

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

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

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'invasion 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 récidives axillaires, locales ou à distance chez les patientes pGSO 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 récurrence axillaire est survenue entre 3 et 40 mois.

BGS seule (patientes pGSO)

- D'après une méta-analyse, la fréquence des récidives axillaires chez les patientes pGSO 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 (pGSO).

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 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.