



UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2025

N° : 149

THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT
MENTION GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE

PAR

Clémence Marie Lilys Vaï-Tiaré Guégan

Née le 07 avril 1996 à Nouméa, Nouvelle Calédonie

**ANALYSE DE SURVIE ET ÉLABORATION D'UN ALGORITHME
PRÉDICTIF DU PRONOSTIC APRÈS CHIRURGIE AXILLAIRE DANS
LE CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE**

Président de thèse : Monsieur le Professeur Chérif Akladios

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Massimo Lodi

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jean-Emmanuel Kurtz, Madame la Docteur

Laurence Cahen-Doidy, Madame la Docteur Delphine Weitbruch

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique
DOLLFUS Hélène Génétique clinique

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPÔ CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADDEO Pietro	NRPÔ CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
AKLADIOS Cherif	NRPÔ CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RPÔ CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu	NRPÔ NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPÔ CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre + Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPÔ	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPÔ NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPÔ CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak	NRPÔ CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPÔ CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPÔ NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy	NRPÔ CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales + Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRPÔ CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RPÔ CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPÔ NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPÔ CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRPÔ NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPÔ NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstrucrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent	NRPÔ NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPÔ CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPÔ NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie

NOM et Prénoms	CS [®]	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPO CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPO NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRPO NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPO NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CEBULA Hélène	NRPO NCS	• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CHAKFE Nabil	NRPO CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPO NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPO NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPO NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPO NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPO NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPO CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPo CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPO CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPo CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPo NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu	NRPO NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPO NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAIFI-KREMER Samira	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François	NRPO NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPO NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPO NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
FOUCHER Jack	NRPO NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
GALLIX Benoit	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPo CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPO NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPO NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRPO CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPO NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPO CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPO CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRPO CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS [®]	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPÔ CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	RPÔ NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPÔ NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPÔ NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPÔ NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPÔ CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît	NRPÔ CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	NRPÔ CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRPÔ NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPÔ CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRPÔ NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPÔ NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPÔ NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRPÔ CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPÔ CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPÔ CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPÔ NCS	• Pôle d'Oncو-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPÔ CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPÔ NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPÔ CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPÔ NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPÔ NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RPÔ CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRPÔ NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe	RPÔ NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPÔ NCS	• Pôle d'Oncو-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	NRPÔ NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPÔ NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole	NRPÔ CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sérologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPÔ CS	• Pôle d'Oncو-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS ^①	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPO CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPO NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPÔ CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPO NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRPO NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPO CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPO CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPO NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RPÔ NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPO CS	• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPO NCS	• Pôle d'imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPO NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPO NCS	• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPÔ CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPO NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPO CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPO NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé/ Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRPO NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPO CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDP	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPO NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPO CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPO NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Hautepierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPO CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRPO NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
RICCI Roméo	NRPO NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPO CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPO NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPO NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPO CS	• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPO NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS [†]	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPÔ NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPÔ NCS	+ Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil + Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPÔ CS	+ Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPÔ CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPÔ NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPÔ CS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPÔ CS	+ Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédiopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPÔ NCS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Otto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPÔ CS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean	NRPÔ NCS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPÔ CS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TALON Isabelle	NRPÔ NCS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	NRPÔ NCS	+ Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme TRANCHANT Christine	NRPÔ CS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPÔ CS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPÔ NCS	+ Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Épidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil + Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Épidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VIDAILHET Pierre	NRPÔ CS	+ Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPÔ NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOOGL Thomas	NRPÔ CS	+ Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPÔ CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPÔ NCS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPÔ CS	+ Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

[†] : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Capi : Chef de service par intérim - CSP : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

PÔ : Pôle RPÔ (Responsable de Pôle) ou NRPÔ (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultantat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS [†]	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPÔ CS	+ Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	+ Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	+ Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS [®]	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		+ Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE Thibault		+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
BECKER Guillaume		+ Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENOTMANE Ilies		+ Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDRET Cyrille		+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOICHARD Amélie		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIGES Olivier		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		+ Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme BRU Valérie		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS + Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline		+ Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn		+ Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IOBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		+ Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUSSEF Ahmed Nassim		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		+ Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IOBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		+ Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC + Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		+ Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictotologie
FILISSETTI Denis	CS	+ Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		+ Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIANNINI Margherita		+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS [®]	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		+ Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		+ Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		+ Institut d'Histologie / Faculté de Médecine + Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		+ Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérérologie
LHERMITTE Benoît		+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		+ Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHNER	CS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCC Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		+ Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PFAFF Alexander		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		+ Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Delphine		+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLING Julie		+ Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédiopsychiatrie ; Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		+ Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
SAVIANO Antonio		+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie /HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie
Mme SCHEIDECKER Sophie		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS® Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric	+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie	+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
VALLAT Laurent	+ Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile	+ Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI	+ Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAH Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
--------------------------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
M. DILLENSEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pre Ass. DUMAS Claire
 Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne
 Pr Ass. GUILLOU Philippe
 Pr Ass. HILD Philippe
 Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
 Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé
 Dr GIACOMINI Antoine
 Dr HERZOG Florent
 Dr HOLLANDER David
 Dre SANSELME Anne-Elisabeth
 Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Mme la Dre DARIUS Sophie	- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	+ Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dre GUILBERT Anne-Sophie	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr LEFEBVRE Nicolas	+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr LEPAGE Tristan	- USN1 (UF9317) – Unité Médicale de la Maison d'arrêt de Strasbourg
Mme la Dre LICHTBLAU Isabelle	+ Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Laboratoire de Biologie de la Reproduction
Dr NISAND Gabriel	+ Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr PIRRELLO Olivier	+ Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	+ Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	+ Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	+ Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Dr WAECHTER Cédric	+ Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Mme Dre WEISS Anne	+ Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
 - o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
MULLER André (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur)
 - o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
DANION Anne (Pédiopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
 - o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
Mme QUOI X Elisabeth (Pneumologie)
 - o **pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)**
CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
GRUCKER Daniel (Physique biologique)
HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
MOULIN Bruno (Néphrologie)
PINGET Michel (Endocrinologie)
ROGUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire)
ROUL Gérald (Cardiologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr DETAPPE Alexandre	47-02
Pr LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	46-05
Pr LECOCQ Jéhan	49-05
Pr MASTELLI Antoine	49-03
Pr MATSUSHITA Kensuke	51-02
Pr REIS Jacques	49-01
Pr RONGIERES Catherine	54-03
Pr SEELIGER Barbara	52-02

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépato-gastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BECMEUR François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23	LONDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLUCKE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Manuel (Génomique fonctionnelle et cancer-IGBMC) / 01.07.23
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEIN Claude (Pédo-psychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAMPIY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépato-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Rea. Chir.) / 01.09.13	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépato-gastro-entérologie) / 01.09.13	STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Francoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAEGCK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VEILLON Francis (Imagerie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Denia (Méd. interne, Diabète et mal. métabolique) / 01.01.23
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- **NHC : Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08
- **HC : Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- **HP : Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Esau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

ICANS - Institut de CANcérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.76.67.67

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UOECAM (Union pour la gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRETÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**



SERMENT D'HIPPOCRATE

(version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins)

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

TABLE DES FIGURES	16
ABREVIATIONS	17
INTRODUCTION.....	18
LA CHIRURGIE AXILLAIRE DU CANCER DU SEIN.....	23
HISTORIQUE.....	23
DESESCALADE DE LA CHIRURGIE AXILLAIRE	25
PREVENTION CHIRURGICALE DU LYMPHOEDEME.....	29
LE CANCER DU SEIN METASTATIQUE	32
LES CARCINOMES LUMINAUX (RH+/HER2-)	32
LES CARCINOMES HER2+	33
LES CARCINOMES TRIPLE-NEGATIFS.....	34
LES THERAPIES LOCO-REGIONALES DES ATTEINTES METASTATIQUES	34
LA PLACE DE LA CHIRURGIE	35
MATERIEL ET METHODES	37
DESIGN DE L'ETUDE	37
SELECTION DES PATIENTS	37
DONNEES RECUEILLIES.....	38
DEFINITION DE LA CHIRURGIE AXILLAIRE	38
ANALYSE STATISTIQUE	39
RESULTATS.....	42
ANALYSES DESCRIPTIVES	42
ANALYSE DU PRONOSTIC EN CAS DE CHIRURGIE AXILLAIRE ASSOCIEE A LA CHIRURGIE MAMMAIRE	46
ANALYSE DU PRONOSTIC EN FONCTION DU GESTE AXILLAIRE REALISE	48
ÉLABORATION DE L'ALGORITHME PREDICTIF	55

DISCUSSION	58
CONCLUSION :.....	63
ANNEXES	65
BIBLIOGRAPHIE :.....	66

Table des figures

FIGURE 1: DRAINAGE LYMPHATIQUE DU SEIN MONTRANT LES ETAGES I, II ET III DE BERG ET LEUR RAPPORT AVEC LE MUSCLE PETIT PECTORAL (FLECHE) [32]	25
FIGURE 2 : TECHNIQUE DU GANGLION SENTINELLE [47]	27
FIGURE 3 : TECHNIQUE DE L'ARM : EN ROUGE LE PRODUIT REPERANT LE DRAINAGE LYMPHATIQUE DU SEIN, EN BLEU LE DRAINAGE LYMPHATIQUE DU BRAS [70]	30
FIGURE 4 : TECHNIQUE DU LYMPHA : REPERAGE DU DRAINAGE LYMPHATIQUE DU BRAS PUIS ANASTOMOSE DES CONDUITS LYMPHATIQUES COUPES DANS LES VEINES DE VOISINAGE PAR MICROCHIRURGIE [80]	31
FIGURE 5 : FLOWCHART DE LA POPULATION DE L'ETUDE	38
FIGURE 6 : COURBE DE SURVIE DE KAPLAN MEIER EN ANALYSE UNIVARIEE COMPARANT L'ABSENCE DE CHIRURGIE AXILLAIRE, LA REALISATION D'UN CURAGE AXILLAIRE OU LA REALISATION D'UN GANGLION SENTINELLE	46
FIGURE 7 : COURBE DE KAPLAN MEIER DE LA SURVIE SPECIFIQUE EN CAS DE CHIRURGIE AXILLAIRE OU NON APRES APPARIEMENT PAR SCORE DE PROPENSION	47
FIGURE 8 : ANALYSE UNIVARIEE SANS APPARIEMENT DE LA SURVIE SPECIFIQUE EN FONCTION DU GESTE AXILLAIRE REALISE ..	52
FIGURE 9 : COURBE DE KAPLAN MEIER DE LA SURVIE SPECIFIQUE EN CAS DE GANGLION SENTINELLE OU CURAGE AXILLAIRE APRES APPARIEMENT PAR SCORE DE PROPENSION	54
FIGURE 10 : COURBES ROC DE L'ALGORITHME PREDICTIF A 1 AN, 2 ANS, 3 ANS ET 5 ANS	55
FIGURE 11 : DISTRIBUTION DES GAINS ABSOLUS EN SURVIE A 36 MOIS ; LIGNE ROUGE : MEDIANE DU GAIN A 36 MOIS	56
FIGURE 12 : GAINS EN SURVIE PREDITE A 36 MOIS, SANS VS AVEC CHIRURGIE AXILLAIRE	57

Abréviations

ABC : Advanced Breast Cancer

ADC : Antibody drug conjugate

ARM : Axillary Reverse Mapping

ASCO : American society of Clinical Oncology

CA : Curage axillaire

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

DS : Déviation Standard

ESMO : European Society for Medical Oncology

GS : Ganglion sentinelle

HR : Hazard Ratio

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

IC : Intervalle de Confiance

LYMPHA : LYmphatic Microsurgical Preventive Healing Approach

NA : Non-Applicable

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

NNT : Number Needed to Treat

RH : Récepteurs Hormonaux

SEER : Surveillance, Epidemiology and End Results

SMD : Standard Mean Deviation

SNC : Système Nerveux Central

STROBE : Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

Introduction

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme en termes d'incidence et de mortalité, avec près de 2,3 millions de nouveaux cas et plus de 660 000 décès dans le monde en 2022 [1] ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique.

En France, le cancer du sein comptabilisait plus de 60 000 nouveaux cas chez les femmes en 2023, soit 33% des nouveaux cas de cancer toutes localisations confondues, loin devant les cancers colo-rectaux (environ 21 000 cas) et du poumon (environ 19 000 cas). L'incidence est passée de 29 970 cas en 1990 à 58 400 cas en 2018, soit un taux d'incidence à +1,1% par an en moyenne, une tendance qui peut s'expliquer à la fois par le vieillissement de la population, par l'augmentation de certains facteurs de risque tels que l'obésité et par l'instauration du dépistage organisé en 2004. La progression a été plus lente entre 2010 et 2023, où le taux d'incidence était estimé à +0,3% par an en moyenne, reflétant les effets de politiques de santé publique en prévention comme la lutte contre les principaux facteurs de risque connus tels que l'alcool, le surpoids et la sédentarité [2, 3].

Le cancer du sein reste, par ailleurs, la première cause de décès par cancer chez les femmes avec environ 12 000 décès en 2018 en France. Cela étant, le taux de mortalité standardisé est en diminution de -1,3% par an depuis les années 1990, en lien avec l'amélioration du dépistage, le diagnostic plus précoce des lésions et la modernisation des stratégies thérapeutiques [4].

Cette tendance se reflète également dans les autres pays dits industrialisés. Par exemple, les Etats-Unis, qui ont en 2024 une incidence estimée d'environ 313 500 nouveaux cas et une mortalité d'un peu moins de 43 000 patients, suivent globalement la même tendance avec un taux d'incidence standardisé en augmentation modérée à +0,6% entre 2004 et 2019 et un taux

de mortalité standardisé en baisse à -1,1% entre 2012 et 2021. Ceci peut s'expliquer par une politique de dépistage, des caractéristiques démographiques, des facteurs de risque et un accès aux traitements similaires aux nôtres [5].

Bien que les avancées dans la prise en charge du cancer du sein dans les stades précoce permettent un pronostic favorable, avec une survie à 5 ans estimée à 99,6% (IC_{95%} [99,5 ; 99,7]) pour le stade localisé (stades 0 et I), le cancer du sein au stade métastatique (stade IV) présente un pronostic bien plus péjoratif. Il représente 5 à 10% des cancers du sein au diagnostic initial [6] et la survie à 5 ans, bien qu'en amélioration, reste limitée. Ainsi, on estime que la survie à 5 ans dans le stade d'emblée métastatique est à 31,9% (IC_{95%} [31,2 ; 32,5]) [7]. Dans la cohorte ESME portant sur 22 000 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique *de novo*, la survie globale médiane était de 39,5 mois (IC_{95%} [38,7 ; 40,3]) avec un pronostic variant considérablement entre les sous-types moléculaires (médiane à 43,3 mois (IC_{95%} [42,5 ; 44,5]) dans les phénotypes luminaux, 14,8 mois (IC_{95%} [14,1 ; 15,5]) dans les triple négatifs) [8].

La temporalité du diagnostic du stade métastatique influe également sur la survie des patientes. En effet, on estime que les patientes présentant un cancer d'emblée métastatique ont un meilleur pronostic que celles en rechute métastatique dans les 24 mois suivant le diagnostic initial (29,4 mois versus 9,1 mois). En revanche, la survie médiane est comparable à celles des formes *de novo* en cas de récidive sous forme métastatique tardive [9]. Parmi les autres facteurs pronostiques défavorables figurent l'âge avancé au diagnostic, le mauvais état général, l'absence de récepteurs hormonaux, les tumeurs HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) négatives, l'atteinte viscérale ou cérébrale ou encore la localisation multimétastatique [10].

Les innovations thérapeutiques dans le cancer du sein métastatique ont permis une amélioration du pronostic dans les dernières décennies. Entre les années 1990 et 2010, la survie globale médiane est ainsi passée de 21 mois (IC_{95%} [18 ; 25]) à 38 mois (IC_{95%} [31 ; 47]) pour les rechutes métastatiques, et de 20 mois (IC_{95%} [16 ; 24]) à 31 mois (IC_{95%} [24 ; 39]) pour les stades d'emblée métastatiques [11]. Cette amélioration coïncide avec l'introduction successive de nouvelles classes thérapeutiques comme les taxanes dans les années 1990 [12], la découverte et le ciblage de la protéine HER2 ayant permis le développement de l'anticorps monoclonal Trastuzumab au début des années 2000 qui a révolutionné le pronostic de ces cancers [13, 14], puis, plus récemment, des ADC (Antibody Drug Conjugates) [15], des thérapies ciblant les CDK (Cyclin Dependant Kinase) en association avec l'hormonothérapie pour les cancers RH+/HER2- introduites à la fin des années 2010 [16, 17] ou encore l'avènement de l'immunothérapie avec le Pembrolizumab dans les phénotypes triple négatifs [18].

