diagnostic précoce, mais aussi avec l'efficacité améliorée des traitements adjuvants [SCC, 2011]. À l'heure actuelle, le cancer du sein est souvent diagnostiqué au stade précoce, à faible risque d'envahissement métastatique ganglionnaire axillaire, facteur pronostique d'évolution de la maladie le plus important selon l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Lyman *et al.*, 2005].

Traditionnellement, le curage axillaire (CA) était réalisé dans tous les cas de cancer invasif du sein. Cette chirurgie axillaire avait pour objectifs de fournir des informations sur le statut histologique des ganglions du creux axillaire, afin d'avancer un pronostic et de guider le choix du traitement adjuvant le mieux adapté, de contribuer au contrôle locorégional de la maladie en réduisant le risque de récurrence axillaire, et de, possiblement, procurer un petit bénéfice de survie [Giuliano et Han, 2011; Naik *et al.*, 2004].

Cependant, cette chirurgie axillaire éffractive induit aussi une morbidité non négligeable, se traduisant, à court terme, en de possibles infections de plaie chirurgicale, séromes, lymphocèles et hématomes, et à plus long terme en des troubles sensitifs (paresthésies) et moteurs (altération des mouvements de l'épaule et du bras), des douleurs persistantes et du lymphœdème. Le lymphœdème évolue de façon chronique et affecterait de 11 à 22 % des survivantes du cancer du sein [INESSS, 2011]. L'ensemble de ces troubles peut avoir un retentissement sur la qualité de vie des patientes.

Depuis le milieu des années 1990, la biopsie des ganglions sentinelles (BGS) a été proposée comme option de rechange au CA dans le cadre du bilan d'extension de certains cancers du sein. Aujourd'hui, cette technique aurait fait la preuve de sa faisabilité et de son exactitude [AETMIS, 2009], et serait indiquée dans les cas de cancer du sein localement peu avancé et sans adénopathie axillaire cliniquement décelable [INESSS, 2012]. La BGS étant une technique beaucoup moins éffractive que le CA, son utilisation s'est répandue rapidement, et ce, avant même que les premiers résultats d'efficacité à long terme des grands essais cliniques randomisés ne soient publiés. Dans les cas où l'examen anatomopathologique des ganglions sentinelles se révèle négatif, les lignes directrices [NCCN, 2010; George *et al.*, 2009; NICE, 2009a; NZGG, 2009; NBOCC, 2008b; Lyman *et al.*, 2005] indiquent que le CA n'est plus requis, car il expose inutilement les patientes aux complications liées à la procédure chirurgicale sans leur apporter de bénéfice supplémentaire [Mansel *et al.*, 2006].

Dans le contexte québécois de la prise en charge du cancer du sein, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) s'interroge sur l'efficacité, la morbidité associée et l'innocuité de la BGS dans le cadre du traitement du cancer du sein. Il a sollicité l'Unité d'évaluation en oncologie de l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), maintenant devenue l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), en vue d'examiner les preuves actuellement disponibles.

En effet, avant d'abandonner le CA, l'efficacité de la BGS doit être validée. Le risque de récurrence axillaire après BGS seule est une préoccupation importante, du fait notamment du risque de faux négatifs inhérent à cette technique. Ce risque est considéré comme acceptable par les experts de la communauté internationale s'il demeure inférieur ou égal à 5 % [Lyman *et al.*, 2005]. Bien que le risque de faux négatifs de la BGS rapporté dans la littérature soit généralement faible [AETMIS, 2009], l'évaluation de l'efficacité (survie, récurrences) à long terme de la technique comparée à celle du CA est primordiale.

Le présent rapport constitue donc une revue systématique de la littérature scientifique au sujet de la performance de la BGS quant à la survie globale, la survie sans maladie, la fréquence des récurrences régionales (axillaires et extra-axillaires), des récurrences locales, des récurrences à distance et des tumeurs *de novo*. Elle porte également sur la fréquence et la sévérité du développement du lymphœdème du membre supérieur, des altérations de la sensibilité et de la mobilité du bras ainsi que sur la qualité de vie des patientes. Enfin, la revue systématique rapporte la fréquence de survenue, dans les suites postopératoires à court terme, des infections de plaie chirurgicale, des séromes, des lymphocèles, des hématomes ainsi que celle des réactions au colorant vital bleu parfois utilisé pour faciliter la localisation des ganglions sentinelles. La présente revue systématique inclut les études de synthèse disponibles et les articles originaux publiés après la date de tombée du rapport australien du Medical Services Advisory Committee (MSAC) publié en 2005. Les dimensions éthiques et économiques ne sont pas explorées. Il est à noter que la publication récente [Giuliano *et al.*, 2011] des résultats de l'essai clinique randomisé 20011 de l'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) ne répond pas aux questions posées dans le présent rapport et n'est donc abordée que dans la section 5.5 portant sur les nouvelles questions.

Les aspects techniques et l'exactitude diagnostique de la BGS ont déjà fait l'objet d'un précédent rapport d'évaluation [AETMIS, 2009], de même que les indications et contre-indications de cette chirurgie axillaire [INESSS, 2012].

2 CONTEXTE

2.1 Biopsie des ganglions sentinelles et curage axillaire dans le cadre du traitement du cancer du sein

Depuis l'époque de la mastectomie radicale préconisée par Halsted à la fin du XIX^e siècle (ablation totale du sein, des muscles pectoraux et de tous les ganglions lymphatiques de l'aisselle), le traitement chirurgical du cancer du sein a évolué, en association avec le développement progressif des traitements adjuvants et l'amélioration de la survie; il tend à devenir de plus en plus conservateur. Par ailleurs, la dissémination métastatique à partir du cancer du sein se faisant en partie par voie lymphatique, les ganglions sentinelles sont les premiers relais recevant le flux lymphatique en provenance de la tumeur; ce sont donc aussi les premières structures atteintes par les cellules tumorales lors de la dissémination lymphatique de la maladie. On considère que si ces ganglions sont exempts de cellules métastatiques, les autres ganglions situés plus en aval dans le creux axillaire seront aussi exempts de cellules cancéreuses, rendant ainsi le CA inutile.

2.1.1 Technique de la biopsie des ganglions sentinelles (BGS)

La BGS est réalisée par injection d'un traceur dans le sein (radio-isotope, ou colorant vital, ou les deux) [AETMIS, 2009]. Le traceur parcourt le réseau lymphatique et se concentre dans un ganglion sentinelle. En moyenne, deux ganglions sentinelles sont repérés lors de la procédure chirurgicale. Le repérage se fait à l'aide d'une sonde à rayons gamma pour les ganglions ayant fixé le radio-isotope, et visuellement pour ceux ayant fixé le colorant. Une fois identifiés, les ganglions sentinelles sont prélevés. Ils font alors l'objet d'un examen anatomopathologique approfondi pouvant conduire à réaliser un CA si la présence de cellules métastatiques est révélée⁴. Ce curage peut être immédiat si un examen extemporané est réalisé par cytologie d'apposition ou de grattage, ou à partir de coupes à congélation [AETMIS, 2009]. L'examen anatomopathologique peut également être réalisé de façon différée par rapport à la BGS.

2.1.2 Examen anatomopathologique des ganglions sentinelles

Des coupes en série de ces ganglions sentinelles sont colorées à l'hématoxyline-éosine avant d'être observées sous microscope à la recherche d'amas de cellules cancéreuses. Une analyse immunohistochimique est parfois réalisée lorsque la recherche de cellules tumorales se révèle négative après cette première coloration standard. Cette méthode permet d'augmenter la sensibilité de la précédente coloration et de détecter la présence de métastases occultes [AETMIS, 2009] : cellules tumorales isolées (taille $\leq 0,2$ mm), micrométastases (taille $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm) ou, plus rarement, de macrométastases [Weaver *et al.*, 2011]. La présence de métastases occultes représente un facteur de risque de récurrence indépendant d'autant plus élevé que la taille des métastases occultes augmente. Cependant, dans l'ensemble, une analyse supplémentaire par méthode immunohistochimique pour la recherche de métastases occultes n'apporte qu'un faible bénéfice en termes de survie globale à 5 ans (différence significative de 1,2 %) [Weaver *et al.*, 2011].

2.1.3 Curage axillaire (CA)

Le CA, traitement de référence chez les patientes présentant un envahissement métastatique axillaire ganglionnaire ou en cas d'échec de la localisation des ganglions sentinelles, consiste à prélever, en moyenne, de 15 à 20 ganglions en cas de CA de niveau I et II de Berg [AETMIS, 2009].

⁴ La possibilité d'éviter un curage axillaire en présence d'un ou de plusieurs ganglions sentinelles positifs est un sujet controversé présentement à l'étude. Les nouvelles données cliniques de l'essai Z0011 de l'ACOSOG récemment publiées [Giuliano *et al.*, 2011], bien que comportant certaines lacunes méthodologiques, laissent entrevoir un possible changement de la pratique dans les années qui viennent [ASBS, 2011].

2.2 Évaluation de l'efficacité de la BGS

L'évaluation de l'efficacité de la BGS et de celle du CA se fait en comparant la survie et la fréquence des récidives et des tumeurs *de novo* survenant chez les patientes réparties en deux groupes traités chirurgicalement par BGS *versus* par BGS suivie de CA ou par CA seul.

- La survie est une notion statistique désignant le pourcentage de patients en vie un certain temps, généralement 5 ans, après la découverte de la maladie⁵.
- La survie est calculée à partir de la date d'origine, fixée à la date de la randomisation des patientes ou de la chirurgie :
 - jusqu'au décès, quelle qu'en soit la cause, ou jusqu'à la date de dernière visite des patientes, pour la survie globale;
 - jusqu'à la date de survenue du premier évènement (récidive quel qu'en soit le site, ou décès de toute cause) ou la date de dernière visite pour les patientes sans évènement, pour la survie sans maladie.
- La survenue de récidives et de tumeurs *de novo* peut être observée au cours du suivi des patientes, lequel s'effectue classiquement de façon régulière et prolongée sur plusieurs années. En effet, après traitement initial, le cancer du sein peut récidiver à l'endroit du sein opéré, au niveau des ganglions axillaires ou des aires ganglionnaires extra-axillaires, ou n'importe où dans l'organisme. Le classement des récidives le plus fréquemment retrouvé dans les publications [Krag *et al.*, 2010; Zavagno *et al.*, 2008; Takei *et al.*, 2007] est le suivant :
 - récidives régionales, si elles sont de localisation ganglionnaire axillaire ou extra-axillaire (sus-claviculaire, sous-claviculaire, para-sternale, inter-pectorale);
 - récidives locales si elles concernent le sein et (ou) la paroi thoracique du côté du sein opéré;
 - récidives à distance pour les autres localisations anatomiques des métastases.

La récidive axillaire ganglionnaire (A) peut survenir isolément, ou de façon concomitante avec d'autres localisations métastatiques. Cet aspect n'est pas toujours détaillé de façon explicite dans les résultats des études. Dans les tableaux présentés dans cette revue, lorsqu'il est indiqué dans l'article, le nombre total des récidives axillaires⁶ (A) sera précisé, ainsi que le nombre des récidives axillaires survenant de façon isolée (AI), le tout suivi du nombre des récidives régionales.

Un cancer du sein contralatéral qui survient isolément du cancer primitif n'est habituellement pas considéré comme une métastase à distance et il est traité comme un nouveau cancer. Comme le cas des cancers d'autre type, il est considéré comme une tumeur *de novo*.

2.3 Évaluation de la morbidité induite par la BGS

La morbidité induite par la chirurgie axillaire est mesurée dans les études par des méthodes objectives et (ou) subjectives, de nature variable selon les études et les effets indésirables explorés :

- Le lymphœdème du membre supérieur est une complication redoutée et invalidante pouvant faire suite au CA; il débute souvent dans la première année qui suit la chirurgie, et continue d'évoluer sur de nombreuses années ensuite. Il prédispose au développement de complications locales telles que l'infection, entraîne des répercussions esthétiques et psychologiques, et peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie des sujets. Prévenir son apparition est un élément d'importance.
- En l'absence de méthode de mesure standardisée unanimement acceptée, le diagnostic de lymphœdème secondaire du membre supérieur repose sur différentes méthodes de mesure objective telles que des mesures volumétriques par déplacement d'eau ou, plus souvent, des mesures de circonférences brachiales. La présence de l'œdème est définie selon des chiffres

5 Définition de *Termium Plus* [Bureau de la traduction, 2008].

6 Récidives axillaires isolées ou non.

d'augmentation variés, en l'absence de consensus d'experts. L'évaluation subjective est également fréquemment utilisée (sensation de gonflement autorapportée, de lourdeur).

- Le diagnostic de troubles moteurs intéressant le membre supérieur repose essentiellement sur la mesure goniométrique des amplitudes articulaires de l'ensemble bras-épaule; l'évaluation subjective de la présence et de la sévérité de ces troubles se fait à l'aide de questionnaires variés, selon les études. Cependant, aucune mesure de référence n'existe actuellement.
- Les troubles de la sensibilité faisant suite à la chirurgie axillaire peuvent être liés à une lésion chirurgicale du nerf intercostobrachial [Fleissig *et al.*, 2006]. Leur diagnostic est posé par examen clinique (test au coton, à la piqure, au filament) ou rapporté le plus souvent de manière subjective à l'aide de divers questionnaires ou échelles, et en l'absence de mesure étalon validée bien définie. En plus de la douleur, différentes sensations subjectives sont explorées dans les études, le terme générique de « paresthésie » pouvant par ailleurs englober toute sensation de type engourdissement, fourmillement, picotement, brûlure, sensations d'aiguilles ou de piqures, de resserrement, de tension.
- La qualité de vie des patientes opérées d'un cancer du sein rend compte de l'influence sur les activités quotidiennes d'un lymphœdème éventuel du bras et (ou) des altérations de la mobilité et de la sensibilité consécutives à la chirurgie axillaire. Elle est mesurée dans les études à l'aide de questionnaires, variables selon les études, plus ou moins spécifiquement liés au cancer du sein, et préalablement testés et validés (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23, FACT-B, SF-36, etc.).

2.4 Évaluation de l'innocuité de la BGS

Les effets indésirables secondaires à la technique de chirurgie axillaire (BGS ou BGS suivie de CA ou CA seul) surviennent et sont étudiés durant le premier mois postchirurgie. Ils concernent le développement d'une infection de la plaie chirurgicale, d'un sérome, d'un hématome, d'une lymphocèle. Ceux liés à l'injection d'un colorant bleu vital, de type allergique ou autre, surviennent au cours et dans les suites immédiates du processus de localisation des ganglions sentinelles. Il peut toutefois être difficile de reconnaître le facteur causal d'une réaction allergique survenant chez un patient sous anesthésie générale, sauf lorsqu'elle prend l'aspect d'une urticaire « bleutée ».

3 MÉTHODE DE RECHERCHE

3.1 Recherche documentaire

La recherche documentaire a été effectuée dans les bases de données spécialisées en santé MEDLINE (interface PubMed), The Cochrane Library, Embase et CINAHL. Ces 2 dernières ont été interrogées pour la recherche de revues systématiques. La base de données du National Guideline Clearinghouse a été interrogée pour les guides de pratique clinique. Une description complète de la stratégie de recherche est présentée à l'annexe A. La recherche a porté sur les publications disponibles en langue anglaise, française, italienne, espagnole et portugaise, de décembre 2003⁷ à août 2010. Une veille documentaire a été mise en place dans PubMed jusqu'en juin 2011. Le Web a été exploré à la recherche de littérature grise incluant des guides de pratique clinique et recommandations, les consensus d'experts et les informations sur la dimension épidémiologique du cancer du sein au Canada et au Québec (annexe A). La bibliographie des articles repérés a été consultée à la recherche d'autres publications pertinentes.

3.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études

Les études retenues répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- études publiées dans des revues scientifiques avec comité de lecture;
- revues systématiques, essais cliniques randomisés (ECR), études de cohortes, de série de cas, prospectives ou rétrospectives, et études de cas (pour l'étude des réactions allergiques et modifications cutanées consécutives à l'usage du colorant vital bleu seulement); pour l'étude de la qualité de vie : ECR et revues systématiques d'ECR uniquement⁸;
- taille d'échantillon : au moins 100 patientes (sauf pour les études portant sur les effets de l'usage du colorant bleu vital pour la localisation des ganglions sentinelles);
- période de suivi de :
 - 5 ans et plus, en ce qui concerne les résultats de survie;
 - 24 mois et plus, en ce qui concerne les récurrences et les tumeurs de novo;
 - un mois et plus pour les résultats de morbidité et de qualité de vie à moyen et long termes;
 - 30 jours pour la morbidité postchirurgicale immédiate.

Les critères d'exclusion des études étaient les suivants:

- résumés de conférence, lettres à l'éditeur et éditoriaux;
- études dans lesquelles un CA ou la BGS a été réalisé par voie endoscopique ou lorsque la localisation des ganglions sentinelles relève d'une lymphoscintigraphie seule ou de l'injection d'un agent fluorescent;
- études dans lesquelles une thérapie systémique néoadjuvante est réalisée avant la BGS.

3.1.2 Sélection des études et extraction des données

La sélection des publications a été effectuée par deux chercheuses (R.MH.M. et K.L.⁹), et l'extraction des données ainsi que l'évaluation de la qualité des études ont été effectuées indépendamment par ces

7 La date de début a été choisie afin de permettre le chevauchement avec la fin de la période d'exploration bibliographique menée par les auteurs du rapport d'évaluation réalisé par le Medical Services Advisory Committee (MSAC) [2005], dont le présent rapport constitue une mise à jour.

8 En raison de la grande disponibilité des ECR et de la moindre importance accordée à la question de la qualité de vie, il a été jugé pertinent de restreindre la présente revue systématique à la littérature constituant les meilleures preuves scientifiques.

9 Raymonde-MH Mayot et Kathy Larouche, chercheuses à l'INESSS.

deux même chercheuses. Les cas discordants ont été réglés par discussion, ou par intervention d'un tiers réviseur indépendant en cas de non-accordance entre les deux chercheuses. Dans la grande majorité des cas, l'accord existait d'emblée ou il a été atteint de façon consensuelle. En cas d'études mises à jour, les résultats les plus récents ont été utilisés.

Pour chaque question et chaque fois que possible, les revues systématiques et les ECR ont été priorisés. Les résultats des études analytiques d'observation sont ensuite fournis, suivis de ceux des études de séries de cas et des études de cas, selon les besoins estimés.

3.2 Analyse

3.2.1 Qualité des études

L'évaluation de la qualité des études a été réalisée à l'aide de :

- la grille AMSTAR pour les revues systématiques [Shea *et al.*, 2007] (tableau B-1; annexe B);
- l'échelle de JADAD [Jadad *et al.*, 1996] pour les essais cliniques randomisés (ECR) (tableau B-2; annexe B). Ceux dont le score était ≥ 2 ont été retenus et ensuite analysés à l'aide de la liste de contrôle méthodologique des ECR extraite du guide rédigé par le National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE, 2009b]. Un score de Jadad de 3/5 indique une étude de qualité moyenne. Mais, dans le cas présent, il s'agit du score attribuable le plus élevé possible du fait de l'impossibilité de procéder à des études à l'insu.
- la liste de contrôle méthodologique extraite du guide NICE [2009b] pour les études de cohortes;
- différents critères pour les études de séries de cas et les études de cas : objectif (était-il clairement défini?), critères d'inclusion des patients, dimension prospective ou rétrospective de la collecte des données, critères étudiés (devant convenir à l'objectif de l'étude), vérification du nombre ou du pourcentage de patients faisant l'objet du suivi par rapport au groupe de départ, durée du suivi, nature de l'analyse statistique, présence ou non de traitements adjuvants.

3.2.2 Hiérarchisation des éléments de preuve

Un niveau de preuve a été attribué à chaque étude selon l'échelle utilisée dans la revue systématique australienne [MSAC, 2005].

Tableau 1 Échelle de hiérarchisation des éléments de preuve

NIVEAU DE PREUVE	TYPE D'ÉTUDES
I	Preuves obtenues à partir d'une revue systématique de tous les essais cliniques randomisés pertinents
II	Preuves obtenues à partir d'au moins un essai clinique randomisé correctement planifié
III-1	Preuves obtenues à partir d'essais cliniques pseudo-randomisés bien planifiés (répartition par alternance ou autre méthode similaire)
III-2	Preuves obtenues à partir d'études comparatives non randomisées (y inclus les revues systématiques de telles études) avec groupe témoin parallèle : études de cohortes, études cas/témoins, séries temporelles interrompues avec groupe témoin
III-3	Preuves obtenues à partir d'études comparatives avec groupe témoin historique, 2 ou plus évaluations comparatives d'études indépendantes à une seule branche, de séries temporelles interrompues sans groupe témoin
IV	Preuves obtenues à partir d'études de séries de cas, soit de type post-test ou prétest/post-test

Source : [MSAC, 2005]; traduction libre des auteures du présent rapport.

3.2.3 Résultats évalués

Les résultats sont rapportés majoritairement selon leur fréquence observée, moins fréquemment selon leur sévérité.

Seront présentées, chaque fois que disponibles :

- la survie globale et (ou) sans maladie, réelle ou estimée par la méthode de Kaplan Meier et dont les résultats sont présentés en proportion de patientes survivantes;
- la fréquence des récives, quelle que soit leur localisation;
- la fréquence des tumeurs de novo;
- la fréquence du lymphœdème du membre supérieur;
- la fréquence des troubles moteurs affectant l'épaule et le bras;
- la fréquence des troubles sensitifs touchant l'aisselle ou la face interne du bras;
- le retentissement de ces troubles sur la qualité de vie, exprimé par des scores;
- la fréquence des complications dans les 30 premiers jours faisant suite à la chirurgie et concernant les infections de la zone opérée, la formation de sérome, de lymphocèle ou d'hématome, les réactions de nature allergique ou autre imputables à l'usage d'un colorant bleu vital pour localiser les ganglions sentinelles.

3.3 Abréviations utilisées et classification TNM

L'abréviation pGS+ est utilisée dans le texte pour désigner des ganglions sentinelles présentant un envahissement métastatique cancéreux, quelle que soit sa taille.

Par ailleurs, en analogie avec la septième édition de la classification TNM des cancers de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (tableau C-1; annexe C) [Edge *et al.*, 2009], le stade anatomopathologique des ganglions sentinelles est désigné dans ce document par les abréviations suivantes :

- pGS0 : absence de signe d'envahissement ganglionnaire histologique dans le ou les ganglions sentinelles;
- pGSi+ : présence de cellules tumorales isolées dans le ou les ganglions sentinelles (envahissement $\leq 0,2$ mm);
- pGSmi : un ou des ganglions sentinelles porteurs de micrométastases (envahissement de taille comprise entre 0,21 et 2,0 mm).

4 RÉSULTATS

L'ensemble de la recherche documentaire a permis de repérer 128 publications potentiellement pertinentes et répondant aux critères d'inclusion (diagramme à l'annexe D). Après analyse, 54 publications originales ont été exclues (annexe E) et 74 autres ont été retenues (annexe F). Elles correspondent à :

- 7 revues systématiques de la littérature;
- 16 publications correspondant à 9 essais cliniques randomisés (ECR) différents;
- 47 publications correspondant à 23 études observationnelles de cohortes et à 24 études de séries de cas;
- 4 études de cas traitant des effets indésirables faisant suite à l'injection d'un colorant vital utilisé pour localiser les ganglions sentinelles;

Le niveau de preuve (voir le tableau 1) des études originales est présenté à l'annexe F ainsi que les résultats de l'analyse de la qualité des ECR (scores de Jadad; tableau F-1)

4.1 Survie des patientes

4.1.1 Revues systématiques et mise à jour des essais cliniques randomisés

Trois revues systématiques de la littérature ont évalué la survie des patientes après une BGS [George *et al.*, 2009; NBOCC, 2008a; MSAC, 2005] et sont d'abord présentées. Ensuite, la section 4.1.1.4 présente les résultats mis à jour d'un ECR [Veronesi *et al.*, 2010] inclus dans les revues systématiques et ceux d'un nouvel ECR [Canavese *et al.*, 2009] non inclus dans les revues systématiques.

4.1.1.1 Medical Services Advisory Committee [2005] (Australie)

La revue systématique du MSAC [2005], de bonne qualité méthodologique selon la grille d'évaluation AMSTAR, couvre la littérature publiée sur la BGS jusqu'en décembre 2003. Elle vise principalement à évaluer si la BGS permet de détecter les patientes pour lesquelles un CA n'est pas indiqué, c'est-à-dire les patientes sans envahissement ganglionnaire, sans pour autant augmenter la fréquence des récidives axillaires ou compromettre la survie à long terme. Un essai clinique randomisé, une étude de cohorte prospective et 12 études de séries de cas sont inclus dans cette revue systématique.

L'ECR unicentrique Milan [Veronesi *et al.*, 2003] compare la survie globale d'un groupe de patientes (N = 259) qui ont eu une BGS, suivie d'un CA en cas de ganglions sentinelles positifs, à celle d'un groupe de patientes (N = 257) qui ont subi une BGS suivie du CA systématique. La durée médiane du suivi postchirurgical a été de 46 mois¹⁰. L'étude incluait des femmes âgées entre 40 et 75 ans présentant un cancer du sein invasif et sans aucun antécédent d'autre cancer, à l'exception de cancer de la peau, recrutées entre mars 1998 et décembre 1999. Les résultats de l'étude ne montrent pas de différence de survie globale entre les deux groupes (2 *versus* 6 décès; $p = 0,15$; test logarithmique par rangs), mais aucune estimation chiffrée de la survie n'est fournie dans la revue systématique du MSAC [2005]. D'autres publications ont rapporté des résultats plus récents de cet ECR, pour des suivis plus longs, et seront présentés plus loin dans le présent document (tableau 2).

Dans l'étude de cohorte [Blanchard *et al.*, 2003] incluse dans la revue systématique, 8 décès sont survenus des suites d'une récidive à distance, dont 6 dans le groupe de patientes avec ganglions sentinelles non métastatiques à l'examen anatomopathologique (pGS0) qui ont eu une BGS seule (N = 85) et 2 dans le groupe de patientes pGS0 qui ont subi une BGS suivie d'un CA (N = 91). Le temps

¹⁰ Il s'agit des premiers résultats de survie publiés pour cet ECR. Des résultats de survie à plus long terme ont été publiés par la suite (tableau 2).

de suivi moyen était de 2,4 ans¹¹. Aucune estimation de la survie ni de comparaison statistique entre les deux groupes ne sont fournies par les auteurs de l'étude originale.

Enfin, selon le MSAC, dans 10 des 12 études de série de cas incluses¹² (tableau G-1; annexe G), la survie globale des patientes est supérieure à 98 % après un suivi d'au moins 24 mois; 21 des 26 décès rapportés se sont avérés liés à une métastase du cancer du sein.

4.1.1.2 National Breast and Ovarian Cancer Centre [2008A] (Australie)

Cette revue systématique rapporte les résultats de 7 ECR portant sur des patientes diagnostiquées avec un cancer du sein invasif sans adénopathie cliniquement décelable, recrutées entre janvier 2000 et juillet 2007. Des 7 essais inclus, 2 rapportaient la survie estimée à 5 ans [Zavagno *et al.*, 2008; Veronesi *et al.*, 2006] (tableau 2) et un rapportait la fréquence des décès uniquement [Mansel *et al.*, 2006]¹³.

Dans l'essai italien Sentinella-GIVOM (Gruppo Interdisciplinare Veneto di Oncologia Mammaria) [Zavagno *et al.*, 2008] (tableau 2), la survie globale estimée à 5 ans était légèrement inférieure dans le groupe de patientes qui ont eu une BGS (94,8 %; N = 345 patientes) par rapport au groupe de patientes qui ont subi une BGS suivie d'un CA (95,5 %; N = 352 patientes). La survie sans maladie à 5 ans était également légèrement inférieure dans le groupe BGS (87,6 %) que dans le groupe BGS+CA (89,9 %), sans différence statistiquement significative dans les 2 cas. La durée de suivi et les tailles des deux groupes rapportées par les auteurs de la revue systématique n'étaient pas consistantes avec ceux de l'article original. La revue systématique de George et ses collaborateurs [2009] (section suivante) a également repris cette étude et rapporté les résultats. Ceux-ci sont présentés au tableau 2.

Dans une nouvelle publication des résultats de l'essai italien Milan, Veronesi et ses collaborateurs [2006] rapportent une survie à 5 ans légèrement plus élevée dans le groupe BGS que dans le groupe BGS+CA; la survie globale est respectivement de 98,4 et 96,4 %, et la survie sans maladie de 92,2 et 88,9 % (tableau 2). Les différences entre les deux groupes n'étaient pas statistiquement significatives.

Enfin, dans l'essai ALMANAC (*Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance*), Mansel et ses collaborateurs [2006] rapportent uniquement le nombre de décès après 12 mois de suivi, soit 7 décès dans chacun des deux groupes de traitement : BGS (N = 495) *versus* CA (N = 496). Aucune estimation de la probabilité de survie n'est rapportée.

4.1.1.3 George et ses collaborateurs [2009] (Cancer Care Ontario, Canada)

Cette revue systématique a été réalisée dans le contexte de la mise à jour des lignes directrices de 2005 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) [Lyman *et al.*, 2005] portant sur le rôle de la BGS dans le traitement chirurgical du cancer du sein de stade peu avancé, afin de revoir les recommandations préconisées à la lumière des nouvelles données probantes disponibles. Soixante-huit publications ont été sélectionnées sur la période allant de 2004 à mai 2009. Ce guide traite du rôle de la BGS dans le traitement chirurgical du cancer du sein à un stade peu avancé.

Dans cette revue, on rapporte les résultats de survie à 5 ans de l'essai italien Sentinella-GIVOM [Zavagno *et al.*, 2008] (section 4.1.1.2 et tableau 2). George et ses collaborateurs mentionnent également que l'objectif primaire de l'ECR, qui était de détecter une survie sans maladie équivalente entre les deux groupes de traitement, n'a pas été atteint. Une différence non significative de survie sans maladie à 5 ans de 2,3 % (IC à 95 % : de -3,1 à 7,6 %; $p = 0,7692$) en faveur du groupe BGS+CA a été observée. Cependant, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de cette différence, qui dépasse les 6 % acceptables, ne permet pas d'exclure la possibilité d'une survie sans maladie plus faible dans le groupe BGS.

11 D'après l'article original.

12 Le MSAC [2005] inclut l'étude de Blanchard et ses collaborateurs [2003] dans les 12 études de série de cas de patientes qui ont eu une BGS seule, probablement parce qu'il n'y a pas eu de comparaison statistique avec le groupe de patientes qui ont subi une BGS suivie d'un curage axillaire.

13 Les résultats de l'ECR GIVOM (Gruppo Interdisciplinare Veneto di Oncologia Mammaria) publiés en 2008 sont également inclus.

Deux autres études explorant la survie sont incluses dans cette revue systématique : une étude de cohorte [Konstantiniuk *et al.*, 2007] et une étude de séries de cas [Gimbergues *et al.*, 2008]. Konstantiniuk et ses collaborateurs [2007] comparent la survie globale et sans maladie d'un groupe de patientes qui ont eu une BGS (suivie d'un CA en cas de GS+; N = 2 271) *versus* un groupe de patientes qui ont subi une BGS suivie d'un CA systématique (N = 671; phase de validation de la BGS). L'analyse de survie (test logarithmique par rangs) pour un suivi moyen de 34,4 mois n'indiquait pas de différence statistiquement significative pour la survie globale ($p = 0,82$; 97,2 *versus* 94,8 %) et la survie sans maladie ($p = 0,17$; 95,0 *versus* 89,4 %). L'étude de Gimbergues et ses collaborateurs [2008] portait quant à elle sur une série de patientes qui ont eu une BGS après une chimiothérapie néoadjuvante.

4.1.1.4 Autres résultats d'ECR non inclus dans les revues systématiques – BGS *versus* BGS+CA (patientes pGS0 et pGS+)

Veronesi et ses collaborateurs [2010] ont publié la plus récente mise à jour des résultats de l'essai unicentrique Milan, avec le suivi le plus long (médiane de 102 mois; étendue de 1 à 120 mois). La survie globale estimée à 10 ans semble plus élevée dans le groupe BGS (93,5 %) que dans le groupe BGS+CA (89,7 %; différence de 3,8 %; tableau 2). Cependant, la comparaison des durées de survie globale n'indique pas de différence statistiquement significative ($p = 0,15$; test logarithmique par rangs; analyse par protocole). La survie sans maladie est semblable dans les deux groupes (BGS et BGS+CA), soit de 89,9 et 88,8 %, respectivement (tableau 2). Aucune comparaison des courbes de survie sans maladie n'est présentée.

L'ECR unicentrique de **Canavese et ses collaborateurs [2009]** inclut des patientes âgées de 18 à 75 ans, atteintes d'un cancer du sein unifocal histologiquement confirmé, dont la taille de la tumeur ne dépasse pas 3 cm, et sans adénopathie cliniquement décelée (tableau 2). Dans cet ECR comparant la survie de patientes traitées par BGS (N = 110) à celle des patientes traitées par BGS suivie d'un CA systématique (N = 115), la survie globale estimée à 5 ans est la même dans les deux groupes de traitement (97,2 %; tableau 2). Quant à la survie sans maladie, elle est supérieure dans le groupe BGS (94,5 % *versus* 89,8 %; tableau 2). La comparaison des courbes de survie globale pour un suivi médian de 66 mois n'indique pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,697$; test logarithmique par rangs; analyse selon l'intention de traiter), ni même celle des courbes de survie sans maladie ($p = 0,715$).

4.1.2 Grands ECR en cours

De grands essais cliniques randomisés multicentriques sont toujours en cours (tableau G-2; annexe G), dont un des objectifs est d'étudier la survie comparée entre les groupes BGS et BGS+CA (ou CA seul). Il s'agit de l'étude ALMANAC menée au Royaume-Uni, des essais SNAC¹⁴ et SNAC2¹⁵ en Australie et Nouvelle-Zélande et de l'essai nord-américain NSABP B-32 auquel plusieurs centres canadiens ont participé (recrutement terminé). Pour ce dernier essai, bien que des résultats de survie à 8 ans aient été publiés (voir section 4.1.3.1) [Krag *et al.*, 2010], l'étude demeure active¹⁶.

14 Sources : Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR). SNAC Trial [site Web]. Disponible à : <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000357651.aspx> ; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). SNAC Trial [site Web]. Disponible à : <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12605000357651> (consultés le 9 novembre 2011).

15 Sources : ANZCTR. SNAC2 [site Web]. Disponible à : <http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000409673.aspx> ; ICTRP. SNAC2 [site Web]. Disponible à : <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12605000409673> (consultés le 9 novembre 2011).

16 Source : ClinicalTrials.gov. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP B-32) [site Web]. Disponible à : <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NSABP+B-32> (consulté le 1^{er} novembre 2011).

Tableau 2 Survie estimée dans les essais cliniques randomisés comparant des patientes traitées par BGS (suivie d'un CA seulement en cas de pGS+) versus par BGS suivie d'un curage axillaire systématique

ECR	DURÉE MÉDIANE DU SUIVI (MOIS)	N (BGS / BGS+CA)	DÉLAI	SURVIE GLOBALE % (IC À 95 %)		SURVIE SANS MALADIE % (IC À 95 %)	
				BGS*	BGS+CA	BGS*	BGS+CA
Veronesi <i>et al.</i> , 2006 Milan	79	259 / 257	5 ans	98,4	96,4	92,2	88,9
Veronesi <i>et al.</i> , 2010 Milan	102	259 / 257	10 ans	93,5 (de 90,3 à 96,8)	89,7 (de 85,5 à 93,8)	89,9 (de 85,9 à 93,9)	88,8 (de 84,6 à 92,9)
Zavagno <i>et al.</i> , 2008 Sentinella-GIVOM	55,6	345 / 352	5 ans	94,8 (de 91,6 à 96,8) [†]	95,5 (de 92,2 à 97,5) [†]	87,6 (de 83,3 à 90,9)	89,9 (de 85,3 à 93,1)
Canavese <i>et al.</i> , 2009	66	110 / 115	5 ans	97,2 (de 95,4 à 98,9)	97,2 (de 95,4 à 98,9)	94,5 (de 90,9 à 98,1)	89,8 (de 86,9 à 92,7)

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; ECR : essai clinique randomisé; GIVOM : Gruppo Interdisciplinare Veneto di Oncologia Mammaria; IC : intervalle de confiance; N : nombre de patientes; n. d. : non disponible.

Note : Les caractères en gras indiquent un même essai clinique randomisé, soit l'essai Milan, pour différentes durées de suivi; le grisé correspond aux résultats non inclus dans les revues systématiques; tous les ECR ont effectué une analyse selon l'intention de traiter, sauf l'étude Milan qui a effectué une analyse par protocole.

* Dans le groupe BGS, un CA est réalisé en cas de ganglions sentinelles métastatiques.

† La revue systématique de George et ses collaborateurs [2009] n'indique pas les intervalles de confiance. Ceux-ci ont été extraits de l'article original par l'auteur du présent rapport.

4.1.3 Autres études originales

4.1.3.1 BGS seule versus BGS+CA; patientes pGS0

Un essai clinique randomisé nord-américain (NSABP B-32) [Krag *et al.*, 2010; 2007] et une étude de cohorte rétrospective [Kim *et al.*, 2010] ont comparé la survie globale et la survie sans maladie de patientes ayant des ganglions sentinelles négatifs (pGS0), traitées par BGS seule *versus* BGS suivie d'un CA (tableau 3). Bien que les probabilités de survie soient plus élevées dans le groupe BGS+CA, aucune des deux études n'a trouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement, autant pour la survie globale que pour la survie sans maladie (les intervalles de confiance des quotients de risque instantanés (QRI) incluent toujours la valeur de 1, et les valeurs de *p* du test logarithmique par rangs ou du modèle de Cox sont toujours non significatives; tableau G-3, annexe G). La durée moyenne de suivi était de 8 ans (étendue de 70,1 à 126,7 mois) dans l'ECR NSABP B-32 [Krag *et al.*, 2010] et de près de 6 ans dans l'étude de Kim et ses collaborateurs [2010].

