

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2013

N° 206

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Gynécologie-Obstétrique

par

*Ariane de Pitray*  
Née le 31/10/1984 à Versailles

---

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2013

---

Ganglion sentinelle micrométastatique et carcinome canalaire infiltrant:  
Intérêt d'un curage axillaire de complément ?

---

Président : Monsieur le Professeur Lopes

Directeur de thèse : Professeur Classe.

## REMERCIEMENTS :

A mes Professeurs :

Monsieur le Professeur HJ Philippe « Ce professeur-là n'inculquait pas un savoir, il offrait ce qu'il savait. » Daniel Pennac.

Monsieur le Professeur P Lopes : « Tout homme qui a été professeur garde en lui quelque chose de l'écolier.» D'Alfred de Vigny

Monsieur le Professeur Classe : « Le professeur a réussi au moment où son élève devient original. »  
Lane Cooper

A tous ceux qui m'ont aidé, soutenu, poussé pour l'écriture de cette thèse : Pr Classe, Pr Campone, Dr Loussouarn, Dr Champion, Mme Andrieux.

A mes collègues internes et praticiens, chefs de cliniques et assistants du CHU de Nantes, du CRLCC Gauducheau de St Herblain, du CH du Mans.

« Sourire trois fois tous les jours rend inutile tout médicament. » Proverbe chinois

A mes parents :

« La sagesse qui fait rougir éloigne ; celle qui fait sourire rapproche. » Louis-Philippe de Ségur

« Les enfants ont la mémoire courte, mais ils ont le souvenir rapide.» Victor Hugo

A mes frères et sœurs :

« Nulle amie ne vaut une sœur. » de Christina Rossetti (ou 2 frères)

A mes amis de toujours : de Garches à Bamako.

« Un ami est celui qui vous laisse l'entière liberté d'être vous-même. » de Jim Morrison

A mes amis de médecine, des bancs de la P1 à la rue Franklin :

« La vie d'un ami, c'est la nôtre, comme la vraie vie de chacun est celle de tous. » George Sand

« Il est bon de traiter l'amitié comme les vins et de se méfier des mélanges. » Colette

A ma promotion d'interne : Cergi , Flo, Céline, Cécile

« Force et Honneur ». Maximus.

A Guillaume :

"Pour me rendre heureux, un sourire peut suffire." Jean de La Fontaine

## SOMMAIRE :

1. INTRODUCTION
2. GANGLION SENTINELLE AXILLAIRE
  - A. DEFINITION
  - B. TECHNIQUE DE DETECTION
  - C. INTERPRETATION
3. MICROMETASTASES
  - A. CLASSIFICATION
  - B. ANALYSE
  - C. TRAITEMENT
4. MATERIELS ET METHODES
  - A. PATIENTES
  - B. METHODOLOGIE
  - C. PARAMETRES ETUDIES
  - D. STATISTIQUES
5. RESULTATS
  - A. POPULATION
  - B. ENVAHISSEMENT AXILLAIRE ET SURVIE
  - C. MICROMETASTASES ET SURVIE
  - D. FACTEURS PRONOSTIQUES
  - E. INTERET DES TRAITEMENTS ADJUVANTS.
6. DISCUSSION
  - A. GS MICROMETASTASE ET RISQUE D'ENVAHISSEMENT
  - B. GS MICROMETASTASE ET PRONOSTIC DE SURVIE
  - C. GS MICROMETASTASE ET INTERET DE LA CHIMIOThERAPIE
  - D. ETUDES A VENIR
7. CONCLUSION
8. BIBLIOGRAPHIE

## 1. INTRODUCTION :

Depuis plusieurs années, la prise en charge du cancer du sein tend vers une « désescalade » du traitement chirurgical radical pour un traitement plus conservateur ; tumorectomie versus mastectomie, naissance des traitements néo-adjuvants, et depuis les années 90, l'apparition de la technique du ganglion sentinelle (GS). Cette pratique chirurgicale est devenue courante depuis les années 2000 et validée depuis la démonstration de l'équivalence avec le curage axillaire en termes de survie avec l'étude randomisée américaine NSABP B32 (1).

Le principe de la technique du GS est de trier les patientes devant bénéficier d'un curage axillaire (CA) complémentaire, les patientes ayant un GS métastatique étant à risque de ganglion non sentinelle métastatique.

C'est dans ce sens que se pose actuellement la question de réaliser un CA lorsque la biopsie du ganglion sentinelle axillaire est positive pour des micrométastases, soit une charge tumorale faible.

Les recommandations pour la Pratique Clinique de Saint Paul de Vence en 2011 (2) recommandaient la réalisation d'un curage axillaire en cas d'envahissement du (des) ganglion(s) sentinelle(s) que ce soit pour les cas de micrométastases ou de cellules isolées du GS. Certaines équipes françaises et internationales n'indiquent plus sa réalisation systématique pour un carcinome canalaire infiltrant répondant à des critères précis de taille et de grade (3).

Ce débat fait intervenir la question du pronostic de survie de ces patientes contre la morbidité d'un CA. Les effets délétères d'un curage sont connus tel que le lymphœdème ou les atteintes neurologiques du bras décrits par Mansel dans l'étude randomisée ALMANAC(4). La question se pose de l'intérêt curatif du curage axillaire devant les indications ciblées de traitements adjuvants avec le développement de marqueurs biologiques spécifiques.

La conférence de Saint-Paul de Vence en janvier 2013 consent à ne plus réaliser de curage complémentaire systématique pour un GS positif en micrométastases. Les essais prospectifs randomisés récents sur la question sont en faveur de cette

conduite à tenir mais restent critiquables car clos avant d'avoir atteint l'effectif prévu.  
(5)(6)

Notre objectif principal était de déterminer le taux de ganglions non sentinelles (GNS) métastatiques dans le curage complémentaire de patientes porteuses d'un GS micro-métastatique. Nos objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'impact sur la survie globale et sans récurrence d'un GS micrométastase comparée à une population au GS négatif, de déterminer les facteurs de risque d'une atteinte à micrométastases, l'intérêt d'un curage axillaire complémentaire et l'intérêt du traitement adjuvant.

## 2. GANGLION SENTINELLE (GS)

### A. DEFINITION

Sur le plan anatomique, l'envahissement ganglionnaire se fait de bas en haut de la base de la pyramide de l'aisselle en direction du sommet, du premier vers le troisième étage de Berg.

Le GS représente le premier relai du territoire de drainage lymphatique de la tumeur mammaire. Il est donc sensé être le premier ganglion à être envahi en cas d'atteinte ganglionnaire. Le principe de réaliser cette biopsie et son analyse anatomo-pathologique est d'obtenir la même information sur le statut ganglionnaire qu'un curage axillaire classique, sans en avoir la morbidité. Ceci peut concerner jusqu'à 70 % des patientes présentant une tumeur de moins de 3 cm.

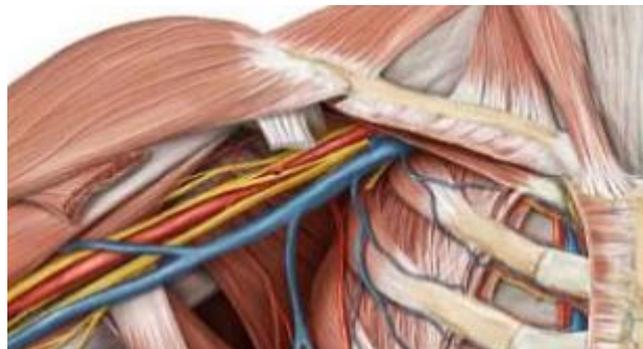


Image 1 : schéma anatomique du creux axillaire

Le terme de « ganglion sentinelle » a été utilisé pour la première fois par Gould et al, en 1960 dans un article intitulé: "Observations on a « sentinel node » in cancer of the parotid "(7)

En 1994, Giuliano et al, l'ont appliqué à la prise en charge du cancer du sein. La première publication Française en 1998, de Rodier et al, décrit l'expérience initiale des Centres de Lutte Contre Le Cancer (8). Depuis, la technique s'est largement répandue et est indiquée chez les patientes cliniquement sans

adénopathies axillaires (cN0), présentant une tumeur infiltrant de moins de 3 cm sans chimiothérapie néo-adjuvante.

Le concept du ganglion axillaire sentinelle appliqué au cancer du sein permet de sélectionner les patientes susceptibles de ne pas avoir d'envahissement ganglionnaire axillaire afin de leur éviter un curage axillaire inutile. La taille tumorale limite est de 2 cm à 3 cm (9). L'indication n'est pas liée à la technique chirurgicale appliquée au sein. L'indication du ganglion sentinelle est valide pour le traitement conservateur ou pour la mastectomie(10).

La technique du ganglion sentinelle est contre indiquée en cas de ganglions axillaires cliniquement suspects, de tumeur multifocale, d'antécédent de chirurgie ou de radiothérapie mammaire et d'indication d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

## B. TECHNIQUE DE DETECTION

Le principe du ganglion sentinelle repose sur une analyse physiopathologique : l'injection de traceurs lymphotropes dans le territoire de drainage lymphatique de la tumeur qui atteignent et révèlent le (les) premier (s) ganglions drainant directement la tumeur. (11)

Il existe deux types de méthode de détection : la méthode colorimétrique et la méthode isotopique.

Actuellement, les équipes de chirurgie associent une double technique de repérage du ganglion sentinelle par méthode isotopique et colorimétrique au Bleu. Le ganglion sentinelle peut donc être Bleu et /ou radio détecté quand les deux techniques sont utilisées de manière combinée.

### Technique isotopique :

Le  $^{99m}\text{Tc}$  a été utilisé pour la détection du ganglion sentinelle dès les travaux d'Alex JC et Krag DN en 1993, dans le contexte du mélanome malin (12). C'est

aujourd'hui l'isotope validé dans les applications de radiodétection du ganglion sentinelle à travers le monde pour son émission gamma et sa demi-vie de 6 heures (13).

Dans un premier temps, il est réalisé une injection de colloïde marqué au technétium 99 s'effectuant la plupart du temps en zone péri tumorale ou péri-aréolaire.