Historiquement, la chirurgie du cancer du sein, qu'il soit localisé ou métastatique, était considérée comme étant le seul moyen de contrôle de la maladie, les thérapies systémiques efficaces n'existant alors pas encore. Progressivement, l'arrivée des traitements systémiques modernes en situation métastatique réduit la place de la chirurgie à des indications plus restreintes dont celles palliatives. Conformément aux recommandations actuelles de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) [19] et de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) [20], la prise en charge du cancer du sein métastatique repose essentiellement sur des traitements systémiques, visant à prolonger la survie tout en préservant la qualité de vie. Toutefois, des études récentes, ont remis en question cette approche exclusive en suggérant que, chez certains patients bien sélectionnés, un traitement locorégional chirurgical et notamment mammaire pourrait avoir un impact sur le pronostic global [21–23]. La chirurgie axillaire, couramment associée à la chirurgie mammaire dans les situations non métastatiques, est peu

étudiée en cas de cancer disséminé. Néanmoins, dans un contexte où l'on envisage un traitement curatif dans le cancer du sein de stade IV, la question de sa place en association avec la chirurgie mammaire se pose.

Notre travail s'inscrit dans cette dynamique exploratoire. Il vise à évaluer l'impact potentiel sur la survie de la chirurgie axillaire en association à la chirurgie mammaire dans le cancer du sein métastatique *de novo*, en analysant une cohorte issue de la base de données SEER. Ensuite, nous avions pour objectif d'établir une preuve de concept en développant un modèle prédictif pouvant contribuer à une individualisation plus fine des indications chirurgicales axillaires.

Ce travail de thèse se décompose en 2 parties avec une première partie comprenant des généralités et une deuxième partie reprenant notre travail original avec analyse de survie et développement d'un modèle prédictif du pronostic après chirurgie axillaire en contexte métastatique. En premier lieu, nous ferons un rappel de l'histoire de la chirurgie loco-régionale dans le cancer du sein et notamment la désescalade progressive de la chirurgie axillaire dont l'allègement nous interroge sur la persistance de son intérêt en contexte métastatique. Ensuite, nous nous pencherons sur les recommandations de prise en charge du cancer du sein métastatique issues des sociétés savantes internationales, mettant en exergue la prise en charge systémique majoritaire. Enfin nous expliquerons notre étude avec l'analyse de survie et le développement de l'algorithme issu de notre base de données.

PARTIE I : GENERALITES

La chirurgie axillaire du cancer du sein

Historique

La chirurgie mammaire puise ses origines dans l'Antiquité. De Galien (129-210) jusqu'au XIX^{ème} siècle, la théorie des humeurs d'Hippocrate (460-377 av. JC) a façonné l'idée que le cancer du sein correspondait à un excès de « bile noire » possédant un potentiel de diffusion systémique justifiant ainsi l'importance majeure accordée à la chirurgie dans son traitement [24, 25].

Ce paradigme fut remis en question dès 1757 par le chirurgien français Henri LeDran qui proposa que le cancer du sein se propageait par voie lymphatique jusqu'aux sites éloignés. Il fut l'un des premiers à souligner l'intérêt de l'excision des tissus ganglionnaires dans la prise en charge chirurgicale du cancer du sein. A l'époque, cette hypothèse et proposition de stratégie thérapeutique ne furent pas suivies, la popularité de la théorie de Galien restant prédominante.

La théorie de diffusion lymphatique fut réintroduite à la fin du XIX^{ème} siècle par l'anatomopathologiste allemand Rudolf Virchow, qui observa lors des autopsies des patientes ayant eu un cancer du sein métastatique, que les aires ganglionnaires axillaires étaient généralement envahies. Il supposa alors que les ganglions axillaires constituaient le point de départ de la dissémination du cancer.

S'appuyant sur ces observations, le chirurgien américain William Halsted proposa une approche chirurgicale combinant l'exérèse du sein, des muscles pectoraux et des ganglions axillaires homolatéraux [26]. Cette technique, connue sous le nom de mastectomie radicale de Halsted, est restée la référence pendant plusieurs décennies. A cette époque, le curage axillaire était systématiquement associé à cette chirurgie mammaire, consistant alors en l'exérèse des

ganglions lymphatiques axillaires des niveaux I, II et III de Berg. Le niveau I de Berg correspond aux ganglions situés sous le bord externe du petit pectoral, le niveau II aux ganglions sous le petit pectoral et le niveau III aux ganglions situés sous la fosse sous claviculaire (*Figure 1*).

Au cours du XXème siècle, dans un soucis de réduction de la morbidité et après vérification de la sécurité oncologique, des modifications ont été introduites avec la conservation du muscle grand pectoral, conduisant à la mastectomie dite modifiée selon Patey [27]. Ensuite, la mastectomie selon Madden dans les années 1970 a permis la conservation du petit pectoral et du niveau III de Berg [28]. Cette mastectomie modifiée devient alors le gold standard de la chirurgie locorégionale du cancer du sein jusque dans les années 1980, avant l'avènement du traitement conservateur [29].

Avec l'essor du traitement conservateur, la chirurgie mammaire continue d'évoluer vers des techniques de mastectomies « conservatrices », visant à préserver l'étui cutané [30] ou la plaque aréolo-mamelonnaire [31], afin de favoriser les reconstructions mammaires immédiates chez des patientes sélectionnées.

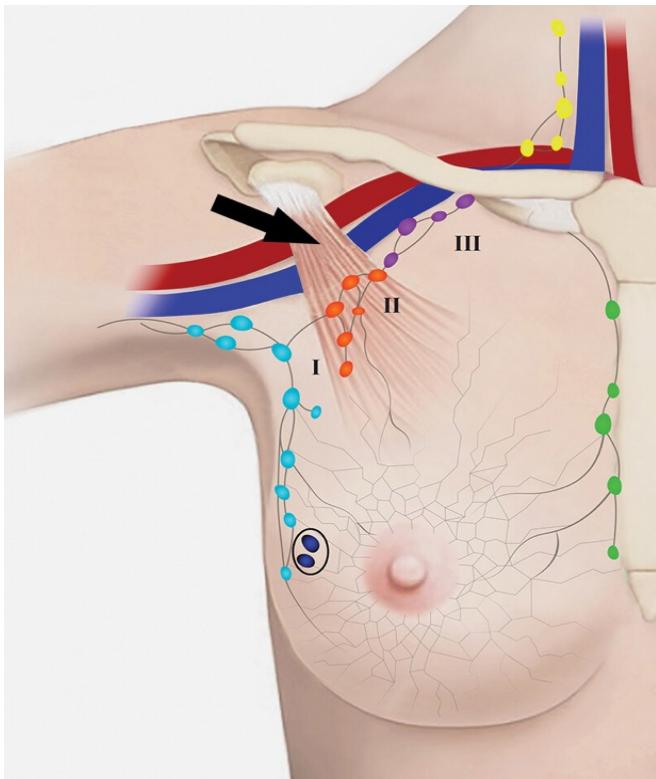


Figure 1: Drainage lymphatique du sein montrant les étages I, II et III de Berg et leur rapport avec le muscle petit pectoral (flèche) [32]

Désescalade de la chirurgie axillaire

Le curage axillaire s'accompagne d'une morbidité non négligeable, notamment de lymphœdème avec une prévalence estimée à environ 20 %, ainsi que de douleurs chroniques, limitations fonctionnelles de l'épaule et troubles sensitifs [33]. Ces conséquences ont conduit, au fil du temps, à une évolution vers une désescalade thérapeutique, rendue possible par les progrès de la biologie tumorale, l'efficacité croissante des traitements systémiques et l'essor de l'imagerie.

A partir des années 1990, l'essai NSABP-04 [34, 35], qui ne met pas en évidence une amélioration du pronostic après curage axillaire en comparaison à une radiothérapie loco-régionale associée à la mastectomie conduisent à repenser la place de cette chirurgie. Cependant, bien que le rôle thérapeutique de la chirurgie axillaire soit de plus en plus remis en

question, son intérêt de stadification et de pronostic permettant l'orientation des traitements adjutants demeure essentiel. Ainsi, son implication dans le choix des thérapeutiques se fait conjointement aux caractéristiques intrinsèques tumorales telles que le sous-type, le grade histologique, le Ki67, l'immunohistochimie ou les signatures moléculaires.

La technique du ganglion sentinelle a marqué un tournant dans cette évolution. Elle fut décrite pour la première fois sur le plan anatomique dans le cancer du pénis par Cabanas à la fin des années 1970 [36] puis introduite au début des années 1990 dans le cadre de la chirurgie du mélanome cutané de stade I par Morton [37] et reprise et évaluée par Krag et Giuliano dans le cancer du sein [38, 39]. Elle repose sur le principe que le premier relais ganglionnaire drainant la tumeur, repéré par l'injection de colorant, de fluorescéine ou d'un isotope radioactif en péri-aréolaire ou en péri-tumoral, est le plus susceptible d'être envahi, permettant ainsi une stadification fiable avec une morbidité nettement réduite (*Figure 2*). Depuis, plusieurs études [40–42], notamment l'essai NSABP B-32 [43], ont démontré la non-infériorité du ganglion sentinelle par rapport au curage axillaire en termes de survie globale, de contrôle régional et de survie sans récidive tout en améliorant la morbidité et la qualité de vie. Ainsi, le ganglion sentinelle est devenu la stratégie de référence dans les cancers du sein au stade précoce, cliniquement N0, n'impliquant pas de reprise chirurgicale complémentaire y compris en cas d'atteinte micro métastatique ($\leq 2\text{mm}$) du ganglion sentinelle [44–46].

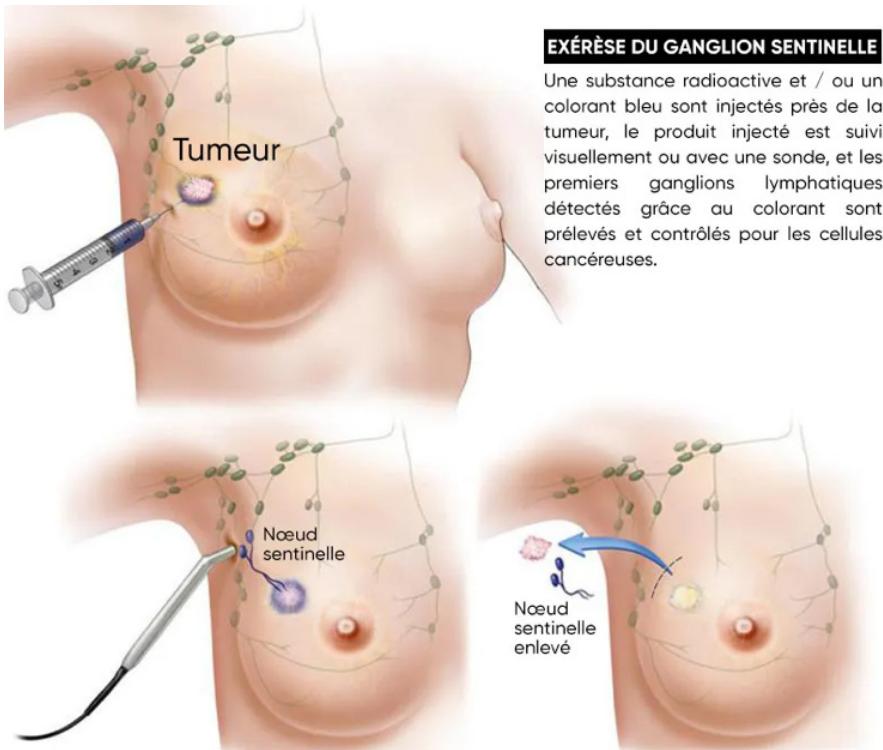


Figure 2 : Technique du ganglion sentinelle [47]

En situation de chirurgie première, les études de l'ACOSOG Z0011 [48], SENOMAC [49] et BOOG [50] ont étudié des tumeurs T1 T2 (voire T3 pour SENOMAC) cliniquement N0, ayant eu une chirurgie mammaire associée à la technique du ganglion sentinelle mettant en évidence 1 à 3 ganglions positifs. Ces essais ont comparé la réalisation d'un curage axillaire complémentaire à l'abstention chirurgicale, plus ou moins associée à de la radiothérapie axillaire. Les 3 études ne mettent pas en évidence de différence significative en termes de survie sans récidive et seule l'étude BOOG 2013-07 trouve une survie globale moins favorable en cas d'abstention chirurgicale, mais expliquée selon les auteurs par un groupe plus âgé avec une mortalité due à d'autres causes augmentée.

Les études OTOSOAR et AMAROS [51, 52] ont comparé la radiothérapie axillaire plus spécifiquement par rapport au complément de curage axillaire chez les patientes cliniquement N0 mais avec 1 ou 2 ganglions sentinelle revenu(s) positif(s), mettant en évidence une non

infériorité en termes de rechute axillaire, survie globale ou survie sans récidive à 8 et 10 ans. De plus, l'essai AMAROS a noté une réduction significative de l'apparition de lymphœdème dans le bras radiothérapie (11,9% versus 24,5% ; p < 0,001), permettant une réduction de la morbidité. Ces conclusions permettent ainsi d'éviter un curage axillaire complémentaire en proposant à la place une irradiation du creux axillaire.

Une désescalade chirurgicale similaire est observée après une chimiothérapie néoadjuvante. Chez les patients n'ayant pas d'envahissement ganglionnaire axillaire initial, l'exérèse seule du ganglion sentinelle ne montre pas de surrisque oncologique, permettant ainsi de se ruser au curage axillaire [53]. En cas d'extension axillaire limitée initialement (N1), l'exérèse du ganglion sentinelle et des ganglions atteints en pré-chimiothérapie préalablement repérés est aujourd'hui envisageable en cas de réponse radiologique et clinique complète [54, 55].

Deux études randomisées ont été menées pour évaluer un bénéfice potentiel d'une radiothérapie axillaire adjuvante après chirurgie de l'aisselle secondaire à une chimiothérapie néoadjuvante. L'essai NSAPB B51, évaluant l'impact de cette radiothérapie chez les patients ypN0, ne retrouve pas d'amélioration significative de la survie sans récidive ou de la survie spécifique par rapport à son abstention permettant une désescalade dans ces cas [56]. L'essai ALLIANCE A011202, encore en cours, évalue sa réalisation en comparaison au curage axillaire complémentaire seul en cas de persistance de positivité ganglionnaire [57].

Petit à petit, la désescalade se poursuit, et le ganglion sentinelle lui-même est abandonné dans les carcinomes canalaires *in situ* n'ayant pas de potentiel risque d'invasif à l'analyse histologique finale (tels que la présence d'une masse ou le caractère étendu supérieur à 5 cm) et en dehors des indications de mastectomie totale [58, 59].

Récemment, l'étude SOUND [60] a étendu ces observations aux carcinomes invasifs de moins de 2 cm pour lesquels l'évaluation radiologique préopératoire ne détectait pas d'adénopathie axillaire. L'étude INSEMA suggère des résultats similaires à l'étude SOUND pour les carcinomes invasifs mesurant jusqu'à 5 cm chez des patients sélectionnés (exclusion des cancers HER2 positifs ou triple négatifs) [61]. De nouvelles études pourraient permettre de confirmer ces résultats et ainsi abandonner les explorations axillaires chez les patients ayant des cancers du sein précoces de bon pronostic, voire l'étendre à d'autres tumeurs sélectionnées.

Prévention chirurgicale du lymphœdème

Toutefois, certaines indications de curage axillaire persistent, notamment la présence d'adénopathies à l'examen clinique, la contre-indication à la radiothérapie ou la présence de 3 ou plus ganglions axillaires positifs après ganglion sentinelle. Dans ce contexte, et afin de réduire la morbidité du curage axillaire, notamment le lymphœdème avec une prévalence estimée aux alentours de 20% [62], les techniques chirurgicales de l'ARM (Axillary Reverse Mapping) [63] et du LYMPHA (LYmphatic Microsurgical Preventive Healing Approach) [64] se développent dans les années 2000 et 2020 respectivement.

Le procédé de l'ARM repose sur l'identification et la préservation des voies lymphatiques drainant le membre supérieur, distinctes de celles drainant le sein, permettant ainsi de réduire le risque de stase d'aval et donc de lymphœdème post-opératoire. La technique consiste en une injection de colorant ou fluorescéine dans le membre supérieur homolatéral, permettant au chirurgien de visualiser directement les voies de drainage du bras en peropératoire afin de les préserver [65, 66] (*Figure 3*). Néanmoins, dans certaines situations, les voies du bras peuvent se superposer aux voies de drainage tumoral du sein, rendant leur conservation impossible [67]. Cette technique a fait ses preuves oncologiques chez les patients

cliniquement N0, avec un ganglion sentinelle positif et ayant une indication de reprise chirurgicale par curage axillaire, tout en permettant une réduction significative de la fréquence du lymphœdème, autour de 5% [68, 69].

