

HISTOIRE DU TRAITEMENT CONSERVATEUR DU CANCER DU SEIN. PLACE DE LA CHIRURGIE

Carlos F. de OLIVEIRA, Ana Sofia CUSTÓDIO
(Coimbra - Portugal)

Au long des siècles, le traitement chirurgical du cancer du sein a accompagné le développement de la connaissance médicale. À partir du XIX^e siècle, il a été largement influencé par l'apparition de la pathologie microscopique à laquelle a contribué Joseph Jackson Lister (1786-1869), et Rudolf Virchow, plus tardivement (1821-1902), décrivant la pathologie cellulaire, en établissant que le cancer avait une origine cellulaire, en contredisant les classiques théories humorales hippocratiques et galéniques. L'introduction de l'anesthésie générale en 1846, et des mesures antiseptiques proposées par Lister en 1867, sont venues contribuer, également, à une amélioration considérable du traitement chirurgical du cancer du sein.

Durant ce dernier siècle, en conséquence de l'évolution de la connaissance médicale dans le domaine de la biologie du cancer et du développement des techniques de diagnostic et de traitement, le traitement local du cancer du sein a subi des modifications considérables.

PÉRIODE ANTÉRIEURE À HALSTED

Durant l'Antiquité, il y a plus de 5 000 ans, les descriptions de cas de cancer du sein paraissent avec plus de fré-

quence que d'autres néoplasies, ce qui déjà suggère une incidence élevée, étant donné que l'espérance de vie ne devait pas dépasser les 40 ans. Dans des papyrus égyptiens, il y a approximativement 3 000 ans, il est décrit des recommandations pour ne pas faire d'intervention thérapeutique pour les tumeurs du sein « dures » et « froides », alors que les tumeurs rouges et d'aspect « chaud » (probablement abcès) devraient être incisées.

Hippocrate, et Galien plus tard, ont défendu une théorie humorale comme cause du cancer qui fait référence à un excès de bile noire. Ce concept a longtemps duré au long des siècles et il a conditionné l'approche thérapeutique du cancer du sein. Du déclin de l'Empire romain à la Renaissance, les progrès médicaux ont stagné et, dans le traitement du cancer du sein, on recourait aux purgatifs, aux saignées, aux substances caustiques, à la cautérisation ou à des mesures diététiques. Malgré cela, des chirurgiens comme Henri de Mondeville (1260-1320) et Guy de Chauliac (1300-1368) ont défendu la chirurgie dans les cancers des seins qui pourraient être complètement excisés [1].

Le développement de l'anatomie, sur des bases scientifiques, après l'observation et la dissection, a contribué à une plus

Tableau I :
Évolution de l'approche thérapeutique du cancer du sein du XVI^e au XIX^e siècle, avant l'introduction de la mastectomie radicale par Halsted
 (Adapté de Roses DF. Breast cancer. Elsevier Churchill Livingstone. Philadelphia, 2005).

1514-1564	Andreas Vesalius	Exérèse large de la tumeur avec hemostase avec ligature des vaisseaux, au lieu de cautérisation
1510-1590	Ambrose Paré	Il a décrit les adénopathies axillaires
1595-1645	Johannes Scultetus	Exérèse du sein après forte traction avec des « chaînes » traversant la base du sein. Hemostase avec un fer chaud.
1560-1624	Wilhelm Fabry von Hiden	Il a créé un instrument avec un anneau en fer qui permet l'amputation et hemostase.
1560-1634	Guillaume de Houppeville	Exérèse du sein et du grand muscle pectoral.
1560-1634	Aurelius Severino	Il a été le premier à faire l'ablation des ganglions axillaires augmentés.
1685-1773	Henri François Le Dran	Il a proposé que le cancer du sein avait une origine locale et qu'il devrait être éliminé par la chirurgie
1674-1750	Jean Louis Petit	Il a proposé l'exérèse en bloc du sein, des ganglions axillaires tangibles et d'une partie du grand muscle pectoral adhérent à la tumeur.
1683-1758	Lorenz Heister	Il a défendu la mastectomie avec exérèse du grand muscle pectoral adhérent et exérèse des ganglions axillaires, si nécessaire.
1735-1804	Bernard Peyrilhe	Il a proposé la mastectomie avec résection du grand muscle pectoral et des ganglions axillaires.
1750-1825	Henry Fearon	Il a défendu qu'une chirurgie agressive devrait être accomplie dans les petites lésions, étant donné son pronostic plus favorable.
1799-1878	James Syme	Il s'est montré sceptique dans la possibilité de guérir le cancer du sein à travers la chirurgie.
1814-1899	Sir James Paget	Il s'est montré sceptique dans la possibilité de guérir le cancer du sein à travers la chirurgie. Il a décrit le « carcinome scirrhus », avec un meilleur pronostic si opéré.
1821-1902	Rudolf Virchow	Il a considéré les métastases axillaires comme une barrière temporaire à la dissémination à distance.
1805-1882	Joseph Pancoasts	Il a préconisé l'exérèse du sein en continuité avec les ganglions axillaires atteints.
1821-1870	Charles H. Moore	Il a considéré que la tumeur récidivait en accord avec une dissémination centrifuge et a préconisé l'exérèse totale du sein, avec une marge étendue de peau et l'exérèse des ganglions axillaires.
1838-1922	Ernest Küster	Il a défendu le curage axillaire de routine.
1830-1889	Richard von Volkmann	Il a préconisé l'ablation du fascia du muscle grand pectoral simultanément avec le sein et le curage axillaires.
1860-1940	Lothar Heidenheim	Il a décrit des métastases ganglionnaires entre le sein et le muscle grand pectoral et a préconisé son ablation partielle.

grande intervention
 traitement du ca
 résume ceux
 (du XVI^e au XIX^e
 chirurgicale du c

MASTECTOMIE ET MASTECTOMIE MODIFIÉE W.S. LEUR

En 1891, W. Halsted (1852-1922), alors chirurgien-chef à la clinique de Chirurgen Ch. J. Kins, a proposé l'ablation du muscle grand pectoral et l'élargie de la peau. Cette intervention est appelée « mastectomie de Halsted » créée par la technique de von Volkmann et modifiée par les européens, avec qu'il a passé pendant son séjour à New York en 1880. Halsted a été le premier à beaucoup de sites, et a été microscopiquement

En 1894, Halsted a fait des 50 premières mastectomies par cette technique et il a obtenu un taux de récurrence de 6 %, alors que le taux était de 51 % pendant la seconde moitié de sa vie (font référence à d'autres études de 51 % et 82 % [2]). L'American Surgical Association a adopté les résultats de 133 opérations pour le cancer du sein, pendant une période de 10 ans, montrant une récurrence locale de 10 %, une récurrence régionale de 10 % et une récurrence cervicale et n

Dans les années 1880, la mastectomie radicale a été soumise à de nombreuses modifications par plusieurs auteurs. Meyer (1858-1922) a introduit la « en lame » de la mastectomie diagonale et il a introduit la résection de l'exérèse en plus du grand pectoral. Halsted et Halsted (1898-1922)

grande intervention de la chirurgie dans le traitement du cancer du sein. Le tableau I résume ceux qui se sont distingués (du XVI^e au XIX^e siècle) dans l'approche chirurgicale du cancer du sein.