L'essai NSABP B-32 a estimé la probabilité de survie globale des patientes pGS0 au-delà de 8 ans à 90,3 % (IC à 95 % : de 88,8 à 91,8 %) après une BGS seule et à 91,8 % (IC à 95 % : de 90,4 à 93,3 %) après une BGS suivie d'un CA (tableau 3; différence de 1,5 %). La taille de l'échantillon utilisé pour réaliser cet ECR avait été estimée pour détecter une différence de survie de 2 % à 5 ans entre les deux groupes de traitement. De plus, cet essai [Krag *et al.*, 2010] a estimé la probabilité de survie sans maladie au-delà de 8 ans à 81,5 % (IC à 95 % : de 79,6 à 83,4 %) après une BGS seule et à 82,4 % (IC à 95 % : de 80,5 à 84,4) après une BGS suivie d'un CA (tableau 3; différence de 0,9 %).

Dans les deux études [Kim *et al.*, 2010; Krag *et al.*, 2010], les différences de survie globale à 5 ans entre les deux groupes de traitement étaient inférieures ou égales à 1,4 %, et les différences de survie sans maladie étaient inférieures ou égales à 0,4 % (tableau 3). Chez les patientes pGS0 traitées par BGS seule, les probabilités de survie globale au-delà de 5 ans étaient supérieures ou égales à 95 % et les probabilités de survie sans maladie étaient supérieures ou égales à 88,6 %.

Tableau 3 Survie des patientes pGS0 après une BGS seule et après une BGS suivie d'un curage axillaire

ÉTUDE	PLAN	DURÉE MOYENNE DE SUIVI (MOIS)	N (BGS / BGS+CA)	DÉLAI	SURVIE GLOBALE		SURVIE SANS MALADIE	
					BGS % (IC À 95 %)	BGS+CA % (IC À 95 %)	BGS % (IC À 95 %)	BGS+CA % (IC À 95 %)
Krag <i>et al.</i> , 2010 NSABP B-32	ECR, M	95,6	2011 / 1975	5 ans	95,0 (de 94,0 à 96,0)	96,4 (de 95,6 à 97,2)	88,6 (de 87,2 à 90,0)	89,0 (de 87,6 à 90,4)
				8 ans	90,3 (de 88,8 à 91,8)	91,8 (de 90,4 à 93,3)	81,5 (de 79,6 à 83,4)	82,4 (de 80,5 à 84,4)
Kim <i>et al.</i> , 2010	C, R, U	70,2 et 71,5*	709 / 487	5 ans	98,4	98,8	95,2	95,2

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; ECR : essai clinique randomisé; IC : intervalle de confiance; M : étude multicentrique; N : nombre de patientes; NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; R : plan rétrospectif; U : étude unicentrique.

Note : La survie est estimée par la méthode de Kaplan-Meier dans l'étude de Krag et ses collaborateurs [2010] et par une méthode non spécifiée dans l'étude de Kim et ses collaborateurs [2010].

* Durée moyenne du suivi pour les groupes BGS et BGS+CA, respectivement.

4.1.3.2 BGS seule chez les patientes pGS0

Sept études de séries de cas ont estimé la probabilité de survie à 5 ans, globale et (ou) sans maladie chez des patientes avec ganglions sentinelles négatifs (pGS0) et qui n'ont pas eu de CA subséquent; 5 sont prospectives [Imasato *et al.*, 2010; Veronesi *et al.*, 2009; Bergkvist *et al.*, 2008; Van der Ploeg *et al.*, 2008b; Carlo *et al.*, 2005] et 2 sont rétrospectives [Sanli *et al.*, 2009; Poletti *et al.*, 2008]. La survie globale estimée à 5 ans est comprise entre 91,6 et 99,4 %, et la survie sans maladie entre 89,7 et 96 %. Imasato et ses collaborateurs [2010] ont rapporté une survie sans récidive à distance de 96,9 % (tableau 4).

Tableau 4 Probabilité de survie globale et de survie sans maladie à 5 ans chez les patientes traitées par BGS seule (pGS0) dans les études de séries de cas

ÉTUDE	PLAN	DURÉE MÉDIANE DU SUIVI (MOIS)	N	SURVIE GLOBALE % (IC À 95 %)	SURVIE SANS MALADIE % (IC À 95 %)
Imasato <i>et al.</i> , 2010	P, U	39,3	261	99,4*	96,9*†
Sanli <i>et al.</i> , 2009	R, U	44	121	97‡	n. d.
Veronesi <i>et al.</i> , 2009	P, U	48	3548	97,6 (de 97,0 à 98,2)§	n. d.
Bergkvist <i>et al.</i> , 2008	P, M	37	2246	91,6§	92,1§
Poletti <i>et al.</i> , 2008	R, U	38,8	804	~ 95¶	93§
Van der Ploeg <i>et al.</i> , 2008b	P, U	45,5**	748	95,9 (de 94,2 à 97,7)§	89,7 (de 87,0 à 92,5)§
Carlo <i>et al.</i> , 2005	P, U	60**	222	n. d.	96‡

Abréviations: IC : intervalle de confiance; M : étude multicentrique; N : nombre de patientes; n. d. non disponible; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif; U : étude unicentrique.

* Méthode d'estimation non spécifiée.

† Survie sans récidive à distance.

‡ Estimation fondée sur la table de survie.

§ Estimation par la méthode de Kaplan-Meier.

|| Dans l'article original, les données sont présentées comme telles, avec une survie globale inférieure à la survie sans maladie.

¶ Valeur estimée par les auteures du présent rapport à partir de la courbe de survie.

** Pour l'ensemble des patientes, y inclus celles qui avaient une BGS positive.

Synthèse

BGS (+CA seulement en cas de pGS+) versus BGS+CA

- Trois ECR n'ont pas montré de différence statistiquement significative de la durée de survie entre des groupes de patientes traitées par BGS (suivie d'un CA en cas de pGS+) versus par BGS suivie d'un CA systématique. Dans les 3 ECR, entre 30,0 et 36,8 % des patientes du groupe BGS avaient subi un CA puisqu'elles présentaient des ganglions sentinelles métastatiques [Veronesi *et al.*, 2010; Canavese *et al.*, 2009; Zavagno *et al.*, 2008].
- Les 3 ECR rapportent une **survie globale à 5 ans** comprise entre 94,8 et 98,4 % dans le groupe BGS et entre 95,5 et 97,2 % dans le groupe BGS+CA. La **survie sans maladie à 5 ans** va de 87,6 à 94,5 % dans le groupe BGS et de 88,9 à 89,9 % dans le groupe BGS+CA [Cavanese *et al.*, 2009; Zavagno *et al.*, 2008; Veronesi *et al.*, 2006].
- L'ECR Milan [Veronesi *et al.*, 2010] rapporte une **survie globale à 10 ans** de 93,5 et 89,7 % dans les groupes BGS et BGS+CA, respectivement. L'estimation de la **survie sans maladie à 10 ans** est de 89,9 % dans le groupe BGS et de 88,8 % dans le groupe BGS+CA.

BGS seule versus BGS+CA (patientes pGS0)

- Deux études, un ECR et une étude de cohorte, comparent la survie globale et sans maladie à 5 et 8 ans de patientes pGS0 traitées par BGS seule versus BGS+CA; aucune n'a trouvé de différence statistiquement significative de la durée de survie entre les deux groupes [Kim *et al.*, 2010; Krag *et al.*, 2010].
- Dans l'ECR nord-américain NSABP B-32 [Krag *et al.*, 2010], les résultats comparés entre les groupes BGS seule et BGS suivie d'un CA de patientes pGS0 montrent une **survie globale et une survie sans maladie à 5 ans** respectivement de 95,0 versus 96,4 %, et 88,6 versus 89,0 %, soit une différence inférieure à 2 % pour laquelle la taille de l'échantillon avait été calculée a priori. À 8 ans, la survie est respectivement de 90,3 versus 91,8 % (globale), et 81,5 versus 82,4 % (sans maladie).
- La seule étude de cohorte a estimé la **survie globale à 5 ans** de patientes pGS0 à 98,4 % dans le groupe BGS et à 98,7 % dans le groupe BGS+CA. Quant à la **survie sans maladie à 5 ans**, elle est de 95,2 % dans les deux groupes de traitement [Kim *et al.*, 2010].

BGS seule (patientes pGS0)

- Dans les études de séries de cas, l'estimation de la **survie globale à 5 ans** est comprise entre 92 et 99 %; celle de la **survie sans maladie à 5 ans** varie de 90 à 96 %.

4.2 Fréquence des récidives et tumeurs

4.2.1 Revues systématiques et mise à jour des essais cliniques randomisés

Trois revues systématiques de la littérature ont exploré la fréquence des récidives [NBOCC 2008a; Van der Ploeg *et al.*, 2008a; MSAC, 2005], dont 2 ont déjà été décrites précédemment (sections 4.1.1.1 et 4.1.1.2) [NBOCC, 2008a; MSAC, 2005]. Ensuite, à la section 4.2.1.4 sont présentés les résultats mis à jour d'un ECR [Veronesi *et al.*, 2010] inclus dans une des revues systématiques et les résultats d'un nouvel ECR [Cavanese *et al.*, 2009] non inclus dans les revues systématiques.

4.2.1.1 MSAC [2005] (Australie)

Cette revue systématique inclut les premiers résultats de l'ECR unicentrique Milan [Veronesi *et al.*, 2003] (tableau 5) et de 29 études descriptives (tableau G-1; annexe G). Les auteurs de l'étude milanaise comparent, à un suivi médian de 46 mois, la survenue des récidives dans un groupe de patientes qui ont eu une BGS (suivie d'un CA uniquement en cas de pGS+; N = 259) *versus* un groupe de patientes traitées par BGS systématiquement suivie d'un CA (N = 257). Aucune récidive axillaire n'a été observée dans les deux groupes (tableau 5). De plus, la durée de rémission avant la survenue d'un événement lié au cancer du sein, c'est-à-dire une récidive régionale, locale, à distance ou au sein contralatéral, n'était pas significativement différente entre les deux groupes ($p = 0,26$; test logarithmique par rangs).

De plus, cette revue systématique rapporte une récurrence axillaire suivant une BGS seule chez 11 patientes incluses dans les 29 études de séries de cas (tableau G-1; annexe G), et dans 4 études de cas. Les récurrences axillaires observées sont survenues entre 9 et 41 mois après la BGS. La proportion des patientes avec ganglions sentinelles non métastatiques à l'examen anatomopathologique (pGS0) qui ont eu une récurrence axillaire n'excédait pas 1 % (tableau G-1; annexe G). La durée moyenne de suivi des patientes allait de 8 à 47 mois; 4 des études de séries de cas n'ont pas rapporté de durée de suivi. Des récurrences locales et à distance ont été rapportées chez 21 et 39 patientes, respectivement. Cependant, toutes les études n'ont pas rapporté clairement ces résultats.

4.2.1.2 NBOCC [2008a] (Australie)

Cette revue systématique inclut 2 ECR multicentriques (Sentinella-GIVOM et ALMANAC) [Zavagno *et al.*, 2008; Mansel *et al.*, 2006] et 1 ECR unicentrique (Milan) [Veronesi *et al.*, 2006] rapportant des résultats de récurrences chez des patientes ayant eu une BGS (suivie d'un CA seulement en cas de pGS+) *versus* chez des patientes qui ont subi un CA, précédé d'une BGS (sauf pour l'essai ALMANAC). La fréquence des récurrences axillaires est rare dans les deux groupes de chaque essai (tableau 5). Il y a eu une récurrence axillaire dans chaque groupe BGS des 3 ECR, 3 dans le groupe CA de l'étude ALMANAC [Mansel *et al.*, 2006], et aucune dans les groupes BGS+CA des 2 autres ECR (tableau 5). Il n'y a eu aucune analyse statistique pour comparer la survenue des récurrences axillaires dans les 3 ECR.

Comme la revue systématique du NBOCC ne s'est pas intéressée aux récurrences locales, à distance et aux tumeurs *de novo*, les résultats présentés au tableau 5 ont été extraits des études originales [Zavagno *et al.*, 2008; Veronesi *et al.*, 2006].

4.2.1.3 Van der Ploeg et ses collaborateurs [2008a] (Pays-Bas)

Cette revue systématique qui inclut une méta-analyse s'intéresse à la fréquence des récurrences axillaires chez des patientes atteintes d'un cancer du sein sans adénopathie cliniquement décelable, dont les ganglions sentinelles sont exempts de métastases (pGS0) et dont la BGS constitue la seule chirurgie axillaire. Parmi les 48 études publiées de 2001 à 2007 incluses dans cette revue, 10 (16,4 % de l'ensemble de l'échantillon) étaient incluses dans la revue systématique australienne présentée précédemment [MSAC, 2005]. La méta-analyse regroupe les résultats de 14 959 patientes avec une durée médiane de suivi de 34 mois, ce qui est relativement court. Un total de 67 patientes (0,3 %) ont présenté une récurrence axillaire. Celle-ci est survenue après un temps médian de rémission de 20 mois (étendue de 4 à 63 mois).

4.2.1.4 Autres résultats d'ECR non inclus dans les revues systématiques – BGS *versus* BGS+CA (patientes pGS0 et pGS+)

Veronesi et ses collaborateurs [2010] ont publié la mise à jour la plus récente des résultats de l'essai unicentrique Milan, avec le suivi le plus long (médiane de 102 mois; étendue de 1 à 120 mois). Sur l'ensemble des patientes, seulement 2 récurrences axillaires ont été observées, survenues 6,3 et 7,2 ans après la chirurgie chez des patientes du groupe BGS qui n'ont pas été traitées par CA (tableau 5). La comparaison des groupes ne montre pas de différence statistiquement significative de la durée de rémission avant une récurrence axillaire ($p = 0,17$), locale ($p = 0,93$), à distance ($p = 0,50$), ou le développement d'un cancer du sein contralatéral ($p = 0,71$; test logarithmique par rangs).

Canavese et ses collaborateurs [2009] : dans cet ECR unicentrique, on rapporte la fréquence des récurrences survenues dans un groupe de patientes qui ont eu une BGS (suivie d'un CA en cas de pGS+, soit chez 30,0 % des patientes du groupe) *versus* un groupe de patientes pour qui la BGS a été systématiquement suivie d'un CA. Après un suivi médian de 66 mois (étendue de 51 à 81 mois), aucune récurrence axillaire n'a été observée dans le groupe BGS, alors qu'une a été diagnostiquée 3,1 ans après la chirurgie dans le groupe BGS+CA (0,8 %; tableau 5), 3,1 ans après la chirurgie. La fréquence des récurrences locales était du même ordre dans les deux groupes (BGS *versus* BGS+CA), soit de 0,9 et 0 %, ainsi que celle des récurrences à distance, soit de 5,4 et 5,2 %, respectivement ($p = 0,947$; test du khi carré de Pearson). Aucune comparaison statistique n'a été effectuée pour les récurrences axillaires et locales.

Tableau 5 Fréquences des récidives et des tumeurs *de novo* rapportées dans les essais cliniques randomisés comparant des patientes traitées par BGS (suivie d'un CA seulement en cas de pGS+) *versus* BGS suivie d'un curage axillaire systématique

ECR	DURÉE MÉDIANE DU SUIVI (MOIS)	N (BGS / BGS+CA)	FRÉQUENCE DES RÉCIDIVES						FRÉQUENCE DES TUMEURS DE NOVO % (n)		
			RÉGIONALES % (n)		LOCALES % (n)		À DISTANCE % (n)				
			BGS*	BGS+CA	BGS*	BGS+CA	BGS*	BGS+CA	BGS*	BGS+CA	
Veronesi <i>et al.</i> , 2003 Milan	46	259 / 257	A: 0 (0) 0 (0)	A: 0 (0) 0,8 (2)	0,4 (1)	0,4 (1)	2,3 (6)	4,9 (10)	1,2 (3) [†] 1,2 (3) [‡]	BGS* BGS+CA	0,8 (2) [†] 2,3 (6) [‡]
Veronesi <i>et al.</i> , 2006 Milan	79	259 / 257	A: 0,4 (1) 0,4 (1)	A: 0 (0) 0,8 (2)	1,5 (4)	1,2 (3)	4,2 (11)	5,1 (13)	4,2 (11)	7,0 (18)	
Veronesi <i>et al.</i> , 2010 Milan	102	259 / 257	A: 0,7 (2) 0,7 (2)	A: 0 (0) 0,8 (2)	1,5 (4)	1,5 (4)	6,5 (17)	7,7 (20)	3,5 (9) [†] 2,3 (6) [‡]	3,9 (10) [†] 4,7 (12) [‡]	
Mansel <i>et al.</i> , 2006 ALMANAC	12 [§]	478 / 476	A: n. d. (1) [¶]	A: n. d. (3) [¶]	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	
Zavagno <i>et al.</i> , 2008 Sentinella- GIVOM	55,6	345 / 352	A: 0,3 (1) 1,2 (4)	A: 0 (0) 0 (0)	3,5 (12)	0,9 (3)	3,2 (11)	4,5 (16)	1,4 (5)	1,1 (4)	
Canavese <i>et al.</i> , 2009	66	110 / 115	A: 0 (0) 0 (0)	A: 0,8 (1) 0,8 (1)	0,9 (1)	0 (0)	5,4 (6)	5,2 (6)	0,9 (1) [†]	2,6 (3) [‡]	

Abréviations : A : récidives axillaires; ALMANAC : Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; ECR : essai clinique randomisé; GIVOM : Gruppo Interdisciplinare Veneto di Oncologia Mammaria; N : nombre de patientes; n : nombre de cas; n. d. : non disponible.

Note : Le gras indique un même essai clinique randomisé, soit l'essai Milan, pour différentes durées de suivi; le gris correspond aux résultats de publications non incluses dans les revues systématiques; concernant les récidives régionales, les résultats des récidives axillaires (A) sont d'abord rapportés, suivis du nombre total des récidives régionales; pour les tumeurs *de novo*, les résultats globaux sont fournis, y inclus les tumeurs du sein contralatéral, sauf mention contraire; tous les ECR ont effectué une analyse selon l'intention de traiter, sauf l'étude Milan qui a effectué une analyse par protocole.

* Dans le groupe BGS, un CA (ou une radiothérapie de l'aisselle [Mansel *et al.*, 2006]) est réalisé en cas de ganglions sentinelles métastatiques.

† Tumeurs du sein contralatéral.

‡ Autres cancers primitifs.

§ L'article ne mentionne pas s'il s'agit d'une durée médiane ou moyenne de suivi.

|| Curage axillaire de niveaux I, II et III de Berg, ou prélèvement échantillonnage de 4 ganglions axillaires, non précédé d'une BGS.

¶ La fréquence des récidives en pourcentage pour chaque groupe n'est pas présentée puisqu'elle est en contradiction avec la différence de 2,7 % (IC à 95 % : de -1,5 à 7,8 %) rapportée par les auteurs dans l'étude originale.

Tableau 6 Fréquence des récidives et des tumeurs de *novo* chez les patientes avec ganglions sentinelles négatifs (pGSO) traitées par BGS seule versus par BGS suivie d'un curage axillaire

ÉTUDE	PLAN	DURÉE DU SUIVI (MOIS)	N (BGS / BGS+CA)	FRÉQUENCE DES RÉCIDIVES						FRÉQUENCE DES TU- MEURS DE <i>NOVO</i> % (n)	
				RÉGIONALES % (n)		LOCALES % (n)		À DISTANCE % (n)		BGS	BGS+CA
				BGS	BGS+CA	BGS	BGS+CA	BGS	BGS+CA		
Krag <i>et al.</i> , 2010 NSABP B-32	ECR, M	95,6*	2011 / 1975	A: 0,4 (8) 0,7 (14)	A: 0,1 (2) 0,4 (8)	2,4 (49)	2,7 (54)	3,2 (64)	2,8 (55)	2,2 (44) [†] 5,4 (109) [‡]	2,8 (56) [†] 4,5 (89) [‡]
Kim <i>et al.</i> , 2010	C, R, U	70,2 et 71,5 [§]	709 / 487	AI: 0,7 (5)	AI: 0,6 (3)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Koukouraki <i>et al.</i> , 2009	C, R, U	60 [¶]	98 / 53	A: 0 (0)	A: 0 (0)	2,0 (2)	0 (0)	1,0 (1)	5,6 (3)	2,0 (2) [‡]	1,8 (1) [‡]
Takei <i>et al.</i> , 2007	C, P, U	34 [¶]	1062 / 56	AI: 0,4 (4) A: 0,4 (4) 1,0 (11)**	0 (0)	1,7 (18)**	5,4 (3)	2,4 (26)	0 (0)	n. d.	n. d.
Jeruss <i>et al.</i> , 2005	C, P, U	27,4 [¶]	592 / 30	AI: 0,2 (1)	AI: 3,3 (1)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Imoto <i>et al.</i> , 2004	C, R, U	52 [¶]	112 / 97	AI: 2,7 (3) A: 3,6 (4) 4,5 (5)	AI: 0 (0) A: 0 (0) 2,1 (2)	0 (0)	3,1 (3)	2,7 (3)	5,1 (5)	n. d.	n. d.
Naik <i>et al.</i> , 2004	C, R, U	31 [¶]	2340 / 326	AI: 0,04 (1) A: 0,1 (3) ^{††}	AI: 0 (0) A: 0 (0)	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Abbreviations : A : récidives axillaires; AI : récidives axillaires isolées; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire ECR : essai clinique randomisé; M : étude multicentrique; n : nombre de cas N : nombre de patientes; n. d. : non disponible; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif; U : étude unicentrique.

Note : Pour les récidives régionales, les résultats des récidives axillaires isolées (AI) sont d'abord rapportés si mentionnés dans la publication, suivis du nombre total de récidives axillaires (A) et du nombre total de récidives régionales; les récidives axillaires isolées (AI) sont incluses dans le total des récidives axillaires (A).

* Moyenne.

† Tumeur au sein contralatéral.

‡ Autres cancers primitifs.

§ Durée moyenne du suivi pour les groupes BGS et BGS+CA, respectivement.

|| Récidive axillaire isolée comme premier événement.

¶ Médiane.

** Une de ces récidives est survenue en concomitance avec une récidive à distance.

†† Une des 3 récidives axillaires est isolée, une coïncide avec une récidive locale et une coïncide avec une récidive à distance.

4.2.2 Grands ECR en cours

Comme pour la survie (tableau G-2; annexe G), de grands ECR multicentriques sont toujours en cours : l'essai ALMANAC [Mansel *et al.*, 2006], les essais SNAC [Gill *et al.*, 2009] et SNAC2 et l'essai NSABP B-32. Les premiers résultats de récidives chez les patientes avec ganglions sentinelles non métastatiques (pGS0) de l'essai nord-américain NSABP B-32 ont été publiés [Krag *et al.*, 2010] et sont présentés à la section 4.2.3.1.

4.2.3 Autres études originales

4.2.3.1 BGS seule versus BGS+CA; patientes pGS0

Un essai clinique randomisé [Krag *et al.*, 2010] et 6 études de cohortes unicentriques, 2 prospectives [Takei *et al.*, 2007; Jeruss *et al.*, 2005] et 4 rétrospectives [Kim *et al.*, 2010; Koukouraki *et al.*, 2009; Imoto *et al.*, 2004; Naik *et al.*, 2004] ont comparé la fréquence des récidives de patientes pGS0 dans les deux groupes de traitement BGS seule et BGS+CA. Les résultats sont présentés au tableau 6.

ECR

Les résultats de l'ECR nord-américain NSABP B-32 [Krag *et al.*, 2010] montrent que le délai de rémission avant une récidive locorégionale, en tant que premier événement, n'est pas différent entre les deux groupes de traitement (QRI : 1,02 [IC à 95 % : de 0,72 à 1,44]; analyse par modèle de Cox). Après une durée moyenne de suivi de près de 8 ans (étendue de 70,1 à 126,7 mois), 14 récidives régionales ont été observées chez les patientes traitées par BGS seule (0,7 %) et 8 chez celles traitées par BGS suivie d'un CA (0,4 %; $p = 0,22$). De plus, 49 et 54 récidives locales ont été respectivement observées dans ces deux groupes de traitement (2,4 % et 2,7 %; $p = 0,55$). La fréquence des récidives axillaires comme premiers événements est inférieure ou égale à 0,4 % dans les deux groupes. Les résultats montrent également que la durée de rémission avant une récidive à distance (QRI = 1,14 [IC à 95 % : de 0,80 à 1,64]), avant l'apparition d'une tumeur du sein contralatéral (QRI = 0,77 [IC à 95 % : de 0,52 à 1,15]) ou avant un autre cancer primitif (QRI = 1,20 [IC à 95 % : de 0,90 à 1,58]) ne diffère pas entre les deux groupes de traitement.

Études de cohortes

Dans les 6 études de cohortes, la proportion de patientes pGS0 ayant présenté une récidive axillaire isolée au cours de leur suivi va de 0 à 2,7 % après une BGS seule et de 0 à 3,3 % après une BGS suivie d'un CA. Les différences de proportions entre les deux groupes de traitement varient de 0 à 3,1 % selon l'étude. Dans chaque étude, la taille du groupe BGS est toujours largement supérieure à celle du groupe BGS+CA, ce dernier faisant souvent référence à une phase de validation de la technique. Seulement 2 des 6 études ont procédé à des analyses statistiques [Kim *et al.*, 2010; Koukouraki *et al.*, 2009].

L'étude rétrospective de **Kim et ses collaborateurs [2010]** est celle qui présente le plus long suivi (> 70 mois). La proportion de patientes pGS0 qui ont présenté une récidive axillaire isolée comme premier événement était semblable dans les deux groupes de traitement (BGS : 0,7 % *versus* BGS+CA : 0,6 %). La durée de rémission avant une première récidive axillaire isolée n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes de traitement ($p = 0,23$; test logarithmique par rangs). La récidive axillaire isolée est survenue à 21 mois (médiane; étendue de 12 à 40 mois) dans le groupe BGS *versus* à 25 mois (médiane; étendue de 13 à 30 mois) dans le groupe BGS+CA ($p = 0,689$; test non spécifié).

Dans l'étude rétrospective de **Koukouraki et ses collaborateurs [2009]**, aucune récidive axillaire n'a été observée dans les deux groupes de traitement pour un suivi médian de 5 ans. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre la fréquence des récidives locales, des récidives à distance et des autres cancers primitifs (valeurs de p de 0,54, 0,12 et 1, respectivement; test non spécifié).

Dans les 4 autres études de cohortes, les résultats présentés sont uniquement descriptifs; aucune analyse statistique n'a été effectuée. Deux études ont présenté des fréquences de récidives axillaires et de récidives axillaires isolées semblables et faibles (< 0,4 %) pour les deux groupes de traitement

[Takei *et al.*, 2007; Naik *et al.*, 2004]. Dans ces 2 études, les durées de suivi étaient relativement courtes, soit de moins de 3 ans. Les 2 autres études de cohortes ont rapporté des différences plus importantes entre les deux groupes de traitement. Dans l'étude prospective de Jeruss et ses collaborateurs [2005], la proportion des patientes ayant présenté une récurrence axillaire isolée au cours d'un suivi médian de 27,4 mois était plus faible dans le groupe traité par BGS uniquement (0,2 %) que dans le groupe de patientes traitées par BGS suivie d'un CA (3,3 %). Enfin, l'étude rétrospective d'Imoto et ses collaborateurs [2004] a rapporté, pour un suivi médian de 52 mois, 4 récurrences axillaires (3,6 %) dont 3 isolées (2,7 %) dans le groupe BGS seule *versus* aucune dans le groupe BGS+CA.

Par ailleurs, 2 études de cohortes [Takei *et al.*, 2007; Imoto *et al.*, 2004] ont rapporté la fréquence des récurrences locales, mais sans comparaison statistique. Dans les 2 cas, la proportion de patientes ayant présenté ce type de récurrences semblait plus élevée dans le groupe BGS+CA (3,1 et 5,4 %) que dans le groupe BGS seule (1,7 et 0 %). Quant aux récurrences à distance, elles semblaient plus fréquentes dans le groupe BGS seule (2,4 %) que dans le groupe BGS+CA (0 %) dans une étude [Takei *et al.*, 2007], et moins fréquentes dans le groupe BGS seule (2,7 %) que dans le groupe BGS+CA (5,1 %) dans l'autre [Imoto *et al.*, 2004].

4.2.3.2 BGS seule chez les patientes pGS0

Vingt-quatre études descriptives ont évalué la fréquence des récurrences chez les patientes pGS0 qui ont eu une BGS comme seule chirurgie axillaire. Les résultats sont présentés au tableau 7. Il s'agit d'une mise à jour des résultats des études descriptives présentés dans la revue systématique du MSAC (tableau G-1; annexe G). Dix-neuf sont des séries de cas et 5 sont des études de cohortes avec un groupe BGS+CA, dont seuls les résultats du groupe BGS ont été retenus pour la présente évaluation¹⁷ [Grotelaers *et al.*, 2009; Fait et Chrenko, 2007; Jeruss *et al.*, 2005; Langer *et al.*, 2005; Gennari *et al.*, 2004]. La majorité (16/24) sont prospectives et 4 sont multicentriques [Bulte *et al.*, 2009; Leidenius *et al.*, 2009; Bergkvist *et al.*, 2008; Swenson *et al.*, 2005]. La taille des échantillons va de 104 [Torrenga *et al.*, 2004] à 3 548 patientes [Veronesi *et al.*, 2009].

Dans l'ensemble des études, la fréquence des récurrences axillaires isolées, lorsqu'elle est mentionnée, varie de 0,2 à 2,5 % (médiane de 0,6 %); celle des récurrences axillaires totales (c'est-à-dire isolées ou non), de 0 à 2,8 % (médiane de 0,8 %). En fractionnant les durées de suivi, on constate que la fréquence médiane des récurrences axillaires isolées reste inférieure ou égale à 0,6 % pour un suivi médian de 2 à 3 ans, de 3 à 4 ans et au-delà; celle des récurrences axillaires totales reste inférieure ou égale à 0,9 % pour un suivi médian de 2 à 3 ans, de 3 à 4 ans et de plus de 4 ans. La durée de rémission avant récurrence axillaire va de 2 à 108 mois (médiane de 23 mois). Les deux études présentant le suivi médian le plus long, 73 mois (étendue de 60 à 100 mois) [Grotelaers *et al.*, 2009] et 60 mois (étendue de 0,1 à 144 mois) [Kiluk *et al.*, 2010] rapportent des récurrences axillaires respectivement dans 0,4 et 0,3 % des cas (taille de l'échantillon de 254 et 1 528 patientes).

La fréquence des récurrences locales est comprise entre 0 et 4,7 % (médiane de 1,6 %); la fréquence médiane croît avec le temps médian de suivi, allant de 0,5 % pour un suivi de 2 à 3 ans, à 3,3 % pour un suivi de 5 ans et plus. Celle des récurrences à distance est comprise entre 0 et 4,4 % (médiane de 2,6 %).

¹⁷ La comparaison de patientes pGS0 qui ont eu une BGS seule avec des patientes pGS0 ou pGS+ qui ont subi une BGS suivie d'un CA ne faisait pas partie des objectifs de la présente évaluation.

Tableau 7 Fréquence des récidives et tumeurs *de novo* chez les patientes avec ganglions sentinelles négatifs (pGS0) traitées par BGS seule dans les études de séries de cas

ÉTUDE	PLAN	DURÉE MÉDIANE DU SUIVI (MOIS)	N	FRÉQUENCE DES RÉCIDIVES			FRÉQUENCE DES TUMEURS <i>DE NOVO</i> % (n)	DURÉE DE RÉMISSION AVANT RÉCIDIVE AXILLAIRE (MOIS)
				RÉGIONALES % (n)	LOCALES % (n)	À DISTANCE % (n)		
Imasato <i>et al.</i> , 2010	P, U	39,3	261	A: 0,8 (2)	1,2 (3)	2,3 (6)	n. d.	18 et 19
Kiluk <i>et al.</i> , 2010	R, U	63	1 528	A: 0,3 (4)	3,5 (54)	1,6 (24)	1,2 (19)*	73 (de 23 à 108) [†]
Bulte <i>et al.</i> , 2009	P, M	46	503	A: 0,6 (3) 0,8 (4)	1,2 (6)	4,0 (20)	n. d.	3, 30 et 51
Gauthier <i>et al.</i> , 2009	R, U	39,5	194	A: 0 (0)	3,1 (6)	1,5 (3)	0,5 (1)*	s. o.
Grotelaers <i>et al.</i> , 2009	P, U	73 [‡]	254	A: 0,4 (1)	1,6 (4)	0 (0)	n. d.	40
Leidenius <i>et al.</i> , 2009	P, M	≥ 53	962	AI: 0,6 (6) A: 0,9 (9) 1,0 (10)	2,4 (23)	2,8 (27)	1,5 (14)*	n. d.
Sanli <i>et al.</i> , 2009	R, U	44	121	AI: 2,5 (3)	n. d.	4,1 (5)	n. d.	24, 31 et 32
Veronesi <i>et al.</i> , 2009	P, U	48	3 548	A: 0,9 (31)	2,1 (76)	2,6 (91)	2,8 (100)	29 (de 2 à 86) [†]
Bergkvist <i>et al.</i> , 2008	P, M	37	2 246	AI: 0,6 (13) A: 1,2 (27)	1,2 (27)	2,5 (55)	n. d.	21 (de 4 à 51) [†]
Heuts <i>et al.</i> , 2008	P, U	43	344	A: 0,9 (3)	n. d.	n. d.	n. d.	17, 21 et 26
Poletti <i>et al.</i> , 2008	R, U	38,8	804	AI: 0,5 (4) A: 0,9 (7)	1,4 (11)	2,6 (21)	2,5 (20)	18 (de 5 à 20) [†]
Van der Ploeg <i>et al.</i> , 2008b	P, U	45,5 [‡]	748	AI: 0,3 (2) 0,5 (4)	n. d.	4,4 (33)	n. d.	AI: 10 et 44
Van Wely <i>et al.</i> , 2008	R, U	65	388	A: 2,8 (11)	n. d.	n. d.	n. d.	27 (de 4 à 63) [†]
Fait et Chrenko, 2007	P, U	≥ 24	234	0 (0)	0 (0)	2,6 (6)	n. d.	s. o.
De Kanter <i>et al.</i> , 2006	P, U	65 [§]	149	A: 2,7 (4)	4,7 (7)	n. d.	n. d.	10, 12, 14 et 56
Palesty <i>et al.</i> , 2006	R, U	33	335	AI: 0,3 (1) [¶] A: 0,6 (2) 0,9 (3)	1,8 (6)	1,8 (6)	n. d.	5 et 14 (AI)

ÉTUDE	PLAN	DURÉE MÉDIANE DU SUIVI (MOIS)	N	FRÉQUENCE DES RÉCIDIVES			FRÉQUENCE DES TUMEURS DE NOVO % (n)	DURÉE DE RÉMISSION AVANT RÉCIDIVE AXILLAIRE (MOIS)
				RÉGIONALES % (n)	LOCALES % (n)	À DISTANCE % (n)		
Carlo <i>et al.</i> , 2005	P, U	60 [‡]	222	A: 0 (0)	3,1 (7)	4,1 (9)	1,8 (4)*	s. o.
Jeruss <i>et al.</i> , 2005	P, U	27,4 [‡]	592	AI: 0,2 (1)	n. d.	n. d.	n. d.	22
Kokke <i>et al.</i> , 2005	R, U	37,5 [§]	113	AI: 0,9 (1) 1,8 (2)	n. d.	0 (0)	1,8 (2)*	29
Langer <i>et al.</i> , 2005	P, U	42,4	122	A: 0,8 (1)	n. d.	2,5 (3)	n. d.	14
Smidt <i>et al.</i> , 2005	P, U	26	439	A: 0,5 (2)	n. d.	n. d.	n. d.	4 et 27
Swenson <i>et al.</i> , 2005	R, M	33 [‡]	612	AI: 0,5 (3) [¶]	0,3 (2)	1,5 (9)	n. d.	11, 24 et 36
Gennari <i>et al.</i> , 2004	P, U	29,7	147	A: 0 (0)	0,7 (1)	2,7 (4)	4,8 (7)	s. o.
Torrenga <i>et al.</i> , 2004	P, U	57	104	AI: 1,0 (1) [¶]	n. d.	2,9 (3)	n. d.	24
Fréquence médiane en % (étendue) des récidives et des tumeurs <i>de novo</i>				AI: 0,6 (de 0,2 à 2,5) A: 0,8 (de 0 à 2,8)	1,6 (de 0 à 4,7)	2,6 (de 0 à 4,4)	1,8 (de 0,5 à 4,8)	

Abbreviations : A : récidives axillaires; AI : récidives axillaires isolées; M : étude multicentrique; N : nombre de patientes; n : nombre de cas; n. d. : non disponible; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif; s. o. : sans objet; U : étude unicentrique.

Note : Pour les récidives régionales, les résultats des récidives axillaires isolées (AI) sont d'abord rapportés si mentionnés, suivis du nombre total de récidives axillaires (A) et du nombre total de récidives régionales; les récidives axillaires isolées (AI) sont incluses dans le total des récidives axillaires (A); pour les tumeurs *de novo*, les résultats globaux sont fournis, y compris les tumeurs du sein contralatéral, sauf mention contraire.

* Sein contralatéral exclusivement.

† Médiane en mois (étendue).

‡ Pour l'ensemble des patientes, y compris celles qui avaient une BGS positive.

§ Moyenne.

|| Toutes les patientes ont été suivies sur une période minimale de 2 ans.

¶ Étude et résultat inclus dans la revue systématique de Van der Ploeg et ses collaborateurs [2008a]. La fréquence des récidives axillaires et celle des récidives axillaires isolées de ces études ne sont pas incluses dans le calcul de la fréquence médiane dont les résultats apparaissent à la dernière ligne du tableau.

Synthèse

BGS (+CA seulement en cas de pGS+) versus BGS+CA

- Dans les ECR, les récidives axillaires sont rares (fréquence $\leq 0,8\%$) peu importe le traitement, pour un suivi médian allant jusqu'à 102 mois. Aucun n'a démontré de différence de la fréquence des récidives axillaires, locales ou à distance entre les patientes traitées par BGS (+CA si pGS+) ou par BGS+CA. La durée de rémission avant récidive paraît semblable.

