

# Peut-on éviter de faire un curage axillaire après ganglion sentinelle positif ?

M. BANNIER \*, M. COHEN, E. LAMBAUDIE, G. HOUVENAEGHEL  
(Marseille)

## Résumé

*Les micrométastases ganglionnaires correspondent à des atteintes  $> 0,2$  mm et  $\leq 2$  mm alors que les submicrométastases correspondent à des cellules isolées ou des amas cellulaires  $\leq 0,2$  mm. La fréquence de ces atteintes a augmenté du fait de leur recherche sur quelques ganglions par rapport à un nombre plus important de ganglions d'un curage axillaire, en utilisant des méthodes d'analyse anatomopathologiques adaptées à la découverte de ces atteintes de petite taille (coupes sériées avec des espacements faibles et immunohistochimie).*

*La reproductibilité du diagnostic de micrométastases ou submicrométastases est médiocre, même auprès de pathologistes spécialisés et entraînés, tout du moins en ce qui concerne la distinction entre ces deux catégories.*

*Afin de déterminer les implications thérapeutiques de la présence de micrométastases, il est nécessaire de préciser la valeur pronostique de ces atteintes ganglionnaires et le risque d'atteinte d'autres ganglions non sentinelles.*

Institut Paoli Calmettes - Service de chirurgie oncologique - 232 boulevard Sainte-Marguerite - 13008 Marseille

\* Correspondance : [bannierm@marseille.fnclcc.fr](mailto:bannierm@marseille.fnclcc.fr)

*Mots clés : micrométastases, submicrométastases, facteurs prédictifs, récurrence axillaire, survie globale et sans récurrence*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

La fréquence des atteintes sous forme de micrométastases au niveau des ganglions sentinelles est de 40 à 45 % des atteintes des GS [1], cependant elle est fonction des méthodes d'analyse anatomopathologique des GS et des indications de la technique du sentinelle (les micrométastases étant d'autant plus fréquentes qu'il s'agit de tumeurs de petite taille).

Il est souvent difficile même pour des pathologistes entraînés de distinguer les micrométastases des submicrométastases. Les métastases dites « occultes » peuvent correspondre essentiellement à ces catégories d'atteinte, mais mises en évidence uniquement sur des coupes sériées et analyses avec immunohistochimie (IHC) [2].

Afin de déterminer les implications thérapeutiques de la présence de micrométastases, il est nécessaire de préciser la valeur pronostique de ces atteintes ganglionnaires et le risque d'atteinte d'autres ganglions non sentinelles.

La valeur pronostique des micrométastases a d'abord été étudiée sur des données de la littérature avant l'ère du ganglion sentinelle. Une revue systématique sur ce sujet a été publiée en 2010 [3], avec en conclusion une survie globale et sans récurrence diminuée en cas d'atteinte ganglionnaire < 2 mm par rapport à l'absence d'atteinte. Cependant, les études ayant porté sur le GS ne permettaient pas de conclure du fait de faibles effectifs et de délai trop court de suivi.

Une étude hollandaise récente, sur un effectif important de patientes avec des tumeurs de petite taille, a permis de mettre en évidence des différences significatives de survie sans récurrence à 5 ans entre les pN0(i+) et pN0(i-) d'une part, et pN1mi *versus* pN0(i-) d'autre part. Il n'y avait pas de différence entre les pN1mi et pN0(i+) [4].

Dans une étude [5] portant sur 6 803 patientes avec 50 mois de suivi médian, aucune différence significative de survie n'a été observée entre les patientes pN1mi d'une part et pN0(i+) d'autre part en comparaison aux patientes pN0 sur les GS, y compris après ajustement sur l'âge, le grade, le stade pT ainsi qu'après ajustement sur la réalisation ou non d'un traitement systémique.

L'essai ACOSOG Z0010 [6] a par ailleurs mis en évidence un effet significatif sur la survie de la présence de métastases médullaires détectées en IHC, alors que la détection d'une atteinte des GS uniquement en IHC (10,5 % des cas) n'avait pas d'impact significatif sur la survie globale.