MASTECTOMIE RADICALE ET MASTECTOMIE RADICALE MODIFIÉE. W.S. HALSTED ET LEURS PARTISANS

En 1891, William Stewart Halsted (1852-1922), alors Professeur de Chirurgie et Chirurgien Chef de l'Hôpital Johns Hopkins, a proposé l'ablation en bloc du sein et du muscle grand pectoral avec une exérèse élargie de la peau et un curage axillaire. Cette intervention est connue comme la « mastectomie de Halsted » et a été influencée par la technique proposée par Richard von Volkmann et par d'autres chirurgiens européens, avec qui il a été en contact pendant son séjour en Europe, entre 1878 et 1880. Halsted a décidé d'inclure l'exérèse du muscle grand pectoral parce que dans beaucoup de situations, celui-ci serait microscopiquement envahi par la tumeur.

En 1894, Halsted a publié les résultats des 50 premières malades traitées selon sa technique et il a vérifié, au bout de 3 ans, un taux de récurrence locale de seulement 6 %, alors que les autres séries publiées, durant la seconde moitié du XIX^e siècle, font référence à des taux qui variaient entre 51 % et 82 % [2]. En 1998, il a présenté à l'American Surgical Association les résultats de 133 opérations pour le traitement du cancer du sein qui ont été réalisées pendant une période de 9 ans, il a vérifié 9 % de récurrence locale et 16 % de récurrence régionale cervicale et mammaire interne [1].

Dans les années subséquentes la mastectomie radicale proposée par Halsted a été soumise à des modifications introduites par plusieurs chirurgiens. Willy Meyer (1858-1932) a modifié l'incision « en lame » de Halsted pour une incision diagonale et il a aussi proposé la réalisation de l'exérèse du muscle petit pectoral en plus du grand pectoral [3]; Mário Margotini (1898-1981) et Jérôme Urban

(1914-1991) ont agrandi la mastectomie radicale de Halsted incluant aussi le curage en bloc des ganglions mammaires internes [4-5]; Erling Dahl-Iversen (1892-1978) a proposé, en plus de la mastectomie radicale de Halsted, comme procédures séparées, l'exérèse des ganglions mammaires internes et des ganglions homolatéraux sus-claviculaires [6]; Owen Wangensteen (1898-1981) a développé la mastectomie « supra radicale » qui inclut la mastectomie radicale avec l'exérèse des ganglions sus-claviculaires, mammaires internes et du médiastin [7].

Dans la première moitié du XX^e siècle, le « gold standard » du traitement chirurgical du cancer du sein était la mastectomie radicale de Halsted ou la mastectomie radicale élargie d'Urban. Ces interventions ont été pratiquées dans le monde entier et des milliers de femmes ont été traitées avec ce type d'approche chirurgicale.

Malgré les efforts d'inclure, dans l'exérèse chirurgicale, les régions de drainage lymphatique, à partir du milieu du XX^e siècle, il a été montré que la dissémination lymphatique ne pouvait pas être la seule responsable de la dissémination à distance de la tumeur. Déjà, les résultats présentés par Halsted, au bout de 3 ans, avaient démontré une baisse considérable de la survie à 5 et 10 ans. En revanche, le développement de la mammographie a permis des diagnostics plus précoces du cancer du sein et la possibilité d'opérer des malades avec des petites tumeurs, différentes des malades inclus dans la série de Halsted, sans vérifier l'extension de la néoplasie au muscle grand pectoral. On doit ajouter que, la radiothérapie, développée dans les années 20 et 30, a contribué au contrôle locorégional du cancer du sein.

Face aux doutes sur les avantages des chirurgies très agressives, comme la mastectomie radicale élargie, proposée par Urban, quelques groupes développèrent des essais prospectifs randomisés. Paul Meier et collaborateurs de l'Université de Chicago ont publié, en 1989, les résultats à 10 ans d'un essai randomisé, réalisé entre 1973 et 1982, dans lequel les malades avec un cancer du sein, dans les stades I et II, ont été traitées avec une mastectomie radicale

(Halsted) ou une mastectomie radicale élargie (Urban). La survie à 10 ans était identique dans les différents groupes et seulement les malades avec des tumeurs de la région centrale du sein avaient un avantage marginal dans le curage mammaire interne. Les auteurs ont interrompu l'étude concluant qu'il n'y avait pas d'avantage à faire le curage mammaire interne pour les tumeurs dans les stades I et II [8]. Ces données ont confirmé celles publiées, en 1981, par U. Veronesi et collaborateurs [9]. Déjà, à partir des années cinquante, la mastectomie radicale de Halsted a commencé à avoir des adversaires qui défendaient une chirurgie moins agressive. En 1948, David H. Patey (1889-1977) a proposé la conservation du muscle grand pectoral maintenant les autres procédures de la mastectomie radicale de Halsted [10]. Beaucoup de chirurgiens adoptèrent cette modification de la mastectomie radicale et, en 1953, I.G. Williams et collaborateurs ont examiné les résultats d'une série de 1 044 malades avec un cancer du sein traitées à l'Hôpital de Saint-Bartholomew, à Londres, et ont conclu qu'il n'y avait pas de différence dans la survie à 10 ans parmi les malades soumises à la mastectomie radicale et celles soumises à la mastectomie radicale modifiée ou même à une mastectomie simple [11]. John L. Madden était un grand défenseur de la mastectomie radicale modifiée préconisant une réduction considérable de l'exérèse de la peau, en évitant ainsi de recouvrir la blessure avec une palette cutanée comme dans la mastectomie radicale [12].

À partir des années soixante-dix, l'approche chirurgicale du cancer du sein a subi une modification considérable et le « gold standard » est devenu la mastectomie radicale modifiée préconisée par Patey et Madden et la mastectomie radicale de Halsted a commencé à être utilisée à titre exceptionnel.

CHIRURGIE CONSERVATRICE DU SEIN

Dans les années soixante-dix du XX^e siècle, la mastectomie radicale et la mastectomie radicale modifiée, comme

« gold standard » du traitement du cancer opérable du sein, ont commencé à être mises en cause, quand il a été reconnu que les failles dans le traitement du cancer du sein étaient fréquentes, dues à la dissémination systémique des cellules néoplasiques avant le traitement chirurgical et non parce que celui-ci était inadéquat. De plus, les études prospectives randomisées réalisées pour évaluer l'impact du traitement systémique, ont considérablement augmenté avec comme objectif d'améliorer la survie des malades à haut risque. Simultanément la même méthodologie d'investigation clinique a aussi été appliquée pour évaluer les procédures chirurgicales.