BGS seule versus BGS+CA (patientes pGS0)

- Après un suivi de 8 ans, l'essai NSABP B-32 n'a pas montré de différence de la durée de rémission avant une récidive régionale, locale ou à distance chez les patientes pGS0 qui ont eu une BGS seule versus une BGS suivie d'un CA. La fréquence des récidives axillaires est inférieure ou égale à 0,4 % dans les deux groupes.
- Aucune des études de cohortes n'a démontré de différence de la fréquence des récidives axillaires, locales ou à distance chez les patientes pGS0 qui ont eu une BGS seule versus une BGS suivie d'un CA. La fréquence des récidives axillaires isolées, lorsque mentionnée, varie de 0,04 à 2,7 % pour une durée de suivi maximale de 71,5 mois; celle des récidives axillaires totales, de 0 à 3,6 % pour une durée de suivi maximale de 60 mois. Dans le groupe BGS, la récidive axillaire est survenue entre 3 et 40 mois.

BGS seule (patientes pGS0)

- D'après une méta-analyse [Van der Ploeg *et al.*, 2008a], la fréquence des récidives axillaires chez les patientes pGS0 qui n'ont eu qu'une BGS est de l'ordre de 0,3 % (temps médian de rémission de 20 mois).
- Dans les nouvelles études de séries de cas, la fréquence médiane des récidives axillaires est de 0,8 % (étendue de 0 à 2,8 %). La durée médiane de la rémission est de 23 mois (étendue de 2 à 108 mois).

4.3 Morbidité et qualité de vie

4.3.1 Lymphoedème

4.3.1.1 Revues systématiques

Six revues systématiques traitent du lymphoedème, dont 3 ont été détaillées aux sections 4.1.1.1 à 4.1.1.3 [George *et al.*, 2009; NBOCC, 2008a; MSAC, 2005].

MSAC [2005] (Australie)

Cette revue systématique rapporte les résultats de 10 études comparant la prévalence du lymphoedème ou l'augmentation de la circonférence brachiale chez les patientes qui ont eu une BGS seule *versus* une BGS suivie d'un CA ou un CA seul (tableau G-4; annexe G)¹⁸. Elle soutient qu'il est difficile de tirer des conclusions définitives, vu la multitude de façons dont les résultats sont rapportés. Néanmoins, le MSAC conclut que la fréquence du lymphoedème ou du gonflement du bras est plus élevée après un CA (6 études); la prévalence médiane du lymphoedème dans les 6 études est de 27,05 % (groupe BGS+CA ou CA) *versus* 3,25 % (groupe BGS). Toutefois, la comparaison des mesures circonférentielles du bras (4 études) ne montrait pas de différence claire entre les patientes traitées par BGS seule *versus* par CA (tableau G-4; annexe G).

18 Le MSAC [2005] inclut une autre étude comparative [Swenson *et al.*, 2002] qui soutient que les patientes qui ont eu une BGS seule rapportent significativement moins ($p = 0,0005$) de gonflement du bras, et que celles qui ont eu un curage axillaire sont plus susceptibles de déclarer que le gonflement interfère dans leur vie quotidienne ($p = 0,012$). Les résultats ne sont pas quantifiés.

Dans toutes les études incluses dans cette revue, la durée du suivi postchirurgical était trop courte pour déterminer s'il y avait une différence significative à long terme quant au lymphœdème entre les patientes traitées par BGS et celles traitées par CA.

NBOCC [2008a] (Australie)

Trois ECR inclus (Sentinella-GIVOM, ALMANAC et Milan) rapportés dans 4 publications [Del Bianco *et al.*, 2008; Fleissig *et al.*, 2006; Mansel *et al.*, 2006; Veronesi *et al.*, 2003] montrent que le lymphœdème, objectivement ou subjectivement évalué, est significativement moins fréquent chez les patientes d'un groupe BGS que chez celles d'un groupe BGS+CA ou CA; à douze mois, la prévalence varie entre 4,5 et 5,2 % et entre 9 et 13,2 % dans les deux groupes respectivement (tableau 8). Deux autres ECR inclus [Gill *et al.*, 2006; Purushotham *et al.*, 2005] ont comparé des résultats autres que la prévalence (augmentation du volume brachial exprimée en pourcentage ou en ml et scores de gonflement du bras autorapportés) (tableau G-5, annexe G). Ils montrent un effet significatif et défavorable du CA sur la sévérité des symptômes 12 mois après la chirurgie. Les auteurs de la revue systématique concluent que la morbidité liée au lymphœdème est moindre chez les patientes traitées par BGS comparativement aux patientes traitées par BGS+CA ou CA.

George et ses collaborateurs [2009] (Cancer Care Ontario, Canada)

Les auteurs concluent qu'il y a significativement moins de complications (y inclus le lymphœdème) à la suite d'une BGS qu'après un CA (précédé ou non d'une BGS). En soutien à cette conclusion, la revue mentionne les résultats de l'ECR Sentinella-GIVOM [Del Bianco *et al.*, 2008; Zavagno *et al.*, 2008] qui rapporte un bénéfice à 12 mois¹⁹ postchirurgie en faveur de la BGS (tableau 8) et de la revue systématique du MSAC [2005].

George et ses collaborateurs mentionnent également l'absence de différence de résultats concernant le lymphœdème entre des groupes de patientes traitées par CA seul *versus* BGS plus CA différé de l'ECR ALMANAC ($p > 0,05$; résultats provenant d'un résumé et non montrés) [Goyal *et al.*, 2006]. En examinant les résultats plus détaillés de la publication officielle de Goyal et ses collaborateurs [2008], on constate que l'on a comparé la distribution du lymphœdème autorapporté (absence, faible et modéré ou grave) et le changement moyen de volume brachial pré/postchirurgie entre ces deux groupes, à 3, 6 et 12 mois.

Liu et ses collaborateurs [2009] (Chine)

Cette revue s'intéressait à la morbidité tardive, présente 6 mois et plus après la chirurgie, chez les patientes atteintes d'un cancer primitif du sein et traitées par BGS seule. L'évaluation de la prévalence du lymphœdème portait sur 13 études de bonne qualité méthodologique, dont 10 prospectives. À 6 mois de suivi postchirurgie, la prévalence du lymphœdème variait de 3,0 à 10,0 %; à 12 mois et plus, elle allait de 6,0 à 14,0 %. Après 5 ans de suivi, le lymphœdème était présent chez encore 6,8 % des patientes qui avaient eu une BGS seule, indiquant que le lymphœdème est un problème à long terme même chez les patientes qui ne subissent pas de CA.

¹⁹ Les auteurs de la revue systématique parlent de 12 mois, mais le rapport de cotes et la valeur de p mentionnés pour soutenir cette affirmation (RC = 0,37; $p = 0,005$) font référence à 6 mois postchirurgie dans l'étude originale. Néanmoins, la différence était significative à 6 et à 12 mois postchirurgie.

Tableau 8 Prévalence du lymphœdème rapportée dans les ECR inclus dans les revues systématiques

ECR	N (BGS / BGS+CA)	TYPE D'ÉVALUATION	MOMENT DE L'ÉVALUATION	PRÉVALENCE EN % (n/N)		VALEUR DE <i>p</i>	RC (IC À 95 %)
				BGS*	BGS+CA OU CA†		
Mesure objective							
Veronesi <i>et al.</i> , 2003 Milan	100 / 100	Gonflement du bras (Δ de circonférence interbrachiale [Ip - Co]) [‡]	6 mois	11,0 (11/100)	69,0 (69/100)	n. d.	n. d.
			24 mois	7,0 (7/100)	75,0 (75/100)	n. d.	n. d.
Del Bianco <i>et al.</i> , 2008; Zavagno <i>et al.</i> , 2008 Sentinella- GIVOM	336 / 341	Δ de circonférence interbrachiale [Ip - Co] [§]	6 mois	4	10	0,005	0,37 (de 0,18 à 0,75)
			12 mois	4,5	9	0,03	0,48 (de 0,24 à 0,93)
			18 mois	4,5	6	0,14	0,59 (de 0,30 à 1,19)
			24 mois	4,5	7	0,07	0,52 (de 0,25 à 1,06)
Mesure subjective							
Mansel <i>et al.</i> , 2006 ALMANAC	478 / 476	Lymphœdème (faible, modéré ou grave) autorapporté	1 mois	3,2 (14/428)	11,9 (50/419)	< 0,001	n. d.
			3 mois	4,8 (20/417)	15,4 (61/395)	< 0,001	
			6 mois	4,4 (19/ 432)	17,1 (71/414)	< 0,001	
			12 mois	4,8 (20/413)	13,2 (53/403)	< 0,001	
Fleissig <i>et al.</i> , 2006 ALMANAC	424 / 405	Gonflement douloureux du bras (modéré ou grave) autorapporté	1 mois	12,1	28,0	< 0,001	n. d.
			3 mois	6,7	14,5	< 0,001	
			6 mois	7,5	15,8	< 0,001	
			12 mois	5,2	11,6	0,002	
			18 mois	7,0	14,0	0,002	

Abréviations : Δ : différence; ALMANAC : Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; Co : contralatéral; ECR : essai clinique randomisé; GIVOM : Gruppo Interdisciplinare Veneto di Oncologia Mammaria; IC : intervalle de confiance; Ip : ipsilatéral; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; n. d. non disponible; RC : rapport de cotes.

Note : Le moment de l'évaluation est le temps préchirurgical; le grisé indique une évaluation objective; dans les ECR Sentinella-GIVOM et ALMANAC, une analyse selon l'intention de traiter a été effectuée, alors qu'une analyse par protocole a été effectuée dans l'ECR Milan; le groupe de référence pour les calculs des rapports de cotes est le groupe BGS+CA.

* Dans le groupe BGS (sauf pour l'ECR Milan), un CA (ou une radiothérapie de l'aisselle [Fleissig *et al.*, 2006; Mansel *et al.*, 2006]) est réalisé en présence d'un ou de plusieurs ganglions sentinelles métastatiques.

† Dans l'ECR ALMANAC, il y a eu un CA de niveaux I, II et III de Berg, ou un prélèvement échantillonnage de 4 ganglions axillaires, non précédé d'une BGS.

‡ Dans l'article original, la différence de circonférence brachiale est rapportée selon une distribution en 4 catégories (aucune différence de circonférence, < 1 cm, de 1 à 2 cm et > 2 cm; voir tableau G-4 en annexe G); les revues systématiques ont considéré que la somme des cas des 3 dernières catégories représente le nombre de cas prévalents de lymphœdème, engendrant une forte prévalence dans le groupe BGS+CA.

§ La limite pour considérer une augmentation de circonférence brachiale comme un lymphœdème n'est pas mentionnée.

|| Test du khi carré de tendance réalisé sur la distribution des cas dans chacune des 3 catégories suivantes : lymphœdème modéré ou grave, lymphœdème faible et absence de lymphœdème.

Tsai et ses collaborateurs [2009] (États-Unis)

Cette méta-analyse inclut 2 ECR (ALMANAC et Cambridge) [Mansel *et al.*, 2006; Purushotham *et al.*, 2005] et 20 études de cohortes (dont 12 prospectives) publiés jusqu'en janvier 2008. On rapporte que le risque relatif de développer un lymphœdème (objectivement mesuré) est 3 fois plus élevé après un

CA qu'après une BGS seule (IC à 95 % : de 1,89 à 4,74). Si l'évaluation est subjective, le risque relatif de rapporter un lymphœdème est 3,5 fois plus élevé après un CA qu'après une BGS (IC à 95 % : de 2,06 à 6,08). La durée du suivi postchirurgical était variable. En raison de l'hétérogénéité des résultats entre les études, le risque relatif global de lymphœdème a été estimé à l'aide d'un modèle à effets aléatoires.

Kell et ses collaborateurs [2010] (Irlande et États-Unis)

Cette méta-analyse d'ECR rapporte, chez les patientes traitées par BGS, une réduction de 70 % du risque de gonflement du bras 6 mois après la chirurgie en comparaison avec celles traitées par CA, seul ou précédé d'une BGS (RC = 0,30 [IC à 95 % : de 0,14 à 0,66]; $p = 0,0028$). L'analyse portait sur les 2 154 patientes de 5 ECR : l'essai SNAC [Gill *et al.*, 2009], l'essai Sentinella-GIVOM [Zavagno *et al.*, 2008], l'essai ACOSOG 20011 [Lucci *et al.*, 2007], l'essai ALMANAC [Mansel *et al.*, 2006] et l'essai Milan [Veronesi *et al.*, 2003].

4.3.1.2 Études originales

4.3.1.2.1 BGS seule versus BGS+CA

Évaluation objective

L'**ECR NSABP B-32** [Ashikaga *et al.*, 2010] compare la différence de volume interbrachial entre les patientes d'un groupe BGS et celles d'un groupe BGS+CA. Le changement relatif de volume brachial est significativement plus important dans le groupe BGS+CA 6 mois après la chirurgie et le demeure durant tout le suivi réalisé jusqu'à 36 mois ($p < 0,001$) (tableau 9). Cet essai montre également que la prévalence d'une différence de volume interbrachial résiduelle 3 ans après la chirurgie est presque 2 fois plus importante dans le groupe BGS (16,7 %) que dans le groupe BGS+CA (27,6 %; $p < 0,001$; RC = 0,52 [IC à 95 % : de 0,43 à 0,65]). Une régression logistique multivariée²⁰ confirme que la différence de volume interbrachial résiduelle 3 ans après la chirurgie axillaire est associée au groupe de traitement ($p < 0,001$), et montre qu'elle est positivement corrélée avec un âge plus avancé (≥ 50 ans) ($p = 0,006$), la réalisation d'une radiothérapie sur l'aisselle ($p = 0,007$) et le fait que le bras affecté soit le bras dominant ($p < 0,001$) (résultats non montrés au tableau 9).

L'**ECR ACOSOG 20011** [Lucci *et al.*, 2007] est inclus dans la méta-analyse de Tsai et ses collaborateurs [2010], mais ses résultats n'ont pas été détaillés. L'essai compare la prévalence du lymphœdème, mesuré par augmentation de la circonférence brachiale, entre les patientes d'un groupe BGS seule et celles d'un groupe BGS+CA. La prévalence du lymphœdème n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes 6 mois (7,7 *versus* 10,7 %) et 12 mois après la chirurgie (6,2 *versus* 10,7 %; tableau 9). De même, une analyse par régression logistique multivariée montrait que le traitement n'est pas prédictif du lymphœdème 6 mois ($p = 0,3137$) et 12 mois ($p = 0,710$) après la chirurgie (tableau 9).

De plus, une étude de cohorte [McLaughlin *et al.*, 2008a] a montré que l'adjonction du CA à la BGS augmente significativement la prévalence du lymphœdème (5,2 *versus* 16,4 %) et du lymphœdème grave (0,5 *versus* 3,0 %) 5 ans après la chirurgie (tableau 9).

Par ailleurs, une étude prospective longitudinale [Kootstra *et al.*, 2010] compare la différence de volume interbrachial avant et après avoir subi une BGS seule (N = 51), une BGS suivie d'un CA (N = 56) ou un CA seul (N = 65). Les résultats sont présentés au tableau G-6 (annexe G). On constate que l'écart de volume entre le bras contralatéral et le bras ipsilatéral est significativement plus important 2 ans après la chirurgie par rapport au temps préchirurgical dans les groupes BGS+CA ($p = 0,041$; test *t* de Student apparié) et CA seul ($p < 0,001$), mais pas dans le groupe BGS seule ($p = 0,349$). Toutefois, dans une analyse de variance à mesures répétées pour une période allant jusqu'à 24 mois après la chirurgie, l'augmentation du volume brachial était du même ordre dans les groupes BGS seule et BGS+CA.

²⁰ Les variables incluses dans le modèle sont : le groupe de traitement, l'âge, le côté du bras affecté, la main dominante, la concordance entre le bras affecté et la main dominante, le nombre de ganglions sentinelles examinés, le nombre de ganglions excisés de l'aisselle ipsilatérale au cours de la BGS, le nombre de ganglions excisés d'autres localisations au cours de la BGS, le type de chirurgie mammaire, la taille tumorale, la thérapie adjuvante systémique et la radiothérapie ainsi que leurs interactions avec le groupe de traitement.

Tableau 9 Prévalence du lymphoedème selon une évaluation objective chez les patientes qui ont eu une BGS seule versus une BGS suivie d'un curage axillaire

ÉTUDE	PLAN	N (BGS / BGS+CA)	TYPE D'ÉVALUATION		MOMENT DE L'ÉVALUATION	PRÉVALENCE EN % (n/N OU IC À 95 %)		VALEUR DE <i>p</i>	RC (IC À 95 %)
						BGS	BGS+CA		
Ashikaga <i>et al.</i> , 2010 NSABP B-32	ECR, M	1759 / 1677	Δ relative de volume interbrachial* Δ de volume interbrachial résiduel (≥ 5 %) [†]	< 5 %	6 mois	77,5 (1363/1759)	70,8 (1187/1677)	< 0,001 [†]	s. o.
				De 5 à 10 %		13,4 (236/1759)	16,5 (278/1677)		
				≥ 10 %		9,0 (158/1759)	12,6 (211/1677)		
		1459 / 1421		< 5 %		79,2 (1156/1459)	69,7 (990/1421)		
Lucci <i>et al.</i> , 2007 ACOSOG Z0011	ECR, M	1151 / 1136	Δ interbrachiale du changement pré/ postchirurgie de circonférence brachiale ≥ 2 cm [§]	De 5 à 10 %	36 mois	13,3 (194/1459)	16,0 (227/1421)	< 0,001 [†]	s. o.
				≥ 10 %		7,5 (109/1459)	14,3 (203/1421)		
				Δ de volume interbrachial résiduel (≥ 5 %) [†]		16,7 (de 14,6 à 19,0)	27,6 (de 25,1 à 30,3)		
		271 / 270				7,7 (21/271)	10,7 (29/270)		
McLaughlin <i>et al.</i> , 2008a	C, P, U	226 / 242	Δ interbrachiale du changement pré/postchirurgie de circonférence brachiale [§]	postchirurgie de circonférence brachiale ≥ 2 cm [§]	12 mois	6,2 (14/226)	10,7 (26/242)	0,2296 0,3137 0,0786 0,0710	0,74 (de 0,41 à 1,34) 0,52 (de 0,26 à 1,06)
				> 2 cm		5,2 (31/600)	16,4 (55/336)		
		600 / 336		> 5 cm [¶]		0,5 (3/600)	3,0 (10/336)		
					60 mois (médiane)			0,0001	n. d.
								n. d. **	n. d.

Abbreviations : Δ : différence; ACOSOG : American College of Surgeons Oncology Group; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; cm : centimètre; ECR : essai clinique randomisé; IC : intervalle de confiance; M : étude multicentrique; ml : millilitre; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; n. d. : non disponible; NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; P : plan prospectif; U : étude unicentrique; R : plan rétrospectif; RC : rapport de cotes; s. o. : sans objet.

Note : Le moment de l'évaluation est le temps postchirurgical; le groupe de référence pour le calcul des rapports de cotes est le groupe BGS+CA; l'ECR NSABP B-32 a effectué une analyse selon l'intention de traiter.

* (Ipsilatéral - contralatéral) / contralatéral x 100 %.

† Test de Kruskal-Wallis.

‡ Différence relative de volume interbrachial ((Ipsilatéral-contralatéral) / contralatéral x 100 %) ≥ 5 % à 36 mois et < 5 % avant la chirurgie.

§ Différence calculée comme suit : (Ipsilatéral postchirurgie - Ipsilatéral préchirurgie) - (contralatéral postchirurgie - contralatéral préchirurgie).

|| Régression logistique multivariée.

¶ Lymphoedème grave.

** Valeur de *p* < 0,0001 selon un test exact de Fisher effectué par les auteurs du présent rapport.

Évaluation subjective

L'ECR ACOSOG Z0011 [Lucci *et al.*, 2007] et 2 études de cohortes [McLaughlin *et al.*, 2008b; Husen *et al.*, 2006] montrent une prévalence significativement moindre des sensations de gonflement ou d'œdème du bras rapportées par les patientes qui ont eu une BGS seule par rapport à celles qui ont subi une BGS suivie d'un CA, 12 mois et plus après la chirurgie (tableau 10); le lymphœdème est présent chez 2 à 4,4 % des patientes des groupes BGS et chez 13 à 34,3 % des patientes des groupes BGS+CA. Selon une analyse multivariée, Lucci et ses collaborateurs [2007] trouvent qu'une patiente traitée uniquement par BGS a un risque plus faible de 85 % de développer un lymphœdème, 12 mois et plus après la chirurgie, qu'une patiente qui subit également un CA (RC = 0,15 [IC à 95 % : de 0,06 à 0,37]). De plus, Husen et ses collaborateurs [2006] estiment que le risque de lymphœdème est 4,6 et 10,3 fois plus élevé chez les patientes qui subissent une BGS suivie d'un CA immédiat ou différé, respectivement, près de 2 ans après la chirurgie.

Tableau 10 Prévalence du lymphœdème après évaluation subjective chez les patientes qui ont eu une BGS seule versus une BGS suivie d'un curage axillaire

ÉTUDE	PLAN	N (BGS / BGS+CA)	TYPE D'ÉVALUATION	MOMENT DE L'ÉVALUATION	PRÉVALENCE % (n/N)		VALEUR DE <i>p</i>	RC (IC À 95 %)
					BGS	BGS+CA		
Mesure subjective								
Lucci <i>et al.</i> , 2007 ACOSOG Z0011	ECR, M	339 / 327	Présence d'un lymphœdème rapportée par la patiente ou par le clinicien	6 mois	5,6 (19/339)	8,3 (27/327)	0,1772 0,1674*	0,64 (de 0,33 à 1,21)*
		268 / 288		12 mois	2 (n. d./268)	12,8 (37/288)	< 0,0001 < 0,0001*	0,15 (de 0,06 à 0,37)*
		253 / 272		> 12 mois	5,5 (14/253)	19,1 (52/272)	< 0,0001 < 0,0001*	0,15 (de 0,06 à 0,37)*
McLaughlin <i>et al.</i> , 2008b	C, P, U	600 / 336	Gonflement du bras autorapporté	60 mois (médiane)	3,0 (18/600)	27,1 (91/336)	< 0,0001	n. d.
Husen <i>et al.</i> , 2006	C, R, U	203 / 167	Gonflement du bras autorapporté	23 et 24 mois (moyenne) [†]	4,4 (9/203)	19,0 (19/100) [‡]	< 0,0001	4,6 (de 2,0 à 10,7) [§]
						34,3 (23/67)	n. d.	10,3 (de 4,5 à 24) [§]
Mesures subjective et objective								
Langer <i>et al.</i> , 2007	C, P, M	431 / 204	Mesure subjective ou augmentation de la circonférence brachiale > 2 cm**	31 et 29,5 mois [¶]	3,5 (15/431)	19,1 (39/204)	< 0,0001	0,15 (de 0,08 à 0,28)

Abréviations : ACOSOG : American College of Surgeons Oncology Group; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; ECR : essai clinique randomisé; IC : intervalle de confiance; M : étude multicentrique; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; n. d. : non disponible; P : plan prospectif; RC : rapport de cotes; U : étude unicentrique; R : plan rétrospectif.

Note : Le moment de l'évaluation est le temps postchirurgical.

* Régression logistique multivariée; le groupe de référence pour le calcul du rapport de cotes est le groupe BGS+CA.

[†] Durée moyenne du suivi dans le groupe BGS et les groupes BGS+CA, respectivement; la durée de suivi minimale était de 12 mois.

[‡] BGS + CA immédiat.

[§] Régression logistique multivariée; le groupe de référence pour le calcul du rapport de cotes est le groupe BGS.

^{||} BGS + CA différé.

[¶] Durée médiane du suivi dans les groupes BGS et BGS+CA, respectivement.

** Gonflement ou lourdeur du bras ipsilatéral, présence d'une indentation dans la peau lorsqu'elle est pressée ou perte des plis cutanés, et (ou) Δ de circonférence brachiale ipsilatérale pré/postchirurgie ou Δ de circonférence interbrachiale > 2 cm.

Enfin, une étude de cohorte prospective multicentrique [Langer *et al.*, 2007] montre également, selon une évaluation subjective et objective, un risque plus faible de 85 % de développer un lymphœdème, 2 ans et demi après une BGS seule qu'après une BGS suivie d'un CA (RC = 0,15 [IC à 95 % : de 0,08 à 0,28]), la prévalence étant de 3,5 et 19,1 %, respectivement ($p < 0,0001$) (tableau 10).

4.3.1.2.2 BGS seule versus CA seul

Évaluation objective

Deux études de cohortes ont comparé la prévalence du lymphœdème du membre supérieur ou du poignet après une BGS seule *versus* un CA seul (tableau 11). Lumachi et ses collaborateurs [2009] ont rapporté une prévalence beaucoup plus faible, quoique non statistiquement significative, dans le groupe BGS (3,7 % *versus* 16,0 %), 22 mois après la chirurgie. De plus, dans l'étude de Leidenius et ses collègues [2005], un lymphœdème du poignet était présent chez 6,0 % des patientes qui ont subi un CA, mais absent chez celles qui ont eu une BGS (valeur de p significative), 36 mois après l'intervention. Par ailleurs, une autre étude de cohorte [Husted Madsen *et al.*, 2008] a démontré une augmentation significativement plus importante du volume brachial (en ml) 18 mois après un CA qu'après une BGS (tableau 11).

Enfin, dans l'étude longitudinale de Kootstra et ses collaborateurs [2010], brièvement décrite à la section précédente, l'analyse de variance à mesures répétées (jusqu'à 2 ans postchirurgie) montre une augmentation du volume brachial significativement moins importante dans le groupe BGS que dans le groupe CA ($p = 0,001$; tableau G-6, annexe G).

Évaluation subjective

Les études de cohortes multicentriques de Husted Madsen et ses collaborateurs [2008] et de Leidenius et ses collègues [2005] rapportent une prévalence significativement plus élevée d'œdème du bras dans le groupe CA (de 27,7 à 44,0 %) comparativement au groupe BGS (de 5,4 à 10,8 %), 6, 18 et 36 mois après la chirurgie (tableau 11). Dans l'étude de Husted Madsen et ses collaborateurs [2008], le risque de développer un lymphœdème 18 mois après une BGS est 90 % plus faible qu'après un CA (RC = 0,10 [IC à 95 % : de 0,04 à 0,22]).

Tableau 11 Prévalence (et autres données comparées) du lymphœdème chez les patientes qui ont eu une BGS seule versus un curage axillaire seul

ÉTUDE	PLAN	N (BGS / CA)	TYPE D'ÉVALUATION	MOMENT DE L'ÉVALUATION	BGS	CA	VALEUR DE <i>p</i>	RC (IC À 95 %)
Mesure objective					Prévalence en % (n/N)			
Lumachi <i>et al.</i> , 2009	C, R, U	54 / 50	Δ de circonférence interbraçiale ≥ 2 cm*	22 mois (médiane)	3,7 (2/54)	16,0 (8/50)	n. s.	n. d.
Leidenius <i>et al.</i> , 2005	C, R, M	92 / 50	Δ de circonférence entre les 2 poignets ≥ 2 cm*	36 mois	0 (0/92)	6,0 (3/50)	0,0172 [†]	n. d.
			Δ de circonférence interbraçiale (partie supérieure) ≥ 2 cm*		n. d.	n. d.	n. s.	n. d.
					Δ moyenne de volume (ml)			
Husted Madsen <i>et al.</i> , 2008	C, P, M	n. d.	Δ post/préchirurgie de la différence de volume interbraçial [‡]	6 mois	13,5	35,2	n. s.	s. o.
				18 mois	-10	28,8	0,02	s. o.
Mesure subjective					Prévalence en % (n/N)			
Husted Madsen <i>et al.</i> , 2008	C, P, M	148 / 53	Gonflement du bras autorapporté	6 mois	10,8 (16/148)	43,4 (23/53)	n. d.	0,16 (de 0,07 à 0,34)
		143 / 50		18 mois	7,0 (10/143)	44,0 (22/50)	n. d.	0,10 (0,04 à 0,22)
Leidenius <i>et al.</i> , 2005	C, R M	92 / 47	Œdème léger, modéré ou grave de la partie supérieure du bras autorapporté	36 mois	5,4 (5/92)	27,7 (13/47)	0,0005	n. d.

Abréviations : Δ : différence; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; cm : centimètre; IC : intervalle de confiance; M : étude multicentrique; ml : millilitre; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; n. d. : non disponible; n. s. : valeur non significative; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif; RC : rapports de cotes; s. o. : sans objet; U : étude unicentrique.

Note : Le moment de l'évaluation est le temps postchirurgical; le grisé indique qu'il s'agit d'une mesure objective du lymphœdème; le groupe de référence pour le calcul des rapports de cotes est le groupe CA.

* Ipsilatéral - contralatéral.

[†] Le test du khi carré (valeur de *p* = 0,0172) utilisé par les auteurs de l'étude est inapproprié; un test exact de Fisher effectué par les auteurs du présent rapport indique néanmoins une différence statistiquement significative.

[‡] (Ipsilatéral postchirurgie - contralatéral postchirurgie) - (ipsilatéral préchirurgie - contralatéral préchirurgie).

4.3.1.2.3 BGS+CA versus CA seul

Dans leur étude longitudinale décrite précédemment, Kootstra et ses collaborateurs [2010] ont constaté une augmentation significative du volume brachial 24 mois après la chirurgie par rapport au volume préchirurgical dans les groupes BGS+CA et CA seul (résultats déjà présentés). Toutefois, cette augmentation du volume brachial est semblable dans les groupes BGS+CA et CA seul (analyse de variance à mesures répétées; tableau G-6, annexe G).

4.3.1.2.4 BGS + CA immédiat versus BGS + CA différé

Dans l'étude de cohorte d'Olson et ses collaborateurs [2008], on présente les données recueillies chez les patientes de 2 ECR multicentriques (ACOSOG Z0010 et Z0011). La prévalence du lymphœdème, mesuré objectivement 6 et 12 mois après la chirurgie, est similaire peu importe que le CA ait été fait immédiatement après la BGS ou lors d'une seconde intervention (dans un délai médian de 19 jours; tableau G-7 annexe G). De même, dans une autre étude de cohorte prospective multicentrique [Husted Madsen *et al.*, 2008], le changement du volume brachial 18 mois après la chirurgie ne diffère pas entre les deux groupes (tableau G-7; annexe G).

Des 3 études de cohortes comparant la fréquence du lymphœdème évalué de façon entièrement ou partiellement subjective, 2 ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de patientes [Husted Madsen *et al.*, 2008; Langer *et al.*, 2007]. La troisième étude [Husen *et al.*, 2006] est rétrospective et montre quant à elle une différence statistiquement significative en faveur du groupe recevant le CA immédiat (19,0 % *versus* 34,3 %; $p = 0,025$) (tableau G-7, annexe G).

4.3.1.2.5 BGS seule

La seule étude de séries de cas repérée est prospective et multicentrique et porte sur les patientes pGSO de l'ECR ACOSOG Z0010 [Wilke *et al.*, 2006]. Dans cette étude, 7 % des 2 904 patientes traitées par BGS seule ont développé une augmentation de la circonférence brachiale²¹ de 2 cm ou plus 6 mois après la chirurgie.

Synthèse

- Les revues systématiques concluent toutes que la morbidité liée au lymphœdème est moindre chez les patientes qui ont une BGS seule que chez celles qui subissent un CA (précédé ou non d'une BGS).
- Évaluation objective du lymphœdème : 5 ECR (Milan, NSABP B-32, Sentinella-GIVOM, Cambridge et SNAC) ont montré que, jusqu'à 12 mois postchirurgie, le lymphœdème est plus fréquent ou l'augmentation du volume brachial plus importante chez les patientes qui ont subi un CA que chez celles qui ont eu une BGS. L'ECR NSABP B-32 a présenté des résultats jusqu'à 36 mois postchirurgie; la différence était toujours significative. Les résultats de 5 études de cohortes, dont une grande étude qui a un suivi postchirurgical de 5 ans, corroborent ceux des ECR.
- Évaluation subjective du lymphœdème : dans les ECR, les patientes rapportent un lymphœdème plus fréquemment ou un gonflement du bras ipsilatéral plus important si elles ont subi un CA que si elles ont eu une BGS, et ce, 6 mois, 12 mois (essais ACOSOG, ALMANAC et SNAC) et 18 mois (essai ALMANAC) après la chirurgie. Les 5 études de cohortes montrent toutes également des différences significatives pour des suivis de 6 à 60 mois.
- Selon 2 méta-analyses [Kell *et al.*, 2010; Tsai *et al.*, 2009], le risque de lymphœdème serait au moins 3 fois plus élevé après un CA (seul ou précédé d'une BGS) qu'après une BGS.
- Selon une méta-analyse [Liu *et al.*, 2009], la prévalence du lymphœdème varie de 6,0 à 14,0 % 12 mois et plus après la chirurgie chez les patientes n'ayant eu qu'une BGS. Après 5 ans de suivi, le lymphœdème serait présent chez encore 6,8 % des patientes.
- Toutes les études de cohortes prospectives (3) ne montrent aucune différence nette de prévalence du lymphœdème entre les patientes traitées par BGS suivie d'un CA immédiat versus un CA différé.

21 (Ipsilatéral postchirurgie - ipsilatéral préchirurgie) - (contralatéral postchirurgie - contralatéral préchirurgie).

4.3.2 Troubles moteurs du bras et de l'épaule

4.3.2.1 Revues systématiques

Quatre revues systématiques ont exploré les troubles moteurs du bras et de l'épaule; elles ont déjà été présentées aux sections 4.1.1 [George *et al.*, 2009; NBOCC, 2008a; MSAC, 2005] et 4.3.1.1 [Liu *et al.*, 2009].

MSAC [2005] (Australie)

D'après l'analyse de 8 études comparatives (niveaux de preuve III-2 et III-3; tableau G-8, annexe G), les auteurs concluent que la limitation postopératoire des mouvements est moins importante ou fréquente après une BGS qu'à la suite d'un CA.

NBOCC [2008a] (Australie)

À partir des résultats de 4 ECR, les auteurs concluent à une détérioration du fonctionnement de l'épaule et du bras plus importante chez les patientes traitées par CA que par BGS. De façon plus détaillée pour chacun des essais :

- Dans l'essai **Sentinella-GIVOM** [Del Bianco *et al.*, 2008] (tableau 12), une limitation des mouvements de l'épaule était rapportée par 7 % des patientes du groupe BGS versus 15 % de celles du groupe BGS+CA ($p = 0,005$), 6 mois après la chirurgie axillaire.
- Dans l'essai **ALMANAC** [Fleissig *et al.*, 2006] (tableau 12), une faible amplitude des mouvements du bras était rapportée par 3,3 % versus 6,6 % ($p = 0,035$) des patientes des groupes BGS et CA, respectivement, 3 mois après la chirurgie. De plus, une évaluation objective de l'amplitude de la flexion de l'épaule montrait, un mois après la chirurgie, une différence significative en faveur des patientes du groupe BGS ($p = 0,004$) [Mansel *et al.*, 2006] (tableau G-9, annexe G).
- Dans l'essai **Cambridge** [Purushotham *et al.*, 2005] (tableau G-9, annexe G), une différence significative de changement d'amplitude de la flexion de l'épaule était présente à 12 mois postchirurgie entre les patientes des groupes BGS et CA ($p = 0,04$).
- Dans l'essai **Milan** [Veronesi *et al.*, 2003] (tableau 12), une perte de mobilité du bras ipsilatéral au-dessous de 80 % du potentiel de départ était rapportée par 27 et 21 % des patientes d'un groupe BGS+CA à 6 et 12 mois postchirurgie, respectivement, alors qu'aucune limitation de cette importance n'était rapportée chez les patientes d'un groupe BGS seule.

Tableau 12 Prévalence des troubles moteurs (mesure subjective) rapportée dans les ECR inclus dans les revues systématiques

ECR	N (BGS / BGS+CA OU CA)	TYPE D'ÉVALUATION	MOMENT DE L'ÉVALUATION	PRÉVALENCE EN % (n/N)		VALEUR DE <i>p</i>	RC (IC À 95 %)
				BGS*	BGS+CA OU CA†		
Del Bianco <i>et al.</i> , 2008; Zavagno <i>et al.</i> , 2008 Sentinella- GIVOM	336 / 341	Limitation des mouvements de l'épaule autorapportée	6 mois	7	15	0,005	0,47 (de 0,27 à 0,79)
			12 mois	5	7	0,33	0,73 (de 0,39 à 1,37)
			18 mois	4	5	0,21	0,62 (de 0,32 à 1,31)
			24 mois	4	7	0,04	0,44 (de 0,20 à 0,96)
Fleissig <i>et al.</i> , 2006 ALMANAC	424 / 405	Faible amplitude des mouvements du bras autorapportée	préchirurgie	4,6	3,6	n. d.	n. d.
			1 mois	6,7	22,1	< 0,001	n. d.
			3 mois	3,3	6,6	0,035	n. d.
			6 mois	4,4	6,6	0,167	n. d.
			12 mois	6,0	8,8	0,142	n. d.
			18 mois	6,2	8,4	0,266	n. d.
Veronesi <i>et al.</i> , 2003 Milan	100 / 100	Mobilité du bras ipsilatéral < 80 %‡	6 mois	0 (0/100)	27,0 (27/100)	n. d.	n. d.
			12 mois	0 (0/100)	21,0 (21/100)	n. d.	n. d.

Abréviations : ALMANAC : Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; ECR : essai clinique randomisé; GIVOM : Gruppo Interdisciplinare Veneto di Oncologia Mammaria; IC : intervalle de confiance; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; n. d. : non disponible; RC : rapport de cotes.

Note : Le moment de l'évaluation est le temps postchirurgical; dans les ECR Sentinella-GIVOM et ALMANAC, une analyse selon l'intention de traiter a été effectuée, alors qu'une analyse par protocole a été effectuée dans l'ECR Milan; le groupe de référence pour le calcul des rapports de cotes est le groupe BGS+CA.