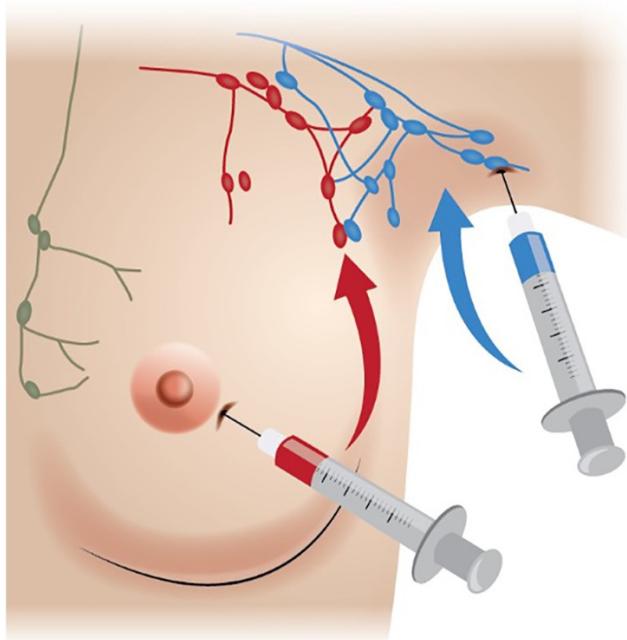


Figure 3 : Technique de l'ARM : En rouge le produit repérant le drainage lymphatique du sein, en bleu le drainage lymphatique du bras [70]

La technique du LYMPHA consiste également en l'identification des canaux lymphatiques drainant le bras, puis en l'anastomose de ces canaux lorsqu'ils sont sectionnés à des veines avoisinantes selon des techniques de microchirurgie (*Figure 4*). La première description remonte à l'étude de Boccardo *et al.* en 2009, ne retrouvant pas de lymphœdème à 1 an chez les 18 patients ayant bénéficié de cette intervention [71]. La même équipe publia une nouvelle étude avec un suivi jusqu'à 4 ans, incluant 74 patients et trouvant un taux de lymphœdème à 4% avec l'apparition de cette complication chez 3 patients dans la première année post-opératoire [72]. D'autres études rétrospectives et prospectives trouvent des résultats encourageants de cette technique sur la prévention du lymphœdème qui est significativement moins fréquent par rapport au curage axillaire avec une incidence entre 2,1 et 7% selon les

études [73–76]. Deux études randomisées prospectives sont en cours, évaluant la survenue du lymphœdème avec un suivi jusqu'à 2 ans en fonction de la réalisation ou non du LYMPHA en combinaison au curage axillaire [77, 78]. L'étude de Corridi *et al.* a publié des résultats préliminaires en 2023 montrant une réduction de l'incidence cumulative du lymphœdème en cas d'anastomose lympho-vasculaire, passant de 32% à 9,5% [79].

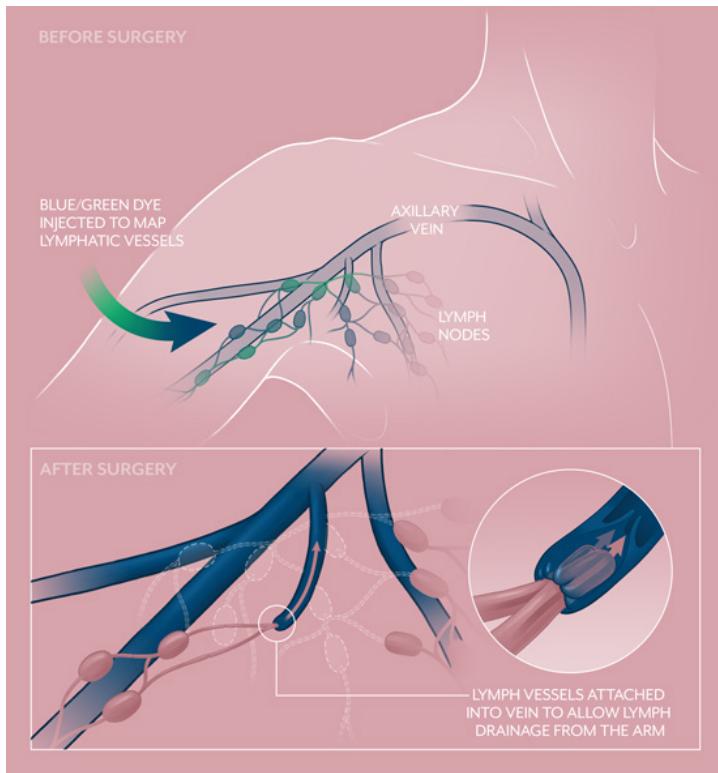


Figure 4 : Technique du LYMPHA : repérage du drainage lymphatique du bras puis anastomose des conduits lymphatiques coupés dans les veines de voisinage par microchirurgie [80]

Ces évolutions en contexte localisé amènent à la question de leur place et transposition dans les cancers du sein métastatique, dont les recommandations de prise en charge se focalisent principalement sur des thérapies systémiques.

Le cancer du sein métastatique

Le cancer du sein métastatique est une pathologie considérée aujourd’hui comme incurable mais dont l’objectif est de prolonger la survie tout en maintenant une bonne qualité de vie. La base du traitement repose sur une thérapie systémique personnalisée en fonction du sous-type tumoral, du profil biologique, de l’étendue et de l’évolution de la maladie, associée à des soins de support et un traitement des localisations secondaires chez des patients sélectionnés. Des recommandations sont régulièrement mises à jour en lien avec l’*evidence-based medicine* par les sociétés savantes telles que l’ESO/ESMO (European Society for Medical Oncology) [81], l’ASCO (American Society of Clinical Oncology) [82] et le NICE (National Institute for Health and Care Excellence) [83].

Les carcinomes luminaux (RH+/HER2-)

En cas de cas de cancer du sein métastatique *de novo* ou de rechute plus de 12 mois après arrêt du traitement, il est recommandé d’associer une hormonothérapie (Tamoxifène ou inhibiteurs de l’aromatase en association à un analogue de la GnRH si statut pré-ménopausique [84], inhibiteurs de l’aromatase après la ménopause, Tamoxifène chez les hommes) à un inhibiteur du CDK4/6, permettant une amélioration significative de la survie sans récidive, de la survie globale et du maintien de la qualité de vie [85–87].

En cas de progression sous hormonothérapie ou rechute moins de 12 mois après l’arrêt du traitement, on utilisera alors du Fulvestrant, toujours en association avec un inhibiteur du CDK4/6, ayant démontré une amélioration de la survie sans récidive, de la survie globale et du maintien de la qualité de vie [17]. Dans ce contexte, il est également recommandé de rechercher une mutation PIK3CA, qui si elle est retrouvée, motivera plutôt une association de Fulvestrant-Palbociclib-Inavolisib [88]. Une recherche d’altérations sur AKT1/PTEN et des mutations

somatique ESR1 [89] ou germinales BRCA 1/2 ou PALB 2 [90] pourront également être réalisées afin d'affiner les thérapeutiques.

En cas de crise viscérale avec défaillance d'organe, on préfèrera l'utilisation d'une chimiothérapie par Anthracycline ou Taxane, ou Capecitabine conjointement au Bevacizumab, plus ou moins associée au Trastuzumab Deruxtecan si la tumeur est HER2-low [91]. Un traitement d'entretien par hormonothérapie à l'arrêt de la chimiothérapie sera à maintenir.

Les carcinomes HER2+

En première ligne, il est recommandé de réaliser une chimiothérapie par Taxane pendant au moins 6 cycles, associée au Trastuzumab-Pertuzumab qui sera poursuivi en entretien [92]. Une hormonothérapie y sera ajoutée au long cours en cas de positivité aux récepteurs hormonaux. En cas de comorbidités, d'un état général altéré ou du refus du patient, contre-indiquant la réalisation de la chimiothérapie, une hormonothérapie combinée à un traitement par Trastuzumab [93] +/- Pertuzumab [94] ou Lapatinib [95] peut être proposée dans les cancers hormonodépendants. Dans les cancers non hormonodépendants, chez les patients ayant une contre-indication à la chimiothérapie par Taxane, on pourra proposer une alternative de chimiothérapie par Capecitabine ou Vinorelbine.

En cas de progression en cours de traitement ou de récidive à moins de 6-12 mois après la fin du traitement, la thérapie systémique de seconde ligne peut comprendre du Trastuzumab-Deruxtecan [96] ou du Trastuzumab-Emtansine (T-DM1) [97, 98]. Une thérapie par Tucatinib-Trastuzumab-Capecitabine ou Trastuzumab-Deruxtecan seront préférées chez des patients sélectionnés ayant des métastases cérébrales [99].

Les carcinomes triple-négatifs

Dans les carcinomes triple négatifs de novo ou en rechute plus de 6 mois après l'arrêt des traitements, une recherche de PD-L1 permet d'orienter les thérapeutiques. En effet, en cas de positivité, on pourra associer du Pembrolizumab ou de l'Atezolizumab à une chimiothérapie [100, 101]. En cas de négativité, on poursuivra par une recherche de mutation BRCA 1/2 permettant l'administration d'inhibiteurs de PARP, ou une chimiothérapie par Taxane ou Anthracycline si négatif [102].

En cas de progression sous traitement ou de récidive inférieure à 6 mois, des inhibiteurs de PARP pourront être administrés en cas de mutation du BRCA 1/2. Dans le cas inverse, une thérapie par Sacituzumab Govitecan pourra être proposée [103].

Les thérapies loco-régionales des atteintes métastatiques

Un approche multimodale impliquant de la radiothérapie, de la radiologie interventionnelle et de la chirurgie peut être envisagée en complément de la thérapie systémique. Celle-ci doit être adaptée au contexte du patient et issue d'une discussion appropriée en réunion de concertation multidisciplinaire. Les données actuelles ne permettent pas suffisamment d'affirmer une amélioration de la survie globale [104, 105].

L'atteinte métastatique osseuse nécessite une bonne évaluation orthopédique notamment pour vérifier l'absence de compression de la moelle épinière en cas d'atteinte vertébrale qui pourrait motiver une prise en charge chirurgicale. Une prise en charge par radiothérapie est recommandée pour les lésions à risque modéré de fracture, en cas de symptomatologie douloureuse modérée à sévère ou après chirurgie. Un traitement par Bisphosphonates ou Denosumab est également indiqué, quels que soient les symptômes [106].

On note une atteinte cérébrale plus fréquente dans les carcinomes mammaires triple négatifs ou en cas de positivité de l'HER2. Dans ce contexte, en cas de pronostic favorable, une résection chirurgicale suivie d'une radiothérapie sélective peut être indiquée. En cas de maladie cérébrale disséminée, une radiothérapie de l'ensemble du cerveau pourra être réalisée [107].

La place de la chirurgie

La chirurgie n'est pas systématique et relève d'indications sélectionnées, essentiellement en cas de nécessité de contrôle local ou de lésions symptomatiques. Peu de recommandations ont été émises par les sociétés savantes. Dans les recommandations de l'ESMO, la chirurgie mammaire à visée carcinologique peut s'envisager chez les patients de moins de 55 ans, ayant un carcinome luminal, avec une localisation métastatique uniquement osseuse, ceux avec une pathologie oligométastatique et ceux avec une bonne réponse au traitement systémique premier [81]. Selon l'ASCO, la chirurgie peut s'envisager pour un meilleur contrôle local ou pour une mastectomie « de sauvetage » en contexte palliatif (saignements, infection, douleur) [82]. L'ensemble des décisions doit être orienté en faveur de l'amélioration de la qualité de vie et le soulagement des symptômes.

C'est dans ce contexte de recommandations limitées sur la chirurgie loco-régionale en contexte métastatique par manque de preuve que nous nous sommes intéressés à l'apport de celle-ci et plus précisément d'un geste axillaire associé à la chirurgie mammaire lorsqu'elle est réalisée.

PARTIE II : ANALYSE DE SURVIE ET MODÈLE PRÉDICTIF

Matériel et méthodes

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective issue de la base de données SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER Research Data, 17 registres, novembre 2022 Sub, 2000-2022). Cette base de données publique recueille des données à partir des registres du cancer basés sur la population des États-Unis. Cette étude a été menée conformément aux lignes directrices STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)[108].

Sélection des patients

Nous avons inclus rétrospectivement les données de patients qui ont été diagnostiqués d'un cancer du sein métastatique entre 2010 et 2021, correspondant à 44 051 patients. Les doublons ($n= 2\ 662$) ont été exclus. Cette étude souhaitant analyser l'apport d'un geste axillaire à une chirurgie mammaire, les patients n'ayant pas bénéficié de chirurgie mammaire ($n=34\ 438$) ont été également exclus. Au total, 9 613 patients ont été inclus dans l'analyse parmi lesquels 7 213 avaient bénéficié d'une chirurgie axillaire associée et 2 400 une chirurgie mammaire seule. Le flowchart est repris en *Figure 5*.

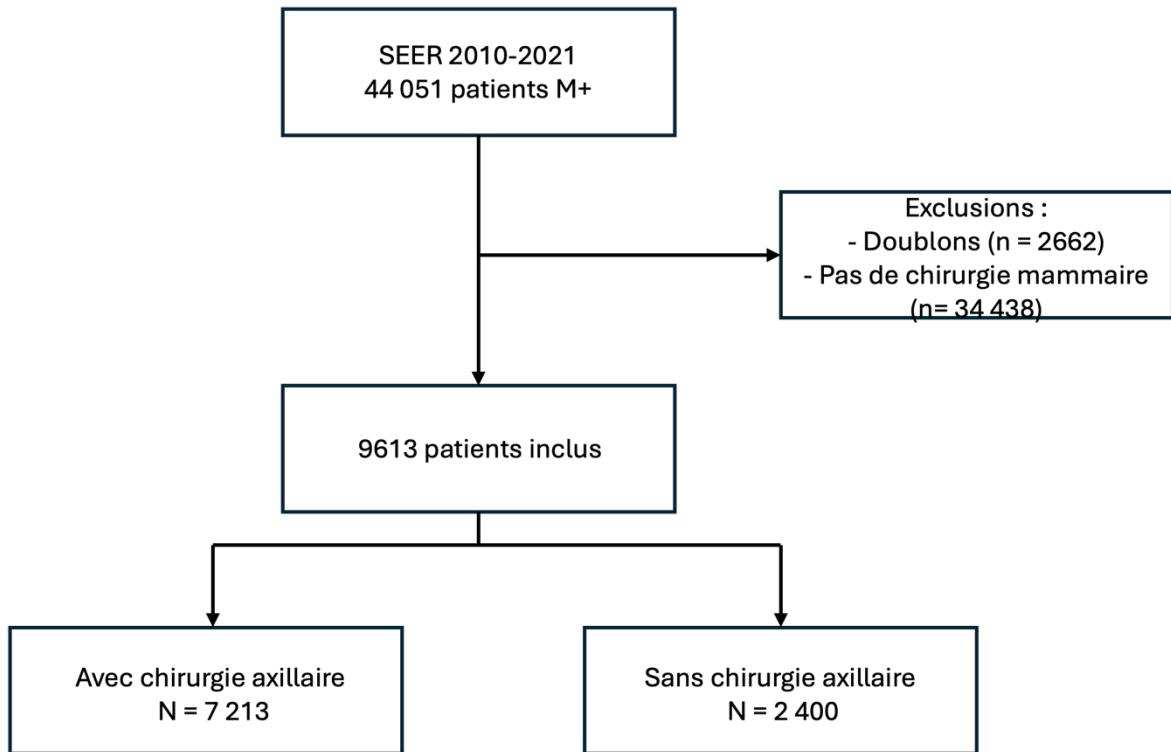


Figure 5 : Flowchart de la population de l'étude

Données recueillies

Les données démographiques (âge, sexe), tumorales (stade, sous type histologique, TNM, site(s) métastatique(s), immunohistochimie), thérapeutiques (radiothérapie, traitement systémique initial, nombre de ganglions examinés et positifs) et les données sur la survie spécifique ont été relevées et sont reprises dans le *tableau 1*.

Définition de la chirurgie axillaire

Le type de chirurgie axillaire (ganglion sentinelle ou curage axillaire) et l'indication sur un complément par curage axillaire après ganglion sentinelle n'étant pas reportés de manière explicite dans la base de données SEER, nous avons souhaité déterminer le geste le plus probable. Ainsi, nous avons utilisé une procédure en 2 étapes, incluant une première classification en ganglion sentinelle si le nombre de ganglions examinés était inférieur à 4 [109]

et en curage axillaire si celui-ci était supérieur à 9 [110]. Chez les patients présentant un nombre de ganglions examinés compris entre 4 et 9, nous avons utilisé un algorithme bayésien de régression logistique utilisant une fonction de Bernoulli. Une analyse similaire a également utilisé cette approche [111]. Le modèle a été développé avec la librairie *brms* sur le logiciel R et a été calibré selon les variables explicatives suivantes :

- Le nombre de ganglions retirés (distribution normale, poids élevé, confiance élevée) : plus le nombre de ganglions retirés était élevé, plus le curage axillaire était probable.
- L'année de diagnostique (distribution normale, poids faible, confiance faible) : la probabilité de curage diminue avec les années devant la désescalade chirurgicale
- La classification N (distribution normale, poids élevé, confiance intermédiaire) : en cas d'infiltration axillaire importante, la probabilité de curage axillaire était plus élevée

Nous avons ensuite entraîné le modèle sur les sous-groupe précédemment catégorisés (ganglion sentinelle ou curage axillaire) pour prédire la probabilité de curage axillaire dans le groupe restant. Les patients ayant une probabilité $> 0,5$ étaient reclasés en curage axillaire, et ceux ayant une probabilité $< 0,5$ en ganglion sentinelle. Cette approche nous aura permis de ne plus avoir une catégorie intermédiaire de type inconnu de chirurgie axillaire, cependant, elle ne nous permettait pas de discriminer la réalisation d'un curage axillaire d'emblée ou complémentaire après ganglion sentinelle.