Trois essais cliniques furent à ce moment de grande importance. Entre 1971 et 1974, 34 institutions américaines ont participé à l'étude B-04 du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project's (NSABP) et ont inclus 1 765 femmes avec un cancer opérable du sein et creux axillaires cliniquement négatifs (N0). Les malades ont été randomisées dans trois groupes : dans un groupe elles ont été traitées avec une mastectomie radicale, dans un autre groupe avec une mastectomie simple suivi de radiothérapie du creux axillaire, et dans un troisième groupe avec une mastectomie simple et un curage axillaire postérieur s'il apparaissait des adénopathies. Après dix ans ces trois groupes n'ont pas présenté de différences significatives dans la survie sans maladie et dans la survie globale [13] et ces résultats ont été confirmés après 25 ans, avec une survie sans maladie à distance semblable [14]. Umberto Veronesi du National Cancer Institut de Milan a inclus 701 femmes avec un cancer du sein avec un diamètre égal ou inférieur à 2 cm et creux axillaires cliniquement négatifs (N0) dans une étude randomisée avec deux groupes : dans le groupe contrôle, les femmes ont été traitées avec une mastectomie radicale modifiée et dans le groupe de l'étude avec une quadrantectomie et un curage axillaire suivi de radiothérapie postopératoire. En 1981 ils ont publié les résultats, au bout de 7 ans, et ils ont vérifié qu'il n'y avait pas de différence significative dans la survie sans maladie et dans la survie globale [15] et ces résultats ont été confirmés au bout

de 20 ans [16]. Entre l'étude B-06 de NSABP été randomisées avec jusqu'à 4 cm de diamètre avec une mastectomie (lumpectomie) et radiothérapie. La survie sans maladie était identique dans les trois groupes, le groupe traité avec lumpectomie et radiothérapie ont été confirmés au bo

Les progrès de la radiothérapie en permettant le diagnostic du cancer du sein, fréquemment à un stade précoce, le succès de la radiothérapie pour les petits foyers de cellules tumorales dans le tissu mammaire restant, la consolidation progressive de la tumeur conservateur du cancer

Les arguments de la radiothérapie contre cette conduite de la radiothérapie basés sur l'existence de foyers multiples du sein multifocales multifocales consiste en la présence de foyers microscopiques de carcinome lymphatique dans le tissu mammaire restant. Le carcinome intra-ductaire multicentrique est une tumeur multicentrique sans foyers tumoraux distincts de 3 à 4 centimètres de diamètre primitive et séparés du tissu glandulaire appar

La multifocalité du cancer du sein décrite au XVIII^e siècle par le développement de l'imagerie a permis de mieux comprendre cette situation dans le sein conservateur. GF Schwartz a étudié les tumeurs multifocales dans au moins une tumeur de mastectomie [19]. Comme T Morimoto, on a observé des foyers de cellules cancéreuses de 2,6 cm de diamètre [20], ou BL Fowble a observé une tumeur résiduelle dans le sein après mastectomie. Il considère que la radiothérapie de deux mécatomes de la tumeur intramammaire d'un seul foyer ; deux tumeurs indépendants grandiss

de 20 ans [16]. Entre 1976 et 1984 dans l'étude B-06 de NSABP, 1 843 malades ont été randomisées avec des tumeurs allant jusqu'à 4 cm de diamètre et ont été traitées avec une mastectomie totale ou segmentectomie (lumpectomie) avec ou sans radiothérapie. La survie globale était identique dans les trois groupes, mais la survie sans maladie était inférieure dans le groupe traité avec lumpectomie « versus », celui où on avait réalisé lumpectomie et radiothérapie [17]. Ces résultats ont été confirmés au bout de 20 ans [18].

Les progrès de la mammographie permettant le diagnostic de petites tumeurs du sein, fréquemment non palpables, et le succès de la radiothérapie dans le contrôle de petits foyers de cellules tumorales dans le tissu mammaire restant, ont permis une consolidation progressive du traitement conservateur du cancer du sein.

Les arguments de certains auteurs contre cette conduite conservatrice sont basés sur l'existence de quelques néoplasies du sein multifocales. Une tumeur multifocale consiste en la présence de foyers microscopiques de carcinome, embolies lymphatiques ou vasculaires et carcinome intra-ductal. Alors qu'une tumeur multicentrique résulte de la présence de foyers tumoraux supplémentaires distants de 3 à 4 centimètre de la tumeur primitive et séparés de celui-ci par du tissu glandulaire apparemment normal.

La multifocalité du cancer du sein a été décrite au XVIII^e siècle par John Hunter. Le développement de l'histopathologie et de l'imagerie a permis de découvrir l'impact de cette situation dans le traitement conservateur. GF Schwartz a trouvé des lésions multifocales dans au moins 30 % des pièces de mastectomie [19]. D'autres auteurs, comme T Morimoto, ont décrit la présence de foyers de cellules cancéreuses à une distance de 2,6 cm de la tumeur primitive [20], ou BL Fowle qui a identifié une tumeur résiduelle dans 46 % des malades avec une maladie multifocale [21]. PJ Dawson considère que la multifocalité peut résulter de deux mécanismes : la dissémination intramammaire commence à partir d'un seul foyer ; deux ou plusieurs foyers indépendants grandissent simultanément

dans le sein [22]. M.R. Teixeira considère que quand la dissémination intramammaire paraît commencer à partir d'une tumeur, les foyers présentent des modifications cytogénétiques semblables et ont tendance à être topographiquement proches [23]. CS Papadimitriou a affirmé que l'expression de Bcl-2 est supérieure dans les tumeurs multifocales et que cette expression est indépendante de l'histologie de la tumeur, concluant que la protéine Bcl-2 joue un rôle dans la multifocalité des carcinomes du sein [24].

AO Saarela a révélé que la présence de cancer résiduel dans les pièces de ré-excision était de 20,6 % et que la multifocalité était le facteur prédictif le plus important. De plus, il a vérifié que les tumeurs du sein non palpables étaient plus fréquemment multifocales et avaient un plus grand taux de maladie résiduelle et, en revanche, que la relation du « statut » histologique et cytologique des marges avec le cancer résiduel, dans les pièces de ré-excision, ne pouvait pas être établie [25]. Malgré ces faits, les études rétrospectives et les études prospectives permettent de conclure, comme nous le verrons plus loin, que la radiothérapie est efficace et capable de contrôler la plupart de ces foyers tumoraux.

SURVIE GLOBALE

Ce changement d'attitude chirurgicale, mettant en cause le dogme Halstedien, eut comme conséquence le développement de plusieurs études prospectives et randomisées qui ont comparé la mastectomie à la chirurgie conservatrice suivie de radiothérapie. Toutes ces études ont montré une survie à long terme identique dans les deux techniques chirurgicales utilisées, comme on peut le vérifier dans le tableau II.

Malgré les résultats de ces études, aux États-Unis et en Europe, la mastectomie radicale modifiée continue à être utilisée chez une grande proportion de femmes parce que quelques-unes présentent des contre-indications au traitement conservateur, d'autres préfèrent la mastectomie et encore dans quelques cas la sélection faite par le médecin est inappropriée. Malgré tout, l'évolution du « gold standard » du

Tableau II :
Études prospectives et randomisées qui comparent la survie globale entre le traitement conservateur et la mastectomie dans les stades initiaux du cancer du sein.