Puis la détection per opératoire du GS se fait à l'aide de la sonde gamma manuelle qui repère la radio activité. Les sondes de radiodétection permettent de guider l'acte chirurgical vers le ganglion sentinelle radioactif avec précision de façon à limiter les dissections et donc les délabrements de l'aisselle. Le ganglion sentinelle qui a capté des colloïdes couplés au 99mTc émet un rayonnement dans les 3 dimensions de l'espace. La sonde de détection ne perçoit que la fraction de ce rayonnement qui parvient au contact de son détecteur. L'activité moyenne du ganglion sentinelle est faible ; 0.1 à 1% de l'activité injectée (14). La sonde localise la faible activité émise par la cible, en discriminant cette activité du bruit de fond environnant pour guider le geste chirurgical.

#### Technique colorimétrique :

La technique colorimétrique repose sur l'injection d'un colorant bleu liposoluble, le bleu patenté (ou autres colorants bleus) de 1,4 à 2 ml, faite en sous-cutanée superficielle, en péri-tumoral ou en péri-aréolaire. Il n'y a pas d'étude randomisée portant uniquement sur la détection colorimétrique pour comparer les résultats de ces différents sites d'injection en terme de taux de détection ou de taux de faux négatifs.

L'injection est réalisée quelques minutes avant l'exérèse de la tumeur mammaire.

## Sites d'injection :

Les principaux sites d'injection sont en péri-tumoral intraparechymateux superficiel, ou en péri aréolaire. Les deux types d'injection ont été étudiés dans une série randomisée prospective et étaient équivalentes.(15)



Image 2 : Technique du ganglion sentinelle

## Technique opératoire

L'incision cutanée se fait en regard du creux axillaire, et l'objectif est de repérer et extraire les ganglions colorés en bleu et hyper-fixants. L'association du bleu et de l'isotope permettait d'améliorer le taux de détection. Une méta-analyse de 69 études, représentant 10 454 patientes, a montré un taux de détection de 96,35% (moyenne : 89%, médiane: 92%) (16). En moyenne le nombre de ganglions sentinelles extraits était de 1,92 (1 à 4, médiane 2). Une étude randomisée a confirmé que le taux de détection était meilleur avec la combinaison du bleu et de l'isotope, chez 61 patientes, comparé au bleu seul, chez 57 patientes, avec un taux de détection de 100% versus 86% ( $p=0,002$ ) (17).

L'échec de détection du ganglion sentinelle ou son caractère métastatique doivent faire porter l'indication d'un curage axillaire.

## Examen anatomo-pathologique

Les ganglions sont envoyés en analyse pour 3 étapes :

- L'examen anatomo-pathologique extemporané du GS.
- L'examen histologique standard de la tumeur et des ganglions.
- Une étude complémentaire (immuno histochimie) à la recherche de micro métastase.

La technique du ganglion sentinelle permet de ne confier au pathologiste que 1 à 3 ganglions au lieu de 1 à 15 ce qui permet une analyse anatomopathologique plus précise car l'analyse anatomopathologique du GS consiste en une augmentation du nombre de coupes et/ou une étude immuno-histochimiques complémentaire (18).

Etude macroscopique :

Les ganglions sentinelles sont mesurés et chaque ganglion sentinelle est inclus en totalité. Le ganglion sentinelle est coupé soit selon un plan longitudinal soit selon un plan transversal, selon des coupes de 1,5 à 3 mm

Etude microscopique :

Les coupes sériées sont espacées en général de 150 à 250  $\mu\text{m}$  (19). (Image 3). Ces coupes sériées permettent d'augmenter la détection des micrométastases (<2mm et > 0,2mm) et de diminuer le taux de faux négatifs. L'immunohistochimie (IHC), utilisant des anticorps dirigés contre des cytokératines, permet de visualiser des métastases occultes, sous la forme de petits amas de cellules carcinomateuses, non vues en HES.

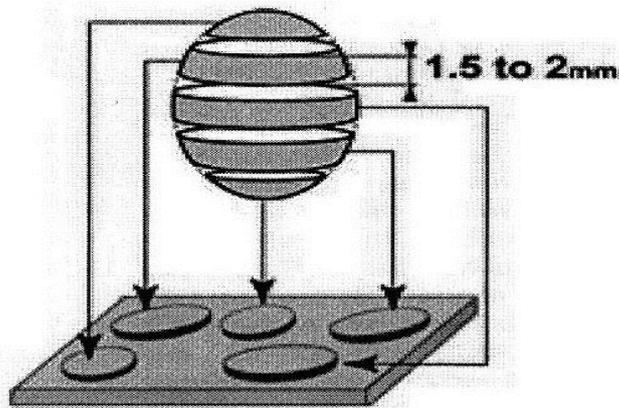


Image 3 : coupes macroscopiquement s riees d'après de Mascarel et al, 2003. (18)

Actuellement, se développe la technique biochimique OSNA (dosage automatisé de la cytokératine 19) qui apporte en extemporané un résultat négatif ou positif : macro- ou micrométastase.

### C. INTERPRETATION ET INTERET

La fiabilité de cette technique se mesure sur 2 paramètres qui sont le taux de détection et le taux de faux négatifs (GS négatif alors qu'il existe des ganglions axillaires métastatiques au curage axillaire).

La colorimétrie au bleu seul permet la détection dans 83.1% des cas mais avec un taux de faux négatifs trop élevé, autour de 10 %. Son avantage est sa simplicité de mise en œuvre et son faible coût. La technique isotopique donne de bons taux de détections, aux alentours de 94 %, avec des taux de faux négatifs inférieur à 10 %.(16) (20)

L'utilisation des deux méthodes couplées permet d'obtenir de façon reproductible l'identification du GS. Une série randomisée de 2005 décrit un taux d'identification de 100 % de la méthode combinée pour 61 patientes contre 86 % pour la technique bleu seule ( $p=0.02$ ) (17)

L'intérêt de cette technique est de diminuer la morbidité d'un curage axillaire, chirurgie délabrante et à lourd risque de lymphœdème. Il faut donc évaluer la morbidité du ganglion sentinelle comparée à celle d'un curage.

Giuliano et al, ont montré, à travers une comparaison prospective sur une série de 57 patientes avec ganglion sentinelle et curage et 68 patientes avec ganglion sentinelle seul, que l'association de la détection du ganglion sentinelle au curage axillaire entraînait un taux de complication de 35% comparé à 3% après la réalisation de la seule détection du ganglion sentinelle (21).

L'essai randomisé de référence ALMANAC sur la morbidité compare un groupe ganglion sentinelle versus un groupe contrôle avec curage axillaire. On constate une diminution significative du taux de paresthésies, et d'atteinte de la flexion ou de l'abduction de l'épaule, dans le groupe sentinelle. ( $p < 0.001$ ). Le taux de lymphœdème post-opératoire est diminué HR=0.37 (95% [IC] = 0.23-0.60). L'incidence est de 5% dans le groupe ganglion sentinelle contre 13% dans le groupe contrôle. L'étude de la qualité de vie montrait également une différence favorable en faveur du groupe ganglion sentinelle dans les dix-huit mois suivant l'intervention ( $p > 0.001$ ) (4) (22)

Les patientes doivent être informées de l'existence d'une morbidité liée à la technique du ganglion sentinelle comme elles doivent être informées de la morbidité du curage axillaire

L'essai randomisé NSABP-B31 étudie une population de 5611 patientes pendant 8 ans. Les résultats montre une équivalence de survie globale et sans récurrence entre un groupe GS et curage axillaire comparé à un groupe GS négatif, permettant d'omettre le curage. (1) [HR=1.20 (95% CI 0.96-1.50;  $p=0.12$ ).

### 3. MICROMETASTASES

#### A. DEFINITION

Les micrométastases sont une entité anatomopathologique mieux décrite depuis l'introduction de la technique du ganglion sentinelle. Elles ont fait l'objet d'une nouvelle classification en 2002 par l'AJCC (American Joint Committee on Cancer)

les différenciant des macrométastases.(23) En effet, les macrométastases ont une taille de plus de 2 mm et sont identifiées comme pN1.

Les micrométastases ganglionnaires :

- de 0,2 à 2 mm de grand axe, il s'agit de micrométastases (jusqu'alors elles avaient une taille inférieure ou égale à 2 mm). Elles sont classées pN1mi.
- les cellules tumorales isolées (CTI) sont définies comme seules ou groupées en petits amas de cellules de taille inférieure à 0,2 mm de grand axe, identifiées par immunohistochimie ou RT-PCR. Elles sont classées PN0 (i+) ou PN0 (mol+).

La détection des micrométastases dépend des techniques anatomopathologiques utilisées. L'emploi de l'IHC augmente le taux de détection de 9 à 47% comparé à l'utilisation de l'HE seul (24).Elles sont qualifiées d'occultes si elles ne sont détectées que par technique immuno-histochimique.

Houvenaeghel et al, rapporte une importante série de cas de ganglion sentinelles micrométastatiques (n=904) et montre que le taux d'envahissement ganglionnaire non sentinelle était de 14,3% quand le ganglion sentinelle présente une micrométastase (25).

Dans cette même série, le risque d'avoir un ganglion non sentinelle métastatique en cas de cellules isolées dans le ganglion sentinelle est évalué à 16% (30/87).

## B. ANALYSE ANATOMOPATHOLOGIQUE

L'analyse des GS est habituellement pratiquée à partir de coupes sériées en coloration standard hémato-éosine puis, en l'absence d'atteinte, avec un complément d'analyse en immuno-histochimie.

Chaque tranche tissulaire doit faire l'objet d'un examen histologique systématique sur coupe en paraffine. Une première coupe de 4 µm d'épaisseur est réalisée et

colorée à l'hématoxyline-éosine (H&E). Si aucune micrométastase n'est identifiée, des coupes en profondeur sont réalisées tous les 200 à 250 µm jusqu'à épuisement du tissu ganglionnaire. A chacun de ces niveaux, au minimum deux coupes seront retenues, l'une étant colorée à l'H&E, l'autre servant de réserve pour un éventuel examen en immuno-histochimie (ICH). Une telle procédure, coupes en série doublées d'un examen beaucoup plus sensible en ICH si nécessaire, permet d'accroître le taux de détection des micrométastases d'environ 10 à 15%. (24)

Le nombre de coupes analysées et l'espacement de section ne font pas l'objet d'un vrai consensus, de même que la réalisation ou non de l'examen immuno-histochimique.