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 4.5.1 (2025-06-13)) avec les librairies *tidyverse*, *MarchIt*, *cobalt*, *survival*, *bmrs* et *survminer* [112]. Le seuil de significativité statistique a été défini de manière bilatérale par une p-valeur $< 5\%$.

Les résultats descriptifs contenaient des données manquantes. Ces données ont été traitées par une méthode d'imputation basée sur l'imputation multiple par équations en chaîne

(MICE) en utilisant la méthode de prédiction moyenne d'appariement, permettant ainsi des analyses robustes en couvrant l'incertitude des données manquantes.

Nous avions des discordances dans les données concernant l'évaluation clinique ganglionnaire, et le nombre de ganglions positifs qui était parfois supérieur au nombre de ganglions examinés. Dans ces contextes, nous avons décidé *a priori* d'attribuer le N clinique le plus important et assigné le nombre de ganglion positif maximal, égal au nombre de ganglions examinés.

Un appariement par score de propension a été utilisé pour minimiser les biais de sélection et d'indication, intervenant quand les groupes comparés diffèrent sur des caractéristiques affectant l'issue et quand le traitement assigné est basé sur la sévérité. Cette méthode a permis d'équilibrer les caractéristiques initiales entre les patients bénéficiant d'une chirurgie axillaire ou non, permettant une meilleure comparabilité des 2 groupes sur l'analyse de la survie.

L'appariement s'est fait selon un ratio 1:1 par la méthode du plus proche voisin (« nearest neighbor ») sans remise, basée sur les variables incluant l'âge, l'année de diagnostic, le sous-type histologique, les stade T et N, le grade, le statut hormonal des récepteurs à l'oestrogène et à la progestérone, le statut HER2, le nombre de sites métastatiques et la localisation, la réalisation d'une radiothérapie et la réalisation d'une thérapie systémique première. Les variables non redondantes ont été vérifiées à la fois dans le modèle de score de propension et dans l'algorithme *MatchIt* afin d'assurer la robustesse de l'appariement. Nous avons appliqué un calibre de 0,2 fois l'écart type du logit du score de propension, conformément aux recommandations de la littérature [113]. La qualité de l'appariement et l'équilibre entre les groupes ont été évalués à l'aide de plots visualisant les différences de moyennes standardisées (SMD), avec une valeur acceptable définie à $SMD \leq 0,1$. Le support commun a

été vérifié afin de garantir un chevauchement approprié des scores de propension entre les groupes avec chirurgie axillaire et sans.

Des courbes de survie de Kaplan–Meier ont été générées pour comparer la survie globale entre les groupes, et le test du log-rank a été utilisé pour évaluer les différences. L’analyse de survie a été réalisée à partir des populations appariées par score de propension. Des modèles de Cox uni- et multivariés à risques proportionnels ont été employés pour estimer les hazard ratios (HR) et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95 %) concernant l’association entre la réalisation d’une chirurgie axillaire ou non et la survie spécifique, en ajustant sur les facteurs de confusion potentiels. Des estimateurs robustes de la variance ont été utilisés pour l’analyse des données appariées.

Enfin, nous avons développé l’algorithme prédictif du pronostic en cas de chirurgie axillaire selon un modèle de Cox, en reprenant toutes les variables accessibles en pré-opératoire (âge, sous type, grade, taille clinique, invasion ganglionnaire axillaire clinique, localisation(s) métastatique(s), statut RE, RP ou HER2, présence ou non traitement systémique initial et présence ou non d’une chirurgie axillaire). Les patients étaient répartis dans des groupes entraînement puis test du modèle selon un ratio de 7:3. Les patients inclus dans le groupe d’entraînement ont servi au développement de l’algorithme, tandis que les patients du groupe test ont permis d’en évaluer la performance.

Résultats

Analyses descriptives

Au total, les données de 44 051 patients ont été extraites. Après exclusion des doublons (n= 2 662) et des patients n'ayant pas eu de chirurgie mammaire, 9 613 ont été retenus pour l'analyse. Parmi les 9613 patients, 7213 (75%) ont eu un geste axillaire dont 4756 (66%) un curage axillaire (CA) et 2457 (34%) une procédure du ganglion sentinelle (GS).

Les patients étaient plus susceptibles d'avoir un geste axillaire dans les années de diagnostic les plus récentes, en cas de carcinome lobulaire infiltrant, d'adénopathie clinique, de récepteurs à la progestérone positifs et d'exposition à la radiothérapie.

Les distributions selon le sexe, les métastases osseuses ou ganglionnaires à distance, le statut RE/HER2 et l'utilisation d'un traitement systémique initial étaient globalement similaires entre les groupes.

A contrario, les métastases du système nerveux central, du foie, du poumon ou autres sites ainsi qu'un nombre élevé de sites métastatiques étaient le plus souvent associés à une abstention de geste chirurgical axillaire.

Le nombre moyen de ganglions axillaires examinés en cas de geste chirurgical était de 11 ganglions (étendue 1-62) et le nombre moyen de ganglions positifs était de 5 (étendue 0-59) (*Tableau I*).

Tableau 1 : Analyses descriptives des caractéristiques de la population d'étude

	<i>Pas de chirurgie</i>	<i>Chirurgie axillaire</i>	<i>Total (n = 9613)</i>	<i>p-valeur</i>
	<i>axillaire (n = 2400)</i>	<i>(n = 7213)</i>		
Age				
< 50 ans	556 (23,2%)	1966 (27,3%)	2522 (26,2%)	
50 – 74 ans	1409 (58,7%)	4216 (58,5%)	5625 (58,5%)	
75+ ans	435 (18,1%)	1031 (14,3%)	1466 (15,3%)	
Sexe				0,080
<i>Femme</i>	2357 (98,2%)	7119 (98,7%)	9476 (98,6%)	
<i>Homme</i>	43 (1,8%)	94 (1,3%)	137 (1,4%)	
Année diagnostic				0,016
<i>Moyenne (DS)</i>	2014,8 (3,4)	2014,9 (3,4)	2014,9 (3,4)	
<i>Étendue</i>	2010-2021	2010-2021	2010-2021	
Grade				
1	164 (6,8%)	492 (6,8%)	656 (6,8%)	
2	905 (37,7%)	2805 (38,9%)	3710 (38,6%)	
3	1331 (55,5%)	3916 (54,3%)	5247 (54,6%)	
Sous-type				0,011
<i>Autre</i>	360 (15%)	989 (13,7%)	1349 (14%)	
<i>CCI</i>	1862 (77,6%)	5557 (77%)	7419 (77,2%)	
<i>CLI</i>	178 (7,4%)	667 (9,2%)	845 (8,8%)	
cT initial				
0	20 (0,8%)	31 (0,4%)	51 (0,5%)	
1	334 (13,9%)	950 (13,2%)	1284 (13,4%)	
2	717 (29,9%)	2753 (38,2%)	3470 (36,1%)	
3	348 (14,5%)	1471 (20,4%)	1819 (18,9%)	
4	981 (40,9%)	2008 (27,8%)	2989 (31,1%)	
cN initial				<0,001
<i>Négatif</i>	851 (35,5%)	894 (12,4%)	1745 (18,2%)	

<i>Positif</i>	1549 (64,5%)	6319 (87,6%)	7868 (81,8%)	
Métastase os				0,124
<i>Non</i>	1055 (44%)	3301 (45,8%)	4356 (45,3%)	
<i>Oui</i>	1345 (56%)	3912 (54,2%)	5257 (54,7%)	
Métastase SNC				<0,001
<i>Non</i>	2256 (94%)	6989 (96,9%)	9245 (96,2%)	
<i>Oui</i>	144 (6%)	224 (3,1%)	368 (3,8%)	
Métastase foie				0,006
<i>Non</i>	1908 (79,5%)	5917 (82%)	7825 (81,4%)	
<i>Oui</i>	492 (20,5%)	1296 (18%)	1788 (18,6%)	
Métastase poumon				<0,001
<i>Non</i>	1653 (68,9%)	5710 (79,2%)	7363 (76,6%)	
<i>Oui</i>	747 (31,1%)	1503 (20,8%)	2250 (23,4%)	
Métastase ganglionnaire à distance				0,689
<i>Non</i>	1699 (70,8%)	5137 (71,2%)	6836 (71,1%)	
<i>Oui</i>	701 (29,2%)	2076 (28,8%)	2777 (28,9%)	
Métastase autre				<0,001
<i>Non</i>	2047 (85,3%)	6522 (90,4%)	8569 (89,1%)	
<i>Oui</i>	353 (14,7%)	691 (9,6%)	1044 (10,9%)	
Nombre sites métastatiques				<0,001
<i>Moyenne (DS)</i>	1,6 (1)	1,3 (0,8)	1,4 (0,9)	
<i>Étendue</i>	0-6	0-6	0-6	
RE				0,1
<i>Négatif</i>	726 (30,2%)	2055 (28,5%)	2781 (28,9%)	
<i>Positif</i>	1674 (69,8%)	5158 (71,5%)	6832 (71,1%)	
RP				0,01
<i>Négatif</i>	1062 (44,2%)	2976 (41,3%)	4038 (42%)	

<i>Positif</i>	1338 (55,8%)	4237 (58,7%)	5575 (58%)
<i>HER2</i>	0,785		
<i>Négatif</i>	1750 (72,9%)	5280 (73,2%)	7030 (73,1%)
<i>Positif</i>	650 (27,1%)	1933 (26,8%)	2583 (26,9%)
<i>Traitement systémique initial</i>	0,285		
<i>Non</i>	1420 (59,2%)	4178 (57,9%)	5598 (58,2%)
<i>Oui</i>	980 (40,8%)	3035 (42,1%)	4015 (41,8%)
<i>Radiothérapie</i>	<0,001		
<i>Non</i>	1503 (62,6%)	3813 (52,9%)	5316 (55,3%)
<i>Oui</i>	897 (37,4%)	3400 (47,1%)	4297 (44,7%)
<i>Nombre de ganglions examinés</i>	< 0,001		
<i>Moyenne (DS)</i>	NA	10,7 (8,3)	8,4 (8,6)
<i>Étendue</i>	NA	1-62	0-62
<i>Nombre de ganglions positifs</i>	< 0,001		
<i>Moyenne (DS)</i>	NA	5,2 (6,6)	5,1 (6,6)
<i>Étendue</i>	NA	0-59	0-50

Analyse du pronostic en cas de chirurgie axillaire associée à la chirurgie mammaire

En analyse univariée, le modèle de Cox montre une amélioration significative de la survie en cas de réalisation d'un curage axillaire ou d'un ganglion sentinelle par rapport à l'absence de geste axillaire ($p < 0,0001$). On note une survie spécifique légèrement supérieure dans le groupe ganglion sentinelle par rapport à celui du curage axillaire, toutefois, en raison du croisement des courbes de survie de ces deux groupes, il n'est pas possible d'affirmer la significativité statistique (*Figure 6*).

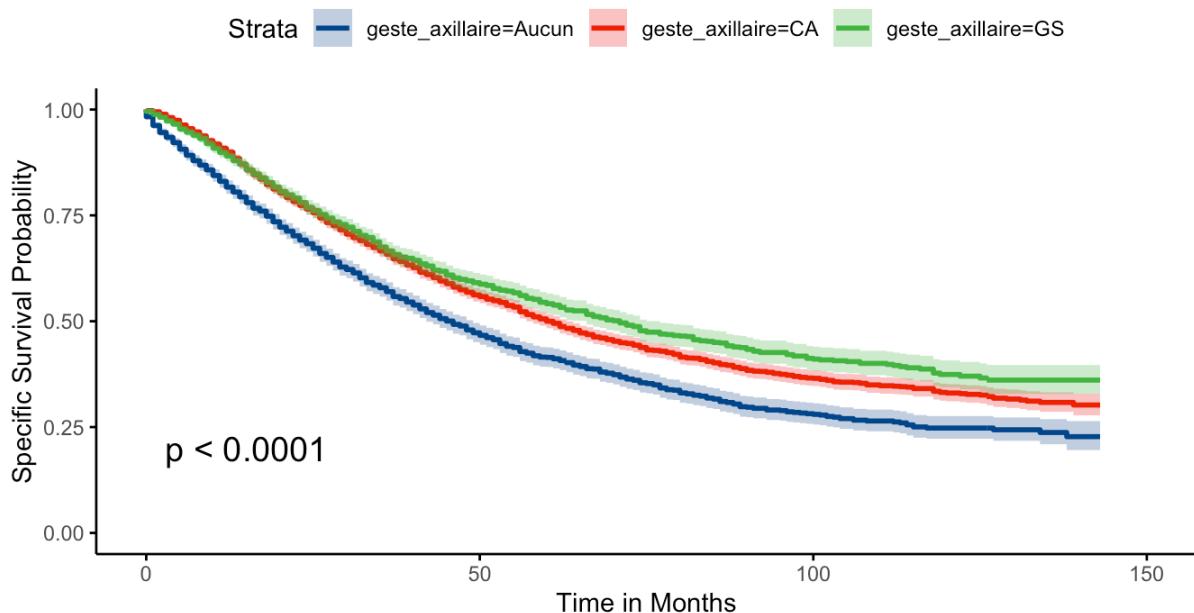


Figure 6 : Courbe de survie de Kaplan Meier en analyse univariée comparant l'absence de chirurgie axillaire, la réalisation d'un curage axillaire ou la réalisation d'un ganglion sentinelle

L'appariement par score de propension en 1:1 retrouve un bon équilibre sur toutes les variables tel que repris dans le love plot (*Annexe 1*). Parmi les 9 613 patients, 4 640 répartis en 2 groupes égaux de 2 320 ont été intégrés à l'appariement par score de propension permettant d'évaluer l'impact pronostique de la chirurgie axillaire associée à la chirurgie mammaire dans le cancer du sein métastatique. L'analyse montre une survie spécifique significativement améliorée en

cas de geste axillaire associée à la chirurgie mammaire ($p < 0,0001$). Les courbes de Kaplan-Meier montrent une survie médiane de 43,8 mois dans le groupe chirurgie axillaire contre 38,2 mois dans le groupe sans chirurgie axillaire (Figure 7).

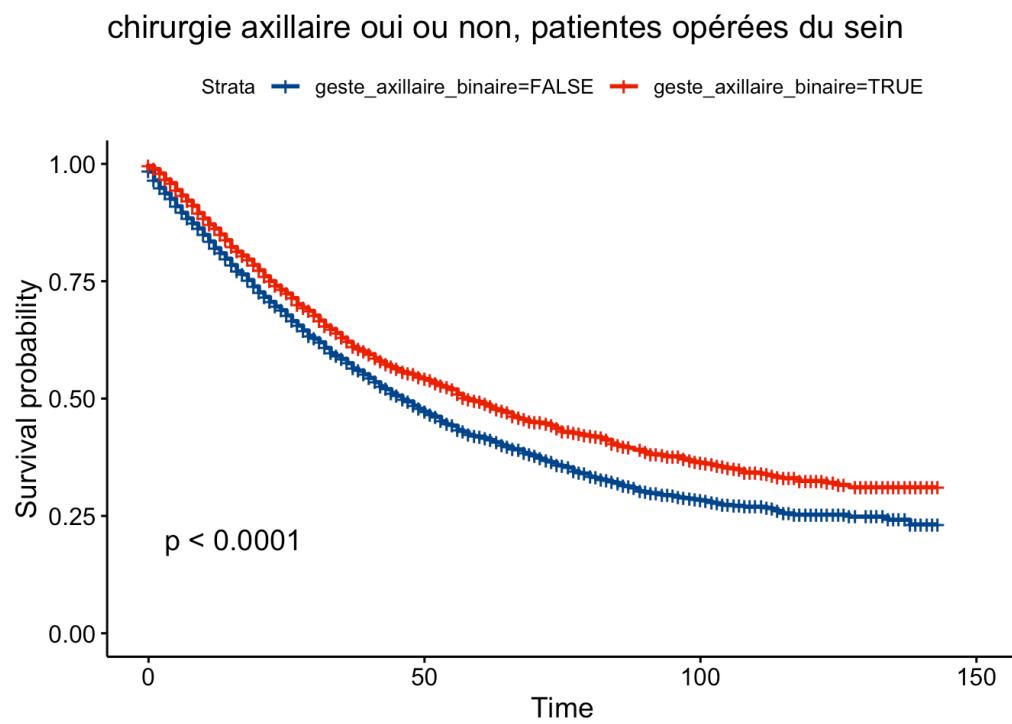


Figure 7 : Courbe de Kaplan Meier de la survie spécifique en cas de chirurgie axillaire ou non après appariement par score de propension

Analyse du pronostic en fonction du geste axillaire réalisé

Parmi les 7213 patients ayant bénéficié d'une chirurgie axillaire, 4756 patients (66%) ont été opérés d'un curage axillaire et 2 457 patients (33%) d'une procédure du ganglion sentinelle.