Études	Années	F-UP années	Nb. Mal.	Sta	Chirurgie Conservatrice	Survie. Globale	
						CC+RT (%)	Mast (%)
I. Gustave-Roussy [26]	1972-84	15	179	1	Marge 2 cm	73	65
Milão [15,16]	1973-80	20	701	1	Quadrantect.	42	41
NSABP B-06 [17,18]	1976-84	20	1219	1,2	Lumpect.	46	47
NCI [27,28]	1979-87	18	237	1,2	Exérèse large	59	58
EORTC [29,30]	1980-86	10	874	1,2	Marge 1 cm	65	66
Dinamarca [31]	1983-89	6	904	1,2,3	Exérèse large	79	82

F-UP = follow-up ; Mal. = Malades ; Sta = Stade ; CC = Chirurgie Conservatrice ; RT = radiothérapie ; Mast = mastectomie.

traitement du cancer du sein, dans les stades initiaux, va en direction de la chirurgie conservatrice associée à la radiothérapie, la mastectomie étant réservée aux cas dans lesquels le traitement conservateur est contre-indiqué ou dans les cas où la femme manifeste sa préférence pour la mastectomie. Au Portugal, dans la période comprise entre 1985 et 2000 le pourcentage de mastectomies a baissé de 87 % (1985) à 58 % (2000) en accord avec un questionnaire fait dans la plupart des hôpitaux où le cancer du sein est traité, et concernant les carcinomes « in situ » et les carcinomes invasifs dans les stades I et II. Il a été démontré que dans la même période, la chirurgie conservatrice est passée de 30 % (1985) à 42 % (2000) dans les hôpitaux universitaires et centres d'oncologie, et de 16 % à 36 % dans les hôpitaux avec un nombre mineur de malades [32]. Aux États-Unis, dans la période comprise entre 1983 et 1990, en accord avec « 1991 National Survey », la chirurgie conservatrice a été calculée à 19 % [33] dans les carcinomes « in situ » et dans les stades I et II [33].

WJ Temple et collaborateurs ont publié récemment les résultats d'une analyse prospective des préférences pour le traitement conservateur « versus » mastectomie et ils concluent que les patientes et le chirurgien sont des facteurs importants dans le choix du traitement, il y a une contradiction entre le choix de la femme, l'information qui lui est transmise et sa

participation dans le choix du traitement. Ils concluent également que les femmes veulent recevoir plus d'information avant de prendre une décision [34].

RÉCIDIVE LOCALE

Il existe un intérêt accru pour la récurrence locale après la chirurgie conservatrice. Dans le tableau III, nous présentons les résultats de six essais prospectifs randomisés.

Comme on peut le vérifier, le contrôle local est très satisfaisant et le taux de récurrence locale augmente au long des années. Globalement, on peut affirmer que dans ces essais, à long terme (10 à 20 ans), le taux de récurrences locales, après traitement conservateur, varie entre 9 % et 22 %. En revanche, ce même taux a varié entre 2 % et 14 % chez les patientes traitées avec une mastectomie. Il faut ajouter que cette différence dans le taux de récurrence, entre le traitement conservateur et la mastectomie, n'a pas influencé la survie à long terme (tableau II), il est nécessaire, cependant, d'exercer une surveillance clinique prolongée. J. Kurtz *et al.* font référence à un taux de récurrence dans le sein traité de 7 % à 5 ans, 14 % à 10 ans et 20 % à 20 ans [35]. Ces résultats contrastent avec les récurrences après mastectomie qui apparaissent majoritairement dans les premières années. MJC van der Sangen, dans une publication récente, a révélé que le

I. Gusta
Milão [1
NSABP
NCI [27,
EORTC
Dinama

F-UP = foll
Mast = ma

Facteurs

Facteurs

Facteurs

pronostic
locale, plu
conservat
patientes
5 premier
différence
port à la s
parmi les c

Beaucoup
récidives
région du
(adjacente
autres réc
toutes les
divers diffu
partie du s
vérifié que
récidives ét
pour les at

Tableau III :
Essais prospectives randomisés qui comparent les récurrences locales entre le traitement conservateur et la mastectomie dans les stades initiaux du cancer du sein.

Essais	F-UP Années	Nb. Mal.	St	RT Boost Gy	Chirurgie Conservatrice	Rechutes locales	
						CC+RT (%)	Mast (%)
I. Gustave-Roussy [26]	15	179	1	15	Marge 2 cm	9	14
Milão [15,16]	20	701	1	10	Quadrantect.	9	2
NSABP B-06 [17,18]	20	1 219	1,2	0	Lumpect.	14	10
NCI [27,28]	18	237	1,2	15-20	Exérèse large	22	6
EORTC [29,30]	10	874	1,2	25	Marge 1 cm	20	12
Dinamarca [31]	6	904	1,2,3	10-25	Exérèse large	3	4

F-UP = follow up ; Mal. = Malades ; St = Stade ; Surv = Survie ; CC = chirurgie conservatrice ; RT = radiothérapie ; Mast = mastectomie.

Tableau IV :
Facteurs de risque pour la rechute locale après traitement conservateur
(Adapté de Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the Breast. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2004).

Facteurs de risque de la patiente	Âge
	Hérédité
Facteurs de risque de la tumeur	Facteurs pathologiques
	Marges de la résection
	Extension de la résection
Facteurs de risque liés au traitement	Radiothérapie avec « boost »
	Hormonothérapie adjuvante
	Chimiothérapie adjuvante

pronostic des patientes avec une récurrence locale, plus de 5 ans après le traitement conservateur, était meilleur que chez les patientes avec une récurrence locale dans les 5 premières années. Ils ont observé une différence significative ($p = 0.007$) par rapport à la survie libre de maladie à distance parmi les deux groupes étudiés [36].

Beaucoup d'investigateurs classent les récurrences comme : vraies récurrences (dans la région du « boost »), récurrences marginales (adjacentes à la région du « boost ») et autres récurrences (qui peuvent atteindre toutes les zones du sein, la peau ou récurrences diffuses qui incluent la plus grande partie du sein) [37]. U. Veronesi *et al.* a vérifié que le temps moyen pour les vraies récurrences était de 99 mois contre 119 mois pour les autres localisations de récurrence.

Dans cette étude avec une surveillance de 20 ans, il a observé que le risque pour tout type de récurrence dans le sein traité était de 0,63 pour 100 patientes/an en comparaison avec 0,66 pour le cancer du sein controlatéral [16]. Ces données suggèrent que bien que la radiothérapie soit efficace dans le contrôle de la multifocalité et de la multicentricité tumorale infraclinique, elle n'est pas suffisante pour prévenir l'apparition de nouveaux cancers [37].

FACTEURS DE RISQUE POUR LES RÉCURRENCES LOCALES

Dans le tableau IV, les principaux facteurs de risque pour la rechute locale après traitement conservateur sont décrits.

Dans l'essai de Milan, la survie était semblable après le traitement conservateur « versus » la mastectomie chez les patientes âgées de moins de 45 ans [38]. Dans la surveillance à 20 ans, les rechutes locales, chez les patientes traitées avec un traitement conservateur, étaient supérieures chez les patientes plus jeunes en comparaison avec le groupe, avec un âge identique, traité avec une mastectomie, mais le taux de rechutes tardives de la tumeur du sein ipsilatéral était identique à celui du cancer du sein controlatéral [16].

Une analyse de trois essais randomisés de l'EORTC (10801, 10854 et 10902), avec un total de 3 602 malades, a permis de vérifier un risque de récurrence locale isolée de 1,6 pour le groupe des patientes entre 35 et 50 ans et de 2,34 pour celles avec un âge inférieur ou égal à 35 ans. L'évaluation de ces données a permis de conclure que le jeune âge et le traitement conservateur sont deux facteurs de risque indépendants pour la rechute loco-régionale isolée. En revanche, les récurrences locales isolées sont potentiellement curables, exigeant un diagnostic précoce de la rechute à travers une surveillance serrée des jeunes malades [39].