## C. TRAITEMENT

### C-1. Indication d'un curage axillaire complémentaire

L'objectif du curage axillaire complémentaire est de retirer des ganglions non sentinelles métastatiques. Les nomogrammes permettent, pour une patiente donnée, de calculer sa probabilité d'avoir des ganglions non sentinelles (GNS) métastatiques. Ces outils permettent de discuter en RCP et avec la patiente, de l'indication d'un curage axillaire complémentaire.

Pour les macrométastases, l'équipe du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York a élaboré un nomogramme prédictif utilisant les principaux facteurs pronostiques : taille tumorale histologique, sous type histologique, grade nucléaire, embolies lymphovasculaires, multifocalité, récepteurs aux estrogènes, méthode de détection de l'atteinte des ganglions sentinelles, nombre de ganglions sentinelles prélevés et nombre de ganglions sentinelles métastatiques (26). Il a permis de prévoir le statut des ganglions non sentinelles dans 77% des cas.

En 2012, Houvenaeghel décrit un nomogramme établi pour les micrométastases. (27). Les critères étudiés sont traités dans la discussion.

## C-2. Indication de traitement systémique

La prescription d'un traitement adjuvant est indiquée sur les facteurs pronostiques de la tumeur, facteurs histologiques. Comme le rappelle la conférence de consensus de St Gallen en 2011 (28), la présence de métastase ganglionnaire n'est pas une indication de chimiothérapie.

La chimiothérapie adjuvante est indiquée chez les patientes à risque métastatiques, après exérèse de la lésion. Les critères consensuels sont : l'âge inférieur à 35 ans, la taille supérieure à 20 mm, les récepteurs hormonaux négatifs, l'Her2 positif (+++), le grade SBR 3.

La conférence de St Gallen 2013 (29) reprecise ces indications. Les tumeurs de grade SBR 3, le taux élevé de Ki-67, le statut des récepteurs hormonaux, la positivité Her2 ou le statut triple négatif, la recherche d'Oncotype DX (21-genes), et l'implication de plus de trois ganglions lymphatiques. L'âge inférieur à 35 ans et l'envahissement d'embolies vasculaires sont discutés.

## 4. PATIENTES ET METHODES

### A. PATIENTES

Les patientes définies sont extraites de la base de données « BERENIS », elles ont été prises en charge au Centre Régional de Lutte Contre le Cancer René Gauducheau à Nantes de janvier 1999 à décembre 2011 pour un carcinome canalaire infiltrant. La cohorte est constituée de 1373 patientes, chacune a bénéficié d'une biopsie de ganglion sentinelle.

Les critères d'inclusion étaient les présentant un carcinome canalaire infiltrant vérifié à l'examen anatomo-pathologique par une biopsie préopératoire, classé T0, T1, T2 ou T3 N0 M0 selon la classification TNM avec indication de ganglion sentinelle,

Les critères d'exclusion étaient la découverte d'une ou plusieurs adénopathies régionales palpables, la découverte d'une métastase synchrone, un ganglion sentinelle positif à macrométastase, une indication à un traitement néo-adjuvant, les réactions allergiques connues au colorant bleu ou à l'isotope ou les antécédents de chirurgie du sein ou du creux axillaire homolatéral.

La micrométastase était définie selon les critères de l'AJCC, soit une taille supérieure à 0.2 jusqu'à 2 mm inclus et les cellules tumorales isolées (CTI) à une taille égale ou moins de 0,2 mm. Dans notre étude, les cellules tumorales isolées étaient comprises avec les micrométastases.

La macrométastase au GAS était définie comme un envahissement tumoral du ganglion de plus de 2 mm.

Le curage axillaire est positif lors de la présence de micrométastase et/ou macrométastase dans les ganglions non sentinelles.

## B. METHODOLOGIE

La technique opératoire du ganglion sentinelle était réalisée sous anesthésie générale, avec systématiquement la méthode combinée comportant le repérage du ganglion sentinelle par techniques couplées isotopique (Technétium 99) et colorimétrique au bleu patenté. L'injection de Technétium était réalisée la veille ou le matin de l'intervention.

Lors d'un GS positif, le curage pouvait être réalisé d'emblée dans le même temps opératoire en cas de diagnostic en extemporané, ou lors d'un second temps chirurgical, en cas d'extemporané négatif ou en l'absence d'examen extemporané. Au niveau du sein, le geste de résection carcinologique pouvait être une tumorectomie ou une mastectomie.

L'analyse extemporanée du ganglion sentinelle était réalisée selon un examen cytologique par empreinte ; l'examen cytologique est une technique rapide (5 à 10 minutes), qui a l'avantage de préserver le tissu ganglionnaire.

L'examen anatomo-pathologique définitif du ganglion sentinelle consiste en une analyse macroscopique qui décrit la taille, le caractère bleu ou non et l'inclusion en totalité selon des tranches de 2 mm perpendiculaires au grand axe puis une analyse microscopique : réalisation de 6 coupes sériées espacées de 150 microns pour chaque ganglion. Trois des coupes étaient analysées par coloration HES (Hémalin Eosine Safran) et les trois autres en technique immuno-histochimique IHC à l'aide de l'anticorps anti-CK7. L'immunohistochimie était réalisée en cas de négativité des lames HES.

La lecture au microscope classait les lames en GS négatif, cellules isolées, micrométastases ou macrométastases selon la classification AJCC.

L'examen anatomo-pathologique du curage axillaire consistait en une inclusion en totalité des ganglions et une étude après coloration standard HES.

## C. PARAMETRES ETUDIES

**L'objectif principal** était de déterminer à partir d'une population de patientes ayant bénéficié d'une recherche de GS pour un carcinome canalaire infiltrant, le taux d'envahissement axillaire des ganglions non sentinelle (GNS) chez les patientes ayant un GS positif en micrométastases.

Cette population totale discernait 2 groupes : ganglion sentinelle négatif (GS-) et ganglion sentinelle positif à micrométastases (GS micrométastase). La troisième population était celle ayant un ganglion sentinelle positif à macrométastases, pour lesquelles nous n'avons pas effectué d'analyse.

Dans la population au GS micrométastase avec CA de complément, on déterminait 2 sous-groupes : GNS sains et GNS atteints.

Dans la population de GS négatif, certaines patientes ont bénéficié d'un curage complémentaire systématique dans le cadre de la courbe d'apprentissage de la technique du ganglion sentinelle.(30)

**Les objectifs secondaires** étaient :

- la comparaison entre les deux populations (GS négatif versus GS micrométastase) sur la survie globale et la survie sans récurrence.
- de déterminer de critères spécifiques des patientes et des tumeurs pour évaluer le risque d'envahissement ganglionnaire du curage dans la situation où le GS est positif en micrométastases
- le bénéfice de la chimiothérapie pour les deux groupes en termes de survie globale.

## D. STATISTIQUES

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne (ou médiane) et l'écart-type. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence de survenue des modalités.

Les variables quantitatives des patientes ont été comparées entre les groupes d'intérêt au moyen du test-T de Student (bilatéral) ou de la variance si elles étaient normalement distribuées (ou au moyen des tests de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis sinon). Les variables qualitatives ont été comparées entre les groupes d'intérêt au moyen du test du Chi-square (ou test exact de Fisher si nécessaire).

La survie sans progression était le délai entre la date du diagnostic à la date de la progression ou la date de la dernière visite. La survie globale était le délai entre la date du diagnostic à la date du décès quel que soit la cause ou la date de la dernière visite.

Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont été calculées pour évaluer la probabilité de survie globale et sans événement au cours de la période de suivi et le test de Logrank a été utilisé pour comparer les courbes de survie.

Les paramètres ayant une valeur de  $p \leq 0,15$  en analyse uni variée ou paramètres pronostiques connus ont été introduits dans le modèle de régression multi variée de Cox. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée au moyen des résidus de Schoenfeld.

Toutes les analyses ont été effectuées avec Stata10 Special Edition (StataCorp, Texas, USA). Tous les tests étaient bilatéraux avec  $p$  significatif  $<5\%$ .

## 5. RESULTATS

### A. POPULATION

La population de patientes était de 1373 à avoir eu une recherche de ganglion sentinelle de janvier 1999 à décembre 2011. La répartition selon les résultats du GS est indiquée dans la figure 1.

Les caractéristiques des patientes, de leur tumeur et de leur traitement sont résumées dans le tableau 1.

L'âge médian au diagnostic était de 58.2 ans avec des intervalles de 27 à 91 ans. L'examen des tumeurs montrait une taille de la lésion principale médiane de 13.5mm (de 2 à 80mm) et une taille totale après examen anatomo-pathologique médiane de 19.08mm (2 à 145mm).

La chirurgie conservatrice (tumorectomie) concerne 1118 patientes contre 205 avec un geste chirurgical radicale (mastectomie).

Après chirurgie, sur la totalité de la cohorte, 540 patientes ont reçu de la chimiothérapie, 1252 de la radiothérapie et 1156 de l'hormonothérapie.