L'âge médian était comparable entre les 2 groupes, bien qu'une proportion légèrement plus importante de patients âgés de 75 ans et plus ait bénéficié d'un GS. Le GS a été plus fréquemment réalisé dans les années récentes ($p<0,001$), dans les carcinomes canalaires infiltrants ($p=0,016$) et dans les tumeurs de petite taille. *A contrario*, les tumeurs plus localement avancées (T3-T4), ou les tumeurs cliniquement N+ étaient plus souvent opérées par curage axillaire. La répartition des sites métastatiques et le nombre de sites métastatiques étaient globalement similaires dans les 2 groupes sauf pour les métastases de localisation pulmonaire qui étaient légèrement plus fréquentes dans le groupe GS ($p=0,01$). Les carcinomes à récepteurs hormonaux positifs étaient plus souvent traités avec un curage axillaire ($p<0,001$). Un traitement systémique initial était plus fréquemment administré avant un ganglion sentinelle ($p<0,001$) tandis que la radiothérapie était équitablement répartie entre les 2 groupes (*Tableau 2*).

Tableau 2 : Analyses descriptives en fonction du geste axillaire

	<i>Curage axillaire</i> (n = 4756)	<i>Ganglion sentinelle</i> (n = 2457)	<i>Total (n = 7213)</i>	<i>p-value</i>
Age				
< 50 ans	1332 (28%)	634 (25,8%)	1966 (27,3%)	
50 – 74 ans	2785 (58,6%)	1431 (58,2%)	4216 (58,5%)	
75+ ans	639 (13,4%)	392 (16%)	1031 (14,3%)	
Sexe				0,658
<i>Femme</i>	4692 (98,7%)	2427 (98,8%)	7119 (98,7%)	
<i>Homme</i>	64 (1,3%)	30 (1,2%)	94 (1,3%)	
Année diagnostic				<0,001
<i>Moyenne (DS)</i>	2014,7 (3,4)	2015,4 (3,5)	2014,9 (3,4)	
<i>Étendue</i>	2010-2021	2010-2021	2010-2021	
Grade				
<i>1</i>	316 (6,6%)	176 (7,2%)	492 (6,8%)	
<i>2</i>	1805 (38%)	1000 (40,7%)	2805 (38,9%)	
<i>3</i>	2635 (55,4%)	1281 (52,1%)	3916 (54,3%)	
Sous-type				0,016
<i>Autre</i>	665 (14%)	324 (13,2%)	989 (13,7%)	
<i>CCI</i>	3621 (76,1%)	1936 (78,8%)	5557 (77%)	
<i>CLI</i>	470 (9,9%)	197 (8%)	667 (9,2%)	
cT initial				
<i>0</i>	17 (0,4%)	14 (0,6%)	31 (0,4%)	
<i>1</i>	523 (11%)	427 (17,4%)	950 (13,2%)	
<i>2</i>	1762 (37%)	991 (40,3%)	2753 (38,2%)	
<i>3</i>	1083 (22,8%)	388 (15,8%)	1471 (20,4%)	
<i>4</i>	1371 (28,8%)	637 (25,9%)	2008 (27,8%)	
cN initial				<0,001
<i>Négatif</i>	220 (4,6%)	674 (27,4%)	894 (12,4%)	

<i>Positif</i>	4536 (95,4%)	1783 (72,6%)	6319 (87,6%)	
Métastase os				0,282
<i>Non</i>	2155 (45,3%)	1146 (46,6%)	3301 (45,8%)	
<i>Oui</i>	2601 (54,7%)	1311 (53,4%)	3912 (54,2%)	
Métastase SNC				0,165
<i>Non</i>	4618 (97,1%)	2371 (96,5%)	6989 (96,9%)	
<i>Oui</i>	138 (2,9%)	86 (3,5%)	224 (3,1%)	
Métastase foie				0,256
<i>Non</i>	3919 (82,4%)	1998 (81,3%)	5917 (82%)	
<i>Oui</i>	837 (17,6%)	459 (18,7%)	1296 (18%)	
Métastase poumon				0,01
<i>Non</i>	3807 (80%)	1903 (77,5%)	5710 (79,2%)	
<i>Oui</i>	949 (20%)	554 (22,5%)	1503 (20,8%)	
Métastases ganglionnaires à distance				0,151
<i>Non</i>	3361 (70,7%)	1776 (72,3%)	5137 (71,2%)	
<i>Oui</i>	1395 (29,3%)	681 (27,7%)	2076 (28,8%)	
Métastase autre				0,974
<i>Non</i>	4300 (90,4%)	2222 (90,4%)	6522 (90,4%)	
<i>Oui</i>	456 (9,6%)	235 (9,6%)	691 (9,6%)	
Nombre sites métastatiques				0,524
<i>Moyenne (DS)</i>	1,3 (0,8)	1,4 (0,8)	1,3 (0,8)	
<i>Étendue</i>	0-6	0-6	0-6	
RE				<0,001
<i>Négatif</i>	1293 (27,2%)	762 (31%)	2055 (28,5%)	
<i>Positif</i>	3463 (72,8%)	1695 (69%)	5158 (71,5%)	
RP				<0,001
<i>Négatif</i>	1896 (39,9%)	1080 (44%)	2976 (41,3%)	

<i>Positif</i>	2860 (60,1%)	1377 (56%)	4237 (58,7%)
<i>HER 2</i>	0,053		
<i>Négatif</i>	3516 (73,9%)	1764 (71,8%)	5280 (73,2%)
<i>Positif</i>	1240 (26,1%)	693 (28,2%)	1933 (26,8%)
<i>TraITEMENT</i>	<0,001		
<i>systématique initial</i>			
<i>Non</i>	2826 (59,4%)	1352 (55%)	4178 (57,9%)
<i>Oui</i>	1930 (40,6%)	1105 (45%)	3035 (42,1%)
<i>Radiothérapie</i>	0,481		
<i>Non</i>	2500 (52,6%)	1313 (53,4%)	3813 (52,9%)
<i>Oui</i>	2256 (47,4%)	1144 (46,6%)	3400 (47,1%)
<i>Nombre de ganglions examinés</i>	<0,001		
<i>Moyenne (DS)</i>	14,8 (7,3)	2,7 (1,5)	10,7 (8,2)
<i>Étendue</i>	4-62	1-7	1-62
<i>Nombre de ganglions positifs</i>	<0,001		
<i>Moyenne (DS)</i>	7,3 (7,2)	1 (1)	5,2 (6,6)
<i>Étendue</i>	0-59	0-5	0-59

L'analyse univariée de la survie spécifique en fonction de la réalisation d'un ganglion sentinel ou d'un curage axillaire retrouve une différence significative en faveur de la réalisation d'un ganglion sentinel (*Figure 8*).

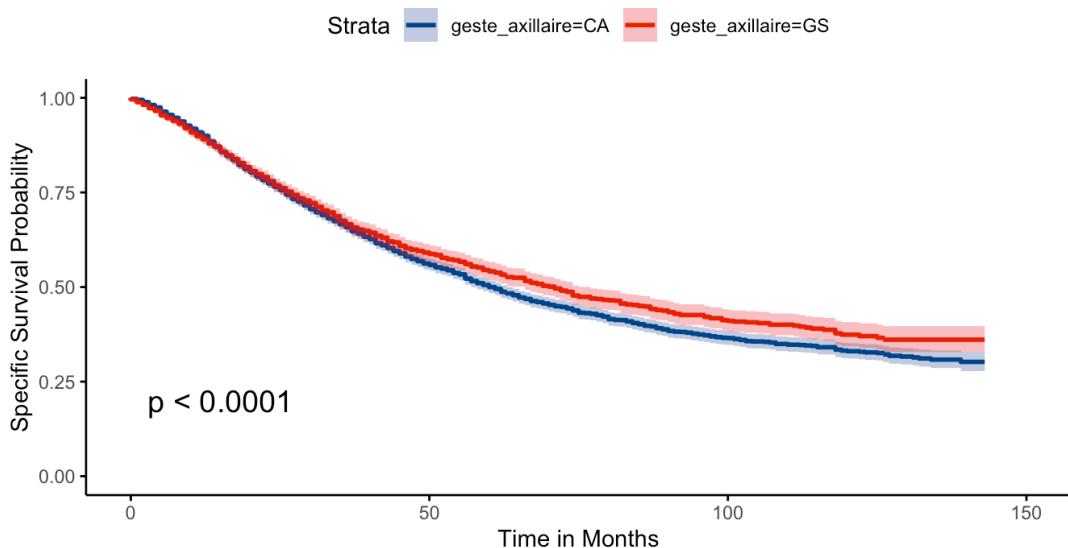


Figure 8 : Analyse univariée sans appariement de la survie spécifique en fonction du geste axillaire réalisé

En analyse multivariée sans appariement, les modèles de Cox ajustés sur la cohorte ayant eu une chirurgie axillaire montrent que plusieurs facteurs étaient indépendamment associés au pronostic. Comparativement à la procédure du ganglion sentinelle, le curage axillaire est associé à une réduction significative du risque de décès spécifique avec un Hazard Ratio (HR) = 0,89 (IC_{95%} [0,82 ; 0,97], p = 0,009). Une amélioration significative de la survie est observée dans les années les plus récentes, les récepteurs hormonaux positifs et HER2 positif, ainsi qu'en cas de traitement systémique initial et radiothérapie. L'âge avancé, le grade tumoral élevé, les tumeurs localement avancées, l'atteinte ganglionnaire clinique initiale et le nombre de ganglions positifs sont corrélés négativement au pronostic. On note pour ce dernier un HR = 1,02 (IC_{95%} [1,02-1,03], p<0,001) traduisant une augmentation du risque de décès spécifique de 2% pour chaque ganglion positif (*Tableau 3*).

Tableau 3 : Analyse multivariée en fonction du geste axillaire, référence : GS

Facteur	HR IC _{95%}
Age	1,49 (1,37-1,61)
Année	0,95 (0,94-0,96)
Grade	1,70 (1,51-1,92)
cT initial > 2	1,43 (1,27-1,60)
cN initial positif	1,22 (1,08-1,38)
RE positif	0,77 (0,69-0,85)
RP positif	0,60 (0,55-0,66)
HER2 positif	0,44 (0,40-0,48)
Traitement systémique initial	0,85 (0,79-0,92)
Radiothérapie	0,71 (0,66-0,76)
Nombre de ganglions positifs	1,02 (1,02-1,03)
Curage axillaire	0,89 (0,82-0,97)
Ganglion sentinelle	Référence

Un nouveau score de propension a été réalisé à partir des patients ayant eu une chirurgie axillaire afin de comparer la survie en fonction du type de geste réalisé. Celui-ci a inclus 4 914 patients répartis en 2 groupes égaux de 2 457 individus. Les variables ont globalement été correctement réparties, en dehors du nombre de ganglions examinés et positifs, en lien direct avec le geste, et en dehors de l'année de réalisation et de l'intensité d'envahissement ganglionnaire clinique (*Annexe 2*). Celui-ci ne retrouve pas de différence significative dans la survie spécifique quel que soit le geste chirurgical axillaire réalisé ($p=0,89$) (*Figure 9*).

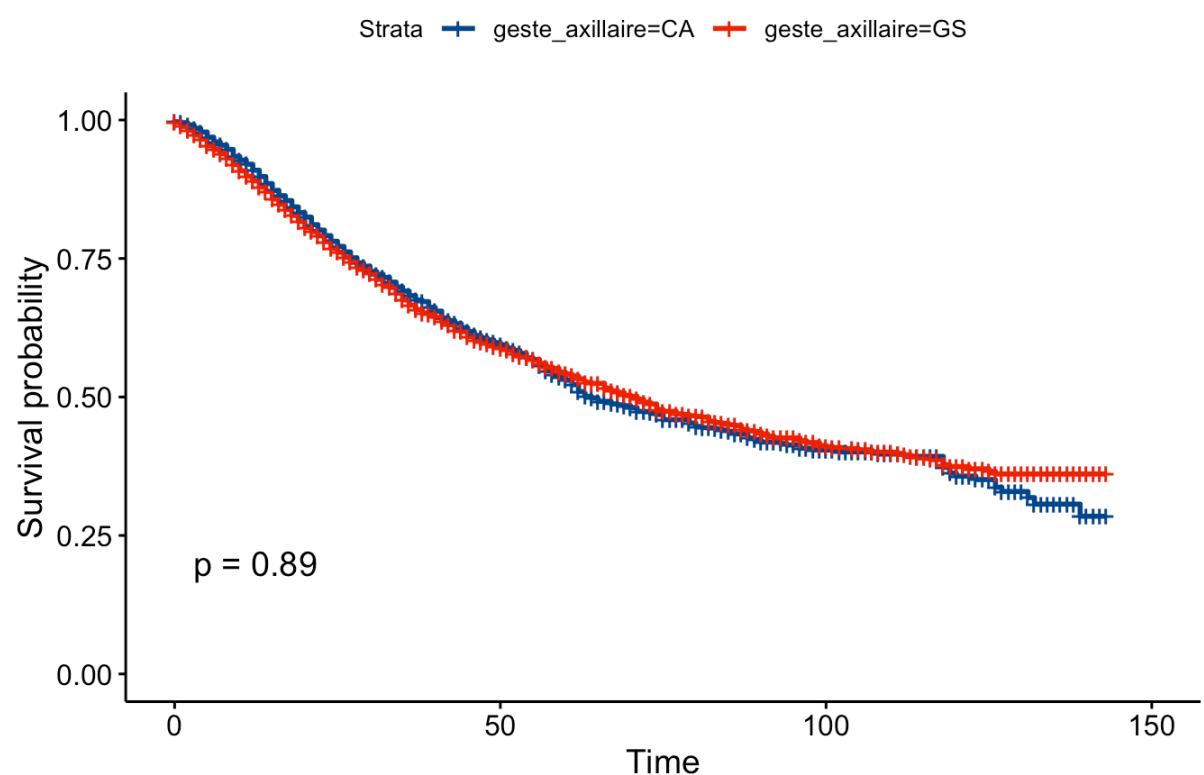


Figure 9 : Courbe de Kaplan Meier de la survie spécifique en cas de ganglion sentinelle ou curage axillaire après appariement par score de propension

Élaboration de l'algorithme prédictif

Enfin, nous avons réalisé un algorithme prédictif à l'aide d'une cohorte de 6 729 patients (70% de la cohorte initiale), en reprenant les variables pré-opératoires telles que l'âge, le sous type histologique et le grade, les marqueurs immunohistochimiques (RE, RP, HER2), l'évaluation de la taille tumorale et de l'atteinte ganglionnaire, la localisation métastatique (os, système nerveux central, foie, poumon, ganglionnaire à distance, autre), la réalisation d'un traitement systémique initial et la réalisation ou non d'un geste chirurgical axillaire. Puis nous avons testé le modèle prédictif avec les 2884 patients restants (30%) de la cohorte initiale.

L'index de concordance du test était de 0,72. Les aires sous la courbe à 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans étaient respectivement à 80, 78, 77 et 75 (*Figure 10*).