Le risque héréditaire pour le cancer du sein, de l'ovaire et d'autres cancers, chez les personnes avec des mutations de BRCA1 et BRCA2, est connu.

Dans une étude récente publiée par LJ Pierce *et al.*, les auteurs ont comparé 160 femmes avec un cancer du sein et une mutation de BRCA1/BRCA2 à 445 femmes avec un cancer du sein sporadique et ils

ont vérifié que le risque à 10 ans de rechute chez les femmes, avec des mutations de BRCA1/BRCA2, traitées avec un traitement conservateur et castration chirurgicale était identique à celui des femmes avec des tumeurs sporadiques. L'incidence de cancer du sein controlatéral était considérablement supérieure chez les patientes avec des mutations de BRCA1/BRCA2, mais elle a diminué quand ces femmes ont été traitées avec tamoxifène [40]. Face à la forte incidence de cancer du sein controlatéral chez les femmes avec des mutations de BRCA1/BRCA2, la mastectomie bilatérale devrait être considérée dans la décision thérapeutique, surtout chez les femmes jeunes et avec un cancer initial [41].

Les facteurs pathologiques comme la taille de la tumeur, le type histologique, le grade, l'invasion vasculaire ou lymphatique, la présence de carcinome ductal « in situ » associé à la tumeur invasive et l'invasion ganglionnaire ne sont pas des facteurs pronostiques pour la récurrence locale. Seule la présence d'une composante intracanalair extensive (EIC) et/ou la positivité des marges chirurgicales sont des facteurs associés à une plus grande incidence de rechute locale.

Les tumeurs EIC positives sont associées à une plus grande incidence de vraies récurrences ou de récurrences marginales, mais elles ne sont pas associées à une augmentation du taux de rechutes ipsilatérales dans d'autres régions du sein, ni au cancer controlatéral, ni à la dissémination métastatique à distance, en comparaison avec

Tableau V :
Relation entre la présence de EIC et le risque de récurrence locale après traitement conservateur du cancer du sein.

Études	Nb. malades	FU (mois)	Récurrences locales (%)	
			EIC+	EIC-
Paterson [43]	236	44	11	3
Jacquemier [44]	496	60	18	8
Lindley [45]	293	24	22	10
Fourquet [46]	434	120	23	5
Boyages [47]	584	60	24	6
Veronesi [48]	345	84	28	10

FU - Follow-up ; EIC = composante intracanalair extensive.

Relati

Études

Kurtz (49)
Solin (50)
Anscher (51)
Borger (52)
Spivaek (53)
Smitt (54)
Heimann (55)
Gage (56)

FU - Follow-up

les tumeurs E
les tumeurs El
excision prése
quence, une ti
le tableau V q
qui confirment
et une plus gr
après traiteme

Dans la pra
la marge de ré
nostique signi
faut avoir en c
peut être cons
s'étend entre 1
fonde positive
catif si la rése
fascia du gran
est positive (c
focale) il devra
sion et si la piè
une marge pos
réaliser une ma
marge est attei
facteurs devra
justifier la ré-c
âge et la prés
tableau VI, no
qui démontrer
marge positive
rechutes locales

Parmi les fa
tement, nous d
sion de l'exérés
705 malades o

Tableau VI :
Relation entre la situation microscopique de la marge et le risque de rechute locale après le traitement conservateur du cancer du sein.

Études	Nb. malades	FU (mois)	Rechute locale (%)	
			Marge+	Marge-
Kurtz (49)	496	71	23	6
Solin (50)	697	58	2	7
Anscher (51)	259	44	10	2
Borger (52)	1026	66	16	2
Spivack (53)	272	48	18	4
Smitt (54)	289	75	9	2
Heimann (55)	869	43	11	2
Gage (56)	343	109	16	2

FU - Follow-up

les tumeurs EIC négatives. De plus, dans les tumeurs EIC positives, les pièces de ré-excision présentent, avec une grande fréquence, une tumeur résiduelle [42]. Dans le tableau V quelques études sont décrites qui confirment la relation entre EIC positif et une plus grande incidence de récurrence après traitement conservateur.

Dans la pratique clinique, l'invasion de la marge de résection est un facteur pronostique significatif de rechute locale. Il faut avoir en considération que la marge peut être considérée réduite, quand elle s'étend entre 1 et 3 mm, que la marge profonde positive n'est pas un facteur significatif si la résection a été faite jusqu'au fascia du grand pectoral, que si la marge est positive (en dehors d'une atteinte focale) il devrait être réalisé une ré-excision et si la pièce de ré-excision maintient une marge positive, il est convenable de réaliser une mastectomie et que quand la marge est atteinte focalement, les autres facteurs devraient être considérés pour justifier la ré-excision, comme un jeune âge et la présence d'EIC [37]. Dans le tableau VI, nous décrivons les résultats qui démontrent l'association entre une marge positive et un taux supérieur de rechutes locales.

Parmi les facteurs de risque liés au traitement, nous devons mentionner l'extension de l'exérèse. Dans un essai de Milan, 705 malades ont été randomisés entre la

quadrantectomie, le curage axillaire et la radiothérapie externe dans un groupe, et la tumorectomie, le curage axillaire, la radiothérapie externe et le « boost » avec des implants d'Iridium-192, dans un autre groupe. Le taux de rechute à 10 ans était de 19 % pour le groupe de la tumorectomie et de 5 % pour celui de la quadrantectomie, mais il n'y avait pas de différence dans la dissémination métastatique à distance et dans la mortalité. Nous devons avoir en considération que dans le groupe de la tumorectomie, les marges étaient positives dans 16 % des cas, alors que dans le groupe de la quadrantectomie, les marges étaient positives chez seulement 5 % des patientes [57].

Les essais de NSABP aussi bien que ceux de Milan, parmi d'autres déjà cités, ont prouvé l'efficacité de la radiothérapie associée à la chirurgie conservatrice dans le traitement du cancer initial du sein. La radiothérapie standard consiste en une irradiation totale du sein, avec une dose de 45 à 50 Gy suivie d'un « boost » de 10 à 16 Gy du lit tumoral. Les arguments pour l'utilisation du « boost » ont été démontrés dans deux études prospectives randomisées. Une de l'EORTC avec 5 569 malades qui après lumpectomie ont été traitées avec une irradiation totale du sein avec une dose de 50 Gy, plus tard, un groupe a reçu un « boost » de 16 Gy, alors que l'autre groupe n'en a pas reçu. Avec une surveillance moyenne de 5,1 ans, le taux

de rechute était de 6,8 % pour le groupe qui n'avait pas fait de « boost » contre 4,3 % ($p < 0.0001$) pour le groupe qui avait fait le « boost » [58]. L'autre essai est un essai de Lyon, France, avec 1 024 malades et avec une méthodologie identique, la seule différence consiste en la dose du « boost » qui était de 10 Gy. Dans cette étude le taux de rechute, avec une moyenne de surveillance de 3,3 ans, dans le groupe qui n'avait pas fait de « boost » était de 4,5 % et dans le groupe traité avec un « boost » de 3,6 % ($p = 0,044$) [59].