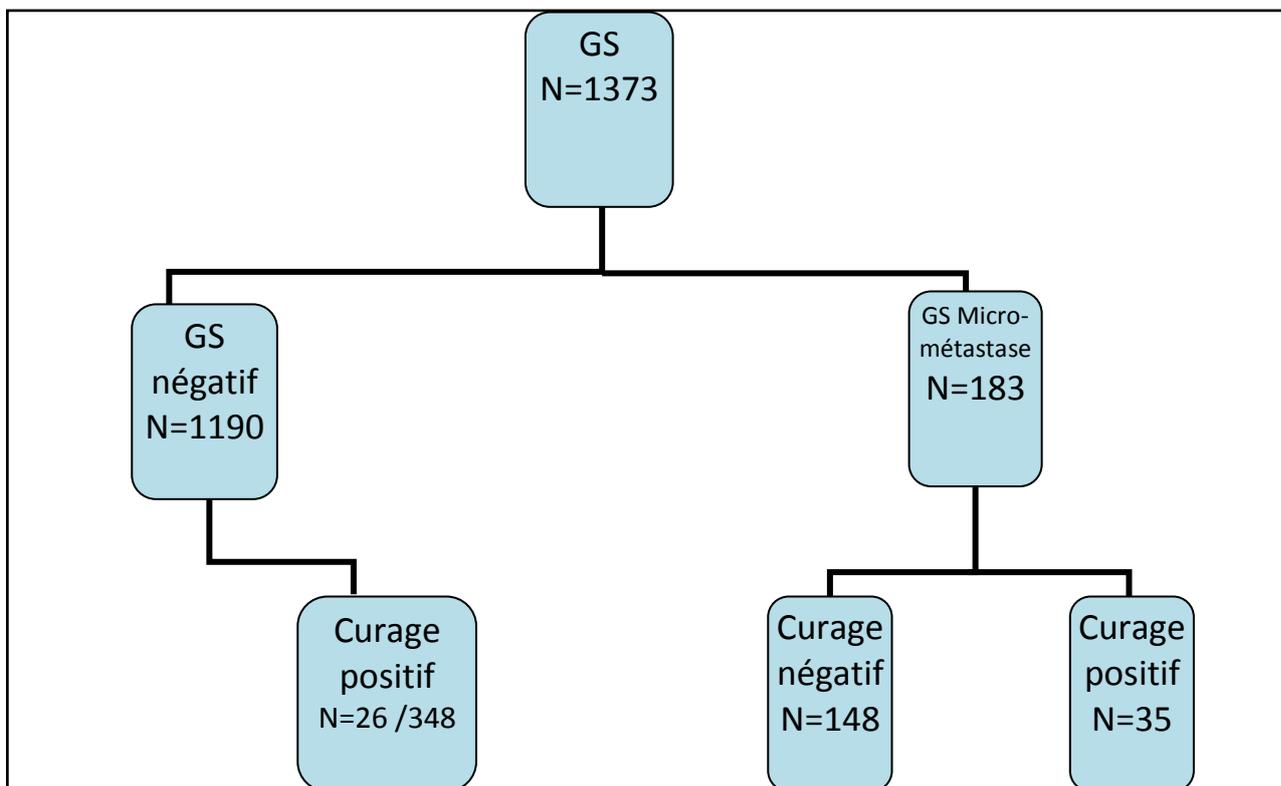


Figure 1 : répartition des patientes selon GS et résultats du curage. GS : ganglion sentinelle.

POPULATION		GS négatif	GS + micro	p
		1190	183	
Age moyen (ans)		58.6 +/- 10.9	55.2 +/- 10,1	0,0001
statut hormonal(%)	ménopausée	368 (31%)	75 41%	0.007
	réglée	821 (69%)	108 59%	
TUMEUR				
TNM T0 (%)		537 (45%)	59 (32%)	
TNM T1(%)		528 (44%)	94 (51%)	
TNM T2(%)		122(10 %)	29 (16%)	
TNM T3(%)		3 (0.5%)	1 (1%)	
				0.005
taille de la tumeur (mm)	Préopératoire	13,3 +/- 6.7	14.7 +/- 7.3	0.010
	histologique	18.6 +/- 14.8	21.7 +/- 16.1	0.008
RH	RE+(%) +	1056 (88.7%)	167 (91%)	0.366
	RP+(%) +	895 (75.2%)	142 (77.6%)	0.555
her2+++ (%)		101 (8.5%)	14 (7.6%)	0.783
Emboles vasculaires + (%)		190 (16%)	51 (28%)	<10-4
GAS : nb de gg	0	55 (4.6%)	0 (0%)	
	1	284 (23.8%)	27 (14%)	
	2	365 (30.6%)	60 (37%)	
	3	273 (23%)	40 (21%)	
	4 et +	213 (18%)	56 (30%)	
				<10-3
curage négatif		322/348(92.5%)	148 (81%)	
curage positif		26/348 (7.5%)	35 (19%)	
chirurgie	tumorectomie	1015 (95%)	150 (95%)	
	mastectomie	175 (5%)	33 (5%)	
chimiothérapie	avec	457 (38%)	92 (50%)	0.002
	sans	732 (62%)	91 (50%)	
radiothérapie	Avec	1122 (94%)	174 (95%)	0.663
	sans	68 (6%)	9 (5%)	
hormonothérapie	Avec	1031 (86.5%)	169 (92.4%)	0.030
	sans	159 (13.5%)	14 (7.6%)	

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

## B. ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE

Dans notre population totale, on observait un taux de ganglion sentinelle positif en micrométastases de 13% (n=183/1373). Le taux d'envahissement du curage dans cette population était de 19% (n=35/183). Seulement 5 patientes n'ont pas eu de curage associé. On note la présence de 29% (n=348/1190) de curage réalisés malgré un GS négatif, dont 7.5% (n=26/348) sont positifs.

## C. SURVIE GLOBALE ET SANS RECIDIVE SELON LE GS

Le suivi moyen était de 5.1 ans (de 0.15 à 13.6 ans).

Dans la population GS micrométastase, la courbe de survie globale à 5 ans indique une différence non significative ( $p=0.08$ ) entre le groupe GNS sains versus GNS atteints (Figure 2). La probabilité de survie globale reste proche de 1 jusqu'à 9 ans pour la population avec un curage négatif contre 0.8 pour celle atteint sur le plan axillaire.

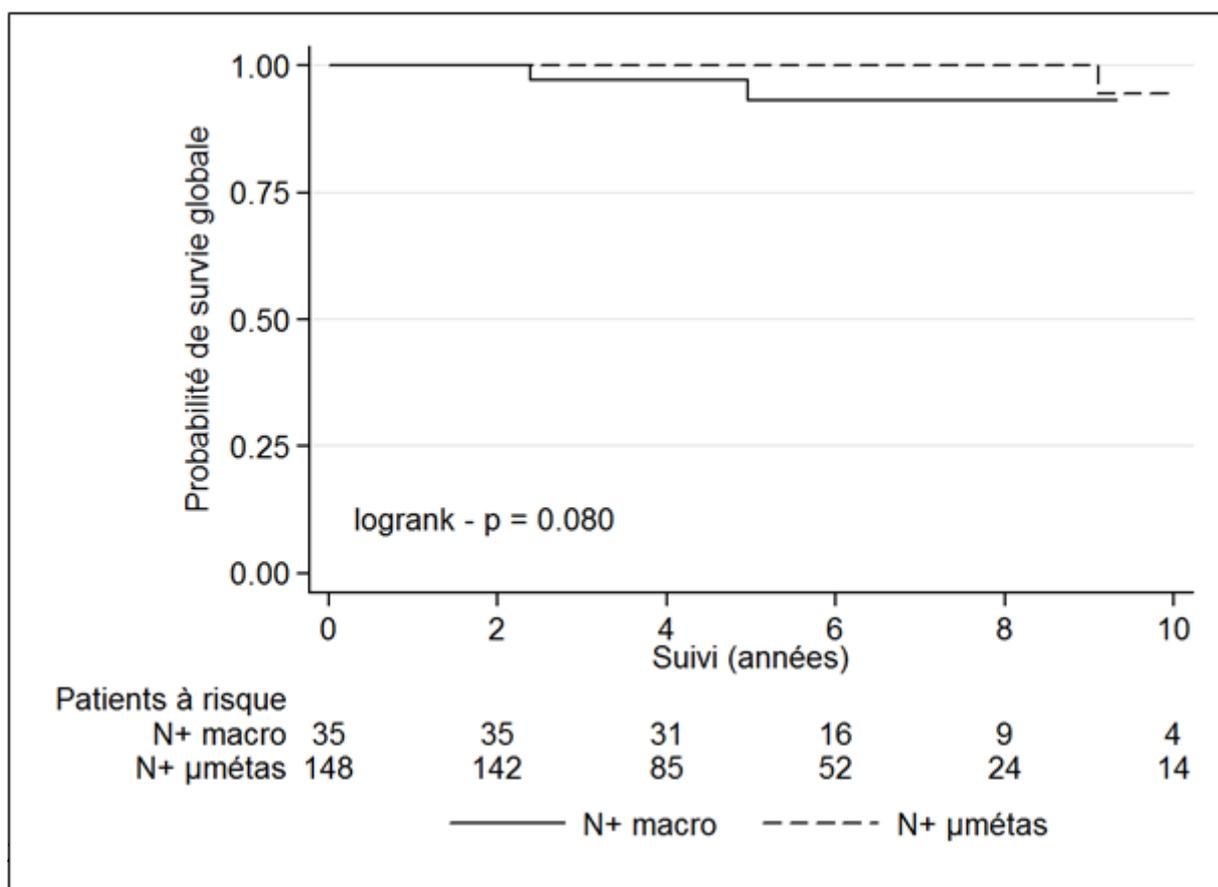


Figure 2 : courbe de survie de la population GS micrométastases et GNS atteints (N+ macro) versus GNS sains (N+ μméta)

Une analyse des courbes de survie permet d'évaluer la signification de la présence d'un ganglion sentinelle positif en micrométastase. La comparaison en survie globale des patients GS micrométastases versus celles GS- montre une différence significative avec une survie inférieure dans le groupe GS micrométastases ( $p = 0.04$ ) (Figure 3).

La probabilité de récurrence entre ces deux populations est indiquée sur la Figure 4. La différence est non significative entre le groupe GS micrométastase et le groupe GS négatif.