Ainsi, les études portant sur de larges effectifs apportent des résultats sensiblement convergents avec des survies équivalentes ou intermédiaires chez les patientes pN1mi par rapport aux patientes pN0 d'une part et pN1a d'autre part. Par contre, les survies apparaissent équivalentes entre les pN0 (i+) et (i-).

## I. TAUX D'ATTEINTE DE GANGLIONS NON SENTINELLES (GNS) PAR UNE MACROMÉTASTASE ET NOMBRE DE GNS ENVAHIS

Le risque d'envahissement des GNS en cas de micrométastase du GS a été rapporté dans les études les plus significatives de la littérature avec des taux de 13 à 18 % [1-5]. Les taux les plus faibles d'envahissement des GNS sont retrouvés pour les plus petites tumeurs, avec une atteinte du GS détectée en IHC seule et pour les submicrométastases. La détection par IHC seule semble contributive puisque 10 % des patientes dans cette situation présentent une ou plusieurs macrométastases des GNS, avec des résultats concordants dans la littérature.

Le nombre de GNS envahis a été rapporté en cas de micrométastase du (des) GS dans quelques études : 2,1 à 5,6 % des patientes [1, 10] présentaient 3 ou plus de 3 GNS envahis et 1,4 ou 1,5 % des patientes [1] présentaient 4 ou plus de 4 GNS envahis.

Les modèles prédictifs de l'atteinte des GNS rapportés apparaissent fiables en cas de macrométastases des GS, mais il n'en est pas de même pour les micrométastases [7, 8]. Les critères prédictifs significatifs dans les études dédiées spécifiquement aux micrométastases des GS [8] ou comportant une majorité de micrométastases

[10, 11] ont été les suivants : la taille pathologique de la tumeur infiltrante, la présence ou non d'embolies, le mode de détection des micrométastases ou leur taille, le type histologique mixte ou autre de la tumeur et le nombre de GS envahis ou le ratio par rapport au nombre de GS prélevés. Outre la fiabilité des différents modèles, leur intérêt réside également dans la proportion des cas où le risque d'atteinte des GNS est inférieur au seuil fixé (habituellement de 10 %). Les modèles publiés ont été comparés en cas d'atteinte des GS, quel que soit le type d'atteinte (561 patientes) mais également en cas de micrométastases (246 patientes) [11] où seul le nomogramme du MSKCC (non spécifique des micrométastases) répondait aux critères déterminants [11]. Un nomogramme spécifique a été établi à partir de 909 observations [8]. Ce nomogramme a été complété avec un modèle intégrant le ratio du nombre de GS envahis sur le nombre de GS prélevés (F3Mn) et a fait l'objet sur une série indépendante (484 patientes) d'une validation et d'une comparaison avec les autres modèles : les deux modèles répondant aux critères (taux de FN, sous-groupe à faible risque de GNS envahis, calibration) étaient le nomogramme du MSKCC et celui rapporté dans cette étude avec des taux plus performants pour ce dernier.

## II. IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES : CHIRURGIE, RADIOTHÉRAPIE, TRAITEMENT SYSTÉMIQUE

La première question est celle en rapport avec la nécessité de réalisation ou non d'un curage axillaire (CA) complémentaire en cas de micrométastase du (des) GS.

Le risque de récurrence axillaire a été étudié après CA et après procédure du GS sans CA en cas de GS envahi ou non. Quelle que soit la situation d'envahissement ou non du GS, le taux de récurrence axillaire en l'absence de CA apparaît très inférieur au taux attendu d'atteinte des GNS [12] : les taux en cas de GS envahis sans CA sont faibles (0 à 1,8 %). L'essai randomisé ACOSOG Z0011, comparant la survie des patientes avec GS envahis avec ou non un CA complémentaire, a été fermé en raison d'une faible participation, mais les résultats des 856 patientes incluses ont été rapportés [13]. L'envahissement des GS correspondait à une micrométastase dans 35,1 % des cas. Aucune différence significative de récurrence locale et régionale n'a été mise en évidence, avec un suivi médian de 6,3 ans, entre les

deux groupes randomisés. Dans l'étude du « National Cancer Database » sur 97 314 patientes présentant un GS envahi, 20,8 % ont eu une biopsie des GS sans CA [14]. Le taux de récurrence axillaire avec un suivi médian de 63 mois était de 0,6 % après GS seul (530 patientes) par rapport à un taux de 0,2 % en cas de CA après GS (1 673 patientes) (HR ajusté : 0,2) chez les patientes qui présentaient une ou plusieurs micrométastases des GS.