* Dans le groupe BGS (sauf pour l'étude Milan), un CA (ou une radiothérapie de l'aisselle [Fleissig *et al.*, 2006]) est réalisé en présence d'un ou de plusieurs ganglions sentinelles métastatiques.

† Dans l'ECR ALMANAC, il y a eu un CA de niveaux I, II et III de Berg, ou prélèvement d'un échantillonnage de 4 ganglions axillaires, non précédé d'une BGS.

‡ La patiente a évalué la mobilité de son bras ipsilatéral sur une échelle de 0 (limitation grave) à 100 % (aucune limitation).

George et ses collaborateurs [2009] (Cancer Care Ontario, Canada)

D'après l'analyse de 2 ECR (Sentinella-GIVOM et ALMANAC), les auteurs concluaient que, pour la limitation des mouvements de l'épaule, ni l'essai Sentinella-GIVOM ni l'essai ALMANAC n'ont détecté de différence à long terme entre les deux groupes de patientes.

Dans l'essai Sentinella-GIVOM, il y a une différence significative dans la fréquence de la limitation des mouvements de l'épaule favorisant le groupe BGS à 6 mois postchirurgie, mais elle ne l'est plus 12 mois après la chirurgie [Del Bianco *et al.*, 2008; Zavagno *et al.*, 2008] (tableau 12). Pour l'essai ALMANAC, les auteurs de la revue systématique ne détaillent pas les résultats des publications appuyant leur conclusion [Goyal *et al.*, 2008; 2006]. Dans l'article original de Goyal et ses collaborateurs [2008], on constate que l'on a comparé le changement pré/postchirurgie de la mobilité de l'épaule (flexion, abduction, rotations interne et externe; mesures objectives) entre un groupe de patientes traitées par BGS suivie d'un CA différé *versus* par CA seul ($p > 0,05$ pour chacun des mouvements à 3, 6 et 12 mois postchirurgie; résultats non montrés).

Liu et ses collaborateurs [2009] (Chine)

Cette revue systématique a évalué la prévalence de la limitation de l'amplitude des mouvements du bras ipsilatéral après une BGS seule. Douze mois après la chirurgie, elle varie entre 6,4 et 31 %; 2 ans plus tard (à 36 mois), elle va de 0 à 9,4 %.

4.3.2.2 Études originales

4.3.2.2.1 BGS seule versus BGS +CA

Quatre études, dont 3 prospectives, ont été repérées et ont déjà été brièvement décrites dans la section 4.3.1.2 [Ashikaga *et al.*, 2010; Kootstra *et al.*, 2010; Langer *et al.*, 2007; Husen *et al.*, 2006].

Tableau 13 Prévalence des troubles moteurs chez les patientes qui ont eu une BGS seule versus une BGS et un curage axillaire

ÉTUDE	PLAN	TYPE D'ÉVALUATION		MOMENT DE L'ÉVALUATION	PRÉVALENCE EN % (n/N OU IC À 95 %)		VALEUR DE <i>p</i>	RC (IC À 95 %)
					BGS	BGS+CA		
Mesure objective								
Ashikaga <i>et al.</i> , 2010 NSABP B-32	ECR, M	Δ relative d'abduction de l'épaule*	< 5 %	6 mois	84,2 (n. d./1744)	77,9 (n. d./1667)	< 0,001 [†]	s. o.
			De 5 à 10 %		10,1 (n. d./1744)	13,1 (n. d./1667)		
			≥ 10 %		5,7 (n. d./1744)	9,0 (n. d./1667)		
		Déficit résiduel d'abduction de l'épaule (≥ 5 %) [‡]		6 mois	13,2 (de 11,5 à 15,0)	19,0 (de 17,1 à 21,2)	< 0,001	0,64 (de 0,53 à 0,79) [§]
Langer <i>et al.</i> , 2007	C, P, M	Déficit d'amplitude articulaire de l'épaule > 20°		31 et 29,5 mois (médiane) [¶]	3,5 (15/431)	11,3 (23/204)	0,0002	0,28 (de 0,15 à 0,56) [§]
Mesure subjective								
Husen <i>et al.</i> , 2006	C, R, U	Réduction de la mobilité du bras et (ou) de l'épaule autorapportée		23 et 24 mois (moyenne) [¶]	12 (n. d./203)	35 (n. d./100)**	< 0,0001	4,1 (de 2,2 à 7,6) ^{††}
						36 (n. d./67) ^{††}	n. d.	3,9 (de 2,0 à 7,6) ^{††}

Abréviations : Δ : différence; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; ECR : essai clinique randomisé; IC : intervalle de confiance; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; M : étude multicentrique; n. d. : non disponible; NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif; RC : rapport de cotes; s. o. : sans objet; U : étude unicentrique.

Note : Le moment de l'évaluation est le moment du suivi postchirurgical; le grisé indique une évaluation objective; l'ECR NSABP B-32 a effectué une analyse selon l'intention de traiter.

* (Ipsilatéral - contralatéral) / contralatéral x 100 %.

[†] Test de Kruskal-Wallis.

[‡] Différence interbrachiale d'abduction de l'épaule ([ipsilatérale - contralatérale] / contralatéral x 100 %) ≥ 5 % à 6 mois et < 5 % avant la chirurgie.

[§] Le groupe de référence pour le calcul du rapport de cotes est le groupe BGS+CA.

^{||} Par rapport aux valeurs standard et en comparaison avec le côté contralatéral; la formule de comparaison n'est pas clairement mentionnée par les auteurs de l'étude.

[¶] Dans les groupes BGS et BGS+CA, respectivement.

** BGS+CA immédiat.

^{††} Régression logistique multivariée; le groupe de référence pour le calcul du rapport de cotes est le groupe BGS.

^{‡‡} BGS+CA différé.

Évaluation objective

L'ECR NSABP B-32 [Ashikaga *et al.*, 2010] compare le déficit d'abduction de l'épaule entre les patientes d'un groupe BGS et celles d'un groupe BGS+CA. L'amplitude du déficit est significativement plus importante dans le groupe BGS+CA 6 mois après la chirurgie ($p < 0,001$) (tableau 13). À ce moment du suivi, un déficit résiduel d'abduction de l'épaule d'au moins 5 % est significativement moins fréquent lorsque la BGS est la seule chirurgie axillaire (13,2 *versus* 19,0 %; $p < 0,001$). Une régression logistique multivariée confirme qu'un déficit résiduel d'abduction de l'épaule présent 3 ans après la chirurgie axillaire est associée au groupe de traitement ($p < 0,001$; en défaveur du CA). Elle montre également que ce déficit est positivement corrélé avec la réalisation d'une radiothérapie sur l'aisselle ($p = 0,037$) et qu'il est inversement corrélé au fait de recevoir une chimiothérapie systémique ($p = 0,003$) (résultats non montrés au tableau 13).

Dans l'étude prospective multicentrique de Langer et ses collaborateurs [2007], un déficit d'amplitude articulaire est observé moins fréquemment dans le groupe BGS seule, environ 2 ans et demi après la chirurgie (3,5 *versus* 11,3 %; $p = 0,0002$) (tableau 13).

Par ailleurs, dans leur étude longitudinale, Kootstra et ses collaborateurs [2010] observent une détérioration des mouvements de l'épaule ipsilatérale (antéflexion, abduction et abduction-exorotation) 6 semaines après la chirurgie axillaire par rapport au stade préchirurgical (résultats non montrés). S'ensuit une amélioration de cette limitation jusqu'à 24 mois après la chirurgie axillaire, et ce, quelle qu'elle soit (BGS seule, BGS+ CA ou CA seul). Les auteurs constatent également un effet moins défavorable de la BGS sur l'antéflexion ($p = 0,024$) et l'abduction ($p = 0,007$) de l'épaule par rapport à une BGS suivie d'un CA (analyse de variance à mesures répétées sur 24 mois postchirurgie; tableau G-6, annexe G).

Évaluation subjective

Dans l'étude de cohorte de Husen et ses collaborateurs [2006], une réduction de la mobilité du bras et (ou) de l'épaule est rapportée environ 4 fois plus fréquemment par les patientes qui ont subi un CA après la BGS que par celles qui ont eu seulement une BGS (tableau 13).

4.3.2.2.2 BGS seule versus CA seul

Évaluation objective

Trois études de cohortes multicentriques présentent des résultats d'évaluation objective du fonctionnement moteur du bras ou de l'épaule. Ces résultats sont en faveur de la BGS dans les premiers mois suivant la chirurgie, puis les différences intergroupes s'estompent progressivement, de façon plus ou moins rapide selon les études et le type de mesures réalisées [Kootstra *et al.*, 2010; Husted Madsen *et al.*, 2008; Leidenius *et al.*, 2005].

Leidenius et ses collaborateurs [2005] trouvent, 36 mois après la chirurgie, une plus faible prévalence de la restriction de la flexion de l'épaule dans le groupe de patientes qui ont eu une BGS seule (16,3 *versus* 34,0 %; $p = 0,0175$) (tableau 14). Il faut cependant noter que, l'étude étant rétrospective, il n'y avait pas eu d'évaluation initiale des performances motrices, et que 25 % des patientes présentaient des comorbidités au départ; aucune différence n'est observée pour les autres mouvements (abduction, rotation externe et rotation interne).

Les 2 études de cohortes prospectives trouvent, dans le groupe CA seul, une réduction plus importante de la flexion de l'épaule à 6 mois postchirurgie et de l'extension à 6 et 18 mois [Husted Madsen *et al.*, 2008] (tableau 14), de l'antéflexion, de l'abduction et de l'abduction-exorotation au cours des 24 mois de suivi postchirurgical [Kootstra *et al.*, 2010] (analyse de variance à mesures répétées; tableau G-6, annexe G), comparativement au groupe de patientes qui ont eu une BGS seule.

Évaluation subjective

Six et 18 mois après la chirurgie axillaire, la fréquence de la perte de mobilité de l'épaule autorapportée est inférieure, quoique non statistiquement significative, chez les patientes qui ont eu une BGS seule *versus* un CA seul [Husted Madsen *et al.*, 2008] (tableau 14).

Tableau 14 Comparaison des troubles moteurs chez les patientes qui ont eu une BGS versus un curage axillaire uniquement, en termes de prévalence et de différence moyenne d'amplitude des mouvements

ÉTUDE	PLAN	N	TYPE D'ÉVALUATION		MOMENT DE L'ÉVALUATION	BGS	CA	VALEUR DE <i>p</i>
Mesure objective						Prévalence en % (n/N)		
Leidenius <i>et al.</i> , 2005	C, R, M	139	Déficit de l'amplitude du mouvement de flexion de l'épaule ≥ 10°		36 mois	16,3 (15/92)	34,0 (16/47)	0,0175
						Δ moyenne d'amplitude en degrés (IC à 95 %)		
Husted Madsen <i>et al.</i> , 2008	C, P, M	221	Δ pré/postchirurgie du changement d'amplitude articulaire interépaules (mobilité passive)* [†]	flexion	6 mois	-3 (de -5 à -1)	-9 (de -13 à -4)	0,04
					18 mois	0 (de -1 à 1)	-4 (de -8 à 0)	0,02
				extension	6 mois	0 (de -2 à 2)	-6 (de -11 à -0,6)	0,0061
Mesure subjective						Prévalence en % (n/N)		
Husted Madsen <i>et al.</i> , 2008	C, P, M	200	Diminution de mobilité de l'épaule ipsilatérale autorapportée		6 mois	10,9 (16/147)	20,7 (11/53)	n. d. [‡]
		195			18 mois	13,8 (20/145)	22,0 (11/50)	n. d. [‡]

Abréviations : Δ : différence; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; IC : intervalle de confiance; M : étude multicentrique; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; n. d. : non disponible; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif.

Note : Le moment de l'évaluation est le temps postchirurgical; le grisé indique une évaluation objective.

* (Ipsilatéral postchirurgie - contralatéral postchirurgie) - (ipsilatéral préchirurgie - contralatéral préchirurgie).

[†] Pour les autres mouvements évalués (abduction, rotation externe et rotation interne), la différence entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative (résultats non montrés).

[‡] Rapport de cotes de 0,46 (IC à 95 % : de 0,20 à 1,08) à 6 mois et de 0,56 (IC à 95 % : de 0,25 à 1,29); le groupe de référence est le groupe CA.

4.3.2.2.3 BGS+CA versus CA seul

Dans leur étude longitudinale décrite à la section 4.3.2.2.1, Kootstra et ses collaborateurs [2010] ne rapportent aucune différence significative de la limitation des mouvements de l'épaule, objectivement mesurés, entre les groupes BGS+CA *versus* CA seul, au cours du suivi postchirurgical de 24 mois (analyse de variance à mesures répétées; tableau G-6, annexe G).

4.3.2.2.4 BGS + CA immédiat versus BGS + CA différé

Les résultats de 4 études de cohortes [Husted Madsen *et al.*, 2008; Olson *et al.*, 2008; Langer *et al.*, 2007; Husen *et al.*, 2006] ne montrent aucune différence de prévalence des troubles moteurs, 6 mois ou plus après la chirurgie axillaire, chez les patientes qui ont subi une BGS suivie d'un CA immédiat *versus* un CA différé, et ce, que l'amplitude des mouvements ait été évaluée de manière objective ou subjective (tableau G-10; annexe G). Par contre, une des études rapporte une réduction plus fréquente de l'abduction de l'épaule dans le groupe BGS+CA immédiat 30 jours après la chirurgie [Olson *et al.*, 2008].

4.3.2.2.5 BGS seule

La seule étude de séries de cas repérée [Wilke *et al.*, 2006], incluse dans la revue systématique de Liu et ses collaborateurs [2009], montre que la proportion de patientes présentant une réduction (mesure objective) de l'abduction de l'épaule 6 mois après la BGS est de 3,8 % (117/3071). Chez 67 % de ces patientes (78/117), la réduction de l'abduction est inférieure ou égale à 20°.

Synthèse

- Deux revues systématiques concluent à des troubles de la mobilité moins fréquents ou moins importants après une BGS qu'après un CA, et une troisième conclut à l'absence de différence à long terme (12 mois et plus) entre les groupes.
- Trois ECR montrent que la limitation des mouvements de l'épaule, mesurée de façon objective, est significativement plus importante après un CA (précédé ou non d'une BGS) qu'après une BGS seule, un mois (ALMANAC), 6 mois (NSABP B-32) et 12 mois (Cambridge) après la chirurgie. Selon l'essai ALMANAC, il n'y a plus de différence entre les groupes de traitement dès 3 mois.
- Trois ECR montrent une différence de limitation des mouvements de l'épaule et (ou) du bras mesurée subjectivement, en faveur de la BGS, 1, 3 (ALMANAC), 6 (Sentinella-GIVOM, Milan) et 12 mois (Milan) après la chirurgie. Selon l'essai ALMANAC, il n'y a plus de différence entre les groupes de traitement dès 6 mois.
- Les études de cohortes montrent des différences dans la limitation des mouvements de l'épaule mesurée objectivement, en faveur de la BGS, 6, 18 (1 étude), 30 mois (1 étude) et même 36 mois (1 étude rétrospective) après la chirurgie axillaire.
- Les troubles moteurs induits par la chirurgie axillaire ne diffèrent pas entre les patientes traitées par BGS suivie d'un CA et celles traitées par CA seul.
- Il n'y a pas de différence entre les troubles moteurs induits par une BGS suivie d'un CA immédiat et ceux induits par une BGS suivie d'un CA différé.

4.3.3 Troubles sensitifs

4.3.3.1 Revues systématiques

Les 5 revues systématiques repérées ont été décrites aux sections 4.1.1 [George *et al.*, 2009; NBOCC, 2008a; MSAC, 2005] et 4.3.1.1 [Kell *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2009].

MSAC [2005] (Australie)

Après analyse des résultats de 11 études comparatives (tableau G-8, annexe G) de niveaux de preuve III-2, III2/3 et III-3, les auteurs concluent que les troubles sensitifs surviennent plus fréquemment chez les patientes traitées par CA que chez celles traitées par BGS seule. Il y a eu davantage de morbidité sensorielle globale (2 études), d'engourdissement ou de paresthésies (6 études), et plus de douleurs ou une douleur plus importante (6 études) après un CA. Une étude n'a pas trouvé de différence entre les deux groupes pour les sensations d'engourdissement ou de douleur.

NBOCC [2008a] (Australie)

D'après les résultats de 4 ECR (Sentinella-GIVOM, ALMANAC, Cambridge et Milan) [Del Bianco *et al.*, 2008; Fleissig *et al.*, 2006; Mansel *et al.*, 2006; Purushotham *et al.*, 2005; Veronesi *et al.*, 2003] (tableau 15), les déficits sensitifs, l'engourdissement du bras et les paresthésies s'avéraient plus fréquents dans le groupe des patientes qui ont subi un CA que dans celui des patientes traitées par BGS. Les différences étaient significatives ou non en fonction de la dimension explorée et du moment de l'évaluation. La douleur était plus fréquente chez les patientes traitées par CA 6 mois après la chirurgie [Del Bianco *et al.*, 2008; Veronesi *et al.*, 2003]. Dans l'essai Milan [Veronesi *et al.*, 2003], cette différence persiste jusqu'à 24 mois postchirurgie; les prévalences étaient plus élevées que dans l'essai Sentinella-GIVOM (tableau 15).

George et ses collaborateurs [2009] (Cancer Care Ontario, Canada)

Les auteurs rapportent les résultats de l'ECR Sentinella-GIVOM (tableau 15), c'est-à-dire moins de sensations d'engourdissement après une BGS qu'après une BGS suivie d'un CA, ainsi que moins de douleur à 6 mois postchirurgie dans le groupe BGS ($p = 0,006$); cependant, 12 mois après la chirurgie, la différence n'est plus significative ($p = 0,30$) [Del Bianco *et al.*, 2008; Zavagno *et al.*, 2008]. Les paresthésies axillaires sont significativement moindres dans le groupe BGS seule dès le premier mois après la chirurgie et jusqu'à 12 mois dans l'essai **ACOSOG Z0011** [Lucci *et al.*, 2007]. De plus, les auteurs mentionnent une étude prospective [Rönkä *et al.*, 2005] qui a trouvé un bénéfice significatif en faveur de la BGS, par rapport au CA, au regard de la raideur de l'épaule, de la douleur au bras, de l'engourdissement du bras et de sensations étranges dans le bras (valeurs de $p < 0,05$).

George et ses collaborateurs [2009] mentionnent également les résultats non détaillés de l'étude de Goyal et ses collaborateurs [2008], repris à la section 4.3.3.2.3.

Liu et ses collaborateurs [2009] (Chine)

La prévalence des troubles sensitifs tels que l'engourdissement, les paresthésies, les dysesthésies et la raideur (17 études incluses), évalués de façon objective ou subjective, est comprise entre 2,0 et 66,0 %, un an ou plus après une BGS seule, et entre 1,0 et 22,0 % à 2 ans postchirurgie. La prévalence des douleurs (12 études incluses) est comprise entre 8,0 et 36,0 %, un an ou plus après une BGS seule; durant la seconde année, elle va de 7,5 à 21,2 %.

Tableau 15 Prévalence des troubles sensitifs rapportée dans les ECR inclus dans les revues systématiques

ECR	N (BGS / BGS+CA OU CA)	TROUBLES ÉVALUÉS	MOMENT DE L'ÉVALUATION	PRÉVALENCE EN % (n/N)		VALEUR DE <i>p</i>	RC OU RR (IC À 95 %)
				BGS*	BGS+CA OU CA†		
Del Bianco <i>et al.</i> , 2008; Zavagno <i>et al.</i> , 2008 Sentinella-GIVOM	336 / 341	Douleur à l'aisselle et au bras	6 mois	10	18	0,006	0,52 (de 0,33 à 0,83)
			12 mois	9	11	0,30	0,76 (de 0,46 à 1,28)
			18 mois	7	9	0,55	0,84 (de 0,47 à 1,28)
			24 mois	8	10	0,73	0,90 (de 0,49 à 1,64)
		Engourdissement	6 mois	22	30	0,016	0,64 (de 0,44 à 0,92)
			12 mois	12	20	0,004	0,53 (de 0,34 à 0,82)
			18 mois	6	17	0,0002	0,37 (de 0,22 à 0,63)
			24 mois	8	15	0,03	0,54 (de 0,31 à 0,95)
Lucci <i>et al.</i> , 2007 ACOSOG Z0011	371 / 373 268 / 287	Paresthésies axillaires	1 mois	11,6 (43/371)	46,6 (174/373)	< 0,0001	0,14 (de 0,10 à 0,22)*
			12 mois	9,0 (24/268)	39,4 (113/287)	< 0,0001	0,15 (de 0,09 à 0,25)*
Fleissig <i>et al.</i> , 2006; Mansel <i>et al.</i> , 2006 ALMANAC	478 / 476	Engourdissement substantiel (modéré ou important) du bras ispiatéral	1 mois	9,3 (36/388)	29,7 (113/381)	< 0,001	n. d.
			3 mois	7,7 (30/391)	26,6 (101/380)	< 0,001	n. d.
			6 mois	9,0 (35/389)	26,5 (100/377)	< 0,001	n. d.
			12 mois	6,0 (23/386)	20,4 (74/363)	< 0,001	0,37 (de 0,27 à 0,50)
			18 mois*	8,9	19	< 0,001	n. d.
		Déficit sensitif autorapporté	1 mois	18,0 (74/411)	61,6 (252/409)	< 0,001	n. d.
			3 mois	19,9 (81/407)	53,9 (209/388)	< 0,001	n. d.
			6 mois	16,3 (69/423)	43,3 (178/411)	< 0,001	n. d.
			12 mois	11,3 (46/407)	30,9 (124/401)	< 0,001	n. d.
Purushotham <i>et al.</i> , 2005 Cambridge	143 / 155	Engourdissement	12 mois	47,6 (68/143)	74,2 (115/155)	n. d.	0,32 (de 0,19 à 0,51)
	140 / 155	Paresthésie	12 mois	65,7 (92/140)	83,9 (130/155)	n. d.	0,36 (de 0,20 à 0,66)

ECR	N (BGS / BGS+CA OU CA)	TROUBLES ÉVALUÉS	MOMENT DE L'ÉVALUATION	PRÉVALENCE EN % (n/N)		VALEUR DE <i>p</i>	RC OU RR (IC À 95 %)
				BGS*	BGS+CA OU CA†		
Veronesi <i>et al.</i> , 2003 Milan	100 / 100	Engourdissement ou paresthésie du bras ipsilatéral	6 mois	2,0 (2/100)	85,0 (85/100)	n. d.	n. d.
			24 mois	1,0 (1/100)	68,0 (68/100)	n. d.	n. d.
		Douleur à l'aisselle (sporadique ou continue§)	6 mois	16,0 (16/100)	91,0 (91/100)	n. d.	n. d.
			24 mois	8,0 (8/100)	39,0 (39/100)	n. d.	n. d.
		Douleur continue à l'aisselle§	6 mois	2,0 (2/100)	19,0 (19/100)	n. d.	n. d.
			24 mois	1,0 (1/100)	5,0 (5/100)	n. d.	n. d.

Abréviations : ALMANAC : Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; ECR : essai clinique randomisé; GIVOM : Gruppo Interdisciplinare Veneto di Oncologia Mammaria; IC : intervalle de confiance; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; n. d. : non disponible; RC : rapport de cotes; RR : risque relatif.

Note : Le moment de l'évaluation est le temps postchirurgical; dans les ECR Sentinella-GIVOM, ALMANAC et Cambridge, une analyse selon l'intention de traiter a été effectuée, alors qu'une analyse par protocole a été effectuée dans l'ECR Milan; le groupe de référence pour le calcul des rapports de cotes (essais Sentinella-GIVOM et Cambridge) est le groupe BGS+CA ou CA, le groupe BGS étant le groupe à l'étude.

* Dans le groupe BGS (sauf pour l'étude Milan), un CA (ou une radiothérapie [Mansel *et al.*, 2006]) est réalisé en présence d'un ou de plusieurs ganglions sentinelles métastatiques.

† Un CA seul est réalisé dans les ECR ALMANAC et Cambridge.

‡ Résultats à 18 mois non rapportés dans la revue systématique du NBOCC [2008a] et tirés de l'article original [Fleissig *et al.*, 2006].

§ Une douleur continue est une douleur qui persiste plus de 50 % de la journée.

Kell et ses collaborateurs [2010] (Irlande et États-Unis)

La méta-analyse des résultats de 3 265 patientes incluses dans 5 ECR (Sentinella-GIVOM [Zavagno *et al.*, 2008], ACOSOG Z0011 [Lucci *et al.*, 2007], ALMANAC [Mansel *et al.*, 2006], Cambridge [Purushotham *et al.*, 2005], Milan [Veronesi *et al.*, 2003]) conclut à une réduction significative (de 75 %) du risque d'engourdissement du bras 6 mois après la chirurgie axillaire, s'il s'agit d'une BGS plutôt que d'un CA (RC = 0,25 [IC à 95 % : de 0,10 à 0,59]; $p = 0,0018$).

4.3.3.2 Études originales

4.3.3.2.1 BGS seule versus BGS +CA

Un ECR (NSABP B-32) [Ashikaga *et al.*, 2010] et 5 études de cohortes dont 3 prospectives ont été repérés.

Évaluation subjective

Dans l'ECR, la prévalence des troubles sensitifs est significativement moindre dans le groupe BGS seule à 6 mois et 36 mois dans l'**essai NSABP B-32** [Ashikaga *et al.*, 2010] (tableau 16).

Dans ce dernier essai, la proportion de patientes qui rapportent un engourdissement résiduel du bras 3 ans après la chirurgie, parmi celles qui étaient asymptomatiques avant la chirurgie, est de 7,5 % (IC à 95 % : de 6,2 à 9,0 %) dans le groupe BGS seule et de 30,5 % (IC à 95 % : de 28,1 à 33,1 %) dans le groupe BGS+CA (RC = 0,19 [IC à 95 % : de 0,15 à 0,23]; $p < 0,001$). Une régression logistique multivariée confirme également une corrélation significative avec le groupe de traitement favorisant la BGS seule ($p < 0,001$) (résultats non montrés au tableau 16).

Dans les études de cohortes [Baron *et al.*, 2007; Langer *et al.*, 2007; Husen *et al.*, 2006], la prévalence des troubles sensitifs autorapportés est également moindre dans le groupe des patientes qui ont eu une BGS seule *versus* une BGS suivie d'un CA, que ce soit pour les paresthésies, jusqu'à 60 mois après la chirurgie, ou pour la douleur ressentie dans le bras, jusqu'à 2 ans et demi postchirurgie (tableau 16). La prévalence de la sensation d'engourdissement varie entre 6 et 22 % dans le groupe BGS seule et entre 24 et 55 % dans le groupe BGS+CA, à 6 mois postchirurgie (tableau 16).

Tableau 16 Prévalence des troubles sensitifs subjectivement rapportés par des patientes qui ont eu une BGS seule versus une BGS suivie d'un curage axillaire

ÉTUDE	PLAN	TROUBLES ÉVALUÉS	MOMENT DE L'ÉVALUATION	PRÉVALENCE EN % (n/N)		VALEUR DE <i>p</i>	RC (IC À 95 %)
				BGS	BGS+CA		
Ashikaga <i>et al.</i> , 2010 NSABP B-32	ECR, M	Fourmillements	6 mois	10,4 (184/1766)	22,9 (388/1693)	< 0,001	0,39 (de 0,32 à 0,47)*
			36 mois	7,5 (110/1463)	13,5 (193/1431)	< 0,001	0,52 (de 0,41 à 0,67)*
		Engourdissement	6 mois	14,5 (257/1769)	48,5 (821/1693)	< 0,001	0,18 (de 0,15 à 0,21)*
			36 mois	8,1 (119/1463)	31,1 (445/1430)	< 0,001	0,19 (de 0,16 à 0,24)*
Baron <i>et al.</i> , 2007	C, P, U	Engourdissement	5 ans	22 (n. d./133)	55 (n. d./54)	< 0,01	n. d.
		Sensation de resserrement		27 (n. d./133)	47 (n. d./54)	< 0,01	n. d.
Langer <i>et al.</i> , 2007	C, P, M	Engourdissement	31 et 29,5 mois (médiane) [†]	10,9 (47/431)	37,7 (77/204)	< 0,0001	0,20 (de 0,13 à 0,31)*
		Douleur à l'épaule et (ou) au bras		8,1 (35/431)	21,1 (43/204)	< 0,0001	0,33 (de 0,20 à 0,54)*
Husen <i>et al.</i> , 2006	C, R, U	Engourdissement	23 et 24 mois (moyenne) [†]	6 (n. d./203)	24 (n. d./100) [‡]	< 0,0001	4,3 (de 2,0 à 9,2) [§]
					39 (n. d./100)	n. d.	9,5 (de 4,3 à 20,7) [§]
		Douleur		16 (n. d./203)	38 (n. d./100) [‡]	< 0,0001	3,7 (de 2,0 à 6,7) [§]
					52 (n. d./100)	n. d.	6,3 (de 3,3 à 12,2) [§]

Abréviations : ACOSOG : American College of Surgeons Oncology Group; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; ECR : essai clinique randomisé; IC : intervalle de confiance; M : étude multicentrique; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; n. d. : non disponible; n. s. : valeur non significative; NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif; RC : rapport de cotes; U : étude unicentrique.

Note : Le moment de l'évaluation est le temps postchirurgical; dans l'étude de Baron et ses collaborateurs [2007], 18 sensations différentes sont évaluées. Seulement 2 montrent une différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement et sont illustrées dans le présent tableau.

* Le groupe de référence pour le calcul du rapport de cotes est le groupe BGS+CA.

[†] Dans les groupes BGS et BGS+CA, respectivement.

[‡] BGS + CA immédiat.

[§] Régression logistique multivariée; le groupe de référence pour le calcul du rapport de cotes est le groupe BGS.

^{||} BGS + CA différé.

4.3.3.2.2 BGS seule versus CA seul

Une étude de cohorte prospective a réalisé une évaluation clinique objective des troubles sensitifs [Husted Madsen *et al.*, 2008]; et une autre, rétrospective [Leidenius *et al.*, 2005], a réalisé une évaluation subjective (tableau 17).

La douleur et les autres troubles sensitifs sont significativement moins fréquents chez les patientes ayant eu une BGS seule *versus* un CA seul, de 6 à 36 mois après la chirurgie; les résultats varient selon les études et le temps de suivi (tableau 17). Dans l'étude de Leidenius et ses collaborateurs [2005], il n'y a pas eu d'évaluation préchirurgicale et 25 % des patientes présentaient des comorbidités ou des symptômes de la région mammaire et du bras avant l'opération.

Tableau 17 Prévalence des troubles sensitifs chez les patientes qui ont eu une BGS versus un CA uniquement

ÉTUDE	PLAN	TROUBLES ÉVALUÉS		MOMENT DE L'ÉVALUATION	PRÉVALENCE EN % (n/N)		VALEUR DE <i>p</i>	RC (IC À 95 %)
					BGS	CA		
Mesure objective*								
Husted Madsen <i>et al.</i> , 2008	C, P, M	Diminution ou perte de la sensibilité du bras ipsilatéral (test au tampon de coton)		6 mois	22,1 (33/149)	69,7 (23/33)	< 0,0001	0,12 (de 0,05 à 0,29)
				18 mois	14 (21/n. d.)	75,9 (22/29)	< 0,001	0,05 (de 0,02 à 0,14)
Mesure subjective								
Husted Madsen <i>et al.</i> , 2008	C, P, M	Douleur au bras ipsilatéral		6 mois	22,4 (33/147)	37,2 (19/51)	n. d.	0,49 (de 0,25 à 0,97)
				18 mois	18,1 (26/144)	40,8 (20/49)	n. d.	0,32 (de 0,16 à 0,65)
		Douleur à l'épaule ipsilatérale		6 mois	20,6 (30/146)	26,9 (14/52)	n. d.	0,70 (de 0,34 à 1,46)
				18 mois	16,1 (23/143)	38,8 (19/49)	n. d.	0,30 (de 0,15 à 0,63)
		Paresthésies		6 mois	16,3 (24/147)	40,4 (21/52)	n. d.	0,29 (de 0,14 à 0,58)
				18 mois	13,2 (19/144)	40,8 (20/49)	n. d.	0,22 (de 0,10 à 0,47)
Leidenius <i>et al.</i> , 2005	C, R, M	Douleur au bras	Aucune	36 mois	88,0 (81/92)	29,8 (14/47)	0,0045	n. d.
			Faible		12,0 (11/92)	21,3 (10/47)		
			Modérée		0 (0)	8,5 (4/47)		
			Intense		0 (0)	0 (0)		
		Troubles sensitifs ⁺ du bras ipsilatéral	Aucun	36 mois	85,9 (79/92)	34,0 (16/47)	< 0,0001	n. d.
			Faible		13,0 (12/92)	40,4 (19/47)		
			Modéré		1,1 (1/92)	25,5 (12/47)		
			Grave		0 (0)	0 (0)		

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; IC : intervalle de confiance; M : étude multicentrique; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; n. d. : non disponible; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif; RC : rapport de cotes.

Note : Le moment de l'évaluation est le temps postchirurgical; le grisé indique une évaluation objective; le groupe de référence pour le calcul des rapports de cotes est le groupe CA.

* Évaluation clinique.

† Perte de sensation, hyperesthésie, engourdissements, fourmillements, picotements ou sensations étranges.

4.3.3.2.3 BGS+CA versus CA seul

Dans la seule étude comparative repérée (analyse secondaire de l'essai ALMANAC) [Goyal *et al.*, 2008], il y a absence de déficit sensitif au test à la piqure à 6 et 12 mois de suivi postchirurgie chez 53 et 60 % des patientes du groupe CA seul *versus* 58 et 64 % de celles du groupe BGS+CA différé (différences non significatives; test du khi carré).

La fréquence d'un déficit sensitif qualifié de faible à grave, objectivement évalué, est de 41 et 36 % à 6 et 12 mois après la chirurgie, respectivement, dans le groupe traité par BGS suivie d'un CA (N = 75) et de 47 et 40 % dans le groupe traité par CA seul (N = 91) (différences non significatives; test du khi carré).

4.3.3.2.4 BGS + CA immédiat versus BGS + CA différé

Quatre études de cohortes [Husted Madsen *et al.*, 2008; Olson *et al.*, 2008; Langer *et al.*, 2007; Husen *et al.*, 2006], dont 2 prospectives multicentriques, fournissent des résultats de prévalence des troubles sensitifs (douleur, paresthésie, engourdissement) du bras ipsilatéral autorapportés; il n'y a pas de différence observée entre les groupes BGS+CA immédiat *versus* BGS+CA différé dans 2 études [Husted Madsen *et al.*, 2008; Langer *et al.*, 2007] (tableau G-11, annexe G). Par contre, Olson et ses collaborateurs [2008] rapportent une différence significative en faveur de l'intervention en une étape pour les paresthésies autorapportées à 6 mois (valeur de *p* = 0,03); cette différence disparaît 12 mois

après la chirurgie (tableau G-11, annexe G). Une différence statistiquement significative est également observée concernant l'engourdissement du bras dans l'étude de Husen et ses collaborateurs [2006] (valeur de $p = 0,04$, pour un suivi moyen de 24 mois). Cependant, il faut souligner que l'étude est rétrospective et qu'elle ne comporte pas d'évaluation préchirurgicale.

4.3.3.2.5 BGS seule

La série de cas prospective et multicentrique de Wilke et ses collaborateurs [2006], réalisée chez les 3 573 patientes du groupe BGS seule de l'essai ACOSOG Z0010, rapporte une prévalence des paresthésies axillaires de 8,6 % à 6 mois postchirurgie. Parmi les 307 patientes rapportant ces troubles, 282 (92 %) les qualifient de faibles. Cette étude est incluse dans la revue systématique de Liu et ses collaborateurs [2009].

Synthèse

- L'évaluation de la présence de troubles de la sensibilité relève le plus souvent du mode subjectif.
- Les revues systématiques évaluées concluent à une différence significative des troubles sensitifs, moins fréquents après une BGS seule qu'après un CA (précédé ou non d'une BGS), différence qui persiste plusieurs mois après la chirurgie.
- Les paresthésies touchant le bras ipsilatéral sont moins fréquentes ou de moindre intensité après une BGS seule comparativement à une BGS suivie d'un CA ou au CA seul, et ce, dès les premières semaines suivant la chirurgie, dans les études comparatives, qu'elles soient randomisées ou non. La différence demeure statistiquement significative bien au-delà de 12 mois.
- Dans l'essai du GIVOM, la différence de prévalence de douleurs au bras ipsilatéral n'est plus significative après 6 mois, et dans l'essai Milan, celle de la douleur continue disparaît à 24 mois. Mais, dans les études de cohortes, les différences de prévalence pour la douleur persistent bien au-delà de 12 mois entre les groupes, favorisant la BGS seule.
- Il y a peu de différence observée dans les effets sensitifs postchirurgie lorsque la BGS est suivie d'un CA immédiat versus d'un CA différé, avec cependant 2 résultats en faveur de la chirurgie en un temps : à 6 mois pour les paresthésies autorapportées [Olson *et al.*, 2008], cette différence disparaissant cependant à 12 mois.; et à un suivi moyen de 24 mois pour l'engourdissement ressenti [Husen *et al.*, 2006]

4.3.4 Qualité de vie

4.3.4.1 Revue systématique du NBOCC [2008a] (Australie)

Quatre ECR sont inclus dans cette revue systématique; les résultats de chaque essai sont présentés de façon narrative. Les questionnaires utilisés sont brièvement explicités en annexe H. En conclusion, cette revue indique que la qualité de vie des patientes traitées par BGS seule est soit similaire soit meilleure que celles des patientes traitées par CA. Plus particulièrement, la revue rapporte, pour chaque essai, ce qui suit.