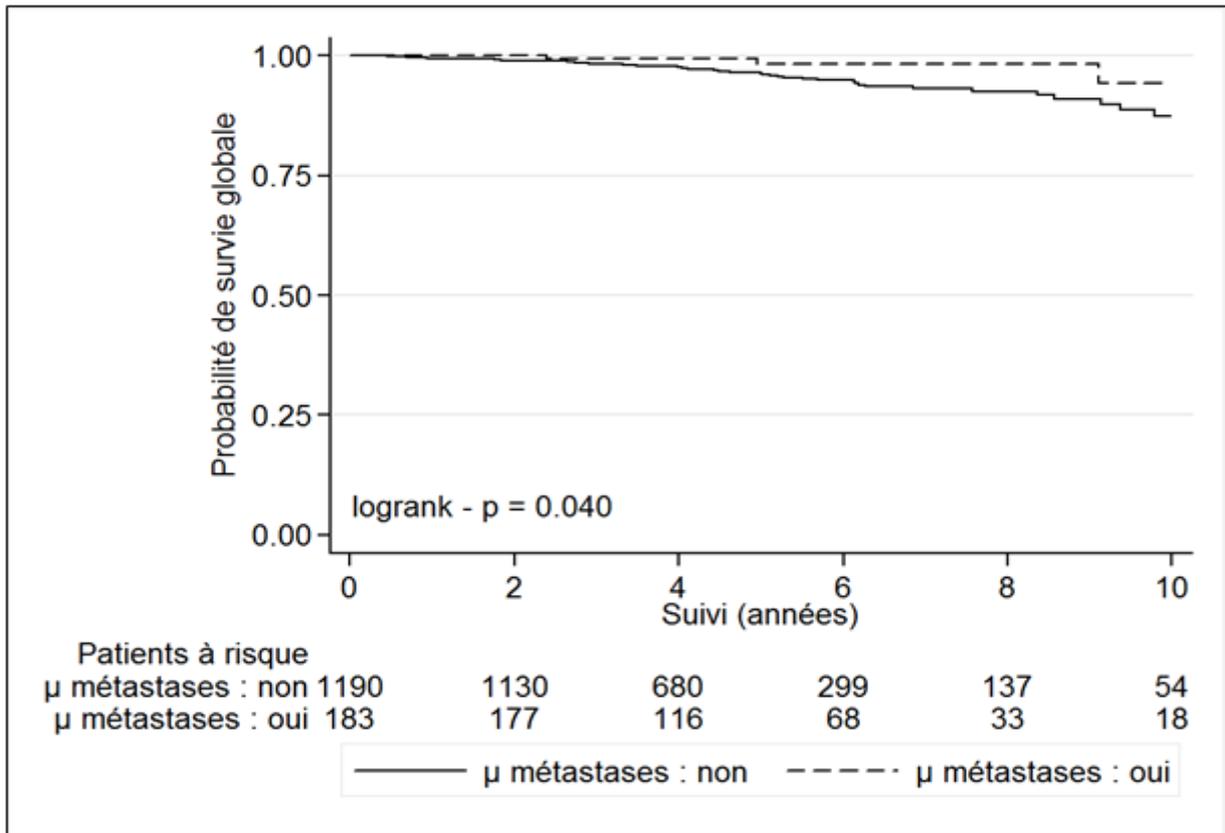


Figure 3 : courbe de survie globale GS micrométastase versus GS négatif

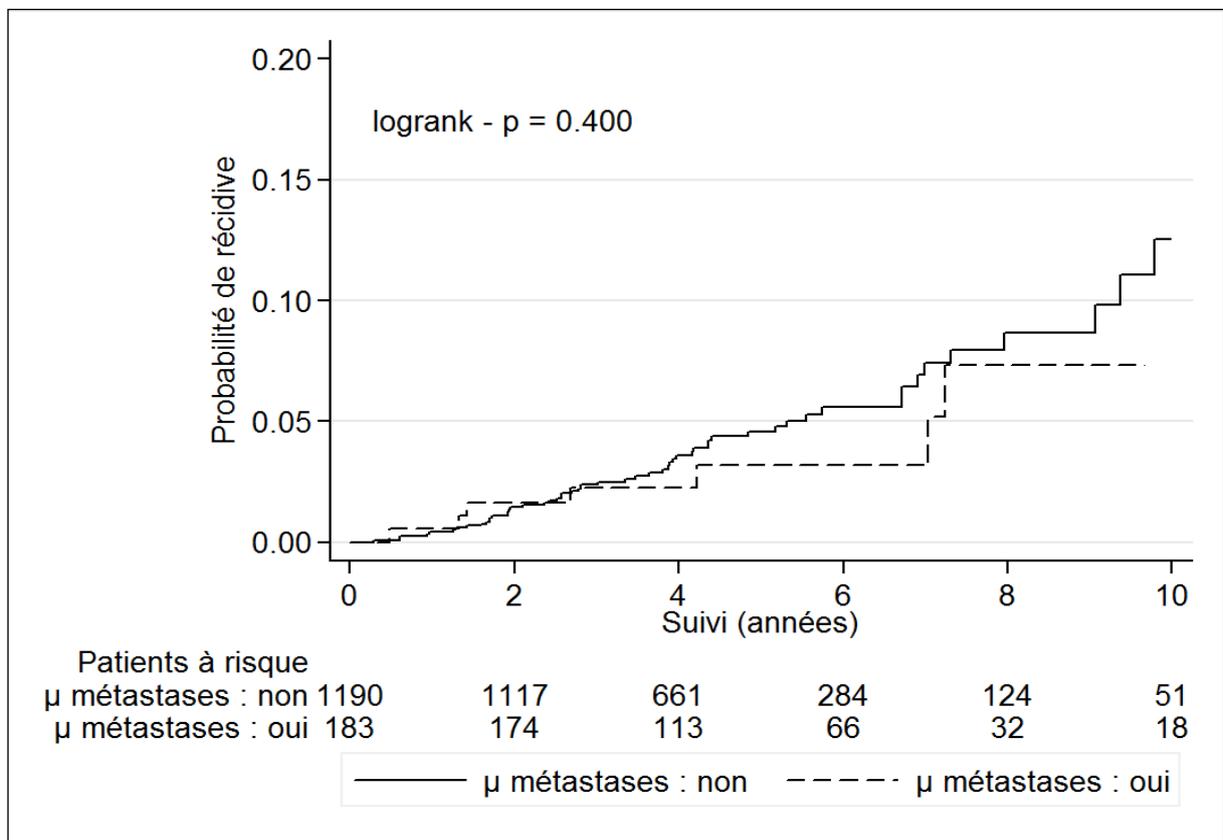


Figure 4 : probabilité de récurrence GS micrométastases + versus GS négatif

## D. FACTEURS PREDICTIFS D'ENVAHISSEMENT

Ces deux populations permettent de déterminer des facteurs le nombre de prédictifs sur la survie globale et sur la survie sans récurrence. (Tableau 2)

Concernant la patiente, l'âge au diagnostic est un facteur significatif ( $p=0.007$ ). Les facteurs propres à la tumeur significatifs ( $p<0.05$ ) sont :

- La présence de macrométastase au GS et au curage.
- Un curage de complément atteint
- Une tumeur T2 ou T3 ou une taille supérieure à 30 mm.
- Un grade SBR III
- Des récepteurs hormonaux positifs.
- Un nombre de ganglion macrométastatique supérieur à 1 au curage.
- La présence de ganglion micrométastatique au curage.

Les facteurs liés au traitement sont l'indication de chimiothérapie et d'hormonothérapie.

Ces critères significatifs sont analysés en multi variée (Tableau 3). Les facteurs de risque significatifs et indépendants sont l'âge et le grade SBR III ( $p<0.05$ )

<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI HR</b>	<b>p</b>
Âge au diagnostic	1.04	1.01-1.06	0.007
<b>Type d'exérèse</b>			
<b>Ménopause</b>			
oui vs non	1.48	0.81-2.73	0.203
tumorectomie vs mastectomie	1.86	0.67-5.16	0.231
<b>N histologique</b>			
N+ micro vs N-	0.19	0.02-1.43	0.108
N+ macro vs N-	2.56	1.49-4.41	<10-3
<b>Curage</b>			
positif vs négatif	1.78	1.04-3.06	0.035
<b>Stade T</b>			
T1 vs T0	1.31	0.68-2.54	0.417
T2-3 vs T0	2.65	1.26-5.57	0.010
Taille histologique lésion	1.05	1.03-1.07	<10-6
<b>Taille histologique lésion classe</b>			
11-20 mm vs 0-10 mm	1.96	0.97-3.98	0.062
21-29 mm vs 0-10 mm	1.77	0.60-5.19	0.301
≥ 30 mm vs 0-10 mm	8.09	2.93-22.32	<10-4
<b>SBR</b>			
II vs I	1.31	0.59-2.89	0.503
III vs I	5.35	2.59-11.03	<10-5
RO : pos vs neg	0.24	0.14-0.42	<10-6
RP : pos vs neg	0.36	0.21-0.61	<10-3
HERB2 POSITIF	1.76	0.78-3.94	0.171
Embole positif	1.74	0.97-3.11	0.171
Nombre gg curage	1.04	0.98-1.10	0.186
Nombre gg MACRO curage	1.24	1.15-1.34	<10-8
<b>Nombre gg MACRO curage</b>			
1 vs 0	1.03	0.25-4.31	0.964
2 vs 0	8.73	3.88-19.68	<10-6
3 et + vs 0	8.62	4.13-18.01	<10-7
<b>Nombre gg MICRO curage</b>			
>0 vs 0	4.78	2.70-8.46	<10-7
<b>Nombre de GS MICRO</b>			
>0 vs 0	0.33	0.10-1.05	0.060
<b>Chimiothérapie</b>			
Radiothérapie	2.83	1.57-5.11	0.001
Radiothérapie	0.77	0.24-2.49	0.667
Hormonothérapie	0.24	0.14-0.41	<10-6

Tableau 2 : analyse uni variée sur la survie globale des caractéristiques de la population

<b>Variable</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI HR</b>	<b>p</b>
Âge au diagnostic	1.06	1.02-1.09	0.001
Taille histologique	1.03	0.998-1.066	0.067
<b>RO</b>			
positif vs négatif	2.04	0.36-11.63	0.421
<b>RP</b>			
positif vs négatif	0.83	0.32-2.16	0.701
<b>HER2</b>			
positif vs négatif	0.98	0.41-2.32	0.956
<b>SBR</b>			
2 vs 1	2.12	0.75-5.99	0.157
3 vs 1	4.37	1.42-13.43	0.010
<b>Chimiothérapie</b>			
oui vs non	1.77	0.78-4.04	0.174
<b>Hormonothérapie</b>			
oui vs non	0.24	0.05-1.25	0.090
<b>Nombre de GAS retirés</b>			
0 vs 1	0.99	0.79-1.23	0.906
<b>Micrométastases</b>			
oui vs non	0.27	0.06-1.20	0.086

Tableau 3 : analyse multi variée sur la survie globale de caractéristiques spécifiques

## E. INTERET DES TRAITEMENTS ADJUVANTS

La figure 5 décrit la répartition des patientes avec ou sans chimiothérapie dans les deux groupes à comparer : patientes GS négatif versus patientes GS micrométastases +.