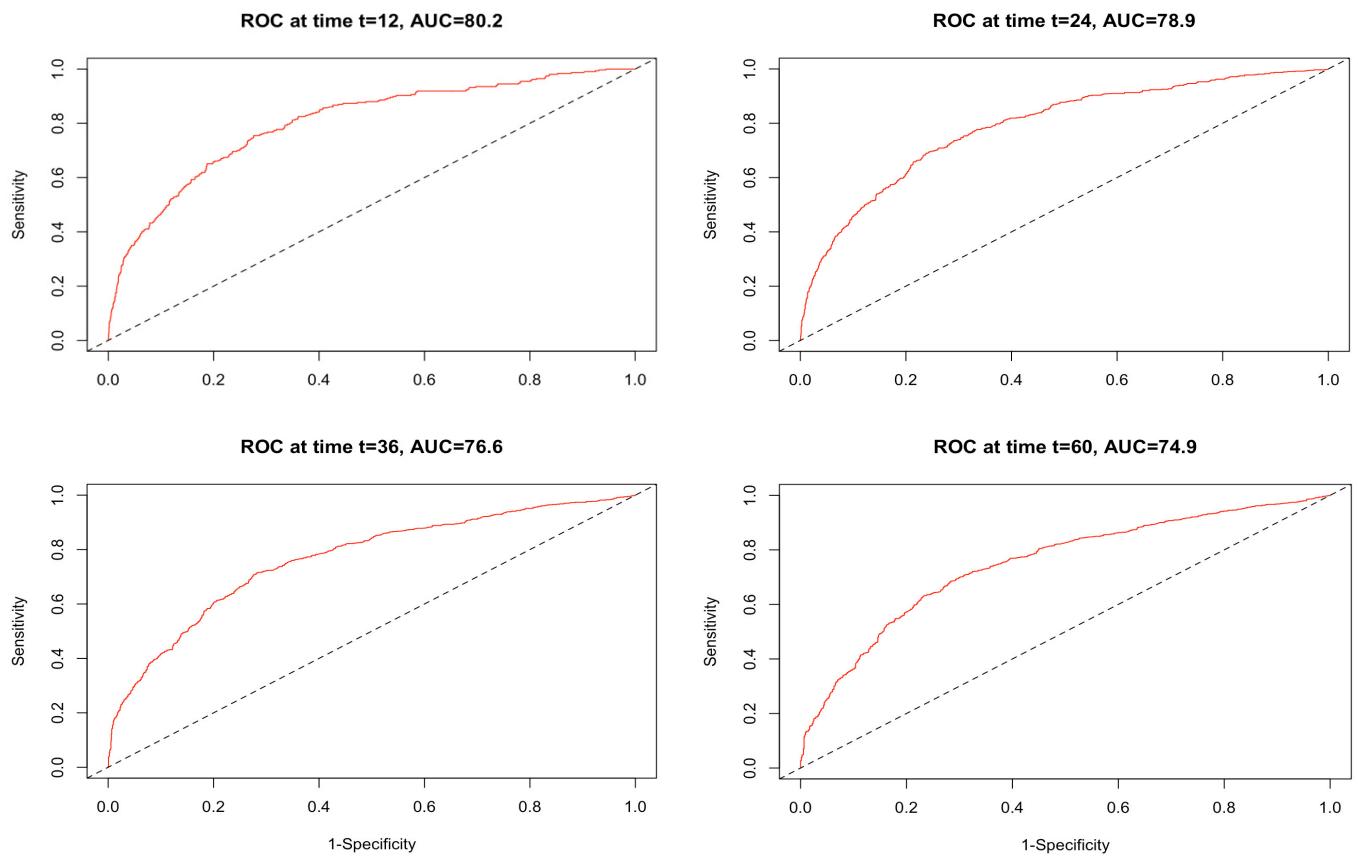


Figure 10 : Courbes ROC de l'algorithme prédictif à 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans

Nous avons ensuite utilisé cet algorithme pour prédire pour chaque patient de la cohorte test le bénéfice de réaliser une chirurgie axillaire au lieu de l'abstention, en cas de chirurgie mammaire réalisée, exprimé sous la forme de $\Delta_{\text{survie}} = \text{Survie}_{\text{AX}} - \text{Survie}_{\text{ABST}}$ à 36 mois. Ce bénéfice de survie exprimé en points de survie traduit le pourcentage de chances supplémentaires d'être en vie à 36 mois en cas de chirurgie axillaire (GS ou CA) au lieu d'une chirurgie mammaire seule. La médiane de ce gain était de 7% et variait considérablement entre les patients (*Figure 11*).

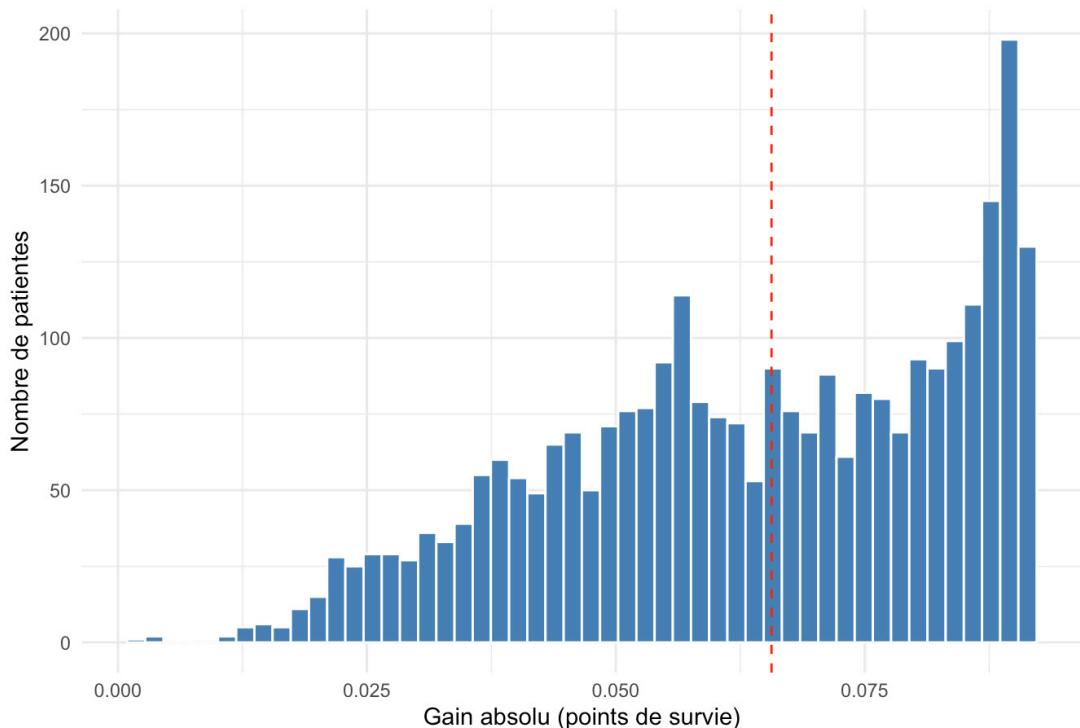


Figure 11 : Distribution des gains absolus en survie à 36 mois ; ligne rouge : médiane du gain à 36 mois

Ainsi, la survie prédictive à 36 mois est meilleur en cas de chirurgie axillaire par rapport à l'abstention de ce geste, avec un bénéfice variant de +2,5% à 7,5% (*Figure 12*).

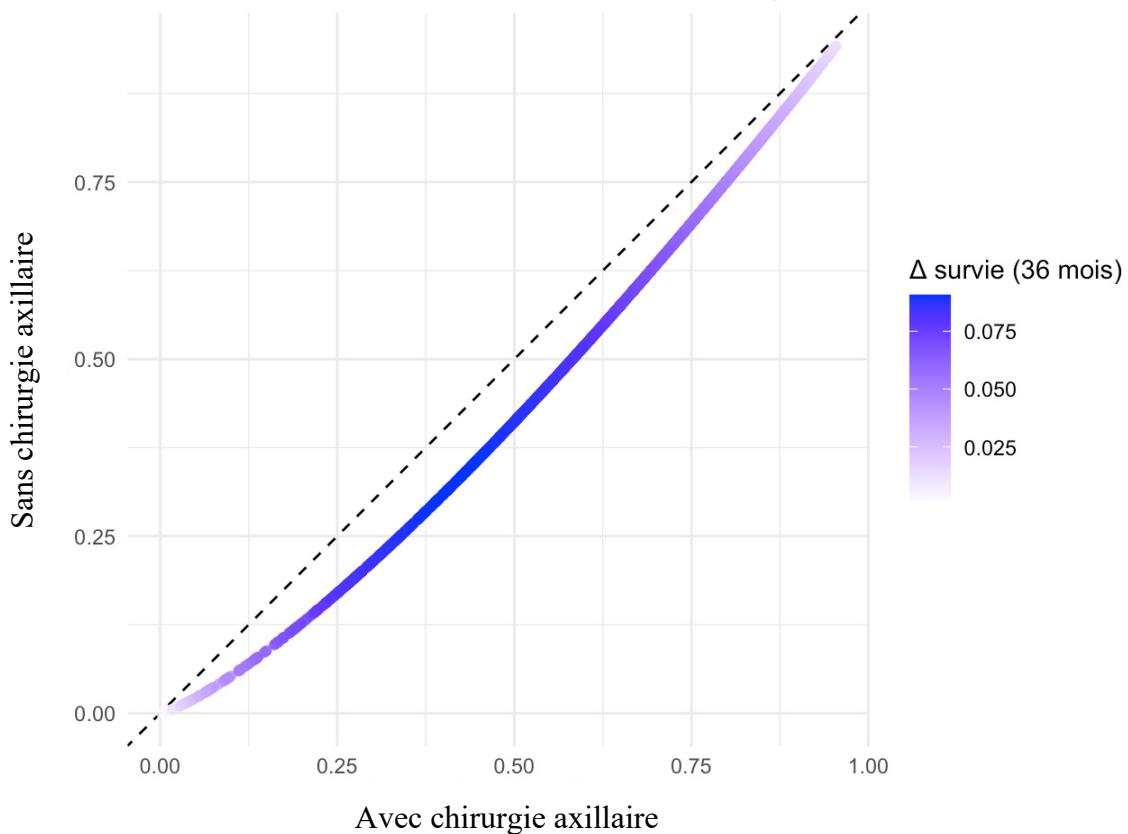


Figure 12 : Gains en survie prédicté à 36 mois, sans vs avec chirurgie axillaire

Ce gain se traduit par un nombre moyen de 16 patients à opérer d'une chirurgie axillaire pour éviter un décès à 3 ans. La catégorie où ce bénéfice était majeur était celle des patients âgés entre 50 et 74 ans, avec une tumeur de phénotype triple négatif, T4, avec atteinte ganglionnaire initiale et 3 localisations métastatiques différentes, après traitement systémique (NNT = 11), alors que celle où le plus faible bénéfice observé était pour les patients âgés entre 50 et 74 ans, avec une tumeur de phénotype triple négatif, T4, avec atteinte ganglionnaire initiale et 5 localisations métastatiques différentes, sans traitement systémique premier (NNT = 423).

Discussion

Notre étude, basée sur une cohorte SEER sur 11 ans, a inclus plus de 9600 patients atteints d'un cancer du sein métastatique et ayant eu une chirurgie mammaire. Parmi ceux-ci, environ 75% ont eu un geste axillaire associé, le plus souvent étant un curage axillaire. Notre analyse, après utilisation d'un score de propension, montre une amélioration significative de la survie spécifique en cas de réalisation d'une chirurgie axillaire en complément à la chirurgie tumorale locale. L'analyse plus spécifique du type de geste axillaire ne retrouve néanmoins pas de différence pronostique significative, suggérant l'absence de bénéfice à la réalisation d'un geste extensif. Enfin, nous avons développé et évalué un algorithme prédictif, à partir de données accessibles en pré-opératoire, permettant de comparer la survie spécifique à 3 ans en cas de réalisation ou non d'un geste axillaire, avec des performances satisfaisantes.

La prise en charge chirurgicale du cancer du sein métastatique est en cours d'évaluation mais reste controversée. Le traitement chirurgical loco-régional, étudié dans des contextes rétrospectifs [21–23, 114–116], semble prometteur, en faveur d'une amélioration de la survie globale. Des études sur la base de données SEER ont été réalisées et montrent, après appariement par un score de propension, une amélioration de la survie spécifique et survie globale en cas de chirurgie avec une survie médiane passant de 27 mois sans chirurgie à 43 mois avec [117]. Cette amélioration du pronostic semble persistante quel que soit le type de chirurgie mammaire effectuée [118]. En revanche, en contexte prospectif, ce bénéfice n'est retrouvé que dans la survie sans progression locale, la survie globale n'étant pas significativement différente entre les groupes chirurgie ou non [119–122]. Dans les méta-analyses de Tosello *et al.*[123] et Reinhorn *et al.*[124], il n'y a pas de bénéfice montré pour la chirurgie mammaire. L'étude japonaise de Shien *et al.*, publiée après les méta-analyses, ne

retrouve pas non plus d'amélioration significative de la survie globale mais note une amélioration statistiquement significative de la survie sans récidive locale mesurée à 63 mois dans le groupe chirurgie en comparaison à 20 mois dans le groupe thérapie systémique exclusive [125].

Cependant, ces études ont analysé la chirurgie mammaire plus ou moins associée à la chirurgie axillaire sans approfondir le bénéfice spécifique de cette dernière ou de la technique chirurgicale axillaire utilisée. Dans sa méta-analyse, Lisboa *et al.* ont étudié la relation entre la chirurgie axillaire et la survie globale des patients [126]. Parmi les 16 692 patients analysés, 9504 avaient bénéficié d'une chirurgie dont 55% avec un geste axillaire associé. Lisboa n'a pas retrouvé d'association entre la chirurgie axillaire et une amélioration de la survie avec un Hazard Ratio à 0,82 (IC_{95%} [0,6 ; 1,13]) mais notait une grande hétérogénéité parmi les articles I²=85,1% p<0,001. Trois études de cohorte rétrospectives ont également analysé la survie en cas de geste axillaire. De Wit *et al.*, dans une cohorte rétrospective française de 81 patientes opérées, a trouvé un bénéfice avec une amélioration moyenne de la survie globale de 33 mois en cas de chirurgie mammaire associée à une chirurgie axillaire [127]. Deux autres études ont été menées par des équipes chinoises sur la cohorte SEER, en incluant les années de diagnostic de 1990 à 2010 [128], puis de 2010 à 2020 [129]. L'étude de 1990 à 2010 trouve une amélioration de la survie spécifique en cas de métastase osseuse (p=0,009) ou hépatique (p=0 ,031), néanmoins, aucun bénéfice pronostic n'a été démontré en cas de métastase pulmonaire, cérébrale ou de multiples sites de localisation à distance. Dans l'étude de 2010 à 2020, le curage axillaire était significativement associé à une amélioration de la survie spécifique (HR 0.63, 95% CI : 0.52–0.77, P<0.001) et de la survie globale (HR 0.69, 95% CI : 0.58–0.84, P<0.001). Cependant, l'analyse de sensibilité révélait que dans les sous-groupes triple négatif, absence de traitement systémique initial, tumeurs de petite taille, patients N0,

mastectomie partielle ou métastase au foie, poumon ou ganglionnaire à distance n'en retiraient pas de bénéfice significatif.

Les mécanismes évoqués pour expliquer ce bénéfice du geste axillaire en contexte métastatique pourraient être l'obtention d'une information supplémentaire permettant de guider les thérapeutiques adjuvantes, une réduction de la charge tumorale totale [130], l'exérèse d'un réservoir de cellules tumorales avec un potentiel élevé de dissémination [131–133], ainsi que la réduction du micro-environnement immunosuppresseur associé aux tumeurs [134, 135], ce qui pourrait permettre de restaurer une réponse immunitaire du patient dirigée contre les cellules tumorales [136].

Toutefois, le bénéfice retrouvé peut être issu d'un biais du fait de la nature rétrospective des études précédemment citées, étant donné que la non-indication de chirurgie axillaire peut être associée à la réalisation de chirurgie palliative dans un but de contrôle local uniquement.

L'absence de bénéfice en survie à la réalisation d'un geste axillaire extensif par rapport à une procédure du ganglion sentinelle semble cohérente avec la désescalade observée en contexte localisé. Peu d'études ont étudié la qualité de vie des patientes après chirurgie dans un contexte de cancer du sein métastatique. La méta-analyse de Weiss *et al.* rapporte une qualité de vie dégradée à moyen (18 mois, $p<0,001$) et long terme (30-36 mois, $p<0,034$) en cas de chirurgie par rapport au traitement systémique seul [137]. Cependant, on peut noter que 3 des 4 études incluses ont précisé la nature du geste axillaire et mentionnent un taux élevé de curage axillaire (60-93%). Ainsi, la réalisation d'un geste limité pourrait permettre une amélioration de la qualité de vie par une réduction de la morbidité et notamment du risque de lymphœdème qui est particulièrement important en cas d'atteinte ganglionnaire [138, 139], ce qui est régulièrement le cas en contexte métastatique [140]. De plus, le lymphœdème survenant

majoritairement la première année [141, 142], il semble particulièrement pertinent de le prévenir compte tenu de l'espérance de vie des patients métastatiques.

Quelques études ont proposé des nomogrammes dans un contexte de cancer du sein métastatique, mais se focalisaient sur le pronostic [143] ou sur la technique chirurgicale mammaire [144–146]. A notre connaissance, notre algorithme prédictif est le premier à être réalisé concernant la chirurgie axillaire, intégrant des données cliniques et tumorales accessibles en pré-opératoire. En pratique clinique, un tel algorithme pourrait constituer un outil d'aide à la décision, en permettant d'identifier plus précisément les patients susceptibles de tirer un bénéfice réel d'une chirurgie axillaire. Il contribuerait ainsi à personnaliser la prise en charge, en optimisant le rapport bénéfice/risque des gestes chirurgicaux et en limitant les interventions inutiles ou potentiellement délétères. Enfin, il offrirait la possibilité d'une information plus claire et individualisée auprès des patients, favorisant une décision thérapeutique partagée et adaptée à chaque situation.