Essai Sentinella-GIVOM [Del Bianco *et al.*, 2008] : l'évaluation de la qualité de vie a été introduite 2 ans après le début de l'étude et, par conséquent, les résultats sont disponibles pour 310 patientes uniquement. Bien que les scores pour les dimensions physiques et mentales du questionnaire SF-36 (Short Form-36; voir annexe H) étaient plus faibles (moins bons) à tous les moments du suivi postchirurgical (à 6, 12 et 24 mois) par rapport aux scores initiaux, il n'y avait pas de différence significative entre les patientes traitées par BGS15 et celles traitées par BGS suivie d'un CA. Par contre, les scores moyens obtenus par l'index PGWB (Psychological General Well-Being) indiquaient un meilleur bien-être général des patientes du groupe BGS15 que des patientes du groupe BGS+CA ($p = 0,01$; analyse longitudinale); cependant, la différence n'était plus significative 24 mois après la chirurgie. L'article original ne fournit pas de résultats chiffrés.

Essai SNAC [Gill *et al.*, 2006] : la qualité de vie globale, les symptômes ressentis et les dysfonctionnements ont été évalués à l'aide d'une échelle unique et spécifique à cet essai. Les scores obtenus étaient significativement plus élevés, indiquant une moins bonne qualité de vie dans le groupe BGS+CA que dans le groupe BGS²². La publication de Gill et ses collaborateurs [2006] étant un résumé, les résultats officiels publiés en 2009 sont présentés à la section 4.3.4.2.1.

Essai ALMANAC [Fleissig *et al.*, 2006; Mansel *et al.*, 2006] : en utilisant le questionnaire FACT-B+4 (Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast) et l'index TOI (Trial Outcome Index), la qualité de vie se révélait significativement meilleure dans le groupe BGS²³ en comparaison avec le groupe CA²⁴; il n'y avait pas de différence entre les groupes quant aux scores d'anxiété STAI (State-Trait Anxiety Inventory). Davantage de détails extraits des études originales sont présentés au tableau G-12 (annexe G) et à la section 4.3.4.2.2.

Essai Cambridge [Purushotham *et al.*, 2005] : les scores des questionnaires BDI (Beck Depression Inventory), STAI (State-Trait Anxiety Inventory) et MAC (Mental Adjustment to Cancer Scale) évaluant les symptômes dépressifs, l'anxiété et la réponse d'adaptation (ou l'ajustement) au cancer n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes de patientes (traitées par BGS15 versus CA). Cependant, le groupe BGS avait de meilleurs résultats aux échelles d'évaluation BSI (Brief Symptom Inventory), GSI (Global Severity Index) et SF-36, surtout dans les 7 à 14 jours suivant la chirurgie. Ces échelles évaluent les troubles psychiatriques (notamment la somatisation²⁵ et la sensibilité interpersonnelle), la détresse générale et divers aspects de la santé tels que la vitalité et la fonction physique. Ces différences disparaissent rapidement dans les mois suivant la chirurgie.

4.3.4.2 Études originales

4.3.4.2.1 BGS seule versus BGS+CA

Dans l'**essai NSABP B-32** [Land *et al.*, 2010], parmi les patientes traitées par tumorectomie, celles qui ont subi une BGS suivie d'un CA (N = 307) sont davantage dérangées par des symptômes²⁶ ressentis dans le bras ipsilatéral 6 mois ($p < 0,001$) et 12 mois ($p = 0,006$) après l'intervention, que ne le sont celles qui ont eu une BGS seule (N = 320). De plus, elles restreignent davantage l'utilisation de leur bras ipsilatéral 12 mois après la chirurgie ($p = 0,021$), différence qui persiste jusqu'à 36 mois, et elles limitent davantage leurs activités sociales et leur travail 6 mois après la chirurgie ($p = 0,004$), mais cette différence s'estompe à 12 mois ($p = 1,0$).

Dans une analyse longitudinale allant jusqu'à 36 mois postchirurgie (analyse de variance à mesures répétées), on constate que le score de qualité de vie globale, ajusté selon le score au stade préchirurgical, est meilleur dans le groupe BGS que dans le groupe BGS+CA ($p < 0,001$). Cette différence est plus marquée dans les premières semaines et diminue progressivement dans le temps (interaction significative entre les groupes et le temps; $p < 0,001$). Toutefois, cette différence en faveur du groupe BGS seule n'est pas constatée chez les patientes qui ont été traitées par mastectomie. L'analyse longitudinale tient également compte de l'administration ou non d'une thérapie systémique, facteur qui a un effet significatif sur la qualité de vie.

22 Dans le groupe BGS, un curage axillaire a été réalisé en cas de ganglions sentinelles positifs. Une analyse selon l'intention de traiter a été effectuée.

23 Dans le groupe BGS, un curage axillaire ou une radiothérapie de l'aisselle a été réalisé en cas de ganglions sentinelles positifs. Une analyse selon l'intention de traiter a été effectuée.

24 Dans le groupe CA, un curage axillaire de niveaux I, II et III de Berg ou un prélèvement-échantillonnage de 4 ganglions axillaires a été réalisé en cas de ganglions sentinelles positifs.

25 Détresse résultant de perceptions d'un dysfonctionnement corporel.

26 Selon le questionnaire DASH (Disabilities of Arm, Shoulder and Hand Scale) adapté.

4.3.4.2.2 BGS (+ CA si pGS+) versus BGS+CA ou CA seul

Dans l'ECR SNAC [Gill *et al.*, 2009], la qualité de vie globale autoévaluée à l'aide de l'échelle SSSS²⁷, spécifiquement conçue pour l'étude et préalablement validée, s'avère meilleure chez les patientes traitées par BGS que chez celles traitées par BGS suivie d'un CA, de 6 à 12 mois après la chirurgie²⁸. La différence entre le score global accordé avant et celui accordé après la chirurgie est moindre dans le groupe BGS (4,4 *versus* 7,0 sur un maximum de 10; $p < 0,001$), se traduisant en une meilleure qualité de vie.

Dans l'ECR ALMANAC [Fleissig *et al.*, 2006], on constate une détérioration cliniquement significative²⁹ de la qualité de vie, par rapport au stade initial, persistant tout au long du suivi postchirurgical de 18 mois, chez 9,9 % des patientes qui ont eu une BGS (N = 424) *versus* chez 21,6 % ($p < 0,001$) des patientes qui ont eu un CA ou un prélèvement-échantillonnage de 4 ganglions axillaires (groupe CA; N = 405). L'index TOI (Trial Outcome Index) utilisé pour évaluer la qualité de vie porte sur le bien-être physique, le bien-être fonctionnel et les préoccupations spécifiques au cancer du sein. La magnitude du changement de la qualité de vie des patientes est significativement différente entre les deux groupes tout au long du suivi de l'étude ($p \leq 0,001$), favorisant toujours le groupe BGS. Les patientes du groupe CA ont connu une détérioration plus importante et un rétablissement plus lent de leur qualité de vie que celles du groupe BGS. Dix-huit mois après la chirurgie, les patientes des deux groupes avaient en moyenne une meilleure qualité de vie qu'avant leur chirurgie.

L'ajout des dimensions de bien-être social et émotionnel aux 3 dimensions évaluées par l'index TOI permet une évaluation globale de la qualité de vie (FACT-B+4)³⁰. Les résultats obtenus sont sensiblement les mêmes qu'avec l'index TOI qui constituait le principal indicateur de résultats de l'étude.

Synthèse

- Les ECR utilisent des questionnaires et des temps de suivi différents pour évaluer la qualité de vie.
- Selon l'étude, le questionnaire et la dimension évaluée, la qualité de vie des patientes traitées par BGS est soit similaire soit meilleure que celle des patientes traitées par CA.
- Généralement, les patientes traitées par BGS ont une meilleure qualité de vie globale que celles traitées par CA.
- La différence de qualité de vie observée entre les groupes de traitement est surtout marquée dans les semaines et (ou) les premiers mois suivant la chirurgie où on observe une diminution plus importante de la qualité de vie chez les patientes traitées par CA, puis les différences entre les groupes s'estompent et disparaissent généralement.

4.4 Innocuité de la BGS

Les effets indésirables à court terme, observables dans les 30 jours suivant la chirurgie, sont le sérome, la lymphocèle, l'infection de la plaie chirurgicale, l'hématome et les réactions allergiques et d'autres natures faisant suite à l'usage du colorant vital bleu.

4.4.1 Revues systématiques

Les 2 revues systématiques repérées ont déjà été décrites aux sections 4.1.1 [MSAC, 2005] et 4.3.1.1 [Kell *et al.*, 2010].

27 L'échelle SSSS [SNAC Study-Specific Scales] porte sur 15 questions évaluant 7 symptômes, 3 dysfonctionnements, 4 incapacités, et la difficulté de sommeil (chacun coté de 0 [aucun trouble] à 10 [le pire qu'on puisse imaginer]). Un score global correspond à la somme des scores de chacune des 15 questions divisée par 15. Le score global varie entre 0 [le meilleur score] et 10 [le pire score].

28 Les auteurs ont utilisé la moyenne du score global obtenu 6 et 12 mois après la chirurgie. Il n'y a donc pas de temps fixé.

29 Une détérioration cliniquement significative correspond à une diminution d'au moins 5 points du score de qualité de vie sur l'index TOI qui va de 0 (la pire qualité de vie) à 108 (la meilleure qualité de vie).

30 Le questionnaire FACT-B+4 (Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast) regroupe 5 dimensions dont les 3 évaluées par l'index TOI (voir annexe E).

4.4.1.1 MSAC [2005] (Australie)

Les auteurs australiens répertoriaient les résultats suivants :

- dans les 5 études comparatives non randomisées analysées, on a observé : une fréquence moindre des inflammations, des infections de plaie et des séromes après BGS; il n'y avait pas de différence quant aux réactions allergiques ou anaphylactiques au colorant vital entre les deux groupes de patientes (BGS versus BGS+CA);
- dans les 15 études de séries de cas portant sur des patientes traitées uniquement par BGS, on constate les fréquences suivantes :
 - sérome chez 1,2 %, 2 % et 7,4 % des patientes dans 3 études;
 - lymphocèle axillaire chez 8 et 11 % des patientes dans 2 études;
 - abcès axillaire chez 2 % des patientes dans 1 étude;
 - infection de la plaie chirurgicale chez 1,2 % et 0 % des patientes dans 2 études;
 - hématome chez 0,3 % des patientes dans 1 étude;
 - cellulite chez 0,4 % des patientes dans 1 étude;
 - aucun effet indésirable chez les patientes de 8 des 15 études de séries de cas;
- des réactions anaphylactiques et allergiques au colorant vital bleu peu fréquentes dans les 13 études de séries de cas et les 15 études de cas s'intéressant au sujet :
 - aucun évènement indésirable dans 7 études;
 - réaction allergique au bleu isosulfan : entre 0 et 1,6 % des patientes (médiane de 1 %); celle au bleu patenté : entre 0 et 0,8 % des patientes (médiane de 0 %). L'utilisation du bleu de méthylène dans 2 études ne s'accompagnait d'aucune réaction allergique. Aucun décès n'était survenu;
- phénomènes observés à partir de 2 études comparatives non randomisées, de 12 études de séries de cas et de 1 étude de cas, qui sont : i) des modifications de la couleur de la peau, généralement temporaires, dans les zones de l'injection du colorant bleu vital, survenant à des fréquences variables mais atteignant jusqu'à 35 % des patientes dans une étude; ii) nécrose rapportée de façon exceptionnelle, notamment après injection de bleu de méthylène; iii) coloration des selles et des urines, rapportée dans 4 des études de séries de cas; iv) coloration bleue de la sonde endotrachéale chez une patiente, au moment de son extubation postopératoire, sans autre signe ou atteinte de la fonction cardiorespiratoire.

4.4.1.2 Kell et ses collaborateurs [2010] (Irlande et États-Unis)

Les résultats de cette revue systématique d'ECR sont les suivants :

- Infection de la plaie chirurgicale : l'analyse portait sur 2 781 patientes (groupe BGS : 1 393 patientes; groupe BGS+CA ou CA seul : 1 388 patientes) de 3 grands ECR : l'essai SNAC [Gill *et al.*, 2009], l'essai ACOSOG Z0011 [Lucci *et al.*, 2007] et l'essai ALMANAC [Mansel *et al.*, 2006]. Elle montrait une diminution significative de plus de 40 % du risque d'infection de la plaie chirurgicale chez les patientes du groupe BGS versus celles du groupe BGS+CA ou CA seul (RC = 0,58 [IC à 95 % : de 0,42 à 0,80]; $p = 0,0011$).
- Formation de sérome : l'analyse portait sur les résultats des 2 125 patientes de 3 ECR [Gill *et al.*, 2009; Lucci *et al.*, 2007; Purushotham *et al.*, 2005] (N = 1 058 patientes dans le groupe BGS et 1 067 dans le groupe BGS+CA ou CA seul). Elle montrait aussi une réduction significative du risque de développement d'un sérome chez les patientes traitées par BGS seule (RC = 0,40 [IC à 95 % : de 0,31 à 0,51]; $p = 0,0071$).

4.4.2 Études originales

4.4.2.1 Infection de la plaie chirurgicale, sérome, lymphocèle et hématome

Un ECR [Lucci *et al.*, 2007], 3 études de cohortes [Olson *et al.*, 2008; Langer *et al.*, 2007; Bijek *et al.*, 2005] et 1 étude de séries de cas [Wilke *et al.*, 2006] ont exploré la fréquence de ces complications.

4.4.2.1.1 Infections de la plaie chirurgicale

Dans l'ECR ACOSOG Z0011 [Lucci *et al.*, 2007], comme dans l'étude de Langer et ses collaborateurs [2007], l'infection de la plaie chirurgicale est moins fréquente après BGS seule *versus* BGS+CA, mais cette différence n'est statistiquement significative que dans l'ECR ($p = 0,0016$) (tableau 18). Par ailleurs, il n'y a pas de différence entre les groupes BGS+CA immédiat et BGS+CA différé dans l'étude de cohorte d'Olson et ses collaborateurs [2008] (tableau 18). La prévalence de l'infection de plaie opératoire est de 1,0 % dans le groupe BGS de l'étude de séries de cas [Wilke *et al.*, 2006].

Tableau 18 Fréquence des infections de la plaie chirurgicale survenant dans les 30 jours suivant la chirurgie

ÉTUDE	PLAN	PRÉVALENCE EN % (n/N)		VALEUR DE p
		BGS	BGS+CA	
Lucci <i>et al.</i> , 2007 ACOSOG Z0011	ECR, M	3,0 (11/371)	8,3 (31/373)	0,0016
Olson <i>et al.</i> , 2008	C, R, M	s. o.	6,7 (28/415)* 8,3 (46/556) [†]	n. s.
Langer <i>et al.</i> , 2007	C, P, M	0,9 (4/441)	2,9 (6/210)	0,084
Wilke <i>et al.</i> , 2006	SC, P, M	1,0 (40/4069)	s. o.	s. o.

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; ECR : essai clinique randomisé; M : étude multicentrique; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; n. s. : valeur non significative; P : plan prospectif; SC : étude de série de cas; s.o. sans objet.

* BGS + CA immédiat.

[†] BGS + CA différé.

4.4.2.1.2 Sérome

Dans l'ECR ACOSOG Z0011 [Lucci *et al.*, 2007], comme dans l'étude de Langer et ses collaborateurs [2007], la fréquence du sérome est significativement moindre après une BGS seule qu'après une BGS suivie d'un CA ($p = 0,0001$ et $0,0005$, respectivement). Par ailleurs, le même type de résultat est observé lorsqu'on compare le groupe traité par BGS suivie immédiatement d'un CA [Olson *et al.*, 2008] par rapport au groupe BGS+CA différé ($p = 0,01$). Enfin, la fréquence du sérome est de 7,1 % dans le groupe BGS seule de l'étude de séries de cas [Wilke *et al.*, 2006] (tableau 19).

Tableau 19 Fréquence du sérome dans les 30 jours suivant la chirurgie

ÉTUDE	PLAN	PRÉVALENCE EN % (n/N)		VALEUR DE p
		BGS	BGS+CA	
Lucci <i>et al.</i> , 2007 ACOSOG Z0011	ECR, M	5,7 (21/371)	14,2 (53/373)	0,0001
Olson <i>et al.</i> , 2008	C, R, M	s. o.	17,6 (73/415)* 11,9 (66/556) [†]	0,01
Langer <i>et al.</i> , 2007	C, P, M	1,8 (8/441)	7,6 (16/210)	0,0005
Wilke <i>et al.</i> , 2006	SC, P, M	7,1 (290/4069)	s. o.	s. o.

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; ECR : essai clinique randomisé; M : étude multicentrique; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; P : plan prospectif; SC : étude de séries de cas; s. o. sans objet.

* BGS + CA immédiat.

[†] BGS + CA différé.

4.4.2.1.3 Lymphocèle

L'étude de Bijek et ses collaborateurs [2005] rapporte une fréquence de la lymphocèle de 18,0 % (9/50) chez les patientes du groupe BGS seule et de 39,7 % (71/179) chez celles du groupe BGS+CA.

4.4.2.1.4 Hématome

Il n'y a pas de différence significative de la fréquence des hématomes dans le groupe BGS seule *versus* le groupe BGS+CA dans l'étude de Langer et ses collaborateurs [2007]; et la prévalence de l'hématome est de 1,4 % dans l'étude de séries de cas [Wilke *et al.*, 2006] (tableau 20).

Tableau 20 Fréquence des hématomes survenant dans les 30 jours postchirurgie

ÉTUDE	PLAN	PRÉVALENCE EN % (n/N)		VALEUR DE <i>p</i>
		BGS	BGS+CA	
Langer <i>et al.</i> , 2007	C, P, M	1,8 (8/441)	0,5 (1/210)	0,284
Wilke <i>et al.</i> , 2006	SC, P, M	1,4 (56/4069)	s. o.	s. o.

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; M : étude multicentrique; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; P : plan prospectif; SC : étude de séries de cas; s. o. sans objet; *vs* : *versus*.

4.4.2.2 Réactions liées au colorant utilisé pour la localisation des ganglions sentinelles

L'utilisation de colorants vitaux tels que le bleu patenté V, le bleu isosulfan, le bleu de méthylène, selon les habitudes de pratique des chirurgiens et la disponibilité des produits, peut générer des réactions allergiques pouvant aller de phénomènes bénins (urticaire) jusqu'au choc anaphylactique, ainsi que diverses autres manifestations. Treize études ont été analysées : 2 ECR [Krag *et al.*, 2010; Gill *et al.*, 2009], 7 études de séries de cas et 4 études de cas. Les résultats sont présentés au tableau 21.

Tableau 21 Fréquence des réactions allergiques et autres manifestations liées à l'utilisation d'un colorant bleu vital pour localiser les ganglions sentinelles

ÉTUDE	PLAN	COLORANT BLEU	PRÉVALENCE EN % (n/N)	RÉACTIONS ALLERGIQUES (OU AUTRES)
Barthelmes <i>et al.</i> , 2010	SC, R, M	patenté V	0,9 (72/7917)	68 réactions allergiques : 24 réactions de nature non spécifiée, 23 réactions de grade I*, 16 réactions de grade II, 5 réactions graves de grade III. 4 réactions non allergiques : Une coloration bleuâtre de la peau pendant quelques heures chez 3 patientes, un tatouage de la peau chez 1 patiente.
Gill <i>et al.</i> , 2009	ECR, M	patenté V	0,3 (3/1077)	Trois chocs anaphylactiques (aucun décès).
Beenen et van Zuidewijn, 2005	SC, P, U	patenté V	1,1 (4/371)	Trois réactions cutanées allergiques et 1 choc anaphylactique.
Govaert <i>et al.</i> , 2005	SC, R, U	patenté V	s. o.	Coloration bleue résiduelle au point d'injection après 3, 6, 9 et 12 mois respectivement chez 70 % (23/33), 64 % (21/33), 44 % (14/32) et 41 % (13/32) des patientes. Coloration des urines et des fèces respectivement dans 21 et 3 cas (entre 1 et 7 jours de durée). Aucune réaction allergique.
Olsha et Carmon, 2005	EC	patenté V	s. o.	Une éruption maculo-papuleuse bleue au bras porteur du brassard du tensiomètre de surveillance de la tension artérielle durant l'intervention.
Van der Vegt <i>et al.</i> , 2004	SC, P, U	patenté V	0,5 (1/185)	Un choc anaphylactique
Krag <i>et al.</i> , 2010	ECR, M	isosulfan	0,8 (46/5588)	Vingt-quatre étaient de grade* I, 9 de grade II, et 13 ont menacé la vie de la patiente (3 réactions de grade III et 10 de grade IV).
Amr <i>et al.</i> , 2005†	SC, R, U	isosulfan	1,1 (8/753)	Quatre cas d'urticaire « bleutée », 2 cas de respiration sifflante, 1 cas de bronchospasme et 1 choc anaphylactique.
Komenaka <i>et al.</i> , 2005	SC, R, U	isosulfan	0,9 (3/351)	Trois cas d'urticaire « bleutée » (pas de réaction anaphylactique).
Sandhu <i>et al.</i> , 2005	EC	isosulfan	s. o.	Un choc anaphylactique.
Wilke <i>et al.</i> , 2006	SC, P, M	isosulfan ou de méthylène	0,7 (34/4978)	Vingt-neuf réactions allergiques qualifiées de légères à modérées et 5 réactions anaphylactiques.
Salhab <i>et al.</i> , 2005	EC	de méthylène	s. o.	Nécrose de la peau et du tissu adipeux du sein chez 1 patiente, suivie d'une gangrène sèche, découverte 3 jours après l'injection du colorant.
Singh-Ranger et Mokbel, 2004	EC	de méthylène	s. o.	Développement d'une capsule fibreuse et inflammatoire autour de l'implant mis en place lors de la chirurgie du sein et de la BGS chez une patiente; phénomène observé 9 mois après chirurgie, et coloration bleue de l'implant retiré.

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; EC : étude de cas; ECR : essai clinique randomisé; M : étude multicentrique; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif; SC : étude de séries de cas; s. o. : sans objet; U : étude unicentrique.

* Définitions des grades : I : réactions cutanées mineures; II : hypotension transitoire / bronchospasme / laryngospasme; III : hypotension grave requérant un traitement vasopresseur ou le changement ou l'abandon de la procédure planifiée ou l'admission en unité de soins intensifs; IV : arrêt cardiorespiratoire ou décès.

† 83 % des patientes étaient atteintes d'un cancer du sein; les autres étaient atteintes d'un autre siège de cancer.

Dans l'étude de séries de cas réalisée par Barthelmes et ses collaborateurs [2010] à partir des patientes de la phase de validation et de randomisation de l'essai ALMANAC, et de patientes du programme d'entraînement à la procédure de la BGS au Royaume-Uni, les auteurs ont observé la survenue de troubles allergiques dans 0,9 % des cas (IC à 95 % : de 0,7 à 1,1 %). Au cours de la revue de littérature effectuée en cette même occasion et comptant 10 études cliniques (8 372 patientes), ils constatent une différence de prévalence des événements allergiques de grade III entre l'utilisation du bleu patenté V *versus* celle du bleu isosulfan (isomère du précédent), le premier générant moins de troubles graves (différence de 0,38 % [IC à 95 % : de 0,23 à 0,55]). Ainsi, selon le compte-rendu de la réunion du 27 novembre 2007 de la Commission nationale de pharmacovigilance de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, « *l'incidence des réactions anaphylactiques au bleu patenté V rapportée dans la littérature varie de 1 % à 1 % des patients exposés selon la sévérité de la réaction* » [AFSSAPS, 2008]. Aucun décès en lien direct avec ces réactions n'a été rapporté.

Dans l'étude de Wilke et ses collaborateurs [2006], à côté des 5 cas d'anaphylaxie observés (0,1 %), la majorité des réactions allergiques de l'étude était décrite comme des manifestations transitoires d'hypotension artérielle requérant un traitement. Deux autres cas de réactions anaphylactiques ont été observés, qui n'ont pu être spécifiquement liés au colorant.

D'autres manifestations ont été rapportées à la suite de l'utilisation de ces colorants vitaux, telles que :

- la désaturation en oxygène du sang affichée sur le moniteur, lors de la surveillance de la patiente par oxymétrie pulsée durant la procédure de la BGS. Dans leur ECR unicentrique, Piñero et ses collaborateurs [2004] observent un effet moins marqué mais non significatif du bleu de méthylène *versus* le bleu isosulfan, et ils constatent l'absence d'hypoxémie véritable lors des dosages effectués sur les échantillons de sang artériel prélevés (16 patientes randomisées dans chaque groupe et groupe témoin de 6 patientes sans injection de colorant pour la localisation des ganglions sentinelles);
- dans l'étude de séries de cas rétrospective de Govaert et ses collaborateurs [2005], la persistance pendant plusieurs mois de la coloration de la peau à proximité du point d'injection intradermique du colorant (aspect de tatouage) n'a pas eu d'impact psychologique ou esthétique chez les patientes concernées.

Synthèse

- Dans les études originales, la BGS seule offre un avantage par rapport à la BGS+CA, avec une fréquence moindre des infections de la plaie chirurgicale et des séromes dans les 30 jours suivant la chirurgie axillaire. La fréquence des hématomes est similaire avec les deux interventions.
- L'usage d'un colorant vital bleu pour la localisation des ganglions sentinelles s'accompagne d'un risque allergique de l'ordre de 1 %, les troubles engendrés pouvant aller de la simple urticaire au choc anaphylactique; aucun décès n'a été rapporté à la suite d'une réaction allergique.

L'usage d'un colorant vital bleu s'accompagne aussi d'un risque de coloration cutanée; les risques de complications d'autre nature sont rares mais réels.

5 DISCUSSION

À l'heure actuelle, la biopsie des ganglions sentinelles (BGS) est la chirurgie axillaire la plus souvent employée pour établir le stade régional des cancers du sein de stade peu avancé, sans adénopathie cliniquement décelable. Elle tend à être le seul geste chirurgical réalisé sur l'aisselle des patientes dont les ganglions sentinelles se sont révélés exempts de métastases à l'examen anatomopathologique, se substituant au curage axillaire (CA) à visée curative traditionnellement réalisé [NCCN, 2010; George *et al.*, 2009; NZGG, 2009; NICE, 2009a; NBOCC, 2008b].

La technique de la BGS a fait la preuve de sa faisabilité et de son exactitude diagnostique [AETMIS, 2009]. Bien que le risque de faux négatifs rapporté dans la littérature soit faible [AETMIS, 2009], il faut faire la preuve de son efficacité clinique (survie, fréquence des récidives et morbidité) et de son innocuité.

Nombre de revues systématiques de la littérature portant sur l'efficacité et l'innocuité de la BGS sont disponibles. Cependant, comme celles-ci ne répondent que partiellement aux objectifs de la présente évaluation et qu'il y avait une abondance de nouvelles études originales disponibles, une mise à jour de l'ensemble de la littérature (essais cliniques randomisés, études de cohortes, études de séries de cas et études de cas [pour l'innocuité seulement]) a été effectuée.

Forces et lacunes des essais cliniques randomisés

Hormis dans les essais cliniques randomisés NSABP B-32 [Krag *et al.*, 2010] et Milan [Veronesi *et al.*, 2010; 2006], la taille d'échantillon des ECR s'accompagne d'un manque de puissance pour détecter des différences de survie et (ou) de fréquence des récidives entre des groupes BGS *versus* BGS+CA ou CA. En effet, en raison de problèmes de recrutement, les autres ECR n'ont pas atteint la taille d'échantillon nécessaire calculée *a priori* pour détecter une différence. Plusieurs ECR ont interrompu leur recrutement prématurément [Canavese *et al.*, 2009; Gill *et al.*, 2009; Zavagno *et al.*, 2008; Lucci *et al.*, 2007; Mansel *et al.*, 2006]. Ces difficultés, d'ordre éthique en partie, faisaient suite à la publication de résultats démontrant les effets moins morbides de la BGS par rapport au CA, les patientes refusant donc d'être randomisées.

Par ailleurs, la réalisation d'une co-intervention (CA ou radiothérapie de l'aisselle) chez les patientes pGS+ du groupe BGS de certains ECR, couplée à une analyse selon l'intention de traiter, s'accompagne d'une sous-estimation possible des différences en termes de survie, fréquence des récidives et morbidité entre les groupes BGS et BGS+CA/CA; cette co-intervention concerne de 22,4 à 35,5 % des patientes des groupes BGS selon les essais cliniques randomisés [Gill *et al.*, 2009; Del Bianco *et al.*, 2008; Zavagno *et al.*, 2008; Fleissig *et al.*, 2006; Mansel *et al.*, 2006; Purushotham *et al.*, 2005]. L'essai NSABP B-32 est le seul à avoir mené une analyse uniquement sur les patientes pGS0 des deux groupes, une analyse prévue à l'avance. Dans cet essai, il n'y a donc pas de co-intervention par CA dans le groupe BGS qui vienne biaiser les résultats.

De plus, il faut noter que l'essai ALMANAC [Fleissig *et al.*, 2006; Mansel *et al.*, 2006] se distingue des autres ECR par 2 aspects : i) le groupe CA est en réalité constitué de 25 % de patientes faisant l'objet d'une chirurgie moins effractive (prélèvement-échantillonnage de 4 ganglions) que le CA; ii) le CA réalisé était de niveaux I, II et III de Berg, donc plus étendu que celui pratiqué dans les autres études.

Par conséquent, une analyse des études comparatives non randomisées a été jugée utile pour s'assurer de la cohérence des résultats. Enfin, l'ensemble des études incluses dans la présente évaluation ont été menées en centres de soins universitaires ou non, impliquant donc un large éventail de cadres de prise en charge, permettant d'attester la validité externe des résultats.

5.1 Survie des patientes

Quatre ECR n'ont pas montré de différence statistiquement significative de la durée de survie entre des groupes de patientes traitées par BGS (suivie d'un CA en cas de pGS+) *versus* par BGS suivie d'un CA systématique [Veronesi *et al.*, 2010; Canavese *et al.*, 2009; Zavagno *et al.*, 2008] ou entre des patientes pGS0 traitées par BGS seule *versus* BGS+CA [Krag *et al.*, 2010].

La survie globale et la survie sans maladie à 5 ans sont du même ordre dans les essais Sentinella-GIVOM [Zavagno *et al.*, 2008] et NSABP B-32 [Krag *et al.*, 2010], soit une survie globale supérieure ou égale à 95 % dans les deux groupes de traitement et une survie sans maladie supérieure ou égale à 88 % dans les deux groupes. Dans l'étude nord-américaine NSABP B-32 [Krag *et al.*, 2010], la taille de l'échantillon a été calculée *a priori* pour détecter, dans les sous-groupes de patientes pGS0, une différence de survie à 5 ans de 2 % entre les groupes BGS seule et BGS+CA, mais la différence s'est avérée inférieure, soit de 1,4 % pour la survie globale et de 0,4 % pour la survie sans maladie. Dans ce même essai, les probabilités de survie globale et sans maladie à 8 ans sont supérieures à 90,0 % et à 81,0 %, respectivement, avec des différences entre les groupes de 1,5 et 0,9 % seulement. Ces résultats permettent de valider l'efficacité en termes de survie de ce traitement chirurgical chez les patientes dont les ganglions sentinelles sont exempts de métastases à l'examen anatomopathologique.

Par ailleurs, dans l'ECR Milan [Veronesi *et al.*, 2010], l'essai au plus long suivi, on constate que les probabilités de survie globale et de survie sans maladie à 10 ans sont en faveur du groupe BGS seule sans différence statistiquement significative avec le groupe BGS+CA. Ces probabilités sont aussi généralement plus élevées que celles estimées à 8 ans dans l'essai NSABP B-32 [Krag *et al.*, 2010]. Cette discordance peut être en partie liée aux différentes méthodes d'analyse utilisées : dans l'essai Milan une analyse par protocole pourrait avoir surestimé l'effet du traitement, tandis que dans l'essai NSABP B-32 l'analyse est selon l'intention de traiter, analyse généralement recommandée. Par ailleurs, dans l'essai Milan, certains critères de sélection des patientes, soit l'âge plus élevé (compris entre 40 et 75 ans *versus* ≥ 18 ans) et la plus petite taille tumorale (≤ 2 cm *versus* aucune limite), ainsi que les faits que le risque de faux négatifs obtenu soit moins élevé (5 % *versus* 9,8 %) et que l'essai ait été mené dans un seul centre spécialisé de lutte contre le cancer du sein, ont également pu jouer en sa faveur.

La seule étude de cohorte [Kim *et al.*, 2010], composée de patientes pGS0 qui ont eu une BGS seule ou une BGS suivie d'un CA, montre une survie globale ($> 98,0$ %) et une survie sans maladie ($> 95,0$ %) à 5 ans semblables dans les deux groupes de patientes. Par contre, ces probabilités de survie sont plus élevées que celles observées dans l'ECR NSABP B-32 [Krag *et al.*, 2010], soit une survie globale supérieure ou égale à 95 % et une survie sans maladie de 89 %. Il faut toutefois souligner que cette étude de cohorte est unicentrique et rétrospective.

Enfin, dans les études de séries de cas, les probabilités de survie globale et de survie sans maladie à 5 ans chez les patientes pGS0 qui ont eu une BGS seule sont cohérentes avec les résultats observés dans le groupe BGS de l'essai NSABP B-32 [Krag *et al.*, 2010].

L'ensemble de ces résultats suggère, ou démontre pour ce qui est de l'ECR NSABP B-32 [Krag *et al.*, 2010], que la BGS seule, chez les patientes pGS0, est une procédure chirurgicale efficace en termes de survie, n'ayant pas démontré à ce jour de différence significative sur les probabilités de survie à 5 ans et à 8 ans. Néanmoins, le suivi postchirurgical prolongé des patientes, et une méta-analyse des résultats à plus long terme des ECR seraient souhaitables afin de confirmer ces résultats encourageants.

5.2 Fréquence des récidives et des tumeurs de novo

Les récidives axillaires peuvent survenir de façon isolée ou non. Or, selon certains auteurs, seules les récidives axillaires isolées constituent un indicateur de la qualité de la BGS, alors que le développement d'une récidive axillaire, après ou en concomitance avec une récidive au sein ipsilatéral, pourrait être soit un indicateur de la qualité de la chirurgie mammaire [Bergkvist *et al.*, 2008], soit une conséquence de la

maladie néoplasique elle-même, telle une maladie multifocale infiltrante ou *in situ* extensive³¹. Lorsque la récurrence axillaire survient dans le contexte d'une dissémination cancéreuse généralisée, il est probable qu'elle soit le résultat des caractéristiques biologiques de la tumeur primitive plutôt que celui-ci de l'échec de la chirurgie [Bergkvist *et al.*, 2008]. Cet aspect n'est pas étudié ni mentionné dans toutes les études.

Parmi les ECR, les résultats de l'essai NSABP B-32 [Krag *et al.*, 2010] montrent, après près de 8 ans de suivi, une fréquence semblable des récurrences régionales ($\leq 0,7\%$) et locales ($\leq 2,7\%$) chez les patientes pGS0 traitées par BGS seule *versus* par BGS suivie d'un CA. Ces résultats sont consistants avec ceux de l'ECR Milan et celui de Canavese et ses collaborateurs [2009] qui manquent individuellement de puissance; cependant, tous 2 ont obtenu des fréquences des récurrences axillaires inférieures ou égales à 0,8 % dans chaque groupe. Pour tirer parti des résultats des ECR qui manquent de puissance, une méta-analyse des résultats pourrait être réalisée après que les grands essais cliniques actuellement en cours seront parvenus à leur terme.

Par ailleurs, on observe que, dans les études comparatives, randomisées ou non (niveau de preuve II, III-2 et III-3), et dans les études de séries de cas (niveau de preuve IV), il existe une différence entre la fréquence attendue de récurrences axillaires inhérente au risque de faux négatifs de la technique, et le nombre réellement constaté, nettement plus faible que 5 %. Différentes hypothèses ont été évoquées pour expliquer ce constat, parmi lesquelles :

- la recherche plus approfondie des métastases par la BGS par rapport à l'examen anatomopathologique standard réalisé sur les ganglions axillaires retirés lors du CA traditionnellement pratiqué, permettant de détecter avec une meilleure sensibilité les métastases et d'ajuster au mieux les traitements;
- le rôle bénéfique de la radiothérapie sur le sein opéré³², et (ou) des autres traitements adjuvants [Van der Ploeg *et al.*, 2008b];
- le besoin d'un temps plus long de suivi, permettant le développement clinique de ces métastases axillaires [Veronesi *et al.*, 2009]. Bien que la durée médiane de rémission chez les patientes traitées par BGS seule (pGS0) soit de 23 mois dans les études de séries de cas de la présente revue systématique et de 20 mois dans celle de Van der Ploeg et ses collaborateurs [2008a], la récurrence axillaire peut survenir plus tardivement, jusqu'à 9 ans après la BGS [Kiluk *et al.*, 2010].

Par ailleurs, il est difficile de déterminer avec certitude si le développement d'une tumeur du sein contralatéral constitue une récurrence du cancer primitif ou une tumeur *de novo*, et de tirer ainsi des conclusions sur la comparaison de la fréquence de survenue des métastases à distance entre les groupes; celles-ci ne semblent toutefois pas plus fréquentes après une BGS seule qu'après une BGS suivie d'un CA ou un CA seul dans toutes les études comparatives analysées.

Globalement, les résultats de l'ensemble des études ne montrent pas de différence significative de la fréquence des récurrences et tumeurs *de novo* entre les groupes BGS et BGS+CA. Ils indiquent fortement ou ils démontrent l'efficacité de la BGS seule par rapport à la BGS suivie d'un CA chez les patientes pGS0. Par ailleurs, on peut noter une cohérence entre les résultats de l'ensemble des études originales, quel qu'en soit le plan, et ceux de la revue systématique de la littérature de Van der Ploeg et ses collaborateurs [2008a] quant à la prévalence de ces récurrences axillaires chez les patientes pGS0 traitées par BGS seule (médiane < 1 %).

La surveillance et le suivi à long terme des patientes demeurent toutefois indispensables pour confirmer ces résultats, du fait notamment de l'hétérogénéité de l'évolution de la maladie en cause.

31 Selon un des experts en chirurgie consultés.

32 La partie inférieure de l'aisselle (niveau 1) est en grande partie incluse dans les champs de radiothérapie mammaire, même si l'aisselle n'est pas spécifiquement visée (Dr Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, communication personnelle, 22 septembre 2011).