Quel est le rôle de l'hormonothérapie adjuvante dans les rechutes locales ? Dans l'essai NSABP B-14, avec des patientes avec des ganglions négatifs et ER positifs, un groupe a été traité avec le tamoxifène et l'autre groupe est resté en observation. Parmi les 1 062 malades traitées avec un traitement conservateur, on a vérifié, au bout de 10 ans, un taux de rechute de 14,7 % pour le groupe qui n'avait pas fait tamoxifène et de 4,3 % pour celui traité avec un traitement hormonal adjuvant [60]. Ce résultat a été confirmé par l'étude de Stockholm (12 % de rechutes locales pour le groupe qui n'a pas reçu tamoxifène, « versus » 3 % pour celui qui a pris tamoxifène) [61].

Pour la chimiothérapie adjuvante et son rôle dans la prévention des rechutes locales après un traitement conservateur, l'interprétation des résultats des essais est plus complexe étant donné la variabilité des facteurs de risque, le moment de l'administration des cytotoxiques (avant ou après la radiothérapie) et les différentes modalités de traitement utilisées qui se sont développées à partir du classique CMF et avec l'introduction des anthracyclines et des taxanes. Dans l'essai de NSABP B-13, des malades avec des ganglions négatifs et ER négatifs ont été randomisés, un groupe a été traité avec une chimiothérapie adjuvante et un autre groupe est resté en observation. Parmi les 235 malades traitées avec un traitement conservateur, le taux de rechute locale, à 8 ans, était de 2,6 % pour le groupe qui avait fait une chimiothérapie adjuvante « versus » 13,4 % pour celui qui n'avait pas fait de chimiothérapie [62].

CURAGE AXILLAIRE ET GANGLION SENTINELLE

Le curage axillaire en bloc avec le sein et avec ou sans le grand muscle pectoral a été, jusqu'à l'apparition de la chirurgie conservatrice, le « gold standard » du traitement chirurgical du cancer du sein. La démonstration de l'efficacité de la chirurgie conservatrice (quadrantectomie, lumpectomie, tumorectomie) suivie de radiothérapie a permis de considérer de nouvelles perspectives pour le traitement du cancer du sein avec l'utilisation d'une chirurgie moins agressive. Les grands avantages du traitement conservateur sont un résultat cosmétique satisfaisant et la même survie en comparaison avec celle de la mastectomie radicale ou de la mastectomie radicale modifiée. Ainsi, en plus des différentes modalités d'excision de la tumeur avec une marge de sécurité satisfaisante, le curage axillaire fait partie intégrante de l'approche chirurgicale. Ce curage peut être fait en bloc avec le tissu tumoral et mammaire ou il peut être excuté à travers une incision séparée.

L'évaluation de l'envahissement ganglionnaire axillaire continue d'être un des facteurs pronostiques les plus significatifs pour les rechutes et la survie. C'est une procédure importante dans le « staging » des malades avec un cancer initial. Elle détermine la décision sur le besoin d'une chimiothérapie adjuvante et même parfois le type de combinaison de cytotoxiques qui devrait être utilisé. Malgré ces avantages, le curage axillaire est contestable face à l'alternative de l'irradiation de l'aisselle. Dans les tumeurs T1, plus de 75 % des aisselles sont négatives (pN0) et chez les malades plus âgées avec des petites tumeurs et ER positif, la connaissance du « statut » de l'aisselle ne change pas la conduite thérapeutique adjuvante. Le curage axillaire est responsable de séquelles post-opératoires plus importantes et il augmente les coûts globaux du traitement du cancer du sein.

En accord avec plusieurs séries publiées concernant les tumeurs avec moins de 1 cm de diamètre, celles de Lagares-Garcia [63], de De Riva-Gentile

[64] et de CK Axelsson [65], l'incidence de l'envahissement ganglionnaire axillaire était, respectivement, de 11 %, 18 % et 22 %. Dans les tumeurs T1, globalement, l'envahissement ganglionnaire axillaire oscille entre 30 % et 35 %. La survie globale a diminué considérablement dans les tumeurs T1a avec invasion des ganglions axillaires [63].

Dans l'essai 10-93 de l'International Breast Cancer Study Group (IBCSG), 473 malades, de plus de 60 ans et avec un cancer opérable du sein, aisselle cliniquement négative et ER positif, ont été randomisées et elles ont été traitées dans un groupe avec une chirurgie du sein avec curage axillaire, et dans l'autre groupe avec une chirurgie du sein sans curage axillaire. Les deux groupes ont reçu du tamoxifène en adjuvant et dans les cas de chirurgie conservatrice, le sein a été postérieurement irradié. Les résultats préliminaires, à la fin de 7 ans, permettent de constater que le nombre de morts et d'événements était semblable dans les deux groupes, ainsi, le fait de ne pas avoir réalisé le curage axillaire, dans ce groupe spécifique de malades, fut une procédure sûre et avec une meilleure qualité de vie [66].

L'« Italian Oncological Senology Group » a intégré, entre 1995 et 1998, 435 malades avec un cancer du sein jusqu'à un diamètre de 1,2 cm et avec une aisselle cliniquement négative, dans une étude prospective randomisée, avec pour objectif d'évaluer le rôle de la radiothérapie de l'aisselle chez les malades sans curage axillaire. Un groupe a été traité avec un traitement conservateur sans curage axillaire et un autre groupe avec un traitement conservateur sans curage axillaire et avec radiothérapie de l'aisselle. Après une surveillance moyenne de 63 mois, le groupe sans curage axillaire ni radiothérapie de l'aisselle a présenté 1,5 % de récidive axillaire et le groupe sans curage axillaire mais avec radiothérapie de l'aisselle a présenté 0,5 % de récidive axillaire. La survie sans maladie à 5 ans ne présente pas de différence significative entre les deux groupes (94 % pour le groupe sans traitement axillaire « versus » 98 % pour celui traité avec radiothérapie de l'aisselle). Les auteurs concluent que

dans le cas particulier des malades avec ces caractéristiques, le curage axillaire n'est pas nécessaire et la radiothérapie peut protéger contre les rechutes axillaires [67].

Les alternatives au curage axillaire dans le traitement du cancer initial du sein sont : la radiothérapie de l'aisselle, le pronostic basé sur les caractéristiques histologiques et moléculaires de la tumeur primitive et la biopsie du ganglion sentinelle.

RM Cabanas a publié, en 1977, le concept que le carcinome du pénis draine vers une région ganglionnaire spécifique et dans cette région, la tumeur draine, en première intention, vers un ganglion sentinelle [68]. D Morton, en 1992, a utilisé ce concept pour le mélanome cutané utilisant le « blue dye » pour réaliser la cartographie lymphatique et identifier le ganglion sentinelle [69]. A Giuliano, en 1997, a appliqué la technique de cartographie lymphatique avec « blue dye » au cancer du sein [70] et un an après, D Krag a proposé l'identification de ce ganglion sentinelle avec un radio-isotope [71].

Dans le tableau VII, sont décrits les résultats des premières études publiées à propos de la biopsie du ganglion sentinelle (SLN), comme mentionnés par U. Veronesi dans une publication de 2001 [72]. Dans sa série de 373 malades traitées, entre 1996 et 1999, avec cette technique, en dehors de tout essai clinique, les auteurs ont pu identifier le ganglion sentinelle dans 99 % des cas, et celui-ci était positif dans 24,8 % des cas, les faux négatifs de l'étude par congélation étaient de 2,4 %, la moyenne de ganglions excisés était de 1,56, les micrométastases isolés ont correspondu à 43,6 % et il n'a pas été observé de rechute axillaire [72].