La Figure 6 montre l'analyse de la survie globale de ces patientes sans chimiothérapie adjuvante comparant GS négatif versus GS micrométastases. La présence de micrométastase ne détermine pas une survie inférieure (valeur non statistiquement significative).

La survie globale avec chimiothérapie est reportée sur la Figure 7. La comparaison des deux populations traitées par chimiothérapie n'est pas significative. La survie du groupe micrométastase indique une tendance de survie supérieure.

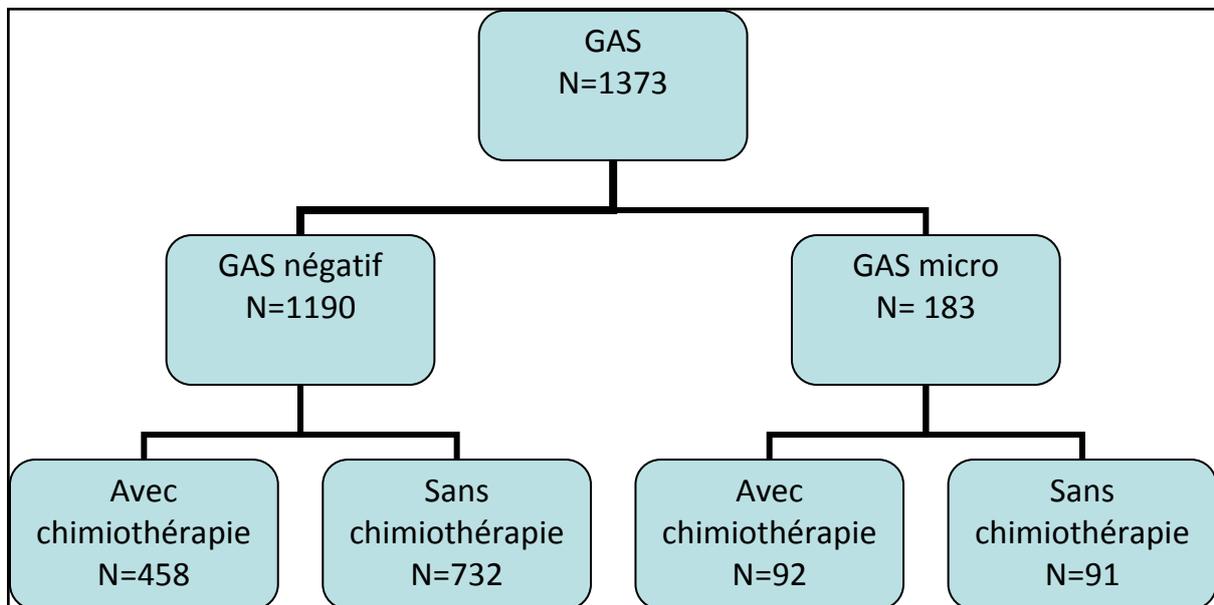


Figure 5 : répartition selon chimiothérapie.

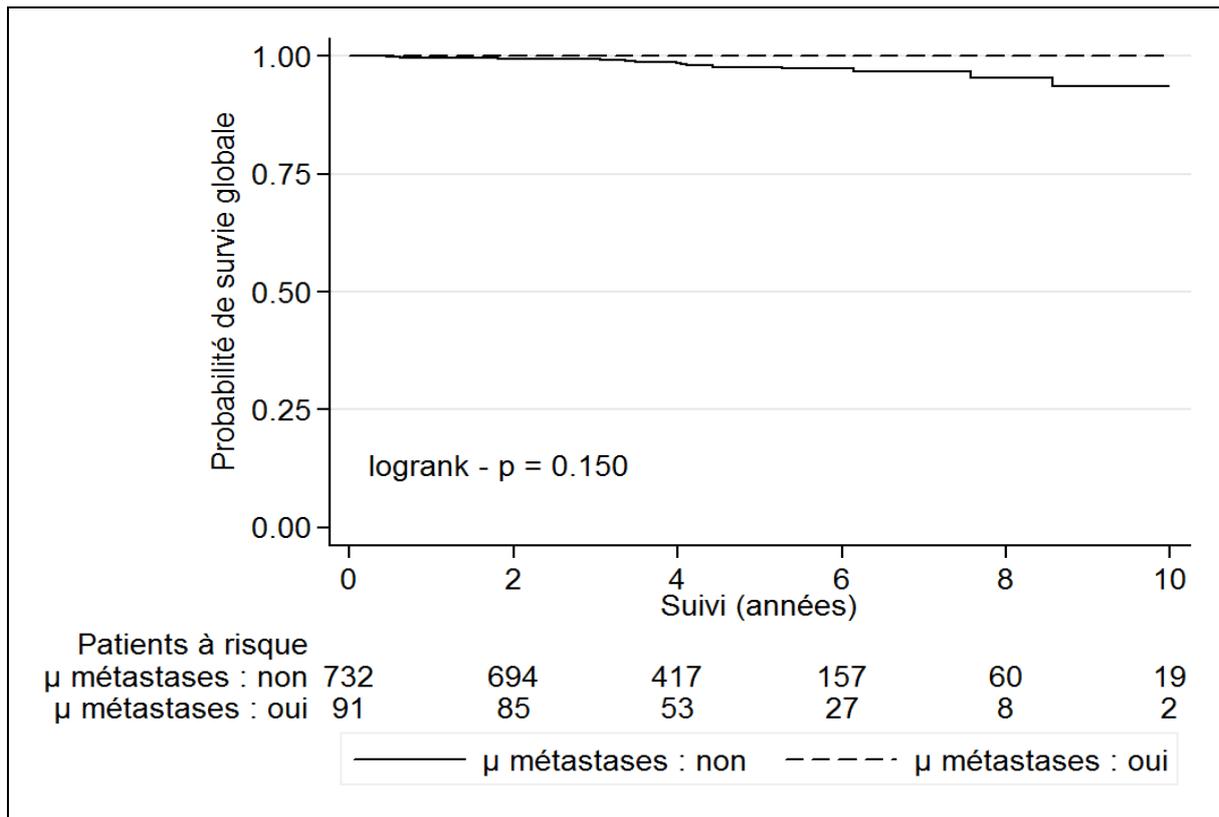


Figure 6 : survie globales des patientes sans chimiothérapie GS- versus GS micrométastase.

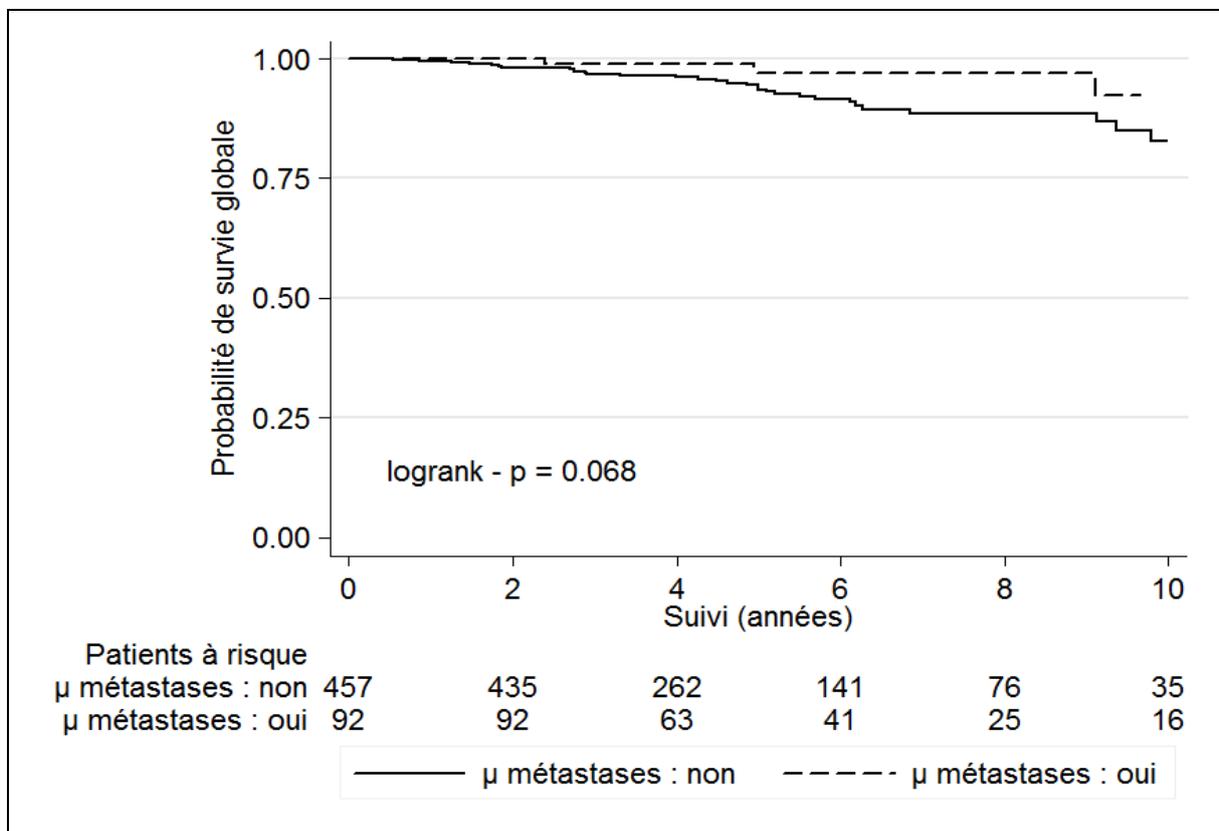


Figure 7 : survie globale avec chimiothérapie GS- versus GS micrométastase.

## 6. DISCUSSION

Nous avons montré, à partir d'une série rétrospective mono centrique que 19% des patientes avec micrométastases retrouvées au GS ont un envahissement axillaire confirmé au curage axillaire.