5.3 Morbidité et qualité de vie

L'évaluation de l'état préchirurgical de la patiente n'a pas été effectuée dans toutes les études, rendant la comparaison des résultats des études entre elles délicate.

5.3.1 Lymphœdème

L'hétérogénéité des études, des durées de suivi postchirurgical et des mesures (objectives ou subjectives) réalisées pour diagnostiquer le lymphœdème, et l'absence de technique standard de mesure, rendent difficile la comparaison et l'évaluation exacte de la prévalence du lymphœdème. Selon un rapport de l'INESSS [2011a], celle-ci se situe entre 11 et 22 % après un CA, et entre 6 et 7 % après une BGS seule. La BGS seule ne met donc pas les patientes à l'abri de tout risque de lymphœdème secondaire. Cette complication peut se déclarer plusieurs mois, voire quelques années, après la chirurgie axillaire et évoluer sur le long terme. En conséquence, il est souhaitable que le suivi des études, comme il a été fait dans l'essai NSABP B-32 [Ashikaga *et al.*, 2010], soit suffisamment long (3 ans et plus) afin de pouvoir confirmer l'effet bénéfique comparé de la BGS.

De plus, le type de chirurgie mammaire, plus ou moins effractive [Tsai *et al.*, 2009] et la radiothérapie [Ashikaga *et al.*, 2010; Tsai *et al.*, 2009] peuvent influencer sur le développement d'un lymphœdème du bras. Or, les études ne prennent pas toujours ces traitements en considération dans leurs analyses.

Méta-analyses

Deux méta-analyses ont rapporté un risque de lymphœdème objectivement mesuré au moins 3 fois plus élevé après un CA (seul ou précédé d'une BGS) qu'après une BGS seule. L'une d'elles [Kell *et al.*, 2010] portait uniquement sur des ECR, mais elle a estimé le risque à 6 mois postchirurgie, un suivi relativement court du fait de l'évolutivité du lymphœdème. En effet, selon Sakorafas et ses collaborateurs [2006], le lymphœdème présent durant les 6 premiers mois postchirurgie, lié au blocage mécanique des canaux lymphatiques, est transitoire et autolimitatif, sans lien évident entre cette phase aiguë et un risque plus élevé de lymphœdème chronique ultérieur dû à la destruction des canaux lymphatiques par le geste chirurgical. L'autre méta-analyse [Tsai *et al.*, 2009] a combiné des résultats pour des temps de suivi différents, rendant l'interprétation difficile.

Évaluation objective du lymphœdème

Parmi 6 ECR, 5 montrent que le lymphœdème est plus fréquent ou que le gonflement du bras est plus important 12 mois après un CA (précédé ou non d'une BGS) qu'après une BGS. Seul l'ECR ACOSOG Z0011 [Lucci *et al.*, 2007] n'a pas trouvé de différence significative entre les deux groupes de patientes (BGS seule *versus* BGS+CA). Cela peut s'expliquer par un manque de puissance de l'étude étant donné les pertes au suivi et le fait que chaque centre n'a pas fourni des données complètes de mesure brachiale. Néanmoins, les auteurs indiquent que lorsqu'ils intègrent à l'analyse les résultats des suivis de plus de 12 mois, la différence entre les groupes est presque significative ($p = 0,057$).

Évaluation subjective du lymphœdème

Dans les ECR comme dans les études de cohortes, la prévalence de sensations de gonflement ou de lourdeur du bras rapportées par les patientes un an et plus après la chirurgie est systématiquement et significativement plus élevée dans les groupes BGS+CA ou CA seul que dans le groupe BGS seule. Par ailleurs, dans les études qui ont procédé à la fois à une évaluation objective et subjective du lymphœdème, on constate que la prévalence du lymphœdème autorapporté est plus élevée que celle du lymphœdème mesuré objectivement [McLaughlin *et al.*, 2008a; 2008b; Lucci *et al.*, 2007; Leidenius *et al.*, 2005]. Ainsi, McLaughlin et ses collaborateurs [2008b] mentionnaient que parmi les patientes rapportant des symptômes de gonflement du bras, seulement 41 % avaient un lymphœdème mesuré.

Curage axillaire immédiat versus différé

Une seule étude [Husen *et al.*, 2006] a trouvé un effet favorable du CA immédiat après BGS, comparativement au CA différé. Elle contredit les résultats des 3 autres études de cohortes. Cependant, il s'agit de la seule qui soit rétrospective et donc sujette à un biais de rappel.

5.3.2 Troubles moteurs du bras

Les résultats de la présente évaluation montrent que les troubles moteurs induits par la chirurgie axillaire sont moins fréquents ou importants lorsqu'il s'agit d'une BGS seule plutôt que d'un CA (précédé ou non d'une BGS). Cette différence est particulièrement marquée dans les premières semaines ou les premiers mois suivant la chirurgie. L'évolution des troubles moteurs tend ensuite vers une amélioration progressive et un retour au stade initial. La différence entre les groupes de traitement s'estompe donc dans les mois voire les années suivant la chirurgie.

Les troubles observés portent notamment sur l'abduction et la flexion de l'épaule objectivement mesurées. Le moment de l'évaluation, le type de mesure effectuée, sa dimension objective ou subjective varient beaucoup d'une étude à l'autre. Une différence statistiquement significative du retentissement moteur entre les groupes de traitement a été observée jusqu'à 36 mois postchirurgie. Par contre, dans les ECR, l'effet de la chirurgie axillaire n'a pas été observé au-delà de 12 mois postchirurgie. Dans l'essai ALMANAC, la différence n'est plus significative dès 6 mois après la chirurgie entre les groupes BGS et CA seul. Par contre, dans cet essai, il y a eu une co-intervention (CA ou radiothérapie de l'aisselle) chez 24 % des patientes du groupe BGS, en raison de ganglions sentinelles positifs.

5.3.3 Troubles sensitifs

Les revues systématiques concluent à des troubles sensitifs significativement moins fréquents après une BGS seule qu'après une BGS+CA ou un CA seul, et ce, durant plusieurs mois après la chirurgie.

L'interprétation de ces résultats peut être délicate du fait de l'existence de facteurs confondants possibles tels que le type de chirurgie mammaire, la situation sensorielle des patientes avant la chirurgie et la préexistence éventuelle de comorbidités, l'évaluation sensitive n'étant par ailleurs pas toujours réalisée avant l'opération [Baron *et al.*, 2007; Husen *et al.*, 2006]. De plus, la nature du questionnaire utilisé et sa validité ne sont pas toujours documentées de façon précise dans les études. Toutefois, que la mesure de la prévalence des troubles sensitifs après chirurgie repose sur une évaluation objective ou subjective, les résultats des études originales s'avèrent liés au type d'intervention axillaire; la BGS engendre significativement moins de troubles sensitifs que le CA seul ou après BGS, pour un suivi postchirurgie allant de 6 mois à 36 mois ou plus [Ashikaga *et al.*, 2010; Baron *et al.*, 2007], en concordance avec les conclusions à 6 mois de la revue systématique de Kell et ses collaborateurs [2010] (RC = 0,25 [IC à 95 % : de 0,10 à 0,59]).

La prévalence des troubles sensitifs de toute nature est comprise entre 1,0 et 22,0 %, et celle des douleurs entre 7,5 et 21,2 %, 24 mois après la BGS seule, dans la revue systématique de Liu et ses collaborateurs [2009].

Par ailleurs, l'engourdissement du bras paraît moins fréquent chez les patientes du groupe BGS de l'essai NSABP B-32 [Ashikaga *et al.*, 2010] comparativement aux résultats des autres ECR; dans ces derniers, toutes les patientes randomisées dans le groupe dit « BGS » sont incluses dans l'analyse (réalisée selon l'intention de traiter), y compris les patientes ayant fait l'objet également d'un CA après la BGS [Fleissig *et al.*, 2006; Mansel *et al.*, 2006; Purushotham *et al.*, 2005].

Dans les études originales comparatives, dont 3 ECR et 6 études de cohortes (niveaux de preuve II et III-2), la prévalence des troubles sensitifs du bras objectivement ou subjectivement mesurés, y inclus la douleur, varie dans les proportions suivantes, dans le groupe BGS *versus* le groupe BGS+CA ou CA seul :

- de 9 à 22,4 % *versus* 22,9 à 69,7 % à 6 mois;
- de 6 à 9,0 % *versus* 20,4 à 39 % à 12 mois;
- de 7,5 à 12 % *versus* 13,5 à 30 % à 36 mois.

Dans l'étude de Baron et ses collaborateurs [2007], la proportion des patientes rapportant des paresthésies à 5 ans est plus élevée : de 22 à 27 % dans le groupe BGS et 47 à 55 % dans le groupe BGS+CA (tableau 18). Toutefois, la population de cette étude n'est pas représentative de la population générale et elle n'a pas fait l'objet d'une évaluation avant la chirurgie.

Enfin, les résultats de comparaison de la BGS+CA immédiat *versus* la BGS+CA différé présentent quelques discordances, deux des études ne montrant pas de différence entre les groupes [Husted Madsen *et al.*, 2008; Langer *et al.*, 2007], les deux autres montrant moins de paresthésies autorapportées après la procédure chirurgicale en une étape [Olson *et al.*, 2008; Husen *et al.*, 2006]; dans cette dernière, toutefois, aucune évaluation n'a été réalisée avant chirurgie.

5.3.4 Qualité de vie

Pour l'évaluation de la qualité de vie, nous avons fait le choix de ne rapporter que les ECR. Dans les études comparatives non randomisées, les patientes qui subissent le CA sont principalement des patientes avec une atteinte ganglionnaire. Il devient donc difficile de séparer les effets sur la qualité de vie attribuables uniquement au type de chirurgie axillaire de ceux dus au traitement adjuvant ou au pronostic. Le type de chirurgie mammaire [Land *et al.*, 2010] et les complications postopératoires [Fleissig *et al.*, 2006] sont d'autres facteurs confondants possibles dans l'analyse de la qualité de vie.

L'absence d'un seul outil bien validé et largement utilisé pour mesurer la qualité de vie constitue une difficulté pour comparer les résultats des études. Les dimensions évaluées passent des fonctions physique, mentale, sociale et émotionnelle au bien-être général, à la dépression, l'anxiété et l'adaptation au cancer. Néanmoins, tous les ECR ont constaté une différence de qualité de vie globale entre les groupes traités; elle est meilleure après une BGS qu'après un CA (précédé ou non d'une BGS), au moins dans les premières semaines et (ou) premiers mois suivant la chirurgie [Land *et al.*, 2010; Gill *et al.*, 2009; Del Bianco *et al.*, 2008; Fleissig *et al.*, 2006; Purushotham *et al.*, 2005]. Puis, la différence s'estompe et disparaît généralement. Dans certains ECR (SNAC et ALMANAC), il est possible que les temps de suivi postchirurgical (12 et 18 mois) ne soient pas suffisamment longs pour constater un retour à une qualité de vie similaire entre les groupes [Gill *et al.*, 2009; Fleissig *et al.*, 2006]. Le plus long suivi postchirurgical (36 mois) est celui de l'essai NSABP B-32 [Land *et al.*, 2010]. L'analyse a l'avantage de tenir compte à la fois du type de chirurgie mammaire (tumorectomie ou mastectomie) et de la thérapie systémique, et elle ne porte que sur les patientes avec des ganglions sentinelles exempts de métastases.

5.4 Innocuité de la BGS

5.4.1 Infection de plaie, sérome, lymphocèle et hématome

Les études originales (1 essai clinique randomisé et 2 études de cohortes) montrent que la BGS diminue de façon significative l'incidence des séromes et des infections de plaie postopératoires, comparativement au CA ou à la BGS suivie d'un CA, en cohérence avec les résultats de la revue systématique de Kell et ses collaborateurs [2010]; elle n'a pas démontré de différence entre les deux types d'intervention concernant la fréquence des hématomes.

Une seule étude comparative originale [Bijek *et al.*, 2005] montre que la fréquence de la lymphocèle est moins élevée chez les patientes du groupe BGS seule que chez celles du groupe BGS+CA (18 % *versus* 40 %).

5.4.2 Réactions liées au colorant vital utilisé

Le risque potentiel allergique lié à l'usage de colorants vitaux bleus pour la localisation des ganglions sentinelles est réel. Différents niveaux de réactions sont possibles, du plus bénin au plus grave, le choc anaphylactique. La revue de la littérature montre que le risque allergique global est de l'ordre de 1 %, tandis que le risque de réaction grave, dans les grandes études, est compris entre 0,06 % [Barthelmes *et al.*, 2010] et 0,23 % [Krag *et al.*, 2007]. Aucun cas de décès après choc anaphylactique n'a été retrouvé dans la littérature. Le personnel de soins doit être informé de ce risque et de la manière de traiter l'évènement.

Le risque de réactions cutanées autres induites par chacun des colorants bleu vitaux les plus souvent utilisés, telle que la persistance de coloration cutanée au point d'injection, est également mis en évidence par les études analysées; ce risque est faible, mais il ne peut être ignoré.

En raison des réactions possibles susmentionnées et de la fréquence élevée de localisation d'un ganglion sentinelle obtenue à l'aide de la technique isotopique seule [AETMIS, 2009], l'utilisation de colorant bleu pour la BGS a énormément diminué. De nos jours, dans plusieurs centres québécois, l'utilisation du colorant bleu est réservée au cas où le radio-isotope n'aurait pas bien migré vers l'aisselle. Une injection préopératoire immédiate de colorant bleu peut alors être faite afin d'augmenter les chances de localiser un ganglion sentinelle³³.

5.5 Nouvelles questions

Les premiers résultats de survie estimée à 5 ans des patientes de l'essai clinique randomisé ACOSOG Z0011 [Giuliano *et al.*, 2011] ont été publiés au moment de la rédaction du présent rapport. Cet essai compare des patientes pGS+ qui ont eu une BGS seule *versus* une BGS suivie d'un CA. Dans les conclusions de cet ECR, les auteurs proposent d'exempter d'un CA les patientes porteuses de micro ou de macrométastases aux ganglions sentinelles, mais sous certaines conditions de taille de la tumeur primitive, de caractéristiques de l'envahissement des ganglions sentinelles (lors de la BGS, pas de lésions extraganglionnaires constatées ni d'adhérence des ganglions) et de traitements adjuvants. Cette étude ouvre une nouvelle voie de discussion au sein de la communauté des experts sur les modalités thérapeutiques du cancer du sein [Gnant *et al.*, 2011].

De plus, l'essai clinique randomisé AMAROS (After Mapping of the Axilla: Radiotherapy Or Surgery?) de l'European Organisation in Research and Treatment of Cancer (EORTC) suit son cours. Il vise à comparer, chez les patientes présentant un ou des ganglions sentinelles positifs, l'efficacité (récidive, survie, morbidité et qualité de vie) du CA et de la radiothérapie axillaire (sans CA)³⁴.

33 D^r Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, communication personnelle, 22 septembre 2011.

34 Source : ClinicalTrials.gov. After Mapping Of The Axilla: Radiotherapy Or Surgery (AMAROS) [site Web]. Disponible à : <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00014612?term=amaros&rank=1> (consulté le 7 novembre 2011).

6 CONCLUSIONS

Après analyse de la littérature disponible, l'INESSS conclut que, chez les patientes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué à un stade précoce, sans adénopathie cliniquement décelable, le recours à un curage axillaire suivant la biopsie des ganglions sentinelles (BGS) n'est pas nécessaire lorsque les patientes présentent des ganglions sentinelles non métastatiques à l'examen anatomopathologique définitif (pGSO).

Comparativement au curage axillaire (CA), la biopsie des ganglions sentinelles (BGS) :

- est une procédure cliniquement efficace, étant donné que
 - la survie à 5 ans est similaire pour les deux types d'approches chirurgicales,
 - la survenue des récidives axillaires suivant la BGS est un événement rare,
 - le risque de récidives axillaires suivant la BGS est comparable à celui attribuable au CA, en tenant compte des limites des études disponibles,
 - toutefois, on ne peut pas conclure sur le risque de récidives locales et à distance suivant la BGS en raison des données insuffisantes;
- génère une morbidité moins fréquente et moins importante que le CA, c'est-à-dire qu'elle
 - réduit de façon importante la fréquence et l'importance du lymphœdème secondaire, quoique le risque associé soit de l'ordre de 7 %,
 - induit moins de troubles moteurs et sensitifs,
 - offre une meilleure qualité de vie globale aux patientes dans les premières semaines ou les premiers mois postchirurgie;
- est une procédure sécuritaire, puisqu'elle
 - génère moins d'infections de plaie chirurgicale et de séromes, et pas plus d'hématomes dans les 4 premières semaines qui suivent le geste chirurgical;
- est une source possible, bien que rare, de complication allergique ou de réactions d'autres natures dues aux colorants vitaux bleus parfois utilisés pour faciliter la localisation des ganglions sentinelles, exigeant ainsi la vigilance du clinicien et du personnel de soins, et l'information des patientes.

ANNEXE A

Recherche documentaire

PubMed

Recherche effectuée le 26 mars 2010

Limite : 2003 au 12 avril 2011

Limite : Systematic Reviews

- #1 "Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh] OR ((sentinel[tiab] OR SLN[tiab] OR axilla[tiab] OR axillary[tiab]) AND (biopsy[tiab] OR dissection[tiab] OR lymphadenectomy[tiab])) OR sentinel lymph node biopsy[tiab] OR sentinel node biopsy[tiab] OR SLNB[tiab] OR SLN[tiab] OR SNB[tiab] OR lymphatic mapping[tiab] OR (node[tiab] AND positive[tiab])
- #2 "Lymph node excision"[Mesh:NoExp] OR ((axilla[tiab] OR axillary[tiab] OR sentinel[tiab]) AND (dissection[tiab] OR clearance[tiab] OR lymphadenectomy[tiab])) OR lymph node excision[tiab] OR ALND[tiab] OR CLND[tiab]
- #3 "Breast Neoplasms"[Mesh] OR breast neoplasm[tiab] OR breast neoplasms[tiab] OR breast cancer[tiab] OR breast carcinoma[tiab] OR (breast[tiab] AND metasta*[tiab])
- #4 #1 AND #2 AND #3

Limite : Clinical Trial

- #1 "Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh]
- #2 "Lymph node excision"[Mesh:noexp]
- #3 "Breast Neoplasms"[Mesh]
- #4 #1 AND #2 AND #3

- #1 "Lymph Node Excision/adverse effects"[Majr] OR "Lymph Node Excision/contraindications"[Majr] OR "Lymph Node Excision/mortality"[Majr]
- #2 "Breast Neoplasms"[Majr]
- #3 #1 AND #2

Limites : Comparative Study, Evaluation Studies, Validation Studies

- #1 "Sentinel Lymph Node Biopsy"[Majr]
- #2 "Breast Neoplasms"[Majr]
- #3 "Recurrence"[Majr] OR "Follow-Up Studies"[Majr] OR "Survival"[Majr] OR "Neoplastic Processes"[Majr]
- #4 #1 AND #2 AND #3

The Cochrane Library 2010, issue 7

- [Cochrane Database of Systematic Reviews](#)
- [Database of Abstracts of Reviews of Effects](#)
- [Health Technology Assessment Database](#)
- [NHS Economic Evaluation Database](#)

Recherche effectuée le 17 juillet 2010

- #1 "Lymph Node Excision "[Mesh]
- #2 "Breast Neoplasms"[Mesh]
- #3 #1 AND #2

The Cochrane Library 2010, issue 8

- [Cochrane Database of Systematic Reviews](#)
- [Database of Abstracts of Reviews of Effects](#)
- [Health Technology Assessment Database](#)

Recherche effectuée le 18 août 2010

- #1 "Lymph Node Excision/adverse effects"[Mesh]

Embase (par Ovid)

Recherche effectuée le 18 août 2010

Limite : revues systématiques

- #1 lymphadenectomy/

CINAHL (par EBSCO)

Recherche effectuée le 18 août 2010

Limite : revues systématiques

- #1 MM "Lymph Node Excision/AE"

National Guideline Clearinghouse

Recherche effectuée le 26 mars 2010

Disease/Condition: breast cancer

Keyword: sentinel lymph

Recherche Web

Effectuée essentiellement entre le 18 et le 25 février 2010, elle porte sur l'évaluation des technologies de la santé, les sites d'intérêt dans le champ du cancer, les guides de pratique clinique et recommandations, les essais cliniques en cours, avec « Sentinel lymph node biopsy OR axillary lymph node dissection OR clearance AND breast cancer AND efficacy AND safety » (et équivalents en français).

- Alberta Innovates Health Solutions
- American Society of Breast Surgeons
- American Society of Clinical Oncology
- British Columbia Cancer Agency
- Canadian Cochrane Centre
- Cancer Care Ontario
- Centre for Reviews and Dissemination
- Centre International de Recherche sur le Cancer
- ClinicalTrials.gov
- European Organization for Research and Treatment of Cancer
- Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer
- Guidelines international Network
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment
- Ministère de la Santé et des services sociaux du Québec : fichier des tumeurs
- National Breast and Ovarian Cancer Centre
- National Cancer Institute
- National Guideline Clearinghouse
- National Health and Medical Research Council
- National Health Service Evidence
- National Institute for health and Clinical Excellence
- National Institutes of Health
- National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
(http://www.nsabp.pitt.edu/NSABP_Bibliography.asp : dernière visite le 16 mars 2010)
- Royal Australasian College of surgeons
- Scottish Intercollegiate guidelines Network
- Société canadienne du cancer

Mots clés et termes jugés pertinents à coupler pour la sélection des articles:

Breast neoplasm
Breast carcinoma
Sentinel lymph node biopsy
Lymph node biopsy
Breast neoplasm - breast cancer
Axillary lymph node dissection
Axillary clearance
Lymphadenectomy

ET

Safety
Effectiveness
Efficacy
Survival
Recurrence
Effectiveness
Treatment outcome
Adverse effects – side effects – adverse events - adverse reactions
Morbidity
Complications
Lymphoedema ou lymphedema
Anaphylaxis – anaphylactic reaction –anaphylactic shock
Allergy
Urticaria
Skin decoloration
Skin necrosis
Axillary pain
Paraesthesias
Numbness
Arm swelling
Wound infection
Limitation of shoulder movement
Mortality
Quality of life

ANNEXE B

Grilles d'évaluation

Tableau B-1 Grille AMSTAR : outil de mesure de la qualité méthodologique des revues systématiques

1. Un plan de recherche établi <i>a priori</i> est-il fourni ? La question de recherche et les critères d'inclusion des études doivent être déterminés avant le début de la revue.	☐ Oui ☐ Non ☐ Impossible de répondre ☐ Sans objet
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-elles été faites par au moins 2 personnes ? Au moins 2 personnes doivent procéder à l'extraction des données de façon indépendante, et une méthode de consensus doit avoir été mise en place pour régler les divergences.	☐ Oui ☐ Non ☐ Impossible de répondre ☐ Sans objet
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive ? Au moins 2 sources électroniques doivent avoir été utilisées. Le rapport doit comprendre l'horizon temporel de la recherche et les bases de données interrogées (Central, EMBASE, MEDLINE, par exemple). Les mots clés et (ou) les termes MeSH doivent être indiqués et, si possible, la stratégie de recherche complète doit être fournie. Toutes les recherches doivent être complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels, de registres spécialisés ou d'experts dans le domaine étudié et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées.	☐ Oui ☐ Non ☐ Impossible de répondre ☐ Sans objet
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion ? Les auteurs doivent indiquer s'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication, ou s'ils ont exclu des rapports sur la base du type de publication, de la langue, etc.	☐ Oui ☐ Non ☐ Impossible de répondre ☐ Sans objet
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie ? Une liste de toutes les études incluses et exclues doit être fournie.	☐ Oui ☐ Non ☐ Impossible de répondre ☐ Sans objet
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées ? Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats doivent être regroupées, sous forme de tableau, par exemple. L'étendue des données sur les caractéristiques des sujets de toutes les études analysées (âge, race, sexe, données socio-économiques pertinentes, nature, durée et gravité de la maladie, autres maladies, par exemple) doit y figurer.	☐ Oui ☐ Non ☐ Impossible de répondre ☐ Sans objet
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée ? Les méthodes d'évaluation déterminées <i>a priori</i> doivent être indiquées (par exemple, pour les études sur l'efficacité pratique, le choix de n'inclure que les essais cliniques randomisés à double insu avec placebo ou de n'inclure que les études où l'affectation des sujets aux groupes d'étude était dissimulée; pour d'autres types d'études, d'autres critères d'évaluation seront à prendre en considération).	☐ Oui ☐ Non ☐ Impossible de répondre ☐ Sans objet
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions ? Les résultats de l'évaluation de la rigueur méthodologique et de la qualité scientifique des études incluses doivent être pris en considération dans l'analyse et les conclusions de la revue et formulés explicitement dans les recommandations.	☐ Oui ☐ Non ☐ Impossible de répondre ☐ Sans objet

9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées ? Si l'on veut regrouper les résultats des études, il faut effectuer un test d'homogénéité afin de s'assurer qu'elles sont combinables (chi carré ou I^2 , par exemple). S'il y a hétérogénéité, il faut utiliser un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifier si la nature des données cliniques justifie la combinaison.	☐ Oui ☐ Non ☐ Impossible de répondre ☐ Sans objet
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée ? Une évaluation du biais de publication doit comprendre une association d'outils graphiques (diagramme de dispersion des études ou autre test) et (ou) des tests statistiques (test de régression d'Egger, par exemple).	☐ Oui ☐ Non ☐ Impossible de répondre ☐ Sans objet
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés ? Les sources possibles de soutien doivent être déclarées, tant pour la revue systématique que pour les études qui y sont incluses.	☐ Oui ☐ Non ☐ Impossible de répondre ☐ Sans objet

Source : Shea *et al.*, 2007.

Tableau B-2 Grille d'évaluation de la qualité d'un essai clinique randomisé élaborée par Jadad

1) L'étude est-elle définie comme un essai randomisé ?
2) L'étude est-elle définie comme un essai à double insu ?
3) L'étude contient-elle une bonne description des cas d'attribution (retraits et abandons) ?
Score des questions : Donner 1 point pour chaque question positive. Ajouter 1 point si la randomisation ou l'application du double insu sont bien faites. Soustraire 1 point si la randomisation ou l'application du double insu sont mal faites. Score total maximal de 5.

Source : Jadad *et al.*, 1996.

ANNEXE C

Classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Tableau C-1 Classification TNM du cancer du sein (7^e classification)

TUMEUR PRIMITIVE (T)	
TX	Tumeur primitive impossible à évaluer
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
Tis (CCIS)	Carcinome canalaire <i>in situ</i>
Tis (CLIS)	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
Tis (Paget's)	Maladie de Paget du mamelon n'étant pas associée à un carcinome infiltrant et (ou) à un carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur dont le diamètre maximal est de 2 cm ou moins
T1mi	Tumeur dont le diamètre maximal est de 0,1 cm ou moins
T1a	Tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 0,1 cm, sans excéder 0,5 cm
T1b	Tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 0,5 cm, sans excéder 1 cm
T1c	Tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 1 cm, sans excéder 2 cm
T2	Tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 2 cm, sans excéder 5 cm
T3	Tumeur dont le diamètre maximal est supérieur à 5 cm
T4	Tumeur de n'importe quel diamètre envahissant directement la paroi thoracique, la peau (ulcérations ou nodules cutanés) ou les deux
T4a	Tumeur étendue à la paroi thoracique, ne comprenant pas seulement l'adhérence au muscle pectoral ou son invasion
T4b	Ulcération et (ou) nodules satellites ipsilatéraux et (ou) œdème (y compris la peau d'orange), qui ne répondent pas aux critères de carcinome inflammatoire
T4c	Caractéristiques de la classification T4a et T4b
T4d	Carcinome inflammatoire
ADÉNOPATHIES RÉGIONALES (N) à l'examen clinique (cN)	
cNX	Ganglions lymphatiques régionaux impossibles à évaluer (par exemple des ganglions préalablement excisés)
cN0	Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
cN1	Métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires de niveau I ou II ipsilatéraux qui sont mobiles
cN2	Métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires de niveau I ou II ipsilatéraux qui sont fixés les uns aux autres (enchevêtrés) ou à d'autres structures; ou métastases décelées à l'examen clinique dans les ganglions mammaires internes ipsilatéraux en l'absence de métastases dans les ganglions axillaires
cN2a	Métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires de niveau I ou II ipsilatéraux qui sont fixés les uns aux autres (enchevêtrés) ou à d'autres structures
cN2b	Métastases décelées à l'examen clinique dans les ganglions mammaires internes ipsilatéraux en l'absence de métastases dans les ganglions axillaires
cN3	Métastases dans les ganglions lymphatiques sous-claviculaires ipsilatéraux (axillaires de niveau III); ou métastases décelées à l'examen clinique dans les ganglions mammaires internes ipsilatéraux en présence de métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires de niveau I ou II; ou métastases dans les ganglions sus-claviculaires ipsilatéraux

cN3a	Métastases dans les ganglions lymphatiques sous-claviculaires ipsilatéraux (axillaires de niveau III)
cN3b	Métastases décelées à l'examen clinique dans les ganglions mammaires internes ipsilatéraux en présence de métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires de niveau I ou II
cN3c	Métastases dans les ganglions sus-claviculaires ipsilatéraux
À l'examen anatomopathologique (pN)	
pNX	Ganglions lymphatiques régionaux impossibles à évaluer (par exemple des ganglions préalablement excisés, ou non excisés pour évaluation à l'examen anatomopathologique)
pN0	Absence de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux à l'examen histologique
pN0(i-)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, résultat négatif à l'analyse immunohistochimique
pN0(i+)	Cellules malignes dans les ganglions lymphatiques régionaux dont le diamètre est $\leq 0,2$ mm (décelées par coloration à l'hématoxyline et éosine ou à l'analyse immunohistochimique, y compris les cellules tumorales isolées)
pN0 (mol-)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR)
pN0 (mol+)	Étude moléculaire positive (RT-PCR), absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional lors de l'examen histologique ou de l'analyse immunohistochimique
pN1	Micrométastases; ou métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires; et (ou) métastases dans les ganglions mammaires internes décelées lors d'une BGS, mais qui ont échappé à l'examen clinique
pN1mi	Micrométastases (dont le diamètre est supérieur à 0,2 mm et (ou) de plus de 200 cellules, mais inférieur ou égal à 2,0 mm)
pN1a	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires, au moins 1 métastase dont le diamètre est supérieur à 2,0 mm
pN1b	Métastases dans les ganglions mammaires internes décelées lors d'une BGS, mais qui ont échappé à l'examen clinique
pN1c	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques axillaires et dans les ganglions mammaires internes décelées lors d'une BGS, mais qui ont échappé à l'examen clinique
pN2	Métastases dans 4 à 9 ganglions lymphatiques axillaires; ou métastases décelées à l'examen clinique dans les ganglions mammaires internes en l'absence de métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires
pN2a	Métastases dans 4 à 9 ganglions lymphatiques axillaires (au moins 1 dépôt tumoral supérieur à 2 mm)
pN2b	Métastases décelées à l'examen clinique dans les ganglions mammaires internes en l'absence de métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires
pN3	Métastases dans au moins 10 ganglions lymphatiques axillaires, ou dans les ganglions sous-claviculaires (axillaires de niveau III); ou décelées à l'examen clinique dans les ganglions mammaires internes ipsilatéraux en présence d'au moins 1 ganglion lymphatique axillaire de niveau I ou II; ou dans plus de 3 ganglions lymphatiques axillaires en plus de micrométastases ou de macrométastases décelées par BGS dans les ganglions mammaires internes, mais qui ont échappé à l'examen clinique; ou dans les ganglions lymphatiques sus-claviculaires ipsilatéraux
pN3a	Métastases dans au moins 10 ganglions lymphatiques axillaires (au moins 1 dépôt tumoral de plus de 2,0 mm); ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires (axillaires de niveau III)
pN3b	Métastases décelées à l'examen clinique dans les ganglions mammaires internes ipsilatéraux et dans au moins 1 ganglion lymphatique axillaire; ou dans plus de 3 ganglions lymphatiques axillaires en plus de micrométastases ou de macrométastases décelées par BGS dans les ganglions mammaires internes, mais qui ont échappé à l'examen clinique
pN3c	Métastases dans les ganglions lymphatiques sus-claviculaires ipsilatéraux
MÉTASTASES À DISTANCE (M)	
MX	Métastases à distance impossibles à évaluer
M0	Absence de métastases à distance à l'examen clinique ou radiologique
M1	Métastases à distance

STADE ANATOMIQUE ET GROUPE PRONOSTIQUES			
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1*	N0	M0
Stade IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Stade IIA	T0	N1 [†]	M0
	T1*	N1 [†]	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Stade IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Stade IIIC	tout T	N3	M0
Stade IV	tout T	tout N	M1

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CCIS : carcinome canalaire *in situ*; CLIS : carcinome lobulaire *in situ*; RT-PCR : amplification en chaîne par polymérase à transcriptase inverse (en anglais *reverse-transcriptase polymerase chain reaction*).

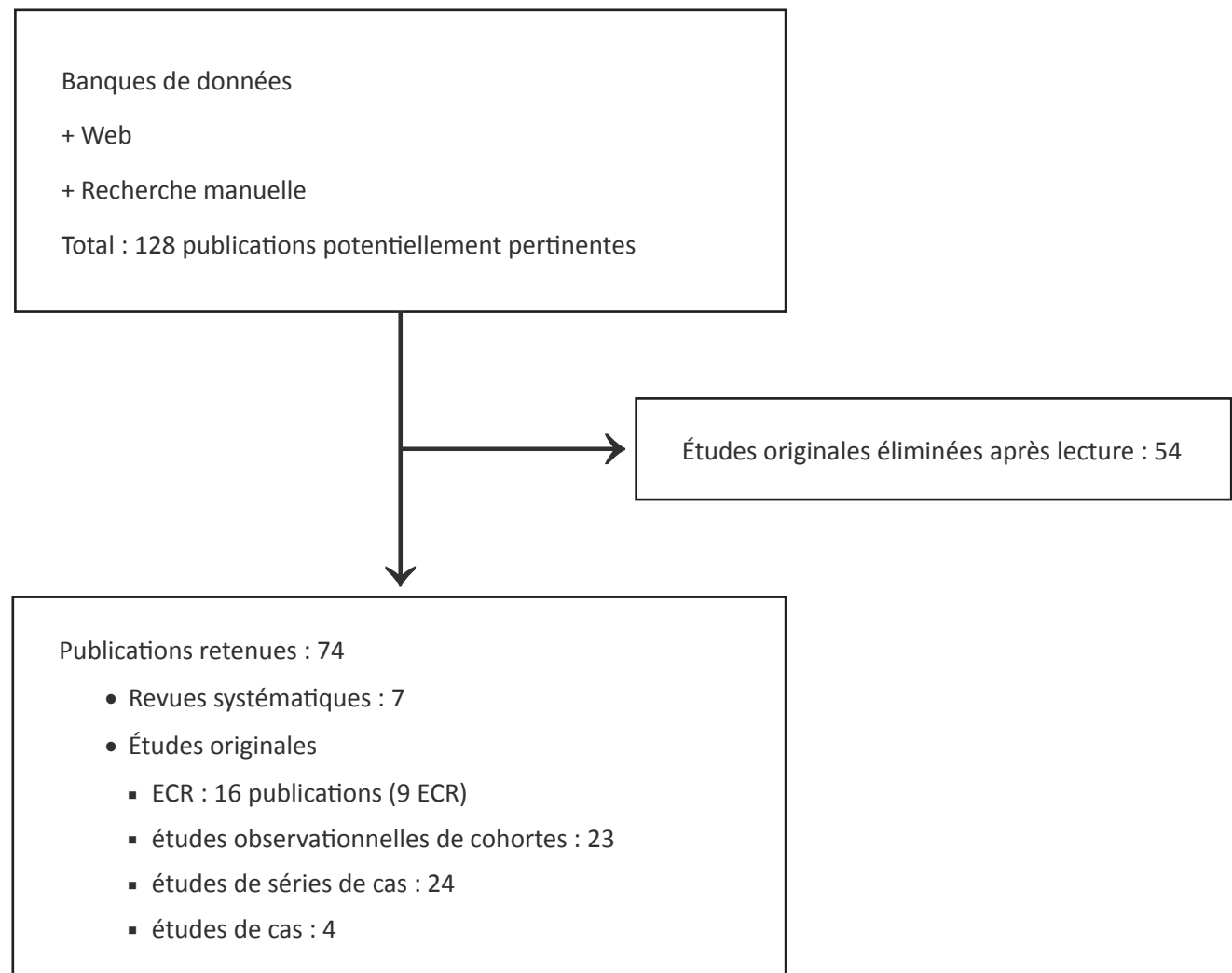
Sources: American Joint Committee on Cancer, Cancer staging manual, 7^e édition [Edge *et al.*, 2009].

* T1 inclut T1mi.

† Les tumeurs T0 et T1 ne comportant que des micrométastases ganglionnaires sont exclues du stade IIA et sont classées de stade IB.