Les résultats des essais randomisés qui comparent la technique de cartographie lymphatique et la biopsie du ganglion sentinelle « versus » le curage axillaire, pour les rechutes axillaires à long terme, la survie sans maladie et la survie globale, n'ont pas encore été publiés. Un de ces essais est l'ALMANAC qui a publié récemment les résultats relatifs à la morbidité, en

Tableau VII :
Premières études publiées à propos de la biopsie du ganglion sentinelle dans le cancer du sein
(Adapté de U. Veronesi *et al.* Eur J Cancer 2001 ; 37 : 454-58).

Auteur	Nb. Malades	Technique	SNs identifié (%)	Faux-négatif (%)
Borgstein	130	R	94	5
Cox	466	B,R	94	1
Guiliano	174	B	66	11
Gunther	145	B	71	10
Krag	443	R	93	11
Veronesi	373	R	99	6

B = blue dye ; R = isotope radioactif.

concluant que la biopsie du ganglion sentinelle est associée à une diminution significative de la morbidité au niveau du bras et à une meilleure qualité de vie en comparaison avec le curage axillaire [73].

À partir de décembre de 2002, 4 008 biopsies consécutives du ganglion sentinelle réalisées dans le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ont été évaluées pour identifier le taux de rechutes axillaires. Les malades ont été divisées en 4 groupes : les SLN-négatifs avec curage axillaire (n = 326), les SLN-négatifs sans curage axillaire (n = 2 340), les SLN-positifs avec curage axillaire (n = 1132) et les SLN-positifs sans curage axillaire (n = 210). Avec une surveillance moyenne de 31 mois, ils ont identifié 10 cas de rechute axillaire (0,25 %). Dans 3 cas, la rechute était la première localisation de l'insuffisance du traitement (0,07 %), dans 4 cas, elle coïncidait avec la récurrence dans le sein (0,1 %) et dans 3 cas avec des métastases à distance (0,07 %). Les rechutes axillaires étaient considérablement plus fréquentes dans le groupe des SLN-positifs sans curage axillaire « versus » les autres trois groupes étudiés (1,4 % contre 0,18 %) [74].

Après l'introduction de la technique de la biopsie du ganglion sentinelle, dans ces dernières années, plusieurs questions posées ont obtenu des réponses. Ces questions étaient ou sont : le type et la dose du radiopharmaceutique à utiliser, la localisation de l'injection du radiopharmaceutique et du « blue dye », l'image du ganglion sentinelle, les protocoles chirurgicaux, la

sonde idéale, l'évaluation pathologique du ganglion sentinelle, la courbe d'apprentissage, et la morbidité de la biopsie du ganglion sentinelle.

Bien que, comme il a déjà été affirmé, les résultats à long terme de cette technique ne soient pas encore connus, elle a été introduite progressivement dans la pratique clinique, compte tenu de la haute probabilité d'identification du ganglion (> 95 %) et le bas taux de faux négatif (< 5 %). Avec l'évaluation échographique de l'aisselle, il est possible de faire une bonne sélection des cancers opérables du sein pour lesquels la biopsie du ganglion permet une attitude chirurgicale conservatrice des ganglions de l'aisselle.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ROSES DF. Breast Cancer. Elsevier Churchill Livingstone. Philadelphia, 2005, pp 333-354.
- [2] HALSTED WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1894-1895; 4: 297-350.
- [3] MEYER W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *Med Rec* 1894; 46: 746-749.
- [4] MARGOTTINI M. Recent developments in the surgical treatment of breast cancer. *Union Int Contra Cancer* 1952; 3: 176-178.
- [5] URBAN JA. Surgical excision of internal mammary nodes for breast cancer. *Breast Surg* 1964; 51: 209-212.

- [6] DAHL-IVERSEN E, TOBIASSEN T. Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma. *Ann Surg* 1969; 170: 889-891.
- [7] WAGENSTEEN OH. Carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1950; 132: 833-843.
- [8] MEIER P, FERGUSON DJ, KARRISON T. A controlled trial of extended radical versus radical mastectomy. Ten-year results. *Cancer* 1989; 63: 188-195.
- [9] VERONESI U, VALAGUSSA P. Inefficacy of internal mammary node dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 1981; 47: 170-175.
- [10] PATEY DH, DYSON WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to their type of operation performed. *Br J Cancer* 1948; 2: 7-13.
- [11] WILLIAMS IJ, MURLEY RS, CURWEN MP. Carcinoma of the female breast: conservative and radical surgery. *BMJ* 1953; 2: 787-796.
- [12] MADDEN JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1965; 121: 1221-1230.
- [13] FISHER B, REDMOND C, FISHER ER *et al*. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-681.
- [14] FISHER B, JEONG JH, ANDERSON S *et al*. Twenty-five years follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347: 567-575.
- [15] VERONESI U, SACCOZZI R, DELVECCHIO M *et al*. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
- [16] VERONESI U, CASCINELLI N, MARIANA L *et al*. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving Surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Me* 2002; 324: 1227-1232.
- [17] FISHER B, BAEUR M, MARGOLES R *et al*. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 666-673.
- [18] FISHER B, ANDERSON S, BRYANT J *et al*. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-1241.
- [19] SCHWARTZ GF. Clinical occult breast cancer - multicentricity and implications for treatment. *Ann Surg* 1980; 191: 8-12.
- [20] MORIMOTO T, OKAZAKI K, KOMAKI K *et al*. Cancerous residue in breast-conserving surgery. *J Surg Oncol* 1993; 52: 71-76.
- [21] FOWBLE BL, SOLIN LJ, HOFFMAN J *et al*. The role of mastectomy in patients with stage I-II breast cancer presenting with gross multifocal or multicentric disease or diffuse microcalcifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 567-573.
- [22] DAWSON PJ, BAEKEY PA, CLARK RA. Mechanisms of multifocal breast cancer: an immunocytochemical study. *Hum Pathol* 1995; 26: 965-969.
- [23] TEIXEIRA MR, PANDIS N, BARDI G *et al*. Discrimination between multicentric and multifocal breast carcinoma by cytogenetic investigation of macroscopically distinct ipsilateral lesions. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 18: 170-174.
- [24] PAPADIMITRIOU CS, COSTOPOULOS JS, CHRISTOFORIDOU BP, *et al*. Expression of Bcl-2 protein in human primary breast carcinomas and its correlation with multifocality, histopathological types and prognosis. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1275-1280.
- [25] SAARELA AO, PALONEVA TK, RISSANEN TJ, KIVINIEMI HO. Determinants of positive histological margins and residual tumor after lumpectomy for early breast cancer: a prospective study with special reference to touch preparation cytology. *J Surg Oncol* 1997; 66: 248-253.
- [26] ARRIAGADA R, LE MG, ROCHARD F *et al*. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1558-1564.
- [27] JACOBSON JA, DANFORTH DN, COWAN KH *et al*. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 907-911.
- [28] POGGI MM, DANFORTH DN, SCIUTO LC *et al*. Eighteen-year results in treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast-conserving therapy. *Cancer* 2003; 98: 697-702.