Notre travail se base sur un large effectif, tiré de la base de données SEER tenue par l'Institut National du Cancer américain (NCI) qui collecte des données issues de la population américaine, couvrant ainsi près de 50% du territoire. Nous avons utilisé des méthodes statistiques avancées incluant l'imputation multiple pour pallier les données manquantes, la réalisation d'un score de propension afin de favoriser la comparabilité des groupes et un algorithme bayésien pour aider à la classification des gestes axillaires afin d'étendre l'analyse à une réalité clinique et intention thérapeutique.

Cependant, certaines limites sont à souligner, notamment le caractère rétrospectif des données ainsi que l'utilisation d'une base de données administrative impliquant des biais de

sélection et un risque de données manquantes ou imprécises. Par ailleurs, l'indication initiale de la chirurgie n'a pas été détaillée. Or, une chirurgie mammaire isolée peut être réalisée dans une optique strictement symptomatique dans un contexte palliatif, ce qui est susceptible de biaiser les résultats de survie rapportés, en comparaison aux situations où l'ajout d'un geste axillaire relève plus souvent d'une intention curative et donc d'une survie attendue plus favorable. De plus, les traitements systémiques et des indications plus précises sur les protocoles de radiothérapie n'ont pas été détaillés dans cette base de données, ce qui enlève une information importante influant sur le pronostic en lui-même. Par ailleurs, la qualité de vie ou les complications chirurgicales n'ont pas été relevées, alors que celles-ci sont d'autant plus essentielles en contexte métastatique. Enfin, notre algorithme n'a pas fait l'objet de validation externe ce qui en limite sa portée.

Ainsi, ces résultats suggèrent une amélioration de la survie spécifique en cas de chirurgie axillaire associée à la chirurgie mammaire. Toutefois, l'absence de supériorité du curage axillaire par rapport au ganglion sentinelle est en faveur d'une désescalade, permettant une amélioration de la morbidité sans compromettre le pronostic. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer nos résultats, idéalement en contexte prospectif ou dans le cadre d'essais randomisés, et une validation externe de notre algorithme est indispensable avant toute utilisation en pratique clinique. Enfin, l'apport de données concernant la qualité de vie renforcerait la pertinence de ce type d'approche dans l'aide à la décision dans le contexte actuel de médecine personnalisée.

Conclusion :

L'évaluation récente de l'apport de la chirurgie mammaire chez certains patients sélectionnés en situation métastatique a ouvert la voie à la réflexion de son intégration dans le parcours de soin de ces patients. Toutefois, l'association d'une exploration axillaire à ce geste, telle qu'elle est régulièrement faite hors stade IV, nécessite également d'être examinée et évaluée au cas par cas.

Cette étude de cohorte rétrospective, fondée sur onze années de données issues de la base américaine SEER, a permis d'évaluer le bénéfice en survie en cas de chirurgie axillaire en association à une chirurgie mammaire chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique. Nous avons ainsi pu observer une amélioration de celle-ci sans pour autant mettre en évidence d'intérêt de la réalisation d'un geste extensif. Ces résultats pourraient permettre de réinstaurer la chirurgie axillaire en association à la chirurgie mammaire comme acteur curatif dans la prise en charge du cancer du sein de stade avancé chez certains patients sélectionnés.

Nous avons ensuite pu construire un algorithme prédictif du pronostic en cas de chirurgie axillaire chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique. En s'appuyant sur des caractéristiques démographiques, cliniques, tumorales et thérapeutiques, ce modèle vise à offrir une estimation personnalisée du bénéfice potentiel en termes de survie en cas de chirurgie axillaire. Ce travail apporte ainsi la démonstration de la faisabilité de l'estimation d'un tel bénéfice à l'aide d'un outil algorithmique. Néanmoins, le caractère rétrospectif, l'absence de validation externe et les données cliniques et thérapeutiques parfois imprécises constituent des limites, imposant une interprétation prudente des résultats présentés ici. Ainsi,

des études complémentaires sont nécessaires afin de tester l'applicabilité et la reproductibilité dans d'autres contextes, notamment au sein de populations européennes.

A l'heure où la prise en charge en oncologie tend de plus en plus vers une approche personnalisée, ce type d'outil pourrait contribuer à une meilleure identification des patients susceptibles de tirer un bénéfice pronostique réel d'une chirurgie axillaire dans un contexte de cancer du sein métastatique. A terme, l'intégration de tels outils dans la pratique quotidienne pourrait concourir à guider des décisions thérapeutiques plus adaptées et ainsi potentiellement plus bénéfiques pour les patients en oncologie, et pourrait favoriser une information éclairée et personnalisée des patients, en intégrant des données pronostiques aux échanges.

VU

Strasbourg, le 21/07/2025

Le président du jury de thèse

Professeur Chérif AKLADIOS

Professeur Chérif AKLADIOS
 Pôle de Gynécologie-Obstétrique
 Hôpital de Hauteville
 1 Avenue Molière
 67098 STRASBOURG Cedex
 Tél. 03 88 12 74 55 - Fax. 03 88 12 74 57

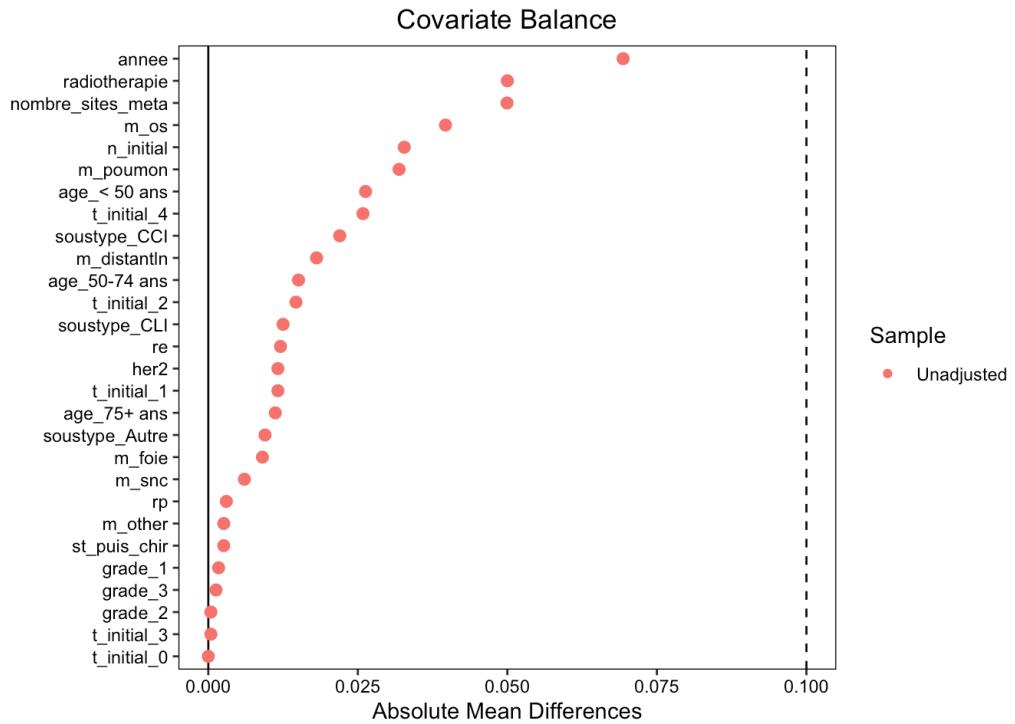
VU et approuvé

Strasbourg, le 22 JUIL. 2025

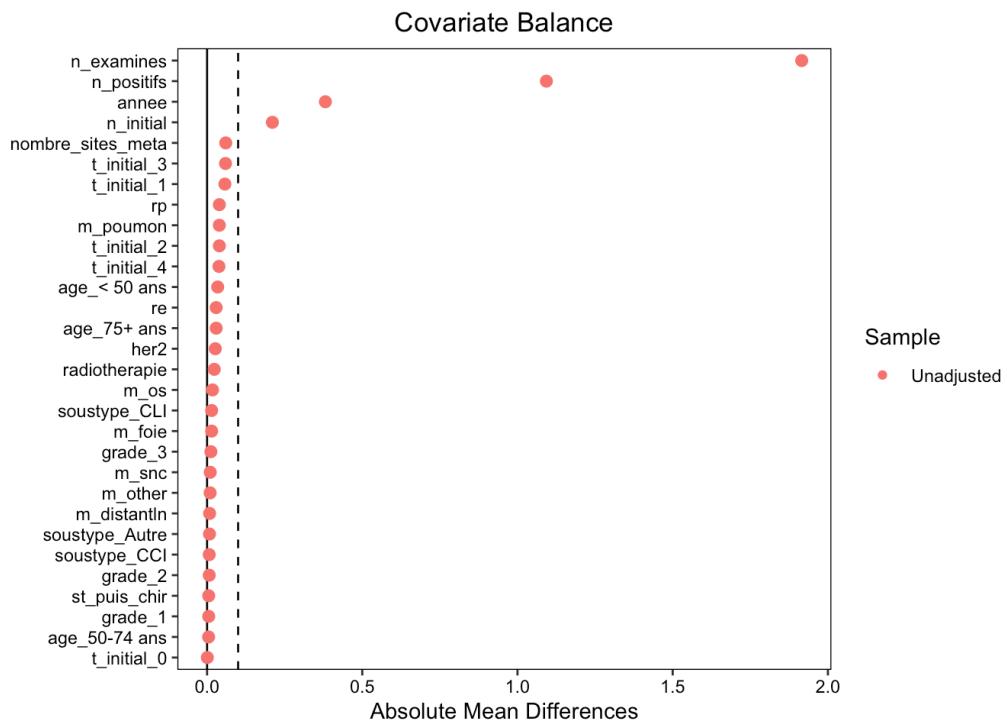
Le Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA

Annexes



Annexe 1 : Love plot vérifiant l'équilibre des variables après ajustement par score de propension des groupes chirurgie axillaire ou non



Annexe 2 : Love plot vérifiant l'équilibre des variables après ajustement par score de propension des groupes ganglion sentinelle et curage axillaire

Bibliographie :

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A (2024) Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 74:229–263
2. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. <https://beh.santepubliquefrance.fr>
3. Cancer IND (2025) Cancer du sein. <https://www.cancer.fr/>
4. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.
5. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A (2024) Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin 74:12–49
6. Cancer IND (2025) Cancer du sein. <https://www.cancer.fr/professionnels-de-sante/statistiques-et-chiffres-sur-les-cancers/epidemiologie-des-cancers/cancer-du-sein>.
7. SEER*Explorer Application. <https://seer.cancer.gov>
8. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, et al (2020) Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016. Eur J Cancer 129:60–70
9. Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, et al (2015) Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? Br J Cancer 112:1445–1451
10. Hu M, Shao B, Ran R, Li H (2021) Prognostic factors for patients with metastatic breast cancer: a literature review. Transl Cancer Res 10:1644–1655
11. Caswell-Jin JL, Plevritis SK, Tian L, Cadham CJ, Xu C, Stout NK, Sledge GW, Mandelblatt JS, Kurian AW (2018) Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review. JNCI Cancer Spectr 2:pky062
12. Ginés J, Sabater E, Martorell C, Grau M, Monroy M, Casado MA (2011) Efficacy of taxanes as adjuvant treatment of breast cancer: a review and meta-analysis of randomised clinical trials. Clin Transl Oncol 13:485–498
13. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al (2001) Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. N Engl J Med 344:783–792
14. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, et al (2022) Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 40:2612–2635

15. Bardia A, Hu X, Dent R, et al (2024) Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 391:2110–2122
16. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al (2019) Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 381:307–316
17. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al (2016) Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:425–439
18. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al (2022) Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 387:217–226
19. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, et al (2024) 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *The Breast*.
20. Al Sukhun S, Temin S, Barrios CH, et al (2024) Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource—Stratified Guideline. *JCO Glob Oncol* e2300285
21. Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Tjan-Heijnen VCG, Ernst MF (2010) Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 120:9–16
22. Petrelli F, Barni S (2012) Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol* 29:3282–3290
23. Harris E, Barry M, Kell MR (2013) Meta-Analysis to Determine if Surgical Resection of the Primary Tumour in the Setting of Stage IV Breast Cancer Impacts on Survival. *Ann Surg Oncol* 20:2828–2834
24. Jatoi I, Benson JR (2018) Surgical management of the axilla in early breast cancer. *Curr Probl Surg* 55:47–65
25. Magnoni F, Galimberti V, Corso G, Intra M, Sacchini V, Veronesi P (2020) Axillary surgery in breast cancer: An updated historical perspective. *Semin Oncol* 47:341–352
26. Halsted WS (1894) I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 20:497–555
27. Patey DH, Dyson WH (1948) The Prognosis of Carcinoma of the Breast in Relation to the Type of Operation Performed. *Br J Cancer* 2:7–13
28. Madden JL, Kandalaft S, Bourque RA (1972) Modified radical mastectomy. *Ann Surg* 175:624–634

29. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al (1981) Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. *N Engl J Med* 305:6–11
30. Toth BA, Lappert P (1991) Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast Reconstr Surg* 87:1048–1053
31. Gerber B, Krause A, Reimer T, Müller H, Küchenmeister I, Makovitzky J, Kundt G, Friese K (2003) Skin-Sparing Mastectomy with Conservation of the Nipple–Areola Complex and Autologous Reconstruction is an Oncologically Safe Procedure. *Ann Surg* 238:120–127
32. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK (2020) Axillary Nodal Evaluation in Breast Cancer: State of the Art. *Radiology* 295:500–515
33. Che Bakri NA, Kwasnicki RM, Khan N, Ghandour O, Lee A, Grant Y, Dawidziuk A, Darzi A, Ashrafian H, Leff DR (2023) Impact of Axillary Lymph Node Dissection and Sentinel Lymph Node Biopsy on Upper Limb Morbidity in Breast Cancer Patients. *Ann Surg* 277:572–580
34. Fisher B, Wolmark N, Redmond C, Deutsch M, Fisher ER (1981) Findings from NSABP Protocol No. B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. II. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers. *Cancer* 48:1863–1872
35. Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N (2002) Twenty-Five-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy, and Total Mastectomy Followed by Irradiation. *N Engl J Med* 347:567–575
36. Cabanas RM (1977) An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 39:456–466
37. Morton DL (1992) Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. *Arch Surg* 127:392
38. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT (1993) Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 2:335–340
39. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL (1994) Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 220:391–401
40. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW (2017) Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017:CD004561
41. Giuliano AE, Han SH (2011) Local and Regional Control in Breast Cancer: Role of Sentinel Node Biopsy. *Adv Surg* 45:101–116
42. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al (2010) Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Ten-Year Results of a Randomized Controlled Study. *Ann Surg* 251:595–600

43. Julian TB, Anderson SJ, Krag DN, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Wolmark N (2013) 10-yr follow-up results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients. *J Clin Oncol* 31:1000–1000
44. Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, Moral A, Ballester B, Vidal S (2013) Complete Axillary Lymph Node Dissection Versus Clinical Follow-up in Breast Cancer Patients with Sentinel Node Micrometastasis: Final Results from the Multicenter Clinical Trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol* 20:120–127
45. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, et al (2013) Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23–01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14:297–305
46. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al (2018) Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:1385–1393
47. <https://www.clinique-elyosr-maternite.com/ganglion-sentinelle.php>.
48. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al (2017) Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318:918
49. Boniface J de, Tvedskov TF, Rydén L, et al (2024) Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *N Engl J Med* 390:1163–1175
50. de Wild SR, van Rozendaal LM, de Wilt JHW, et al (2024) De-escalation of axillary treatment in the event of a positive sentinel lymph node biopsy in cT1–2 N0 breast cancer treated with mastectomy: nationwide registry study (BOOG 2013-07). *Br J Surg* 111:znae077
51. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, Győrffy B, Kásler M, Mátrai Z (2017) Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO* 43:672–679
52. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial | Journal of Clinical Oncology.
53. Classe J-M, Loaec C, Gimbergues P, et al (2019) Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEAE 2 study. *Breast Cancer Res Treat* 173:343–352
54. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, et al (2016) Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *Eur J Surg Oncol EJSO* 42:361–368

55. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, Feliberti EC, Hunt KK (2016) Identification and resection of the clipped node decreases the false negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node positive breast cancer (T0-T4, N1-2) who receive neoadjuvant chemotherapy – results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 263:802–807
56. Mamounas EP, Bandos H, White JR, et al (2025) Omitting Regional Nodal Irradiation after Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 392:2113–2124
57. Alliance for Clinical Trials in Oncology (2025) A Randomized Phase III Trial Comparing Axillary Lymph Node Dissection to Axillary Radiation in Breast Cancer Patients (cT1-3 N1) Who Have Positive Sentinel Lymph Node Disease After Neoadjuvant Chemotherapy.
58. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, Colleoni M, Iodice S, Paganelli G, Viale G, Veronesi U (2008) Sentinel Node Biopsy Is Not a Standard Procedure in Ductal Carcinoma In Situ of the Breast: The Experience of the European Institute of Oncology on 854 Patients in 10 Years. *Ann Surg* 247:315–319
59. Farante G, Galimberti V, Zurrida S, Veronesi P, Luini A, Veronesi U (2010) No more axillary dissection in patients with ductal intraepithelial neoplasia (DIN). *Eur J Cancer* 46:476–478
60. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, et al (2023) Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 9:1557–1564
61. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, et al (2025) Axillary Surgery in Breast Cancer - Primary Results of the INSEMA Trial. *N Engl J Med* 392:1051–1064
62. Che Bakri NA, Kwasnicki RM, Khan N, Ghandour O, Lee A, Grant Y, Dawidziuk A, Darzi A, Ashrafian H, Leff DR (2023) Impact of Axillary Lymph Node Dissection and Sentinel Lymph Node Biopsy on Upper Limb Morbidity in Breast Cancer Patients. *Ann Surg* 277:572–580
63. Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, Adkins L, Mumford S, Westbrook KC, Klimberg VS (2007) Axillary Reverse Mapping (ARM): A New Concept to Identify and Enhance Lymphatic Preservation. *Ann Surg Oncol* 14:1890
64. Lipman K, Luan A, Stone K, Wapnir I, Karin M, Nguyen D (2021) Lymphatic Microsurgical Preventive Healing Approach (LYMPHA) for Lymphedema Prevention after Axillary Lymph Node Dissection—A Single Institution Experience and Feasibility of Technique. *J Clin Med* 11:92
65. Noguchi M, Miura S, Morioka E, Ohno Y, Yokoi-Noguchi M, Nakano Y, Kosaka T (2015) Is axillary reverse mapping feasible in breast cancer patients? *Eur J Surg Oncol EJSO* 41:442–449
66. Noguchi M, Inokuchi M, Noguchi M, Morioka E, Ohno Y, Kurita T (2021) Axillary surgery for breast cancer: past, present, and future. *Breast Cancer* 28:9–15

67. Noguchi M, Noguchi M, Ohno Y, Morioka E, Nakano Y, Kosaka T, Kurose N, Minato H (2016) Feasibility study of axillary reverse mapping for patients with clinically node-negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO* 42:650–656
68. Beek MA, Gobardhan PD, Schoenmaeckers EJP, Klompenhouwer EG, Rutten HJT, Voogd AC, Luiten EJT (2016) Axillary reverse mapping in axillary surgery for breast cancer: an update of the current status. *Breast Cancer Res Treat* 158:421–432
69. Abdelhamid MI, Bari AA, Farid MI, Nour H (2020) Evaluation of axillary reverse mapping (ARM) in clinically axillary node negative breast cancer patients - Randomised controlled trial. *Int J Surg* 75:174–178
70. McEvoy MP, Feldman S (2024) Prevention and Treatment of Lymphedema in Breast Cancer. *Adv Surg* 58:65–77
71. Boccardo F, Casabona F, De Cian F, Friedman D, Villa G, Bogliolo S, Ferrero S, Murelli F, Campisi C (2009) Lymphedema Microsurgical Preventive Healing Approach: A New Technique for Primary Prevention of Arm Lymphedema After Mastectomy. *Ann Surg Oncol* 16:703–708
72. Boccardo F, Casabona F, DeCian F, et al (2014) Lymphatic Microsurgical Preventing Healing Approach (LYMPHA) for primary surgical prevention of breast cancer-related lymphedema: Over 4 years follow-up: LYMPHA for Lymphedema Surgical Prevention. *Microsurgery* 34:421–424
73. Hill WKF, Deban M, Platt A, Rojas-Garcia P, Jost E, Temple-Oberle C (2022) Immediate Lymphatic Reconstruction during Axillary Node Dissection for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 10:e4291
74. Hassan AM, Hajj JP, Lewis JP, et al (2025) Long-Term Outcomes of Lymphedema After Immediate Lymphatic Reconstruction Following Axillary Lymph Node Dissection. *Ann Surg Oncol* 32:5817–5826
75. Le NK, Liu L, Jesus Cruz R, Parikh J, Rotatori RM, Wainwright DJ, Weinstein B, Tavares T, Panetta NJ (2023) Efficacy of Immediate Lymphatic Reconstruction in Prevention of Breast Cancer-Related Lymphedema. *Ann Plast Surg* 90:S363–S365
76. Johnson AR, Kimball S, Epstein S, Recht A, Lin SJ, Lee BT, James TA, Singhal D (2019) Lymphedema Incidence After Axillary Lymph Node Dissection: Quantifying the Impact of Radiation and the Lymphatic Microsurgical Preventive Healing Approach. *Ann Plast Surg* 82:S234–S241
77. Nguyen D (2025) A Randomized Clinical Trial of the LYMPHA Procedure for the Prevention of Lymphedema After Axillary Lymphadenectomy.
78. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2024) A Randomized Controlled Trial: Does Immediate Lymphatic Reconstruction Decrease the Incidence of Lymphedema After Axillary Lymph Node Dissection.
79. Coriddi M, Dayan J, Bloomfield E, McGrath L, Diwan R, Monge J, Gutierrez J, Brown S, Boe L, Mehrara B (2023) Efficacy of immediate lymphatic reconstruction to

decrease incidence of breast cancer-related lymphedema: preliminary results of randomized controlled trial. Ann Surg 278:630–637

80. Preventing Lymphedema (LYMPHA). <https://friedmancenter.org/>
81. Gennari A, André F, Barrios CH, et al (2021) ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. Ann Oncol 32:1475–1495
82. Al Sukhun S, Temin S, Barrios CH, et al (2024) Systemic Treatment of Patients With Metastatic Breast Cancer: ASCO Resource–Stratified Guideline. JCO Glob Oncol e2300285
83. (2009) Recommendations | Advanced breast cancer: diagnosis and treatment | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk>
84. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al (2022) ESO–ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). Ann Oncol 33:1097–1118
85. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al (2017) MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol.
86. Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, et al (2018) Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 19:904–915
87. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al (2021) LBA17 Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB). Ann Oncol 32:S1290–S1291
88. André F, Ciruelos EM, Juric D, et al (2021) Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. Ann Oncol 32:208–217
89. Chandarlapaty S, Chen D, He W, et al (2016) Prevalence of ESR1 Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLEIRO-2 Clinical Trial. JAMA Oncol 2:1310–1315
90. Robson M, Im S-A, Senkus E, et al (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med.
91. Miles DW, Diéras V, Cortés J, Duenne A-A, Yi J, O'Shaughnessy J (2013) First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. Ann Oncol 24:2773–2780
92. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al (2012) Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med.

93. Yuan Z, Huang J-J, Hua X, et al (2021) Trastuzumab plus endocrine therapy or chemotherapy as first-line treatment for metastatic breast cancer with hormone receptor-positive and HER2-positive: The sysucc-002 randomized clinical trial. *J Clin Oncol.*
94. Rimawi M, Ferrero J-M, Haba-Rodriguez J de la, et al (2018) First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive and Hormone Receptor–Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol.*
95. Johnston S, PippenJr J, Pivot X, et al (2009) Lapatinib Combined With Letrozole Versus Letrozole and Placebo As First-Line Therapy for Postmenopausal Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.*
96. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al (2021) Abstract PD3-06: Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer. *Cancer Res* 81:PD3-06
97. Verma S, Miles D, Gianni L, et al (2012) Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.*
98. Krop IE, Kim S-B, González-Martín A, LoRusso PM, Ferrero J-M, Smitt M, Yu R, Leung ACF, Wildiers H (2014) Trastuzumab emtansine versus treatment of physician’s choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:689–699
99. Lin NU, Borges V, Anders C, et al (2020) Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol.*
100. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al (2020) Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet* 396:1817–1828
101. Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al (2020) Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 21:44–59
102. Taxanes Alone or in Combination With Anthracyclines As First-Line Therapy of Patients With Metastatic Breast Cancer | *Journal of Clinical Oncology.*
103. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al (2021) Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.*
104. Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA, et al (2022) NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *J Clin Oncol* 40:1007–1007

105. Pasquier D, Bidaut L, Oprea-Lager DE, et al (2023) Designing clinical trials based on modern imaging and metastasis-directed treatments in patients with oligometastatic breast cancer: a consensus recommendation from the EORTC Imaging and Breast Cancer Groups. *Lancet Oncol* 24:e331–e343
106. Coleman R, Hadji P, Body J-J, et al (2020) Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]. *Ann Oncol* 31:1650–1663
107. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, et al (2021) EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours[☆]. *Ann Oncol* 32:1332–1347
108. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandebroucke JP, Initiative for the S (2007) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *PLOS Med* 4:e296
109. asbirs-rg-sentinel-lymph-node-biopsy. <https://www.breastsurgeons.org>
110. asbirs-rg-axillary-lymph-node-dissection. <https://www.breastsurgeons.org>
111. Sabah J, Marouk A, Molieré S, Lodi M (2025) Is There a Therapeutic Benefit of Axillary Surgery in Non-Metastatic Breast Cancer? A SEER Cohort Database Study. *J Clin Med* 14:6314
112. R Core Team (2025). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <<https://www.R-project.org/>>.
113. Austin PC Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies.
114. Gera R, Chehade HELH, Wazir U, Tayeh S, Kasem A, Mokbel K (2020) Locoregional therapy of the primary tumour in de novo stage IV breast cancer in 216 066 patients: A meta-analysis. *Sci Rep* 10:2952
115. Arciero C, Liu Y, Gillespie T, Subhedar P (2019) Surgery and Survival in Patients with Stage IV Breast Cancer. *Breast J* 25:644–653
116. Lane WO, Thomas SM, Blitzblau RC, Plichta JK, Rosenberger LH, Fayaju OM, Hyslop T, Hwang ES, Greenup RA (2019) Surgical Resection of the Primary Tumor in Women With De Novo Stage IV Breast Cancer. *Ann Surg* 269:537–544
117. Lin Y, Huang K, Zeng Q, Zhang J, Song C (2020) Impact of breast surgery on survival of patients with stage IV breast cancer: a SEER population-based propensity score matching analysis. *PeerJ* 8:e8694
118. Li K, Zhou C, Yu Y, Niu L, Zhang W, Wang B, He J, Ge G (2021) Metastatic Pattern Discriminates Survival Benefit of Type of Surgery in Patients With De Novo Stage IV Breast Cancer Based on SEER Database. *Front Surg* 8:696628
119. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, Budrukkar A, Mittra I, Gupta S (2015) Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in

metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16:1380–1388

120. Soran A, Dogan L, Isik A, et al (2021) The Effect of Primary Surgery in Patients with De Novo Stage IV Breast Cancer with Bone Metastasis Only (Protocol BOMET MF 14-01): A Multi-Center, Prospective Registry Study. *Ann Surg Oncol* 28:5048–5057
121. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, et al (2019) Impact of Breast Surgery in Primary Metastasized Breast Cancer: Outcomes of the Prospective Randomized Phase III ABCSG-28 POSYTIVE Trial. *Ann Surg* 269:1163–1169
122. Khan SA, Zhao F, Goldstein LJ, et al (2022) Early Local Therapy for the Primary Site in De Novo Stage IV Breast Cancer: Results of a Randomized Clinical Trial (EA2108). *J Clin Oncol* 40:978–987
123. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R Breast surgery for metastatic breast cancer - Tosello, G - 2018 | Cochrane Library.
124. Reinhorn D, Mutai R, Yerushalmi R, Moore A, Amir E, Goldvaser H (2021) Locoregional therapy in de novo metastatic breast cancer: Systemic review and meta-analysis. *Breast Off J Eur Soc Mastology* 58:173–181
125. Shien T, Hara F, Aogi K, et al (2023) A randomized controlled trial comparing primary tumor resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group study JCOG1017. *J Clin Oncol* 41:523–523
126. Lisboa1a FCAP, Silva RB, de Andrade KRC, Veras LPC, Figueiredo ACMG, Pereira MG (2020) Axillary surgical approach in metastatic breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *ecancermedicalscience* 14:1117
127. De Wit A, Arbion F, Desille-Gbaguidi H, Avigdor S, Body G, Ouldamer L (2021) Role of surgery in patients with synchronous metastatic breast cancer: Is there a need for axillary lymph node removal? *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 50:101771
128. Wu S-G, Li F-Y, Chen Y, Sun J-Y, Lin H-X, Lin Q, He Z-Y (2017) Therapeutic role of axillary lymph node dissection in patients with stage IV breast cancer: a population-based analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 143:467–474
129. Wu Y-L, Hong Y-Y, Zhan H-L, Zhang L-Y, Wu S-G, Zhang F-X (2024) Axillary lymph node removal in de novo metastatic breast cancer. *Gland Surg* 13:1214–1228
130. Rashid OM, Nagahashi M, Ramachandran S, Graham L, Yamada A, Spiegel S, Bear HD, Takabe K (2013) Resection of the primary tumor improves survival in metastatic breast cancer by reducing overall tumor burden. *Surgery* 153:771–778
131. Kim M-Y, Oskarsson T, Acharyya S, Nguyen DX, Zhang XH-F, Norton L, Massagué J (2009) Tumor Self-Seeding by Circulating Cancer Cells. *Cell* 139:1315–1326
132. Comen E, Norton L, Massagué J (2011) Clinical implications of cancer self-seeding. *Nat Rev Clin Oncol* 8:369–377

133. Hosseini H, Obradović MMS, Hoffmann M, et al (2016) Early dissemination seeds metastasis in breast cancer. *Nature* 540:552–558
134. Jia Y, Wang H, Wang Y, Wang T, Wang M, Ma M, Duan Y, Meng X, Liu L (2015) Low expression of Bin1, along with high expression of IDO in tumor tissue and draining lymph nodes, are predictors of poor prognosis for esophageal squamous cell cancer patients. *Int J Cancer* 137:1095–1106
135. Heeren AM, de Boer E, Bleeker MCG, Musters RJP, Buist MR, Kenter GG, de Gruijl TD, Jordanova ES (2015) Nodal metastasis in cervical cancer occurs in clearly delineated fields of immune suppression in the pelvic lymph catchment area. *Oncotarget* 6:32484–32493
136. Danna EA, Sinha P, Gilbert M, Clements VK, Pulaski BA, Ostrand-Rosenberg S (2004) Surgical Removal of Primary Tumor Reverses Tumor-Induced Immunosuppression Despite the Presence of Metastatic Disease. *Cancer Res* 64:2205–2211
137. Weiss C, Trensz P, Schmitt M, Lodi M (2025) Quality of Life After Locoregional Treatment in Women with De Novo Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 17:751
138. Liu X, Sun K, Yang H, Xia L, Lu K, Meng X, Li Y (2023) Risk factors for the development of severe breast cancer-related lymphedema: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 23:361
139. Iyigun ZE, Duymaz T, Ilgun AS, et al (2018) Preoperative Lymphedema-Related Risk Factors in Early-Stage Breast Cancer. *Lymphat Res Biol* 16:28–35
140. Bitencourt A, Rossi Saccarelli C, Morris EA, et al (2020) Regional Lymph Node Involvement Among Patients With De Novo Metastatic Breast Cancer. *JAMA Netw Open* 3:e2018790
141. McDuff SGR, Mina AI, Brunelle CL, et al (2019) Timing of Lymphedema Following Treatment for Breast Cancer: When Are Patients Most At-Risk? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 103:62–70
142. Ren Y, Kebede MA, Ogunleye AA, Emerson MA, Evenson KR, Carey LA, Hayes SC, Troester MA (2022) Burden of lymphedema in long-term breast cancer survivors by race and age. *Cancer* 128:4119–4128
143. Zhao W, Wu L, Zhao A, et al (2020) A nomogram for predicting survival in patients with de novo metastatic breast cancer: a population-based study. *BMC Cancer* 20:982
144. Bai J, Li Z, Guo J, Gao F, Zhou H, Zhao W, Ma X (2023) Development of a predictive model to identify patients most likely to benefit from surgery in metastatic breast cancer. *Sci Rep* 13:3845
145. Wang Z, Chen B, Chen J, Wu Z, Gu H, Wang Y, Dai X (2022) A Novel Nomogram Model to Identify Candidates and Predict the Possibility of Benefit From Primary Tumor Resection Among Female Patients With Metastatic Infiltrating Duct Carcinoma of the Breast: A Large Cohort Study. *Front Oncol* 12:798016

146. Cui H, Dai L, Bao Y, Hu L, Zhou Z, Wang M, Lin S, Wu H, Ma X, Kang H (2022) Nomogram Predicts the Role of Primary Tumor Surgery on De Novo Stage-IV Breast Cancer Patients: A SEER-Based Competing Risk Analysis Model. *Front Oncol* 12:819531

Une assistance ponctuelle par intelligence artificielle a été utilisée au cours de ce travail, notamment pour faciliter la recherche bibliographique ciblée, pour une aide rédactionnelle et pour en assurer la cohérence globale.