ANNEXE D

Diagramme de sélection des publications



ANNEXE E

Listes des études exclues

ÉTUDE	SURVIE	MORBIDITÉ	RÉCIDIVES	LYMPHOEDÈME	AUTRE
Armer <i>et al.</i> , 2004				Nombreuses limitations, dont une petite taille des groupes étudiés (9 patientes seulement dans le groupe BGS seule), un probable biais de sélection des sujets, aucune mesure initiale effectuée (avant chirurgie)	
Arnaud <i>et al.</i> , 2004		Nombreuses lacunes : les groupes comparés sont de taille variable selon les questions évalués et la disparition des patientes des groupes n'est pas expliquée; une seule évaluation est réalisée à 12 mois, sans évaluation initiale; les groupes de départ diffèrent (âge notamment)		La notion de lymphoedème n'est pas définie objectivement <i>a priori</i> ; les mesures physiques de circonférence brachiale ne portent que sur 74 et 39 patientes à 1 an, sans savoir ce que sont devenus les autres patientes	
Axelsson <i>et al.</i> , 2009	Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec la question d'évaluation		Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec la question d'évaluation		
Barranger <i>et al.</i> , 2005		La taille de la population ne répond pas aux critères d'inclusion			
Bilimoria <i>et al.</i> , 2009	Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec la question d'évaluation		Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec la question d'évaluation		
Carcoforo <i>et al.</i> , 2006			Étude incluse dans la RS de Van der Ploeg et ses collaborateurs [2008a]		
Celebioglu <i>et al.</i> , 2007a			Ne répond pas au critère de durée minimale de suivi de 24 mois		
Celebioglu <i>et al.</i> , 2007b				Taille d'échantillon non conforme	

ÉTUDE	SURVIE	MORBIDITÉ	RÉCIDIVES	LYMPHOEDÈME	AUTRE
Christiansen <i>et al.</i> , 2008			Pas de données appropriées pour l'analyse (suivi médian de 23 mois) et imprécisions		
Cox <i>et al.</i> , 2006					Étude de séries de cas sans descriptif
Crane-Okada <i>et al.</i> , 2008		Différence de temps médian de suivi de 21 mois entre les groupes et différence de stade clinique de cancer pouvant avoir une influence sur les complications			
Domènech <i>et al.</i> , 2007	Taille de l'échantillon non conforme		Taille de l'échantillon non conforme		
Ferreira <i>et al.</i> , 2008			Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec la question d'évaluation		
Fuhrman <i>et al.</i> , 2005	Pas de données appropriées pour l'analyse		Pas de données appropriées pour l'analyse		
Giard <i>et al.</i> , 2005			Ne répond pas aux critères de temps de suivi minimum pour le suivi de la prévalence des récidives		
Goñi <i>et al.</i> , 2009	Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec la question d'évaluation				
Haid <i>et al.</i> , 2006			Pas de données appropriées pour l'analyse. L'exacte constitution des 2 groupes n'est pas claire		
Helms <i>et al.</i> , 2009		Méthodes d'analyse statistique imprécises		Méthodes d'analyse statistique imprécises	

ÉTUDE	SURVIE	MORBIDITÉ	RÉCIDIVES	LYMPHOEDÈME	AUTRE
Heuts <i>et al.</i> , 2007			Mêmes objectifs et même cohorte de patientes que dans l'étude publiée par les mêmes auteurs en 2008		
Holwitt <i>et al.</i> , 2008			Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec la question d'évaluation		
Khakpour <i>et al.</i> , 2005			Résultats inclus dans la revue systématique de Van der Ploeg et ses collaborateurs [2008a]		
Kim <i>et al.</i> , 2009			Même cohorte de patientes que dans la publication 2010 des mêmes auteurs		
Konstantiniuk <i>et al.</i> , 2007	Pas de données appropriées pour l'analyse		Pas de données appropriées pour l'analyse		
Kuijt <i>et al.</i> , 2007	Biais de sélection des patientes, avec différences significatives entre les 2 groupes de départ; biais concernant la durée du suivi et biais de performance probable				
Kuroi <i>et al.</i> , 2006					Revue systématique dont les objectifs ne sont pas compatibles avec la question d'évaluation sur l'incidence de la formation de sérome après BGS et CA; la seule étude incluse pertinente à notre question d'évaluation est également incluse dans notre rapport
Langer <i>et al.</i> , 2009	Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec la question d'évaluation. Comparaison de patientes BGS (pGS0) et de patientes CA seul				

ÉTUDE	SURVIE	MORBIDITÉ	RÉCIDIVES	LYMPHOEDÈME	AUTRE
Marrazzo <i>et al.</i> , 2006			Incluse dans la RS de Van der Ploeg et ses collaborateurs [2008a] et pas d'autres données appropriées pour l'analyse		
Martel <i>et al.</i> , 2008	Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec la question d'évaluation				
Montagna <i>et al.</i> , 2009	Pas de données appropriées pour l'analyse				
Moon <i>et al.</i> , 2010	Pas de données appropriées pour l'analyse		Pas de données appropriées pour l'analyse		Groupes de départ significativement différents; aucune information sur le moment du suivi postchirurgie où les données sont prises
Murphy <i>et al.</i> , 2008			Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec la question d'évaluation		
Paim <i>et al.</i> , 2008		Biais de sélection des patientes (échantillon de convenance non représentatif de la population générale) Biais de traitement chirurgical			
Pugliese <i>et al.</i> , 2009	Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec la question d'évaluation				
Reitsamer <i>et al.</i> , 2004			Étude incluse dans la RS de Van der Ploeg et ses collaborateurs [2008a]		
Rietman <i>et al.</i> , 2004		Pas de données appropriées pour l'analyse	Étude incluse dans la RS de Van der Ploeg et ses collaborateurs [2008a]	Pas de données appropriées pour l'analyse	
Rietman <i>et al.</i> , 2006		Pas de données appropriées pour l'analyse		Pas de données appropriées pour l'analyse	
Rönkä <i>et al.</i> , 2005		Taille d'échantillon non conforme		Taille d'échantillon non conforme	

ÉTUDE	SURVIE	MORBIDITÉ	RÉCIDIVES	LYMPHOEDÈME	AUTRE
Rosing <i>et al.</i> , 2006	Manque de données appropriées pour l'analyse		Étude incluse dans la RS de Van der Ploeg et ses collaborateurs [2008a]		
Sampol <i>et al.</i> , 2010					Les résultats sont présentés de façon non claire, avec discordance entre le texte et le tableau; les données appropriées n'ont pu être extraites.
Sanjuán <i>et al.</i> , 2005			Étude faisant partie de la RS de Van der Ploeg et ses collaborateurs [2008a]		
Schijven <i>et al.</i> , 2003					Étude faisant partie de la RS du MSAC [2005] (Australie)
Schulze <i>et al.</i> , 2006		L'analyse de la morbidité à long terme porte sur un nombre trop faible de patientes dans le groupe BGS (19), 56 dans le groupe CA	Évaluation du nombre de récidives à des intervalles postchirurgie très différents entre les 2 groupes (différence de 15 mois)		
Smith <i>et al.</i> , 2009		Manque de données appropriées pour l'analyse		Manque de données appropriées pour l'analyse	Même étude que l'étude SNAC [Gill <i>et al.</i> , 2006]
Snoj <i>et al.</i> , 2005			Étude incluse dans la RS de Van der Ploeg et ses collaborateurs [2008a]		
Sprung <i>et al.</i> , 2003					Étude incluse dans la RS du MSAC [2005] (Australie)
Takei <i>et al.</i> , 2006	Absence de données appropriées pour l'analyse		La même série de patientes est incluse dans l'étude de Takei et ses collaborateurs [2007]		
Taras <i>et al.</i> , 2010			Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec les questions d'évaluation		

ÉTUDE	SURVIE	MORBIDITÉ	RÉCIDIVES	LYMPHOEDÈME	AUTRE
Van der Vegt <i>et al.</i> , 2004			Les résultats de l'étude sont inclus dans la RS de Van der Ploeg et ses collaborateurs [2008a]		
Van Rijk <i>et al.</i> , 2005			Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec les questions d'évaluation		
Veronesi <i>et al.</i> , 2005	Mêmes objectifs et mêmes patientes que dans l'étude publiée par Veronesi et ses collaborateurs en 2009		Mêmes objectifs et mêmes patientes que dans l'étude publiée par Veronesi et ses collaborateurs en 2009		
Weaver <i>et al.</i> , 2011	Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec la question d'évaluation		Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec la question d'évaluation		
Yen <i>et al.</i> , 2009		Pas de données appropriées pour l'analyse			
Zakaria <i>et al.</i> , 2008			Les objectifs de l'étude ne sont pas compatibles avec les questions d'évaluation		
Zavagno <i>et al.</i> , 2005			Les résultats de cette étude sont inclus dans la RS de Van der Ploeg et ses collaborateurs [2008a]		

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; MSAC : Medical Services Advisory Committee; pGSO : ganglion sentinelle exempt de métastase cancéreuse à l'examen anatomopathologique; RS : revue systématique.

ANNEXE F

Liste des publications incluses

Revues de synthèse

George *et al.*, 2009 : Cancer Care Ontario

Kell *et al.*, 2010

Liu *et al.*, 2009

MSAC, 2005 (Australie)

NBOCC, 2008a (Australie)

Tsai *et al.*, 2009

Van der Ploeg *et al.*, 2008a

Études originales

Elles sont présentées aux tableaux F-1, F-2, F-3 et F-4.

Tableau F-1 Essais cliniques randomisés inclus (niveau de preuve II), dimensions évaluées et qualité méthodologique de l'essai selon la grille d'évaluation de Jadad

ÉTUDE	SURVIE	RÉCIDIVES	MORBIDITÉ	QUALITÉ DE VIE	INNOCUITÉ	SCORE DE JADAD
Ashikaga <i>et al.</i> , 2010 NSABP B-32			+			2
Canavese <i>et al.</i> , 2009	+	+				3
Del Bianco <i>et al.</i> , 2008 Sentinella-GIVOM			+	+		3
Fleissig <i>et al.</i> , 2006 ALMANAC			+	+		3
Gill <i>et al.</i> , 2009 SNAC	+	+	+	+	+	3
Krag <i>et al.</i> , 2007 NSABP B-32	+	+	+		+	3
Krag <i>et al.</i> , 2010 NSABP B-32	+	+			+	3
Land <i>et al.</i> , 2010 NSABP B-32			+	+		3
Lucci <i>et al.</i> , 2007 ACOSOG Z0011	+		+		+	2
Mansel <i>et al.</i> , 2006 ALMANAC	+	+	+	+		3
Piñero <i>et al.</i> , 2004					+	3
Purushotham <i>et al.</i> , 2005 Cambridge			+	+	+	3
Veronesi <i>et al.</i> , 2003 Milan	+	+	+			3
Veronesi <i>et al.</i> , 2006 Milan	+	+				3
Veronesi <i>et al.</i> , 2010 Milan		+				3
Zavagno <i>et al.</i> , 2008 Sentinella-GIVOM	+	+	+			3

Abréviations : ACOSOG : American College of Surgeons Oncology Group ; ALMANAC : Axillary lymphatic mapping Against Nodal Axillary Clearance; GIVOM : Gruppo Interdisciplinare Veneto di oncologia Mammaria; NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; SNAC : Sentinel Node Axillary Clearance.

Note : la hiérarchisation des niveaux de preuve est présentée au tableau 1 (section 3.2.2); un score de Jadad de 3 indique une étude de qualité moyenne, alors qu'un score de 2 indique une étude de faible qualité.

Tableau F-2 Études observationnelles de cohortes incluses, dimensions évaluées et niveau de preuve

ÉTUDE	SURVIE	RÉCIDIVES	MORBIDITÉ	QUALITÉ DE VIE	INNOCUITÉ	NIVEAU DE PREUVE
Baron <i>et al.</i> , 2007			+			III-2
Barthelmes <i>et al.</i> , 2010					+	III-2
Bijek <i>et al.</i> , 2005					+	III-2
Fait et Chrenko, 2007		+				III-2
Gennari <i>et al.</i> , 2004		+				III-2
Goyal <i>et al.</i> , 2008			+			III-2
Grotelaers <i>et al.</i> , 2009		+				III-2
Husen <i>et al.</i> , 2006			+			III-2
Husted Madsen <i>et al.</i> , 2008			+			III-2
Imoto <i>et al.</i> , 2004		+				III-3
Jeruss <i>et al.</i> , 2005		+				III-2
Kim <i>et al.</i> , 2010	+	+				III-2
Kootstra <i>et al.</i> , 2010			+			III-2
Koukouraki <i>et al.</i> , 2009		+				III-2
Langer <i>et al.</i> , 2005		+				III-2
Langer <i>et al.</i> , 2007			+		+	III-2
Leidenius <i>et al.</i> , 2005			+			III-2
Lumachi <i>et al.</i> , 2009			+			III-2
McLaughlin <i>et al.</i> , 2008a			+			III-2
McLaughlin <i>et al.</i> , 2008b			+			III-2
Naik <i>et al.</i> , 2004		+				III-2
Olson <i>et al.</i> , 2008			+		+	III-2
Takei <i>et al.</i> , 2007		+				III-2

Note : la hiérarchisation des niveaux de preuve est présentée au tableau 1 (section 3.2.2).

Tableau F-3 Études de séries de cas incluses (niveau de preuve IV) et dimensions évaluées

ÉTUDE	SURVIE	RÉCIDIVES	MORBIDITÉ	QUALITÉ DE VIE	INNOCUITÉ
Amr <i>et al.</i> , 2005					+
Beenen et van Zuidewijn, 2005					+
Bergkvist <i>et al.</i> , 2008	+	+			
Bulte <i>et al.</i> , 2009		+			
Carlo <i>et al.</i> , 2005	+	+			
De Kanter <i>et al.</i> , 2006		+			
Gauthier <i>et al.</i> , 2009		+			
Govaert <i>et al.</i> , 2005					+
Heuts <i>et al.</i> , 2008		+			
Imasato <i>et al.</i> , 2010	+	+			
Kiluk <i>et al.</i> , 2010		+			
Kokke <i>et al.</i> , 2005		+			
Komenaka <i>et al.</i> , 2005					+
Leidenius <i>et al.</i> , 2009		+			
Palesty <i>et al.</i> , 2006		+			
Poletti <i>et al.</i> , 2008	+	+			
Sanli <i>et al.</i> , 2009	+	+			
Smidt <i>et al.</i> , 2005		+			
Swenson <i>et al.</i> , 2005		+			
Torrenga <i>et al.</i> , 2004	+	+			
Van der Ploeg <i>et al.</i> , 2008b		+			
Van Wely <i>et al.</i> , 2008		+			
Veronesi <i>et al.</i> , 2009	+	+			
Wilke <i>et al.</i> , 2006			+		+

Note : la hiérarchisation des niveaux de preuve est présentée au tableau 1 (section 3.2.2).

Tableau F-4 Études de cas incluses (niveau de preuve IV) et dimensions évaluées

ÉTUDE	SURVIE	RÉCIDIVES	MORBIDITÉ	QUALITÉ DE VIE	INNOCUITÉ
Olsha et Carmon, 2005					+
Salhab <i>et al.</i> , 2005					+
Sandhu <i>et al.</i> , 2005					+
Singh-Ranger et Mokbel, 2004					+

Note : la hiérarchisation des niveaux de preuve est présentée au tableau 1 (section 3.2.2).

ANNEXE G

Tableaux complémentaires

Tableau G-1 Résultats de survie et récidives dans les études de séries de cas incluses dans la revue systématique du MSAC [2005] (patientes ayant eu une BGS seulement)

ÉTUDE	DURÉE MOYENNE DE SUIVI (MOIS)	RÉCIDIVES AXILLAIRES	RÉCIDIVES LOCALES	RÉCIDIVES À DISTANCE	TUMEURS DE NOVO	SURVIE GLOBALE
Badgwell <i>et al.</i> , 2003	32	A: 0 /159 (0 %)* B: 1/63 (1,6 %)	1/159 3/63	4/159 2/63	n. r. n. r.	n. r.
Balch <i>et al.</i> , 2003	24	0/32 (0 %)	0/32	2/32	n. r.	28/32 [†] (87,5 %)
Bauer <i>et al.</i> , 2002	28	0/332 (0 %)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Blanchard <i>et al.</i> , 2003	29	1/685 (0,15 %)	6/685	8/685	n. r.	677/685 (98,8 %)
Borgstein <i>et al.</i> , 1998	11	0/16 (0 %)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Chung <i>et al.</i> , 2002	26	3/207 (1,4 %)	0/207	3/207	n. r.	206/207 (99,5 %)
Cox <i>et al.</i> , 2000a	20	0/809 (0 %)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Estourgie <i>et al.</i> , 2003a	21	1/599 (0,16 %)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Fant <i>et al.</i> , 2003	30	0/31 (0 %)	n. r.	0/31	n. r.	29/31 (93,5 %)
Giuliano <i>et al.</i> , 2000	39	0/67 (0 %)	0/67	0/67	3/67	66/67 (98,5 %)
Grube <i>et al.</i> , 2002	44	0/? (0 %)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Guenther <i>et al.</i> , 2003	32	0/46 (0 %)	n. r.	1/46	n. r.	n. r.
Hansen <i>et al.</i> , 2002	39	0/238 (0 %)	4/238	4/238	8/238 [†]	235/238 (98,7 %)
Henry-Tillman <i>et al.</i> , 2002	n. r.	0/? (0 %)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Jakub <i>et al.</i> , 2002	18	0/16 (0 %)	1/16	4/16	n. r.	n. r.
Liang <i>et al.</i> , 2001	13,5	0/144 (0 %)	n. r.	0/144	n. r.	n. r.
Meijer <i>et al.</i> , 2002	47	1/100 (1 %)	1/100	3/100	n. r.	98/100 (98 %)
Mirzaei <i>et al.</i> , 2003	n. r.	0/128 (0%)	0/128	0/128	n. r.	n. r.
Pelosi <i>et al.</i> , 2002	n. r.	0/154 (0 %)	0/154	0/154	n. r.	n. r.

ÉTUDE	DURÉE MOYENNE DE SUIVI (MOIS)	RÉCIDIVES AXILLAIRES	RÉCIDIVES LOCALES	RÉCIDIVES À DISTANCE	TUMEURS <i>DE NOVO</i>	SURVIE GLOBALE
Ponzzone <i>et al.</i> , 2003	15	0/212 (0 %)	0/212	0/212	n. r.	n. r.
Reitsamer <i>et al.</i> , 2003c	22	0/116 (0 %)	0/116	n. r.	n. r.	n. r.
Roka <i>et al.</i> , 2002	20	2/383 (0,5 %)	0/383	1/383	n. r.	382/383 (99,7 %)
Roumen <i>et al.</i> , 2001	24	1/100 (1 %)	1/100	1/100 [§]	n. r.	99/100 (99 %)
Schrenk <i>et al.</i> , 2001	22	0/83 (0 %)	0/83	0/83	n. r.	83/83 (100 %)
Simmons <i>et al.</i> , 2003	8	1/112 (0,9 %)	n. r.	n. r.	n. r.	n. r.
Takei <i>et al.</i> , 2002	21	0/354 (0 %)	1/354	2/354	n. r.	352/354 (99,4 %)
Tanis <i>et al.</i> , 2002b	19	0/38 (0 %)	0/38	3/38	n. r.	n. r.
Veronesi <i>et al.</i> , 2001a	n. r.	0/187 (0 %)	1/187	1/187	n. r.	186/187 (99,4 %)
Zervos <i>et al.</i> , 2001	19	0/266 (0 %)	2/266	n. r.	n. r.	n. r.

Les références citées dans le tableau G-1 proviennent de la revue systématique du MSAC [2005, p. 59] et ne correspondent pas à celles qui sont répertoriées dans la section Références à la fin de ce rapport.

Abbréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; MSAC : Medical Services Advisory Committee; n. r. : non rapporté; ? : inconnu.

Note : les résultats de ce tableau sont présentés tels que rapportés par le MSAC et n'ont fait l'objet d'aucune vérification par l'auteur du présent rapport.

* Comparaison interne entre les patientes pGS0 qui n'ont pas subi de curage axillaire (groupe A) et les patientes pGS+ qui ont subi un curage axillaire (groupe B).

† Toutes les patientes ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante.

‡ 1/8 a développé une tumeur du sein contralatéral.

§ Une même patiente a développé une récurrence axillaire et ensuite des métastases à distance (pulmonaire, osseuse, cérébrale).

Tableau G-2 Essais cliniques randomisés multicentriques en cours (BGS [+CA si pGS+] versus BGS+CA ou CA seul)

ÉTUDE	NOMBRE DE PATIENTES (BGS/BGS+CA)	COMMENTAIRES
Mansel <i>et al.</i> , 2006 Essai ALMANAC Royaume-Uni	515 / 516*	Les résultats de survie feront l'objet d'une publication ultérieure. Mais il faut noter que l'étude manque de puissance.
Krag <i>et al.</i> , 2007 et 2010 NSABP B-32 Canada et États-Unis	2 804 / 2 807	Le recrutement est complété. Les premiers résultats de survie et de récidives portant sur le sous-groupe de patientes pGS0 (n = 3 986) ont fait l'objet d'une publication en 2010.
Gill <i>et al.</i> , 2009 Essais SNAC et SNAC2 Australie et Nouvelle-Zélande	544 / 544	L'essai SNAC manque de puissance pour détecter une différence de survie entre les groupes. Un essai SNAC2 a débuté en 2006. Le suivi se fera sur 10 ans.

Abréviations : ALMANAC : Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; SNAC : Sentinel Node Axillary Clearance.

* Patientes traitées par CA seulement.

Tableau G-3 Survie comparée après BGS seule versus une BGS suivie d'un curage axillaire : patientes pGS0

ÉTUDE	PLAN	DURÉE MOYENNE DU SUIVI (MOIS)	N (BGS / BGS+CA)	SURVIE	QRI (IC À 95 %)	VALEUR DE <i>p</i>
Krag <i>et al.</i> , 2010 NSABP B-32	ECR, M	95,6	2011 / 1975	Globale	1,20 (de 0,96 à 1,50)*	0,12 [†]
					1,19 (de 0,95 à 1,49) [‡]	0,13 [§]
				Sans maladie	1,05 (de 0,90 à 1,22)*	0,54 [†]
					1,07 (de 0,90 à 1,22) [‡]	0,57 [§]
Kim <i>et al.</i> , 2010	C, R, U	70,2 et 71,5	709 / 487	Globale	n. d.	0,380 [†]
				Sans maladie	n. d.	0,355 [†]

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; ECR : essai clinique randomisé; IC : intervalle de confiance; M : étude multicentrique; N : nombre de patientes; n. d. : non disponible; NSABP : National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; QRI : quotient de risque instantané (*hazard ratio*); R : plan rétrospectif; U : étude unicentrique.

Note : le quotient de risque instantané est calculé pour les groupes BGS+CA versus BGS. Un QRI supérieur à 1 indique une survie plus grande dans le groupe BGS+CA. Par contre, si la valeur de 1 est incluse dans l'intervalle de confiance, la différence n'est pas significative.

* Valeur non ajustée pour les covariables.

[†] Comparaison de la durée de survie entre les 2 groupes de traitement par le test logarithmique par rangs.

[‡] Valeur ajustée pour certaines covariables.

[§] Comparaison de la durée de survie entre les 2 groupes de traitement par le modèle de Cox.

^{||} Durée moyenne du suivi pour les groupes BGS et BGS+CA, respectivement.

Tableau G-4 Lymphœdème dans les études comparatives incluses dans la revue systématique du MSAC [2005]

ÉTUDE	BGS		BGS+CA OU CA		VALEUR DE <i>p</i>
Prévalence du lymphœdème	n/N	%	n/N	%	
Blanchard <i>et al.</i> , 2003	39/683	5,7	31/91	34,1	< 0,001
Golshan <i>et al.</i> , 2003	2/77	2,6	13/48	27,1	RR : 0,09 (IC à 95 % : de 0,02 à 0,39)
Schijven <i>et al.</i> , 2003	2/180	1,1	15/213	7,1	< 0,01
Sener <i>et al.</i> , 2001	9/303	3,0	20/117	17,1	< 0,0001
Prévalence du gonflement du bras	n/N	%	n/N	%	
Veronesi <i>et al.</i> , 2003					
Ip-Co pas de différence	93/100	93	25/100	25	n. d.
Ip-Co < 1 cm	6/100	6	38/100	38	n. d.
Ip-Co 1-2 cm	1/100	1	25/100	25	n. d.
Ip-Co > 2 cm	0/100	0	12/100	12	n. d.
Haid <i>et al.</i> , 2002a					
Global	2/57	3,5	38/140	27	< 0,001
Bras	2/57	3,5	29/140	21	0,002
Avant-bras	1/57	1,8	21/140	15	0,007
Circonférence brachiale (cm)					
Rietman <i>et al.</i> , 2003	Différence moyenne*	Écart-type	Différence moyenne*	Écart-type	
Bras	0,9	4,2	0,1	4,3	n. s.
Avant-bras	0,4	3,1	0,0	2,9	n. s.
Temple <i>et al.</i> , 2002	Différence moyenne†	Écart-type	Différence moyenne†	Écart-type	
Bras	0,03	1,6	0,3	1,3	n. s.
Avant-bras	- 0,05	0,8	0,4	1,1	n. s.
Burak <i>et al.</i> , 2002	Rapport Ip:Co	Écart-type	Rapport Ip:Co	Écart-type	
Bras	1,0	0,04	1,1	0,04	0,001
Avant-bras	1,0	0,07	1,0	0,06	n. s.
Schrenk <i>et al.</i> , 2000	Différence Ip-Co	Écart-type	Différence Ip-Co	Écart-type	
Bras	1,14	0,15	1,5	0,75	0,0001
Avant-bras	0,16	0,86	0,95	0,80	0,0001

Les références citées dans le tableau G-4 proviennent de la revue systématique du MSAC [2005, p. 55] et ne correspondent pas à celles qui sont répertoriées dans la section Références à la fin de ce rapport.

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; cm : centimètre; Ip-Co : différence entre le côté ipsilatéral et le côté contralatéral; Ip:Co : rapport entre le côté ipsilatéral et le côté contralatéral; IC : intervalle de confiance; Ip vs Co : côté ipsilatéral versus côté contralatéral; N : nombre de patientes; n : nombre de cas atteints de lymphœdème ou rapportant un gonflement du bras; n. d. : non disponible; n. s. : valeur non significative; RR : risque relatif.

Note : les résultats de ce tableau sont présentés tels que rapportés par le MSAC et n'ont fait l'objet d'aucune vérification par l'auteur du présent rapport; le grisé indique un essai clinique randomisé.

* Différence moyenne entre les circonférences brachiales postchirurgicale (à 6 semaines) et préchirurgicale.

† Différence moyenne entre les circonférences brachiales postchirurgicale (à 12 mois) et préchirurgicale.

Tableau G-5 Autres résultats portant sur le lymphœdème rapportés dans la revue systématique du NBOCC [2008a]

ECR	N (BGS / BGS+CA OU CA)	TYPE D'ÉVALUATION	MOMENT DE L'ÉVALUATION	BGS*	BGS+CA OU CA†	VALEUR DE <i>p</i>
Gill <i>et al.</i> , 2006 SNAC	456 / 457	Objective : pourcentage d'augmentation pré/ post chirurgie du volume brachial‡	6 et 12 mois (moyenne des 2 temps)	2,8 %	4,2 %	0,002
		Subjective : scores de gonflement du bras auto-rapporté§	6 et 12 mois (moyenne des 2 temps)	Score de 3,4	Score de 7,4	< 0,001
Purushotham <i>et al.</i> , 2005 Cambridge	143 / 155	Objective : augmentation du volume brachial (ml)¶	1 mois	8,1 ml	49,6 ml	0,001
			3 mois	26,1 ml	60,0 ml	0,04
			6 mois	22,1 ml	45,5 ml	0,2
			12 mois	18,6 ml	56,4 ml	0,03
			moyenne	17,7 ml	53,1 ml	0,004
			maximum	78,4 ml	113,7 ml	0,02

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; ECR : essai clinique randomisé; ml : millilitres; N : nombre de patientes; NBOCC : National Breast and Ovarian Cancer Centre ; n. d. : non disponible; SNAC : Sentinel Node Axillary Clearance.

Note : le moment de l'évaluation est le temps postchirurgical; les 2 ECR ont effectué une analyse selon l'intention de traiter; le grisé indique une évaluation objective.

* Dans le groupe BGS, un CA est réalisé en cas de ganglion(s) sentinelle(s) métastatique(s).

† Un CA seul est réalisé dans l'ECR Cambridge [Purushotham *et al.*, 2005].

‡ Formule : (postchirurgie - préchirurgie) / préchirurgie x 100 %.

§ Échelle de 0 à 10, le score 10 correspondant au gonflement le plus important.

¶ Changement de volume du bras ipsilatéral ajusté pour le changement de volume du bras contralatéral.

Tableau G-6 Comparaison de la morbidité selon le type de chirurgie axillaire dans l'étude de Kootstra et ses collaborateurs [2010]

GROUPE		DIFFÉRENCE ENTRE LES TEMPS*		ANALYSE DE VARIANCE À MESURES RÉPÉTÉES		
		t0 - t4	t1 - t4	TEMPS	GROUPE†	INTERACTION‡
Différence de volume interbrachial		Valeur de p	Valeur de p	Valeur de p	Valeur de p	Valeur de p
BGS		0,349	0,015	< 0,001	0,002	BGS vs BGS+CA : n. s.
BGS+CA		0,041	0,512			BGS vs CA : 0,001
CA		< 0,001	0,010			BGS+CA vs CA : n. s.
Différence d'amplitude articulaire interbrahiale		Valeur de p	Valeur de p	Valeur de p	Valeur de p	Valeur de p
Antéflexion	BGS	0,008	0,079	< 0,001	0,001	BGS vs BGS+CA : 0,024
	BGS+CA	0,053	< 0,001			BGS vs CA : 0,001
	CA	< 0,001	< 0,001			BGS+CA vs CA : n. s.
Abduction	BGS	0,194	0,007	< 0,001	0,001	BGS vs BGS+CA : 0,007
	BGS+CA	0,017	< 0,001			BGS vs CA : 0,010
	CA	< 0,001	0,008			BGS+CA vs CA : n. s.
Exorotation	BGS	0,757	0,082	0,031	0,392	BGS vs BGS+CA : s. o.
	BGS+CA	0,113	0,816			BGS vs CA : s. o.
	CA	0,007	0,837			BGS+CA vs CA : s. o.
Abduction-exorotation	BGS	0,001	0,206	< 0,001	0,008	BGS vs BGS+CA : n. s.
	BGS+CA	0,016	0,011			BGS vs CA : 0,006
	CA	< 0,001	0,004			BGS+CA vs CA : n. s.

Abbreviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; n. s. : valeur non significative; s. o. : sans objet; t : temps; vs : versus.

Note : le nombre de patientes incluses dans les groupes BGS, BGS+CA et CA est de 51, 56 et 65, respectivement; le temps de suivi postchirurgical est de 24 mois; il y a eu 5 évaluations, soit le jour précédant la chirurgie (t0), à 6 semaines (t1), 6 mois (t2), 12 mois (t3) et 24 mois (t4) postchirurgie, respectivement.

* Test t de Student apparié.

† Pour les comparaisons multiples, la correction de Bonferroni³⁵ a été appliquée.

‡ Interaction entre le temps et le groupe.

35 Lors de comparaisons multiples, la correction de Bonferroni permet de calculer un nouveau seuil de probabilité pour juger une corrélation individuelle comme significative afin de conserver un taux d'erreur global de 5 %. La valeur alpha de 5 % est ainsi divisée par le nombre total de comparaisons à exécuter [Moyé, 2003].

Tableau G-7 Prévalence (et autres données comparées) du lymphœdème chez les patientes qui ont eu une BGS suivie d'un curage axillaire immédiat versus différé

ÉTUDE	PLAN	N	TYPE D'ÉVALUATION	MOMENT DE L'ÉVALUATION	BGS+CA IMMÉDIAT	BGS+CA DIFFÉRÉ	VALEUR DE P	RC (IC À 95 %)
Mesure objective					Prévalence en % (n/N)			
Olson <i>et al.</i> , 2008	C, R, M	290 / 392	Δ interbra-chiale du changement pré/postchirurgie de circonférence brachiale ≥ 2 cm*	6 mois	10,0 (29/290)	12,8 (50/392)	n. s.	n. d.
		265 / 356		12 mois	13,6 (36/265)	11,5 (41/356)	n. s.	n. d.
					Δ moyenne de volume (ml)			
Husted Madsen <i>et al.</i> , 2008	C, P, M	n. d.	Δ pré/postchirurgie de la différence de volume interbrachial†	6 mois	27,3	63,6	n. s.	s. o.
				18 mois	60,1	21,3	n. s.	s. o.
Mesure subjective					Prévalence en % (n/N)			
Husted Madsen <i>et al.</i> , 2008	C, P, M	125 / 36	Gonflement du bras auto-rapporté	6 mois	40,0 (50/125)	33,3 (12/36)	n. s.	1,35 (de 0,62 à 2,95)‡
		117 / 30		18 mois	43,6 (51/117)	36,7 (11/30)	n. s.	1,33 (de 0,58 à 3,05)‡
Husen <i>et al.</i> , 2006	C, R, U	100 / 67	Gonflement du bras auto-rapporté	24 mois (moyenne)§	19,0 (19/100)	34,3 (23/67)	0,025 0,02	2,3 (de 1,1 à 4,7)
Mesures subjective et objective					Prévalence en % (n/N)			
Langer <i>et al.</i> , 2007	C, P, M	155 / 49	Mesure subjective ou augmentation de la circonférence brachiale > 2 cm¶	29,5 mois (médiane)**	17,4 (27/155)	24,5 (12/49)	0,30	n. d.

Abréviations : Δ : différence; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; cm : centimètre; ECR : essai clinique randomisé; IC : intervalle de confiance; M : étude multicentrique; ml : millilitre; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; n. d. : non disponible; n. s. : valeur non significative; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif; RC : rapport de cotes; s. o. : sans objet; U : étude unicentrique.

Note : le moment de l'évaluation est le temps postchirurgical; le grisé indique qu'il s'agit d'une évaluation objective du lymphœdème.

* (Ipsilatéral postchirurgie - ipsilatéral préchirurgie) - (contralatéral postchirurgie - contralatéral préchirurgie).

† (Ipsilatéral postchirurgie - contralatéral postchirurgie) - (ipsilatéral préchirurgie - contralatéral préchirurgie).

‡ Le groupe de référence pour le calcul des rapports de cotes est le groupe BGS + CA différé.

§ Durée moyenne du suivi dans chacun des groupes; durée minimale de suivi de 12 mois.

|| Régression logistique multivariée; le groupe de référence pour le calcul du rapport de cotes est le groupe BGS + CA immédiat.

¶ Gonflement ou lourdeur du bras ipsilatéral, présence d'une indentation dans la peau lorsqu'elle est pressée ou perte de plis cutanés, et (ou) Δ de circonférence brachiale ipsilatérale pré/postchirurgie ou Δ de circonférence interbra-chiale > 2 cm

** Durée médiane du suivi dans les 2 groupes; étendue de 0 à 60 mois.

Tableau G-8 Études comparatives incluses dans la revue systématique du MSAC [2005] pour les troubles moteurs et sensitifs

ÉTUDE	TROUBLES MOTEURS	TROUBLES SENSITIFS
Baron <i>et al.</i> , 2002		+
Blanchard <i>et al.</i> , 2003		+
Haid <i>et al.</i> , 2002a	+	+
Haid <i>et al.</i> , 2002b	+	+
Leidenius <i>et al.</i> , 2003a	+	
Peintinger <i>et al.</i> , 2003	+	+
Rietman <i>et al.</i> , 2003		+
Schijven <i>et al.</i> , 2003	+	+
Schrenk <i>et al.</i> , 2000	+	+
Swenson <i>et al.</i> , 2002	+	+
Temple <i>et al.</i> , 2002		+
Veronesi <i>et al.</i> , 2003	+	+

Les références citées dans le tableau G-8 proviennent de la revue systématique du MSAC [2005, p. 56-58] et ne correspondent pas à celles qui sont répertoriées dans la section Références à la fin de ce rapport.

+ indique que le paramètre est présent dans l'étude

Tableau G-9 Résultats de comparaison de la détérioration des amplitudes articulaires (mesure objective) dans les revues systématiques

ECR	N (BGS/CA)	TYPE D'ÉVALUATION	MOMENT DE L'ÉVALUATION	Δ MOYENNE D'AMPLITUDE EN DEGRÉS		VALEUR DE <i>p</i>
				BGS*	CA	
Mansel <i>et al.</i> , 2006 ALMANAC	478 / 476	Δ de flexion de l'épaule (Co - Ip)	1 mois	5,8	9,8	0,004
			3 mois	2	3,7	0,33
			6 mois	2	1,6	0,98
			12 mois	2,7	0,1	0,054
Purushotham <i>et al.</i> , 2005 Cambridge	143 / 155	Δ pré/ postchirurgie de flexion de l'épaule (Co - Ip)	12 mois	6,7	13,0	0,04

Abréviations : Δ : différence; ALMANAC : Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; Co : contralatéral; ECR : essai clinique randomisé; Ip : ipsilatéral; N : nombre de patientes.

Note : le moment de l'évaluation est le temps postchirurgical; une analyse selon l'intention de traiter a été effectuée.

* Dans le groupe BGS, un CA (ou une radiothérapie [Mansel *et al.*, 2006]) est réalisé en cas de ganglion(s) sentinelle(s) métastatique(s).

Tableau G-10 Prévalence des troubles moteurs chez les patientes qui ont eu une BGS suivie d'un curage axillaire immédiat versus différé

ÉTUDE	PLAN	TYPE D'ÉVALUATION	MOMENT DE L'ÉVALUATION	PRÉVALENCE EN % (n/N)		VALEUR DE <i>p</i>
				BGS+CA IMMÉDIAT	BGS+CA DIFFÉRE	
Mesure objective						
Olson <i>et al.</i> , 2008	C, R, M	Réduction de l'abduction de l'épaule ≥ 25° *	30 jours	49,3 (172/349)	35,6 (165/463)	< 0,0001
			6 mois	3,6 (11/303)	3,6 (15/422)	n. s.
			12 mois	6,1 (17/277)	5,0 (19/382)	n. s.
Langer <i>et al.</i> , 2007	C, P, M	Déficit d'amplitude articulaire de l'épaule > 20° ⁺	29,5 mois (médiane)	11,6 (18/155)	10,2 (5/49)	1,0
Mesure subjective						
Husted Madsen <i>et al.</i> , 2008	C, P, M	Réduction de la mobilité de l'épaule auto-rapportée	6 mois	25,8 (32/124)	22,9 (8/35)	n. d. [‡]
			18 mois	28,2 (33/117)	15,6 (5/32)	n. d. [‡]
Husen <i>et al.</i> , 2006	C, R, U	Réduction de la mobilité du bras et (ou) de l'épaule auto-rapportée	24 mois (moyenne) [§]	35 (n. d./100)	36 (n. d./67)	0,9

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; ECR : essai clinique randomisé; IC : intervalle de confiance; M : étude multicentrique; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; n. s. : valeur non significative; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif; RC : rapport de cotes; U : étude unicentrique.