- [29] VAN DONGEN JA, BARTELINK H, FENTIMAN IS *et al.* Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10 801, breast conserving compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 801-805.
- [30] VAN DONGEN JA, VOOGD AC, FENTIMAN IS *et al.* Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10 801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1143-1150.
- [31] Blichert-Toft M, ROSE C, ANDERSEN JA *et al.* Danish randomized trial comparing breast-conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11:19-25.
- [32] DE OLIVEIRA CF, RODRIGUES V, GERVASIO H, *et al.* Carcinoma in situ and early breast carcinoma survey of the Portuguese Senology Society on treatment in Portugal and its evolution between 1985 and 2000. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25: 415-422.
- [33] OSTEEN RT, CADY B, CHMIEL JS *et al.* 1991 National survey of carcinoma of the breast by the Commission on Cancer. *J American College of Surgeons* 1994; 178: 213-219.
- [34] TEMPLE WJ, RUSSELL ML, PARSONS LL *et al.* Conservation surgery for breast cancer as the preferred choice: a prospective analysis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3367-3373.
- [35] KURTZ J, ALMARIC R, BRANDONE H *et al.* Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy: frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63: 1912-1917.
- [36] VAN DER SANGEN MJC, VAN DE POLL-FRANSE LV, ROUMEN RMH *et al.* The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma. *Eur J Sur Oncol* 2006; 32: 34-38.
- [37] HARRIS JR, LIPPMAN ME, MORROW M, OSBORNE CK. *Diseases of the Breast*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2004 pp. 719-744.
- [38] VERONESI U, SAVADORI B, LUINI A *et al.* Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomized trials on 1993 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1574-1579.
- [39] DE BOCK GH, VAN DER HAGE JA, PUTTER H *et al.* Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organization for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer* 2006; 42: 351-356.
- [40] PIERCE LJ, LEVIN AM, REBBECK R *et al.* Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2437-2443.
- [41] SCHRAG D, KUNTZ KM, GARBER JE *et al.* Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000; 283: 617-624.
- [42] SCHNITT S, CONNOLLY J, KHETTRY U *et al.* Pathologic findings on the re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary radiation therapy. *Cancer* 1987; 59: 675-681.
- [43] PATERSON DA, KERR GR, RODGER A, *et al.* Pathological features predictive of local recurrence after management by conservation of invasive breast cancer: importance of non-invasive carcinoma. *Radiother Oncol* 1992; 25: 176-180.
- [44] JAQUEMIER J, KURTZ JM, ALMARIC R *et al.* An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. *Br J Cancer* 1990; 61: 873-876.
- [45] LINDLEY R, PHILLIPS R, HENRY K, *et al.* Histologic features predictive of an increased risk of early local recurrence after treatment of breast cancer by local tumor excision and radical radiotherapy. *Surgery* 1989; 105: 13-20.
- [46] FOURQUET A, MOSSERI V, VILCOQ JR *et al.* Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 719-725.
- [47] BOYAGES J, RECHT A, CONNOLLY JL *et al.* Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 1990; 19: 29-41.
- [48] VERONESI U, ZURRIDA S, LUINI A, CALZABERTI V. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg* 1994; 18: 70-75.

[49] KUI
Ris
nop
duc
ger:
[50] Sol
The
of
pat
for
On
[51] AN
al.
sta
vat
Sw
[52] Bo
Ris
Cli
[53] Sp
Ma
bre
12
[54] Sm
al.
gic
br
26
[55] Hi
Bi
nc
ce
17
[56] G
lo
re
ca
11
[57] M
a
o
tu
C
[58] E
z
c
[59]

- [49] KURTZ JM, BRANDONE H, BRESSAC C, *et al.* Risk factors for breast recurrence in premenopausal and postmenopausal patients with ductal cancers treated by conservative surgery. *Cancer* 1990; 65: 1867-1878.
- [50] SOLIN LJ, GOODMAN RL, FOWBLE BL *et al.* The significance of the pathology margins of the tumor excision on the outcome of patients treated with definitive irradiation for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 2: 279-287.
- [51] ANSCHER MS, BLACKSTOCK W, TUCKER A *et al.* Local failure and margin status in early-stage breast carcinoma treated with conservative surgery and radiation therapy. *Ann Surg* 1993; 218: 22-28.
- [52] BORGER J, PETERSE H, VAN DONGEN J *et al.* Risk factors in breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 653-660.
- [53] SPIVACK B, KHANNA MM, TAFRA L *et al.* Margin status and local recurrence after breast-conserving surgery. *Arch Surg* 1994; 129: 952-956.
- [54] SMITT MC, NOWELS KW, ZDEBLICK MJ, *et al.* The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76: 259-267.
- [55] HEIMANN R, POWERS C, HALPEM HJ *et al.* Breast preservation in stage I and II carcinoma of the breast. The University of Chicago experience. *Cancer* 1996; 78: 1722-1730.
- [56] GAGE I, SCHNITT SJ, NIXON AJ *et al.* Pathologic margins involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer* 1996; 78: 1921-1928.
- [57] MARIANI L, SALVADORI B, MARUBINI E *et al.* Ten-year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1156-1162.
- [58] BARTELINK H, HORIOT J-C, POORTMANS P *et al.* Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-1387.
- [59] ROMESTAING P, LEHINGUE Y, CARRIE C *et al.* Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997; 15: 963-968.
- [60] FISHER B, DIGMAN J, BRYANT J *et al.* Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529-1542.
- [61] DALBERG K, JOHANSSON H, JOHANSSON U *et al.* A randomized trial of a long-term adjuvant tamoxifen plus postoperative radiation therapy versus radiation therapy for patients with early stage breast carcinoma treated with breast-conserving surgery. *Cancer* 1998; 82: 2204-2211.
- [62] FISHER B, DIGNAM J, MAMOUNAS HP *et al.* Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen-receptor negative tumors: eight years results from NSABP B-13 and first report of findings from NSABP B-10 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1982-1992.
- [63] LAGARES-GARCIA JA, GARGUILO G, KUREK S *et al.* Axillary lymph node dissection in breast cancer: an evolving question? *Am Surg* 2000; 66: 66-72.
- [64] RIVADENEIRA DE, SIMMONS RM, CHRISTOS PJ, *et al.* Predictive factors associated with axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinomas: analysis in more than 900 patients. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 1-6.
- [65] AXELSSON CK, RANK F, Blichert-Toft M, *et al.* Impact of axillary dissection on staging and regional control in breast tumors < or = 10 mm - the DBCG experience. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG), Rigshisoutalet, Copenhagen, Denmark. *Acta Oncol* 2000; 39: 283-289.
- [66] International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of IBCSG trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 337-344.
- [67] VERONESI U, ORECCHIA R, ZURRIDA S *et al.* Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005; 16: 383-388.
- [68] CABANAS RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-466.

- [69] MORTON DL, WEN DR, WONG JH *et al.* Technical details of inoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127: 392-399.
- [70] GIULIANO AE, JONES RC, BRENNAN M *et al.* Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-2350.
- [71] KRAG D, WEAVER D, ASHIKAGA T *et al.* The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998; 339: 941-946.
- [72] VERONESI U, GALIMBERI V, ZURRIDA S, *et al.* Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 454-58.
- [73] MANSEL ER, FALLOWFIELD L, KISSIN M *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: 599-609.
- [74] NAIK AM, FEY J, GEMIGNANI M *et al.* The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection. *Ann Sur* 2004; 240: 462-471.