## II.1. Impact sur la survie de l'abstention de curage axillaire en cas de micrométastase du GS

Les données sur des cohortes de patientes, non prospectives, avec éventuellement des biais de sélection, ne mettent pas en évidence une différence de survie globale ou sans récurrence avec ou sans curage axillaire en cas d'envahissement ganglionnaire sentinelle, et ce quelle que soit la taille de la métastase. Pour les micrométastases, la seule étude randomisée est celle de l'ACOSOG Z0011 dont les résultats ont été rapportés sur les patientes incluses avant fermeture de l'essai pour défaut d'inclusion, qui devait comporter plus de 3 000 patientes [15]. La différence de survie n'était pas significative avec ou sans curage axillaire.

Les données actuelles des études de population et des études prospectives, avec une étude randomisée clôturée prématurément avant l'obtention des effectifs requis (ACOSOG Z0011), permettent de supporter l'hypothèse que l'omission de curage axillaire complémentaire en cas d'atteinte du ou des ganglions sentinelles n'a pas d'impact significatif sur la survie globale et la survie sans récurrence.

**Au total**, les données actuelles apparaissent insuffisantes pour étayer de nouvelles pratiques « standard » d'omission du curage axillaire dans ces situations d'atteinte des ganglions sentinelles, d'autant que certaines modélisations peuvent laisser craindre des taux élevés à 10 ans de récurrence axillaire. Même en cas d'atteinte des ganglions sentinelles par des métastases occultes, comme dans l'étude de Weaver *et al.* [2], des différences significatives à 5 ans chez des patientes qui n'ont pas eu de curage axillaire sont observées, respectivement 0,5 % pour les survies sans événements et 1,3 % pour les récurrences régionales et à distance. Ces amplitudes de différence restent faibles avec cependant la nécessité de poursuivre avec des études sur de larges effectifs et un suivi prolongé, comme annoncé en conclusion par les auteurs.

Un essai prospectif randomisé apparaît donc indispensable pour répondre à cette question, et ce si possible rapidement, avant que des pratiques d'omission du curage axillaire ne s'installent sans preuve scientifique suffisante. En effet, dans différents recueils, le taux d'omission du curage axillaire en cas de micrométastases a augmenté de manière importante au fil des ans [14] bien qu'aucune preuve suffisante n'ait été rapportée.

## II.2. Radiothérapie des aires ganglionnaires

### II.2.a. Radiothérapie axillaire après GS

Un essai randomisé de l'institut Curie [16] avait comparé radiothérapie axillaire *versus* curage axillaire et avait mis en évidence un taux significativement plus élevé de récidives axillaires en cas de radiothérapie avec une morbidité équivalente ou très légèrement supérieure. La réalisation d'une radiothérapie axillaire *versus* curage axillaire complémentaire après diagnostic d'envahissement ganglionnaire sentinelle fait l'objet d'un essai actuellement en cours ; les données actuelles en termes de morbidité et de récurrence axillaire sont très insuffisantes pour avancer des conclusions claires et étayées.

### II.2.b. Radiothérapie des aires ganglionnaires, chaîne mammaire interne (CMI) et claviculaire

Une irradiation de la CMI et de la région claviculaire est en principe indiquée pour les tumeurs localisées dans les quadrants internes quel que soit le statut ganglionnaire axillaire, même si ceci ne fait pas l'objet d'un consensus. En cas de localisation dans les quadrants externes, une irradiation de la CMI et de la région claviculaire n'est indiquée qu'en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire. De ce point de vue, les submicrométastases, pN0i+, sont considérées comme des pN0 et donc sans indication d'irradiation. Par contre en cas de micrométastases, il n'y a pas à notre connaissance de consensus. Cependant les risques de récurrence de CMI ou claviculaire sont extrêmement faibles et ne plaident pas en faveur d'une irradiation systématique de ces aires ganglionnaires en cas de micrométastase du (des) ganglion(s) sentinelle(s) axillaire(s). Certains proposent de réaliser cette irradiation en fonction des résultats de la lympho-scintigraphie éventuellement couplée à des images de tomодensitométrie.