La survie globale pour la population GS micrométastases est diminuée statistiquement ( $p=0.04$ ) par rapport à une population au GS indemne, mais ne présente pas un risque de récurrence majoré. ( $p=0.4$ )

Dans la population avec GS micrométastatique, la réalisation d'un curage complémentaire ne modifie pas la survie globale. ( $p=0.08$ )

Les facteurs pronostiques statistiquement significatifs sont en analyse multi variée l'âge et le grade histo-pronostique élevé SBR. Les autres critères étudiés ne ressortent pas comme des facteurs significatifs d'une survie globale diminuée. Ces résultats peuvent être attribués à notre faible effectif de GS micrométastase ( $n= 183$ ) comparée à la population de GS négatif ( $n=1190$ ).

Le traitement par chimiothérapie ne change pas le pronostic sur la survie globale de la population avec micrométastases par rapport à la population GS négatif. ( $p=0.068$ )

### A. GS MICROMETASTASE ET RISQUE D'ENVAHISSEMENT DES GNS

#### a. Taux d'atteintes des GNS

Houvenaeghel en 2009 décrit une série rétrospective de 909 patientes avec un ganglion sentinelle positif en micrométastase. (3) Cent quatorze patientes présentent des ganglions non sentinelles atteints (GNS) au curage complémentaire, le taux d'envahissement des GNS est de 12, 5%. Il n'est pas mis en évidence de différence sur la survie (sans récurrence ni globale) entre l'atteinte par des cellules isolées ou l'absence d'atteinte, mais il existe une différence sur l'analyse de la survie entre l'atteintes par micrométastases et l'absence d'atteinte.

Dans une seconde série de 905 patientes (27), le taux de GNS positifs pour GS macrométastases est de 40-50%, de 12.8% pour GS micrométastases (178/1389 patientes) et 14% pour les CTI (40/287). La distinction micrométastase et CTI n'est pas statistiquement significative.

Dans une série de Cserni, pour 517 cas de GS micrométastases et CTI confondus, 85 cas de GNS sont atteints (GNS positifs en macro et/ou micrométastase), soit 16.4%. Cette étude différencie micrométastase et cellules tumorales isolées sur le GS. Une biopsie positive à CTI a 13.5% de risque d'envahissement axillaire contre 15% pour une biopsie positive à micrométastases. La survie n'est pas étudiée (31). Pour notre série, les CTI étaient inclus dans les micrométastases n'ayant que 9 cas/183 au total (5%).

Salhab and al en 2011 reprend vingt-huit études analysant l'envahissement des GNS dans des populations de patientes ayant un GS à micrométastases (26). Selon l'ensemble des études analysées, le taux de positivité du GS à micrométastases est compris entre 15 à 48% avec une augmentation depuis l'utilisation des techniques d'immuno-histochimie.

Le risque de GNS atteints sur le curage après GS positif à micrométastase varie de 3 à 50%, taux inférieur aux GNS dont le GS est positif aux macrométastases (>50%). Pour les 28 études analysées, 6218 patientes ont bénéficié d'un GS, 17.6% d'entre elles ont un curage positif.

Cette même étude met en évidence un risque diminué d'envahissement pour des micrométastases de moins de 1mm. Le taux de positivité des GNS est de 16% contre 30% pour une micrométastase de taille supérieure à 1mm.

Ces études sont comparables à notre résultat. Parmi les patientes porteuses d'un GS micrométastatique, moins de 20% ont une atteinte des GNS. On peut envisager de ne pas réaliser le curage complémentaire en déterminant les facteurs prédictifs d'envahissement des GNS.

b. Facteurs de risques d'atteintes des GNS.

Sur sa première série de GS micrométastases, Houvenaeghel décrit pour 700 dossiers de ganglions sentinelles positives à des micrométastases, 94 patientes (13.4%) avec un envahissement des GNS. De cette série, il met en évidence en analyse multi variée des facteurs à risque d'envahissement. (25)

Ces critères sont la taille de la tumeur ( $p=0,006$ ), la présence d'embolies vasculaires ( $p=0,013$ ), le type histologique ( $p=0,017$ ) et la technique de détection de GS : IHC plus sensible que HES ( $p=0,015$ ). L'analyse en multi varié montre que pour 3 facteurs présents, il existe 40% de risque de GNS positifs.

Un groupe de patientes pour lequel l'abstention de curage est envisageable est mis en évidence : les patientes porteuses de tumeurs CCI et CLI classées pT1a, pT1b ; et de tumeurs de type histologique : tubulaire, colloïdale, médullaire classées pT1 a à c.

L'article de méta-analyse de Salhab (32) retrouvent sur 28 études analysées, des facteurs prédictifs statistiques identiques à ceux d'Houvenaeghel : la présence d'embolies vasculaires, le type histologique de la tumeur, sa taille et également la technique de détection du GS.

Dans une seconde série rétrospective, Houvenaeghel publie en 2009 un nomogramme appuyé sur ces facteurs en multi varié pour déterminer l'intérêt du curage axillaire. Il permet un calcul de probabilité d'envahissement des GNS. Si ce taux est inférieur ou égal à 10%, le curage peut être évité (3). Cela concerne 40% de la série soit 364 patientes sur 909. Cet outil thérapeutique est validé par une seconde cohorte de 905 patientes.

En 2011, le JAMA publie les résultats de l'étude américaine randomisée ACOSOG Z0011 comparant la survie globale et sans récurrence d'un groupe GS positif (micro et macrométastases) ( $n=445$ ) à un groupe contrôle GS puis curage complémentaire ( $n=446$ ). (6) Les auteurs ont effectué un recrutement prospectif de 1999 à 2004 pour une population de patientes avec une tumeur infiltrante du sein T1-T2 N0 et GS positif (micro et macrométastases). L'étude s'est arrêtée par manque de recrutement mais le suivi moyen est de 6,3 ans. Il n'est pas montré de différence de survie

globale HR=0,79 (90% CI, 0.56-1.10) ni sans récurrence entre les deux groupes. HR=0,82 (95% CI, 0.58-1.17).

De ces résultats a suivi un changement des conduites à tenir de traitement chirurgical et de nouvelles études.

Ainsi, dans l'étude rétrospective de Yi (33), une population GS seul (n=188) est comparable à la population de l'étude Z0011 (tumeur T1, tumorectomie, GAS à micrométastases ou macrométastases). L'analyse statistique de survie ne conclue pas de différence entre la réalisation du curage ou l'abstention. Pour l'auteur, 75% des patientes répondant à ces critères sont candidates à éviter le curage complémentaire.

Une seconde étude rétrospective se base sur l'essai Z0011. En reprenant une série de patientes atteintes d'un cancer du sein, avec un GS positif, ils obtiennent une cohorte de 125 provenant de 3 centres hospitaliers français. (34). Ils répartissent leur population en deux groupes : éligibles à une abstention du curage conformément aux critères de Z0011 (n=87) ou non éligibles (n=38). Les critères d'éligibilité de Z0011 étaient une tumeur T1-T2 N0M0 avec un GS positif sur un ou deux ganglions (macro et/ou micrométastases). Le groupe éligible était statistiquement comparable à celui de la série Z0011 de 420 patientes. Les groupes (éligibles/non éligibles) sont ensuite comparés sur la survie globale et la survie sans récurrence. Le second groupe dit non éligible a une survie globale et sans récurrence inférieure ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,006$  respectivement). Une patiente ne répondant pas aux critères d'éligibilité nécessite un curage complémentaire. L'intérêt est de sélectionner les patientes éligibles ou non éligibles.

Dans l'étude de Weaver (35) sur une série de 5611 patientes randomisée, la survie globale entre un bras GS et un bras GS et CA est étudiée selon leur charge de métastases occultes. L'analyse en multi variée de facteur de risque de survenue d'évènement fait ressortir l'âge supérieur à 50 ans, la taille de la tumeur supérieure à 20 mm et la présence de métastases occultes comme facteurs de risque. Celui-ci est augmenté si ce sont des micrométastases comparées à des CTI. Des facteurs sont statistiquement protecteurs comme les traitements adjuvants, surtout l'hormonothérapie en présence de métastases occultes. La chimiothérapie

n'apparaît pas comme un facteur modifiant la survie globale ni la survie sans récurrence.

Ces études montrent que l'envahissement des GNS pour un GS micrométastase concerne une population restreinte et pouvant être ciblée. En dehors de critères de mauvais pronostic, le curage peut être évité. Cet argument se justifie si le pronostic de survie n'est pas modifié avec ou sans curage.

## B. GS MICROMÉTASTASES ET SURVIE

Notre série avait un suivi médian de 5,1 ans. Nous mettons en évidence une différence significative sur la survie globale entre GS micrométastase et GS négatif en faveur d'un GS négatif. ( $p=0,04$ ) Toutes nos patientes ont bénéficié d'un curage complémentaires dans le groupe GS micrométastase et 29% du groupe GS négatif (348/1190). L'analyse de la survie curage ou sans curage n'est pas réalisable.

### a. Présence de micrométastase et survie.

La différence de survie lors de présence de micrométastase est décrite dans une étude de Tan parue en 2008 (36). L'auteur reprend une série 368 cas de cancer du sein ayant bénéficié d'un curage axillaire négatif. Les coupes sont ré-analysées comme des GS, à savoir coupes sériées et techniques HES et IHC. Il est retrouvé 23% de ganglions positifs ( $n=83$ ), répartis en 5 macrométastases, 17 micrométastases et 61 de cellules tumorales isolées. L'analyse de survie sans récurrence de ces populations sur un suivi médian de 17,6 ans est significative avec une survie sans récurrence du groupe micrométastase diminuée. ( $p<0,01$ )

L'étude d'Andersson sur la survie des patientes atteintes de cancer du sein en fonction de la charge tumorale métastatiques a une longue durée de suivi (médiane de 18,9 ans) (37). La survie est diminuée chez les patientes présentant des micrométastases par rapport aux patientes indemnes, alors que le rôle des cellules tumorales isolées (CTI) reste mal compris. Compte tenu de leurs résultats, les auteurs décrivent un bénéfice du traitement cytostatique et hormonal systémique chez les patientes porteuses de micrométastases. La question du curage n'intervient pas dans le traitement.