Note : le moment de l'évaluation est le temps postchirurgical; le grisé indique une évaluation objective.

* (Ipsilatéral postchirurgie - ipsilatéral préchirurgie) - (contralatéral postchirurgie - contralatéral préchirurgie).

[†] Par rapport aux valeurs standards et en comparaison avec le côté contralatéral; la formule de comparaison n'est pas clairement mentionnée par les auteurs de l'étude.

[‡] Rapport de cotes de 1,18 (IC à 95 % : de 0,49 à 2,88) à 6 mois et de 2,12 (IC à 95 % : de 0,70 à 5,98) à 18 mois; le groupe de référence est le groupe BGS+CA différé.

[§] Durée moyenne du suivi dans chacun des 2 groupes; durée minimale de suivi de 12 mois.

Tableau G-11 Prévalence des troubles de la sensibilité (mesure subjective) chez des patientes qui ont eu une BGS suivie d'un curage axillaire immédiat *versus* différé

ÉTUDE	PLAN	TROUBLES ÉVALUÉS	MOMENT DE L'ÉVALUATION	PRÉVALENCE EN % (n/N)		VALEUR DE <i>p</i>	RC (IC À 95 %)
				BGS+CA IMMÉDIAT	BGS+CA DIFFÉRÉ		
Husted Madsen <i>et al.</i> , 2008	C, P, M	Douleur au bras ipsilatéral	6 mois	38,2 (47/123)	36,1 (13/36)	n. d.	1,07 (de 0,49 à 2,32)*
			18 mois	42,2 (49/116)	38,7 (12/31)	n. d.	1,15 (de 0,51 à 2,61)*
		Douleur à l'épaule ipsilatérale	6 mois	37,1 (46/124)	25,7 (9/35)	n. d.	1,73 (de 0,74 à 4,00)*
			18 mois	35,3 (41/116)	32,3 (10/31)	n. d.	1,73 (de 0,74 à 4,00)*
		Paresthésies	6 mois	27,2 (34/125)	27,8 (10/36)	n. d.	0,98 (de 0,43 à 2,25)*
			18 mois	30,4 (35/115)	16,1 (5/31)	n. d.	2,28 (de 0,81 à 6,41)*
Olson <i>et al.</i> , 2008	C, R, M	Paresthésies auto-rapportées	6 mois	50,0 (168/336)	42,1 (199/473)	0,03	n. d.
			12 mois	36,1 (39/108)	38,5 (84/218)	n. s.	n. d.
Langer <i>et al.</i> , 2007	C, P, M	Douleur à l'épaule et (ou) au bras	29,5 mois (médiane)	22,6 (35/155)	16,3 (8/49)	0,43	n. d.
		Engourdissement		35,5 (55/155)	44,9 (22/49)	0,24	n. d.
Husen <i>et al.</i> , 2006	C, R, U	Douleur	24 mois (moyenne)	38 (n. d./100)	52 (n. d./67)	0,07 0,06 [†]	1,8 (de 0,96 à 3,4) [†]
		Engourdissement		24 (n. d./100)	39 (n. d./67)	0,04 0,03 [†]	2,1 (de 1,1 à 4,2) [†]

Abréviations : BGS : biopsie des ganglions sentinelles; C : étude de cohorte; CA : curage axillaire; IC : intervalle de confiance; M : étude multicentrique; n : nombre de cas; N : nombre de patientes; n. d. : non disponible; n. s. : valeur non significative; P : plan prospectif; R : plan rétrospectif; RC : rapport de cotes; U : étude unicentrique.

Note : le moment de l'évaluation est le temps postchirurgical.

* Le groupe de référence est le groupe BGS+CA différé.

[†] Régression logistique multivariée; le groupe de référence est le groupe BGS+CA immédiat.

Tableau G-12 Qualité de vie des patientes comparée chez les patientes traitées par BGS *versus* CA dans l'ECR multicentrique ALMANAC

ÉTUDE	N (BGS/CA)	TYPE D'ÉVALUATION	MOMENT DE L'ÉVALUATION	BGS*	CA [†]	VALEUR DE <i>p</i>
Mansel <i>et al.</i> , 2006	478 / 476	Index TOI		Moyenne		
		Score (de 0 [pire] à 108 [meilleur])	Préchirurgical	86,7	87,7	n. d.
			1 mois	82,9	78,7	< 0,001
			3 mois	84,4	81,9	0,001
			6 mois	84,9	82,4	0,001
			12 mois	89,2	87,1	0,001
		Index TOI		% (n / N)		
		Diminution cliniquement significative de la qualité de vie [‡]	1 mois	41,5 (154/371)	57,4 (206/359)	< 0,001
			3 mois	35,0 (130/371)	48,3 (172/356)	< 0,001
			6 mois	36,3 (134/369)	47,5 (168/354)	0,002
			12 mois	23,1 (84/363)	34,9 (120/344)	0,001
		Questionnaire FACT-B+4		Moyenne		
		Score (de 0 [pire] à 160 [meilleur])	Préchirurgical	127,5	129,1	n. d.
			1 mois	126,0	121,7	< 0,001
			3 mois	128,0	125,2	0,001
			6 mois	127,9	125,4	0,003
			12 mois	132,7	130,5	0,002
		STAI		Moyenne		
		Score [§]	Préchirurgical	43,4	42,9	n. d.
			1 mois	37,4	37,4	0,77
			3 mois	35,9	36,3	0,37
			6 mois	36,0	36,1	0,61
			12 mois	33,7	34,2	0,35

Source : Mansel *et al.*, 2006.

Abréviations : ALMANAC : Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance; BGS : biopsie des ganglions sentinelles; CA : curage axillaire; ECR : essai clinique randomisé; FACT-B+4 : Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; STAI : State / Trait Anxiety Inventory; TOI : Trial Outcome Index; N : nombre de patientes; n : nombre de cas; n. d. : non disponible.

* Un CA ou une radiothérapie de l'aisselle est réalisé en cas de ganglions sentinelles métastatiques; une analyse selon l'intention de traiter a été effectuée.

† Curage axillaire de niveaux I, II et III de Berg, ou prélèvement échantillonnage de 4 ganglions axillaires.

‡ Diminution d'au moins 5 points sur l'index TOI par rapport au niveau préchirurgical.

§ Plus le score est élevé, plus grand est le niveau d'anxiété; l'article n'indique pas le score maximal possible.

ANNEXE H

Questionnaires de qualité de vie

Tableau H-1 Description des échelles de qualité de vie

ÉCHELLE	DESCRIPTION
BDI	Le Beck Depression Inventory (BDI) évalue le degré de dépression. Lorsque le test est coté, une valeur de 0 à 3 est attribuée pour chaque réponse, puis le score total est comparé à une échelle d'interprétation pour déterminer la sévérité de la dépression. Des scores totaux plus élevés indiquent des symptômes dépressifs plus sévères.
BSI	Le Brief Symptom Inventory (BSI) évalue 9 troubles psychiatriques : la somatisation, le trouble obsessionnel-compulsif, la sensibilité interpersonnelle, la dépression, l'anxiété, l'hostilité, l'anxiété phobique, le mode de pensée persécutoire et la psychotisme; ses sous-échelles sont sensibles à la morbidité chez les patients cancéreux. L'indice de sévérité global (ou Global Severity Index, GSI) résulte de la somme des scores des sous-échelles du BSI ; c'est une mesure de la détresse générale.
FACT-B+4	Le Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B) est un questionnaire complet de mesure de la qualité de vie globale qui contient un item sur la morbidité du bras. Le FACT-B+4 est le FACT-B associé à 4 autres questions de morbidité du bras. Le Trial Outcome Index (TOI) est un score dérivé de la somme des scores (27 questions) en provenance de 3 de ses sous-échelles (de bien-être physique, bien-être fonctionnel, préoccupations spécifiquement liées au cancer du sein). Des scores plus élevés rendent compte d'une meilleure qualité de vie, des scores plus faibles d'une moins bonne qualité de vie.
GSI	Cf. la description du BSI.
MAC	Le Mental Adjustment to Cancer Scale est une échelle qui évalue les réponses d'adaptation par l'intermédiaire de 4 sous-échelles incluant l'évaluation de la combativité d'esprit, des dimensions d'impuissance et de désespoir, de préoccupation anxieuse et de fatalisme. La convergence interne des sous-échelles va de 0,65 (fatalisme) à 0,84 (combativité d'esprit).
PGWB	Le Psychological Well-Being (PGW) est une échelle d'évaluation du bien-être général composée de 22 items notés de 0 (le plus négatif) à 5 (le plus positif); ils sont liés à l'anxiété, la dépression, le bien-être, le contrôle de soi, l'état général et la vitalité. Le PGWB est fortement corrélé au BDI.
SF-36	Le Short Form 36 (SF-36) est un questionnaire de 36 items qui évalue de façon subjective la qualité de vie en termes de fonctionnement physique et social, de douleur, de santé mentale et globale, de vitalité et de rôle des limitations dues à la santé physique et aux problèmes émotionnels.
SSSS	Le SNAC* Study Specific Scale (SSSS) comprend 15 items cotés sur une échelle allant de 0 (absence) à 10 (le pire imaginable), liés aux symptômes du bras, aux dysfonctionnements et incapacités.
STAI	Le State and Trait Anxiety Index (STAI) est un questionnaire d'auto-évaluation qui comporte des échelles de mesure de l'anxiété chronique et de l'anxiété réactionnelle. Ses scores sont directement interprétables : des scores élevés sur leurs échelles respectives indiquent un plus grand niveau d'anxiété et des scores faibles indiquent moins d'anxiété.
TOI	Cf. la description du FACT-B+4.

Note: Traduction libre de l'auteure du présent rapport à partir du tableau descriptif inclus dans la revue systématique australienne [NBOCC, 2008a]).

* Sentinel Node Axillary Clearance.

ÉCHELLE	DESCRIPTION
EORTC-QLQ-C30	L'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-QLQ-C30 intègre 9 échelles à plusieurs items: 5 échelles de fonctionnement (physique, activités quotidiennes, cognitif, affectif et social), 3 échelles de symptômes (fatigue, douleur, nausées et vomissements), et une échelle de santé globale et de qualité de vie. Plusieurs autres mesures de symptôme à partir d'un seul item sont également incluses. Le questionnaire EORTC-QLQ-BR23 évalue spécifiquement la qualité de vie liée au cancer du sein. Par ses items 17 à 19 et 20 à 23, il fournit des échelles de symptômes spécifiques du bras et du sein.

RÉFÉRENCES

- Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La biopsie des ganglions sentinelles dans le cadre du traitement du cancer du sein : aspects techniques. Rapport préparé par Cathy Gosselin. ETMIS 2009;5(10):1-87.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Commission nationale de pharmacovigilance : compte rendu de la réunion du mardi 27 novembre 2007. Saint-Denis, France : AFSSAPS; 2008. Disponible à : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/8e4abbafa9ec964fc157d27babfc2f92.pdf.
- American Society of Breast Surgeons (ASBS). Position statement on management of the axilla in patients with invasive breast cancer. Columbia, MD : ASBS; 2011. Disponible à : http://www.breastsurgeons.org/statements/PDF_Statements/Axillary_Management.pdf.
- Amr D, Broderick-Villa G, Haigh PI, Guenther JM, DiFronzo LA. Adverse drug reactions during lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for solid neoplasms. *Am Surg* 2005;71(9):720-4.
- Armer J, Fu MR, Wainstock JM, Zagar E, Jacobs LK. Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy. *Lymphology* 2004;37(2):73-91.
- Arnaud S, Houvenaeghel G, Moutardier V, Butarelli M, Martino M, Tallet A, et al. Patients' and surgeons' perspectives on axillary surgery for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(7):735-43.
- Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010;102(2):111-8.
- Axelsson CK, During M, Christiansen PM, Wamberg PA, Soe KL, Moller S. Impact on regional recurrence and survival of axillary surgery in women with node-negative primary breast cancer. *Br J Surg* 2009;96(1):40-6.
- Baron RH, Fey JV, Borgen PI, Stempel MM, Hardick KR, Van Zee KJ. Eighteen sensations after breast cancer surgery: A 5-year comparison of sentinel lymph node biopsy and axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2007;14(5):1653-61.
- Barranger E, Dubernard G, Fleurence J, Antoine M, Darai E, Uzan S. Subjective morbidity and quality of life after sentinel node biopsy and axillary lymph node dissection for breast cancer. *J Surg Oncol* 2005;92(1):17-22.
- Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE. Adverse reactions to patent blue V dye – The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(4):399-403.
- Beenen E et de Roy van Zuidewijn DB. Patients blue on patent blue: An adverse reaction during four sentinel node procedures. *Surg Oncol* 2005;14(4):151-4.
- Bergkvist L, de Boniface J, Jonsson PE, Ingvar C, Liljegren G, Frisell J. Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer: Three-year follow-up of the Swedish Multicenter Cohort Study. *Ann Surg* 2008;247(1):150-6.
- Bijek JH, Aucouturier JS, Doridot V, Ghemari T, Nos C. Lymphocèles axillaires après curage ou prélèvement du ganglion sentinelle en cas de cancer du sein. *Bull Cancer* 2005;92(2):179-83.

- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2946-53.
- Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg* 2003;138(5):482-8.
- Bulte CS, van der Heiden-van der Loo M, Hennipman A. Axillary recurrence rate after tumour negative and micrometastatic positive sentinel node procedures in breast cancer patients, a population based multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(1):25-31.
- Bureau de la traduction. Termium Plus. Gatineau, Qc : Travaux publics et Services gouvernementaux Canada. Disponible à : <http://www.btb.termiumplus.gc.ca/site/termium.php?lang=fra&cont=001>.
- Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Villa G, et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: Results of randomized trial. *Ann Oncol* 2009;20(6):1001-7.
- Carcoforo P, Sortini D, Soliani G, Basaglia E, Feggi L, Liboni A. Accuracy and reliability of sentinel node biopsy in patients with breast cancer. Single centre study with long term follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95(2):111-6.
- Carlo JT, Grant MD, Knox SM, Jones RC, Hamilton CS, Livingston SA, Kuhn JA. Survival analysis following sentinel lymph node biopsy: A validation trial demonstrating its accuracy in staging early breast cancer. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2005;18(2):103-7.
- Celebioglu F, Frisell J, Danielsson R, Bergkvist L. Sentinel node biopsy in non-palpable breast cancer and in patients with a previous diagnostic excision. *Eur J Surg Oncol* 2007a;33(3):276-80.
- Celebioglu F, Perbeck L, Frisell J, Grondal E, Svensson L, Danielsson R. Lymph drainage studied by lymphoscintigraphy in the arms after sentinel node biopsy compared with axillary lymph node dissection following conservative breast cancer surgery. *Acta Radiol* 2007b;48(5):488-95.
- Christiansen P, Friis E, Balslev E, Jensen D, Moller S. Sentinel node biopsy in breast cancer: Five years experience from Denmark. *Acta Oncol* 2008;47(4):561-8.
- Cox C, White L, Allred N, Meyers M, Dickson D, Dupont E, et al. Survival outcomes in node-negative breast cancer patients evaluated with complete axillary node dissection versus sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(5):708-11.
- Crane-Okada R, Wascher RA, Elashoff D, Giuliano AE. Long-term morbidity of sentinel node biopsy versus complete axillary dissection for unilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(7):1996-2005.
- De Kanter AY, Menke-Pluymers MM, Wouters MW, Burgmans I, van Geel AN, Eggermont AM. 5-year follow-up of sentinel node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(3):282-6.
- Del Bianco P, Zavagno G, Burelli P, Scalco G, Barutta L, Carraro P, et al. Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: Results of the sentinella-GIVOM Italian randomised clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(5):508-13.
- Domènech A, Benitez A, Bajén MT, Pla MJ, Gil M, Martin-Comin J. Patients with breast cancer and negative sentinel lymph node biopsy without additional axillary lymph node dissection: A follow-up study of up to 5 years. *Oncology* 2007;72(1-2):27-32.

- Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, réd. AJCC cancer staging manual. 7^e éd. New York, NY : Springer; 2009.
- Fait V et Chrenko V. Sentinel node biopsy in breast cancer: Short time results show appropriate regional control. *Neoplasma* 2007;54(3):256-61.
- Ferreira BP, Pimentel MD, Santos LC, di Flora W, Gobbi H. Morbidade entre a pós-biópsia de linfonodo sentinela e a dissecação axilar no câncer de mama. *Rev Assoc Med Bras* 2008;54(6):517-21.
- Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95(3):279-93.
- Fuhrman GM, Gambino J, Bolton JS, Farr G, Jiang X. 5-year follow-up after sentinel node mapping for breast cancer demonstrates better than expected treatment outcomes. *Am Surg* 2005;71(7):564-70.
- Gauthier T, Mollard J, Fermeaux V, Kapella M, Aubard Y. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy under local anesthesia in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(5):464-8.
- Gennari R, Rotmensz N, Perego E, dos Santos G, Veronesi U. Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. *Surg Oncol* 2004;13(4):193-6.
- George R, Quan ML, McCready D, McLeod R, Rumble RB, and the Expert Panel on SLNB in Breast Cancer. Sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: Guideline recommendations. Evidence-Based Series #17-5: Section 1. Toronto, ON : Cancer Care Ontario (CCO); 2009. Disponible à : <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=45872>.
- Giard S, Chauvet MP, Houpeau JL, Baranzelli MC, Carpentier P, Fournier C, et al. Le ganglion sentinelle sans curage systématique dans le cancer du sein : bilan d'une expérience de 1000 interventions. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33(4):213-9.
- Gill G, SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS), NHMRC Clinical Trials Centre. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): A randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):266-75.
- Gill PG, Gebiski V, Wetzig N, Ung O, Campbell I, Collins J, et al. Sentinel node (SN) based management causes less arm swelling and better quality of life than routine axillary clearance (AC): 1 year outcomes of the SNAC trial. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1):S14 [abstract 27].
- Gimbergues P, Abrial C, Durando X, Le Bouedec G, Cachin F, Penault-Llorca F, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy is accurate in breast cancer patients with a clinically negative axillary nodal status at presentation. *Ann Surg Oncol* 2008;15(5):1316-21.
- Giuliano AE et Han SH. Local and regional control in breast cancer: Role of sentinel node biopsy. *Adv Surg* 2011;45(1):101-16.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569-75.
- Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)* 2011;6(2):136-41.

- Goñi E, Martinez Lozano ME, Estébanez C, Camarero A, Vicente F, Sanz de Pablo MA, Martinez Rodriguez JL. Ganglio centinela en cáncer de mama: biopsia selectiva comparada con linfadenectomía axilar. Seguimiento a largo plazo. *An Sist Sanit Navar* 2009;32(3):385-96.
- Govaert GA, Oostenbroek RJ, Plaisier PW. Prolonged skin staining after intradermal use of patent blue in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(4):373-5.
- Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Morbidity in breast cancer patients with sentinel node metastases undergoing delayed axillary lymph node dissection (ALND) compared with immediate ALND. *Ann Surg Oncol* 2008;15(1):262-7.
- Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, ALMANAC Trialists Group. Evaluation of morbidity in breast cancer patients with sentinel node metastases receiving conventional two-step treatment (sentinel node biopsy + delayed ALND) versus one-step ALND. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100(Suppl 1):S81-2 [abstract 2006].
- Groetelaers RP, van Berlo CL, Nijhuis PH, Schapers RF, Gerritsen HA. Axillary recurrences after negative sentinel lymph node biopsy under local anaesthesia for breast cancer: A follow-up study after 5 years. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(2):159-63.
- Haid A, Knauer M, Koberle-Wuhrer R, Ammann K, Koller L, Eiter H, et al. Medium-term follow-up data after sentinel node biopsy alone for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(10):1180-5.
- Helms G, Kuhn T, Moser L, Remmel E, Kreienberg R. Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection—Data from a prospective randomised trial. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(7):696-701.
- Heuts EM, van der Ent FW, Hulsewe KW, Heeren PA, Hoofwijk AG. Incidence of axillary recurrence in 344 sentinel node negative breast cancer patients after intermediate follow-up. A prospective study into the accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Acta Chir Belg* 2008;108(2):203-7.
- Heuts EM, van der Ent FW, Hulsewe KW, Heeren PA, Hoofwijk AG. Incidence of axillary recurrence in 344 sentinel node negative breast cancer patients after intermediate follow-up. A prospective study into the accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Acta Chir Belg* 2007;107(3):279-83.
- Holwitt DM, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Sentinel lymph node biopsy in patients with multicentric/multifocal breast cancer: Low false-negative rate and lack of axillary recurrence. *Am J Surg* 2008;196(4):562-5.
- Husen M, Paaschburg B, Flyger HL. Two-step axillary operation increases risk of arm morbidity in breast cancer patients. *Breast* 2006;15(5):620-8.
- Husted Madsen A, Haugaard K, Soerensen J, Bokmand S, Friis E, Holtveg H, et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: A study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast* 2008;17(2):138-47.
- Imasato M, Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Tanji Y, Kim SJ, Noguchi S. Long-term follow-up results of breast cancer patients with sentinel lymph node biopsy using periareolar injection. *Am J Surg* 2010;199(4):442-6.
- Imoto S, Wada N, Murakami K, Hasebe T, Ochiai A, Ebihara S. Prognosis of breast cancer patients treated with sentinel node biopsy in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(8):452-6.

- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). La biopsie des ganglions sentinelles dans le cadre du traitement du cancer du sein : indications et contre-indications. Rapport préparé par Cathy Gosselin. ETMIS 2012;8(3)
- Institut national d'excellence et en santé et services sociaux (INESSS). Traitement du lymphoedème secondaire lié au cancer. Rapport préparé par Kathy Larouche et Marie-France Witty. ETMIS 2011;7(3):1-141.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
- Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, Brinkmann EM, Bilimoria MM, Barrera E Jr, et al. Axillary recurrence after sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005;12(1):34-40.
- Kell MR, Burke JP, Barry M, Morrow M. Outcome of axillary staging in early breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120(2):441-7.
- Khakpour N, Hunt KK, Kuerer HM, Yi M, Meric-Bernstam F, Ross MI, Lucci A. Sentinel lymph node dissection provides axillary control equal to complete axillary node dissection in breast cancer patients with lobular histology and a negative sentinel node. *Am J Surg* 2005;190(4):598-601.
- Kiluk JV, Ly QP, Santillan AA, Meade T, Ramos D, Reintgen DS, et al. Erratum to: Axillary recurrence rate following negative sentinel node biopsy for invasive breast cancer: Long-term follow-up. *Ann Surg Oncol* 2010;17(2):552-7.
- Kim HJ, Son BH, Lim WS, Seo JY, Koh BS, Lee JW, et al. Impact of omission of axillary lymph node dissection after negative sentinel lymph node biopsy: 70-month follow-up. *Ann Surg Oncol* 2010;17(8):2126-31.
- Kim HJ, Son BH, Park EW, Lim WS, Seo JY, Jang MA, et al. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(2):301-5.
- Kokke MC, Jannink I, Barneveld PC, van der Linden JC, Gelderman WA, Wissing JC, Bosscha K. Incidence of axillary recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: A 3-year follow-up study. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(3):221-5.
- Komenaka IK, Bauer VP, Schnabel FR, Horowitz E, Joseph KA, Dittkoff BA, El-Tamer MB. Allergic reactions to isosulfan blue in sentinel lymph node mapping. *Breast J* 2005;11(1):70-2.
- Konstantiniuk P, Schrenk P, Reitsamer R, Koeberle-Wuehrer R, Tausch C, Roka S, et al. A nonrandomized follow-up comparison between standard axillary node dissection and sentinel node biopsy in breast cancer. *Breast* 2007;16(5):520-6.
- Kootstra JJ, Hoekstra-Weebers JE, Rietman JS, de Vries J, Baas PC, Geertzen JH, Hoekstra HJ. A longitudinal comparison of arm morbidity in stage I-II breast cancer patients treated with sentinel lymph node biopsy, sentinel lymph node biopsy followed by completion lymph node dissection, or axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2010;17(9):2384-94.
- Koukouraki S, Sanidas E, Askoxilakis J, Stathaki M, Charalambakis V, Daboudi M, et al. Is there any benefit from sentinel lymph node biopsy using the combined radioisotope/dye technique in breast cancer patients with clinically negative axilla? *Nucl Med Commun* 2009;30(1):48-53.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):927-33.

- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: Results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007;8(10):881-8.
- Kuijt GP, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Nieuwenhuijzen GA, Roumen RM. Survival after negative sentinel lymph node biopsy in breast cancer at least equivalent to after negative extensive axillary dissection. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(7):832-7.
- Kuroi K, Shimozuma K, Taguchi T, Imai H, Yamashiro H, Ohsumi S, Saito S. Evidence-based risk factors for seroma formation in breast surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(4):197-206.
- Land SR, Kopec JA, Julian TB, Brown AM, Anderson SJ, Krag DN, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol* 2010;28(25):3929-36.
- Langer I, Guller U, Hsu-Schmitz SF, Ladewig A, Viehl CT, Moch H, et al. Sentinel lymph node biopsy is associated with improved survival compared to level I & II axillary lymph node dissection in node negative breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(8):805-13.
- Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Schaer G, Fehr MK, et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: A prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg* 2007;245(3):452-61.
- Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, Zuber M. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases: Prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg* 2005;241(1):152-8.
- Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, von Smitten K. The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *J Surg Oncol* 2005;92(1):23-31.
- Leidenius MH, Vironen JH, von Smitten KA, Heikkilä PS, Joensuu H. The outcome of sentinel node biopsy in breast cancer patients with preoperative surgical biopsy. *J Surg Oncol* 2009;99(7):420-3.
- Liu CQ, Guo Y, Shi JY, Sheng Y. Late morbidity associated with a tumour-negative sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer patients: A systematic review. *Eur J Cancer* 2009;45(9):1560-8.
- Lucci A, McCall LM, Beitsch PD, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3657-63.
- Lumachi F, Basso SM, Bonamini M, Marino F, Marzano B, Milan E, et al. Incidence of arm lymphoedema following sentinel node biopsy, axillary sampling and axillary dissection in patients with breast cancer. *In Vivo* 2009;23(6):1017-20.
- Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7703-20.
- Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(9):599-609.

- Manuila A, Nicoulin M, Manuila L, Lewalle P, Papo T. Dictionnaire médical Manuila. 10^e éd. Paris, France : Masson; 2004.
- Marrazzo A, Taormina P, David M, Casa L, Lo Gerfo D, Noto A, et al. The role of sentinel lymph-node biopsy (SLNB) in the treatment of breast cancer. *Chir Ital* 2006;58(3):299-304.
- Martel P, Capdet J, Mery E, Zerdoud S, Ferron G, Rafii A, et al. La procédure du ganglion sentinelle en routine : intérêts et limites à propos d'une série de 993 cas. *Bull Cancer* 2008;95(7):763-72.
- McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: Objective measurements. *J Clin Oncol* 2008a;26(32):5213-9.
- McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Sampson MR, Brockway JP, Hurley KE, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: Patient perceptions and precautionary behaviors. *J Clin Oncol* 2008b;26(32):5220-6.
- Medical Services Advisory Committee (MSAC). Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. MSAC reference 1065. Canberra, Australie : MSAC; 2005. Disponible à : [http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/BCDC2A9D05A33761CA2575AD0082FD32/\\$File/1065%20-%20Sentinel%20Lymph%20Node%20Biopsy%20Report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/BCDC2A9D05A33761CA2575AD0082FD32/$File/1065%20-%20Sentinel%20Lymph%20Node%20Biopsy%20Report.pdf).
- Montagna E, Viale G, Rotmensz N, Maisonneuve P, Galimberti V, Luini A, et al. Minimal axillary lymph node involvement in breast cancer has different prognostic implications according to the staging procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118(2):385-94.
- Moon HG, Han W, Noh DY. Comparable survival between pN0 breast cancer patients undergoing sentinel node biopsy and extensive axillary dissection: A report from the Korean Breast Cancer Society. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1692-9.
- Moyé LA. Multiple analyses in clinical trials: Fundamentals for investigators. New York, NY : Springer-Verlag; 2003.
- Murphy CD, Jones JL, Javid SH, Michaelson JS, Nolan ME, Lipsitz SR, et al. Do sentinel node micrometastases predict recurrence risk in ductal carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ with microinvasion? *Am J Surg* 2008;196(4):566-8.
- Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: A follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004;240(3):462-71.
- National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC). Sentinel node biopsy for early breast cancer: A systematic review. Sydney, Australie : NBOCC; 2008a. Disponible à : <http://nbocc.org.au/view-document-details/snbrw-sentinel-node-biopsy-for-early-breast-cancer-a-systematic-review>.
- National Breast and Ovarian Cancer Centre (NBOCC). Recommendations for use of sentinel node biopsy in early (operable) breast cancer. Sydney, Australie : NBOCC; 2008b. Disponible à : http://guidelines.nbocc.org.au/guidelines/guideline_3.pdf.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology – v.2.2010: Breast cancer. Fort Washington, PA : NCCN; 2010. Disponible à : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline 80. Londres, Angleterre : NICE; 2009a. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG80NICEGuideline.pdf>.

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The guidelines manual. Londres, Angleterre : NICE; 2009b. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/developingniceclinicalguidelines/clinicalguidelinedevelopmentmethods/GuidelinesManual2009.jsp>.
- New Zealand Guidelines Group (NZGG). Management of early breast cancer. Wellington, Nouvelle-Zélande : NZGG; 2009. Disponible à : http://www.nzgg.org.nz/library_resources/5.
- Office québécois de la langue française (OQLF). Le grand dictionnaire terminologique. Québec, Qc : OQLF. Disponible à : http://www.granddictionnaire.com/btml/fra/r_motclef/index1024_1.asp.
- Olsha O et Carmon M. Blue hives localized to the opposite arm after patent blue V injection for lymph node mapping in breast cancer. *Breast J* 2005;11(6):468.
- Olson JA Jr, McCall LM, Beitsch P, Whitworth PW, Reintgen DS, Blumencranz PW, et al. Impact of immediate versus delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: Results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3530-5.
- Paim CR, de Paula Lima ED, Fu MR, de Paula Lima A, Cassali GD. Post lymphadenectomy complications and quality of life among breast cancer patients in Brazil. *Cancer Nurs* 2008;31(4):302-9.
- Palesty JA, Foster JM, Hurd TC, Watroba N, Rezaishiraz H, Edge SB. Axillary recurrence in women with a negative sentinel lymph node and no axillary dissection in breast cancer. *J Surg Oncol* 2006;93(2):129-32.
- Piñero A, Illana J, Garcia-Palenciano C, Cañizares F, Canteras M, Cañadillas V, et al. Effect on oximetry of dyes used for sentinel lymph node biopsy. *Arch Surg* 2004;139(11):1204-7.
- Poletti P, Fenaroli P, Milesi A, Paludetti A, Mangiarotti S, Virotta G, et al. Axillary recurrence in sentinel lymph node-negative breast cancer patients. *Ann Oncol* 2008;19(11):1842-6.
- Pugliese MS, Beatty JD, Tickman RJ, Allison KH, Atwood MK, Szymonifka J, et al. Impact and outcomes of routine microstaging of sentinel lymph nodes in breast cancer: Significance of the pN0(i+) and pN1mi categories. *Ann Surg Oncol* 2009;16(1):113-20.
- Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, Duffy SW. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: Results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4312-21.
- Reitsamer R, Peintinger F, Prokop E, Rettenbacher L, Menzel C. 200 sentinel lymph node biopsies without axillary lymph node dissection – No axillary recurrences after a 3-year follow-up. *Br J Cancer* 2004;90(8):1551-4.
- Rietman JS, Geertzen JH, Hoekstra HJ, Baas P, Dolsma WV, de Vries J, et al. Long term treatment related upper limb morbidity and quality of life after sentinel lymph node biopsy for stage I or II breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(2):148-52.
- Rietman JS, Dijkstra PU, Geertzen JH, Baas P, de Vries J, Dolsma WV, et al. Treatment-related upper limb morbidity 1 year after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection for stage I or II breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11(11):1018-24.
- Rönkä R, von Smitten K, Tasmuth T, Leidenius M. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *Breast* 2005;14(1):28-36.
- Rosing DK, Dauphine CE, Vargas MP, Gonzalez K, Burla M, Kaufmann P, Vargas HI. Axillary regional recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am Surg* 2006;72(10):939-42.

- Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L, Vlastos G. Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Surg Oncol* 2006;15(3):153-65.
- Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. Skin and fat necrosis of the breast following methylene blue dye injection for sentinel node biopsy in a patient with breast cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2005;2:26.
- Sampol C, Giménez M, Torrecabota J, Serra C, Canet R, Daumal J, et al. Análisis de recurrencias axilares tras biopsia selectiva del ganglio centinela en cáncer de mama inicial. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29(5):241-5.
- Sandhu S, Farag E, Argalious M. Anaphylaxis to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy. *J Clin Anesth* 2005;17(8):633-5.
- Sanjuán A, Vidal-Sicart S, Zanón G, Pahisa J, Velasco M, Fernández PL, et al. Clinical axillary recurrence after sentinel node biopsy in breast cancer: A follow-up study of 220 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(8):932-6.
- Sanli I, Lemaire BM, Muller AJ, van Kleffens HJ, Van Poll-Franse LV, van Dijk M. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy: Frequency and factors influencing recurrence on the long term. *Breast J* 2009;15(3):236-41.
- Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA, Roumen RM, van Bussel ME, Voogd AC. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(4):341-50.
- Schulze T, Mucke J, Markwardt J, Schlag PM, Bembenek A. Long-term morbidity of patients with early breast cancer after sentinel lymph node biopsy compared to axillary lymph node dissection. *J Surg Oncol* 2006;93(2):109-19.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
- Singh-Ranger G et Mokbel K. Capsular contraction following immediate reconstructive surgery for breast cancer—An association with methylene blue dye. *Int Semin Surg Oncol* 2004;1(1):3.
- Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ. Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: Incidence and clinical significance. *Ann Surg Oncol* 2005;12(1):29-33.
- Smith MJ, Gill PG, Wetzig N, Sourjina T, Gebiski V, Ung O, et al. Comparing patients' and clinicians' assessment of outcomes in a randomised trial of sentinel node biopsy for breast cancer (the RACS SNAC trial). *Breast Cancer Res Treat* 2009;117(1):99-109.
- Snoj M, Bracko M, Zagar I. Axillary recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node. *Croat Med J* 2005;46(3):377-81.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer 2011. Toronto, ON : SCC; 2011. Disponible à : http://www.cancer.ca/Quebec/Cancer%20research/Cancer%20statistics.aspx?sc_lang=fr-CA.
- Sprung J, Tully MJ, Ziser A. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel node lymphadenectomy for breast cancer. *Anesth Analg* 2003;96(4):1051-3.
- Swenson KK, Mahipal A, Nissen MJ, Tuttle TM, Heaton K, Lally RM, et al. Axillary disease recurrence after sentinel lymph node dissection for breast carcinoma. *Cancer* 2005;104(9):1834-9.

- Swenson KK, Nissen MJ, Ceronisky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(8):745-53.
- Takei H, Suemasu K, Kurosumi M, Horii Y, Yoshida T, Ninomiya J, et al. Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14(1):16-24.
- Takei H, Suemasu K, Kurosumi M, Horii Y, Ninomiya J, Yoshida M, et al. Sentinel lymph node biopsy alone has no adverse impact on the survival of patients with breast cancer. *Breast J* 2006;12(5 Suppl 2):S157-64.
- Taras AR, Hendrickson NA, Lowe KA, Atwood M, Beatty JD. Recurrence rates in breast cancer patients with false-negative intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes. *Am J Surg* 2010;199(5):625-8.
- Timsit JF, Alberti C, Chevret S. Le modèle de Cox. *Rev Mal Respir* 2005;22(6 Pt 1):1058-64.
- Torrenga H, Fabry H, van der Sijp JR, van Diest PJ, Pijpers R, Meijer S. Omitting axillary lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: A long term follow-up analysis. *J Surg Oncol* 2004;88(1):4-8.
- Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: A meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1959-72.
- Van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdés Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008a;34(12):1277-84.
- Van der Ploeg IM, Kroon BB, Antonini N, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Nieweg OE. Axillary and extra-axillary lymph node recurrences after a tumor-negative sentinel node biopsy for breast cancer using intralesional tracer administration. *Ann Surg Oncol* 2008b;15(4):1025-31.
- Van der Vegt B, Doting MH, Jager PL, Wesseling J, de Vries J. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(7):715-20.
- Van Rijk MC, Nieweg OE, Valdés Olmos RA, Rutgers EJ, Hoefnagel CA, Kroon BB. Non-axillary breast cancer recurrences after sentinel node biopsy. *J Surg Oncol* 2005;92(4):292-8.
- Van Wely BJ, Smidt ML, de Kievit IM, Wauters CA, Strobbe LJ. False-negative sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg* 2008;95(11):1352-5.
- Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010;251(4):595-600.
- Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, Maisonneuve P, Viale G, Orecchia R, et al. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: A follow-up of 3548 cases. *Eur J Cancer* 2009;45(8):1381-8.
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: Update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2006;7(12):983-90.
- Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: Early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005;41(2):231-7.

- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(6):546-53.
- Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364(5):412-21.
- Wilke LG, McCall LM, Posther KE, Whitworth PW, Reintgen DS, Leitch AM, et al. Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: Results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13(4):491-500.
- Yen TW, Fan X, Sparapani R, Laud PW, Walker AP, Nattinger AB. A contemporary, population-based study of lymphedema risk factors in older women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):979-88.
- Zakaria S, Pantvaitya G, Reynolds CA, Grant CS, Sterioff S, Donohue JH, et al. Sentinel node positive breast cancer patients who do not undergo axillary dissection: Are they different? *Surgery* 2008;143(5):641-7.
- Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, et al. A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: Results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg* 2008;247(2):207-13.
- Zavagno G, Carcoforo P, Franchini Z, Renier M, Barutta L, De Salvo GL, et al. Axillary recurrence after negative sentinel lymph node biopsy without axillary dissection: A study on 479 breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(7):715-20.



Le présent document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié
Choix environnemental, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz et par un procédé sans chlore.