L'indication d'une **chimiothérapie adjuvante** sur le seul facteur correspondant à une micrométastase (pN1mi) reste controversée et il

n'y a pas d'indication en cas d'atteinte par des cellules isolées ou amas cellulaires (pN0i+).

La valeur pronostique indépendante de l'atteinte par une micrométastase des GS n'étant pas établie, il n'y a pas de rationnel suffisant pour recommander la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante sur ce seul critère. Ceci correspond à une situation peu fréquente. Tenant compte des facteurs liés à la tumeur pour indiquer une chimiothérapie adjuvante, une omission à « tort » d'indication de chimiothérapie adjuvante repose sur le non-diagnostic d'atteinte des GNS par une macrométastase. Dans l'étude de Straver *et al.* [17], la non-connaissance de l'importance de l'envahissement ganglionnaire n'a pas modifié le taux de chimiothérapie adjuvante.

La réalisation d'un traitement systémique avait par contre un effet bénéfique significatif [3], en cas de pN0i+ ou de pN1mi, avec dans cette étude un traitement qui correspondait dans  $\frac{2}{3}$  des cas environ à une **hormonothérapie** et une indication qui ne correspondait pas à une étude randomisée.

**En pratique actuellement**, le curage axillaire complémentaire est toujours nécessaire en cas d'atteinte métastatique des ganglions sentinelles y compris pour les micrométastases, qu'elles soient détectées par histologie standard ou par IHC.

L'utilisation de l'IHC, qui est discutée, reste importante pour diminuer le pourcentage de FN.

La réalisation d'un essai randomisé évaluant le pourcentage de récurrence axillaire, la survie globale et sans récurrence sur 5 à 10 ans est nécessaire afin d'obtenir un niveau de preuve suffisant pour ne pas réaliser de curage axillaire en cas d'atteinte métastatique du ganglion sentinelle.

## Annexe - Classification pN

<b>pNx</b>		Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure)
<b>pN0</b>		Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'études supplémentaires pour la recherche de cellules isolées
	pN0(i-)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude négative en immunohistochimie
	pN0(i+)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude positive en immunohistochimie, envahissement $\leq 0,2$ mm
	pN0(mol-)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire négative (RT-PCR)
	pN0(mol+)	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude moléculaire positive (RT-PCR)
<b>pN1Mi</b>		Présence de micrométastases ( $> 0,2$ mm, aucune $> 2$ mm)
<b>pN1</b>		Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires et/ou mammaires internes avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
	pN1a	Métastase dans 1 à 3 ganglions axillaires
	pN1b	Métastase ganglionnaire mammaire interne microscopique repérée par la technique du ganglion sentinelle mais non suspectée cliniquement
	pN1c	Métastase ganglionnaire axillaire dans 1 à 3 ganglions et métastase mammaire interne avec envahissement microscopique détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
<b>pN2</b>		Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions ou présence clinique d'adénopathies mammaires internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires
	pN2a	Métastase ganglionnaire axillaire dans 4 à 9 ganglions (au moins un envahissement $> 2$ mm)
	pN2b	Métastase ganglionnaire mammaire interne clinique en l'absence d'envahissement axillaire
<b>pN3</b>		Métastase ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions, ou envahissement sous-claviculaire (niveau III), ou envahissement mammaire interne homolatéral et axillaire concomitant, ou envahissement axillaire touchant plus de 3 ganglions avec présence de métastases mammaires internes détectées par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique ou ganglion sus-claviculaire envahi
	pN3a	Envahissement ganglionnaire axillaire touchant au moins 10 ganglions (avec un envahissement $> 2$ mm au minimum) ou métastase ganglionnaire sous-claviculaire
	pN3b	Ganglion mammaire interne homolatéral suspect avec envahissement d'au moins 1 ganglion axillaire ou d'au moins 3 ganglions axillaires avec envahissement mammaire interne détecté par la technique du ganglion sentinelle sans signe clinique
	pN3c	Métastase ganglionnaire sus-claviculaire homolatérale



## Bibliographie

- [1] Houvenaeghel G, Nos C, Giard S, Mignotte H, Esterni B, Jacquemier J *et al.* Micrometastasis in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement. Groupe des chirurgiens de la fédération des centres de lutte contre le cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1814-1822.
- [2] Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, Julian TB, Mamounas EP, Wolmark N. Effect of occult metastasis on survival in node-negative breast cancer. *New Engl J Med* 2011 Feb 3;364(5):412-21. Epub 2011 Jan 19.
- [3] De Boer M, van Dijk JA, Bult P, Borm GF, Tjan-Heijnen VC. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastasis, isolated tumor cells, and micrometastasis. *J Natl Cancer Inst* 2010 Mar 17;102(6):410-25.
- [4] De Boer M, Van Deurzen CH, Van Dijk, Borm GF, Van Diest PJ, Addang EM, Nortier JW *et al.* Micrometastasis or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 2009 Aug 13;361(7):653-63.
- [5] Maaskant-Braat AJ, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Coebergh JW, Roumen RM, Nolthenius-Puylaert MC *et al.* Sentinel node micrometastasis in breast cancer do not affect prognosis: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;127(1):195-203.
- [6] Olson JA Jr, McCall LM, Beitsch P, Whitworth PW, Reintgen DS *et al.* Impact of immediate *versus* delayed axillary node dissection on surgical outcomes in breast cancer patients with positive sentinel nodes: results from American College of Surgeons Oncology Group Trials Z0010 and Z0011. *J Clin Oncol* 2008 Jul 20;26(21):3530-5.
- [7] Viale G, Maiorano E, Pruneri G *et al.* Predicting the risk for additional axillary metastasis in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg* 2005;241:319-325.
- [8] Houvenaeghel G, Nos C, Giard S, Mignotte H, Esterni B, Jacquemier J *et al.* A nomogram predictive of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a sentinel lymph node micrometastasis. *Eur J Surg Oncol* 2009 Jul;35(7):690-5.
- [9] Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, van Diest P, van Deurzen C, Sejbien I, Reginig P, Aslaber M, Foschini MP, Sapino A, Castellano I, Callagy G, Arkoumani E, Kulka J, Wells CA. Variations in sentinel node isolated tumour cells/micrometastasis and non-sentinel node involvement rates according to different interpretations of the TNM definitions. *Eur J Cancer* 2008 Oct;44(15):2185-91. Epub 2008 Aug 6.
- [10] Cserni G, Gregori D, Merletti F *et al.* Meta-analysis of non-sentinel node metastasis associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 2004;91:1245-1252.
- [11] Coutant C, Olivier C, Lambaudie E, Fondrinier E, Marchal F, Guillemin F, Seince N, Thomas V, Levêque J, Barranger E, Darai E, Uzan S, Houvenaeghel G, Rouzier R. Comparison of models to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009 Jun 10;27(17):2800-8.
- [12] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP *et al.* Sentinel-lymph node resection compared with conventional axillary-lymph node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010 Oct 11;10(9):927-33.
- [13] Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM *et al.* Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastasis: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010 Sep;252(3):426-32;
- [14] Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY *et al.* Comparison of sentinel lymph node biopsy alone complex axillary lymph node dissection for node positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jun 20;27(18):2946-53.
- [15] Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW *et al.* Axillary dissection *versus* no axillary dissection in women

with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011 Feb 9;305(6):569-75.

[16] Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcoq JR, Salmon RJ, Campana F, Fourquet A. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study

with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004 Jan 1;22(1):97-101.

[17] Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J *et al.* Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 Feb 10;28(5):731-7.