Une étude italienne rétrospective de 377 patientes avec un GS micrométastases (1 ganglion atteint seulement) et sans curage complémentaire analyse la survie à 5 ans (38). Il est constaté 13 décès et 18 récurrences locorégionales (sein ou axillaire). La survie globale est de bon pronostic à 97.3% et l'incidence d'une récurrence axillaire est faible à 2.4% (95%IC 1.1-4.5). L'analyse multi variée met en évidence la taille et le grade de la tumeur comme facteurs pronostiques significatifs de récurrence axillaire.

Dans l'étude de Weaver précédemment citée, sur les 5611 patientes randomisées de l'essai NSABP B-32, 3887 bénéficient de la recherche de métastases occultes. (35) Une première analyse histologique classique (HES) du GS est réalisée pour détecter des métastases puis une fixation des pièces en paraffine et une seconde analyse en double aveugle pour recherche de métastases occultes : métastases mis en évidence par la double technique histologique et immuno-histochimique, réalisée si la première analyse est négative. Il est retrouvé 616 cas avec des métastases occultes. La survie globale et sans récurrence est comparée entre un bras GS et un bras GS et CA selon leur charge de métastases occultes. Il existe une différence significative sur la survie globale ( $p=0,03$ ), sur la survie sans récurrence ( $p=0,02$ ) avec un Hazard Ratio  $HR=1,37$  (95%CI 1,03-1,81) pour la survie globale comparée à la population sans métastase occulte. En revanche, la comparaison en survie de GS versus GS et LAF est non significative ( $p=0,09$ ). La présence de métastases diminue la survie mais, lors de micrométastases connues au GS, la réalisation d'un curage complémentaire n'améliore pas la survie.

Ces études établissent que la présence de micrométastase au GS comparé à un GS indemne diminue la survie de façon significative (globale ou sans récurrence). L'intérêt

du curage ne semble pas améliorer cette survie ni dans notre étude ni dans les études rétrospectives.

b. Intérêt du curage et survie.

Une série rétrospective américaine de 97 314 patientes compare la survie et le risque de récurrence entre GS seul et GS avec curage axillaire complémentaire (39). Pour les GS à micrométastases, les résultats ne montrent pas de différence significative ni sur la survie ni sur la récurrence qu'il y ait ou pas le curage ( $p=0,18$  avec un  $HR=0,95$   $95\%CI (0,7-1,27)$ ). Le taux de récurrence est inférieur pour le groupe GS seul de 0,2% versus 0,4% pour le groupe GS et CA ( $p=0,81$  non significatif). Ce recueil est réalisé de 1998 à 2005 avec une augmentation de 31% à 38% d'abstention de curage lors de GS positif dans la population américaine lors de la fin de cette période.

L'étude rétrospective de Yi compare en termes de survie et récurrence, deux populations : mastectomie ou tumorectomie ayant un GS positif ou un curage complémentaire ( $n=861$ ). Elle compare dans un second temps cette population globale à celle de l'étude Z0011, sur la survie globale et la récurrence. (33). Dans la population ayant reçu un curage (tumorectomie et mastectomie  $n=673$ ), 27% de curages sont positifs soit un effectif supérieure aux études précédemment citées.

Il n'est pas mis en évidence de différence significative de survie globale ni sur la récurrence entre les groupes GS seul (93,8% à 10 ans) ou CA (81,7% à 10 ans) que les patientes aient reçu un traitement chirurgical mammaire conservateur ou total.

Ces nombreux essais rétrospectifs attendaient de valider leurs résultats par des essais prospectifs randomisés.

La première à être parue est l'étude américaine ACOSOG-Z0011 citée précédemment. Arrêtée par manque de recrutement, le suivi médian est de 6,3 ans. (6). La population randomisée présentait une tumeur T1-T2 M0. La particularité de cette étude est que le GS pouvait être positif en micrométastase ou en macrométastase.

Une analyse intermédiaire permet de confirmer les résultats des études rétrospectives. Pour 891 patientes randomisées, 446 patientes incluses ont eu un curage (CA) contre 445 sans curage. L'analyse de survie globale à 5 ans montre un pourcentage d'effectif de 91.8% du groupe CA contre 92.5% sans curage ( $p=0,25$ ) et le  $HR=0,79$  (CI90% 0,56-1,10). Il est de 0.87 (90% CI 0.62-1.23) avec un ajustement sur l'âge et les traitements adjuvants.

L'analyse de survie sans récurrence à 5 ans est semblable avec des pourcentages de 82.7% pour les CA contre 83.5% sans CA. ( $p=0,14$ ) et le  $HR=0.82$  (95% CI, 0.58-1.17). Le HR ajusté aux traitements adjuvants et à l'âge est de 0.88 (95% CI 0.62-1.25). La réalisation du curage complémentaire ne change pas la survie des patientes.

En 2013, le Lancet publie les résultats de l'étude italienne IBCSG 23-01. (5) L'étude est prospective, randomisée, de non infériorité de survie du GS seul versus CA complémentaire dans une population de patientes avec un GS positif à micrométastases et une tumeur de 5 cm maximum. Avec un suivi à 5 ans, la population ne bénéficiant pas de CA ( $n=467$ ) ont une survie sans récurrence (critère principal) non statistiquement diminuée à la population avec curage ( $n=465$ ). L'analyse en non-infériorité retrouve un HR à 0,78 CI95% (0,55-1,11)  $p=0,16$ .

De même, la différence de survie globale n'est pas significative entre les deux groupes. Le taux de curage positif dans le groupe CA est de 13%, ce qui correspond aux résultats déjà décrits.

Même si le recrutement initial était inférieur à celui prévu, cette étude retrouve statistiquement une non-infériorité de survie de l'abstention du curage et des effets secondaires post-chirurgicaux moins nombreux.

L'étude randomisée de Sola confirme ces résultats. Les patientes avec un cancer du sein inférieur à 3,5cm N0M0 et GS positif en micrométastases sont inclus et randomisées entre janvier 2001 et décembre 2008 selon un bras contrôle : curage axillaire et un bras expérimental : abstention du curage. (40)

Sur dix-huit centres concernés, 247 patientes sont incluses : 112 bénéficient du curage, 121 sont sans curage (14 sont sorties après randomisation). Dans le groupe curage, 13% ont des ganglions non sentinelles envahis ce qui correspond aux études décrites précédemment.

Sur cet effectif, il n'y a pas de différence de survie sans récurrence à 5 ans ( $p=0,330$ ). Pour le groupe sans curage, trois récurrences sont observées (2,5%) contre une pour le groupe curage (1%) non significatif ( $p=0,348$ ). Cette dernière étude confirme les précédentes malgré un recrutement moindre. L'abstention du curage ne modifie pas le pronostic de survie et de récurrence.

Pour une population de GS positif en micrométastase, l'abstention du curage ne diminue pas la survie des patientes. Sans compter que les auteurs décrivent une différence de morbidités axillaires post-chirurgicales augmentées après curage : 70% de morbidité dans le groupe CA contre 25% dans le groupe GS seul dans l'étude Z0011 ( $p < \text{ou} = 0.001$ ).

Si on tend vers une abstention du curage thérapeutique, la présence de micrométastases au GS modifie le pronostic. Faut-il proposer à ces patientes une chimiothérapie ?

### C. MICROMETASTASES ET INTERET DE LA CHIMIOOTHERAPIE.

En 2011, la conférence de consensus de St Gallen proposait l'abstention de curage axillaire si le GS est positif en macrométastases avec une radiothérapie axillaire dans le cadre d'une chirurgie du sein conservatrice (28). Les CTI et micrométastases positives retrouvées dans un ganglion sentinelle ne sont pas considérées comme une indication au curage ganglionnaire. Les participants acceptent également de ne pas réaliser le curage lors de GS positif à macrométastase pour des tumeurs traitées par tumorectomie et radiothérapie avec cliniquement une absence d'atteinte axillaire. Mais ils précisent que il ne faut pas étendre cette indication puisque les résultats ne se basent que sur l'étude ACOSOG trial Z0011. Il est précisé qu'il n'y a pas d'indication systématique de chimiothérapie si un ganglion (sentinelle ou non) est positif en micrométastase.

Mais la présence de ganglions positifs est pour plusieurs auteurs un risque de mauvais pronostic et donc une indication à un traitement adjuvant.

Dans notre étude, la survie en présence de micrométastase au GS est statistiquement inférieure à celle des GS indemnes. Pour autant, la survie globale n'est pas statistiquement différente dans la population recevant une chimiothérapie que le GS soit à micrométastase ou négatif. Nous ne comparons pas pour les GS micrométastase, les patientes ayant reçu de la chimiothérapie et celles sans car nos effectifs sont faibles.

Dans une étude rétrospective de 2009, De Boer compare le risque de récurrence entre trois populations : GS négatif sans traitement adjuvant (n=856), GS micrométastases (CTI inclus) sans curage complémentaire ni traitement adjuvant (n=856) et GS micrométastases (CTI inclus) sans curage avec traitement adjuvant (n=995). Le traitement adjuvant comprend une hormonothérapie ou une chimiothérapie ou les deux. L'Odd Ratio OR entre les deux populations à GS micrométastases avec ou sans traitement adjuvant est de 0,57 (95%CI 0.45-0.73). Un traitement en cas d'abstention du curage diminue le risque de récurrence.(41)

L'étude d'Andersson sur la signification des micrométastases (et CTI) sur la survie montre que la présence de micrométastases diminue la survie globale et sans récurrence. Il préconise le bénéfice d'un traitement adjuvant hormonal et cytostatique pour cette population au même titre que les ganglions sentinelle positifs à macrométastases.(37)

Une étude rétrospective regarde l'impact des résultats de l'étude ACOSOG Z0011 sur l'indication de traitement adjuvant, chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie. Les auteurs partent d'une population de 132 patientes ayant les mêmes critères que ceux de la population de Z0011. Ils répartissent la cohorte en deux groupes : un n'ayant que les informations de GS positif à un ou deux ganglions micro ou macrométastatique et un deuxième groupe ayant les informations d'un curage axillaire complémentaire. (42)

Chaque dossier est étudié en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de cancérologie en aveugle du traitement initialement réalisé. Leur population a 39% de curage positif contre 27% dans l'étude ACOSOG Z0011. Au total, 72,7% du groupe GS seul contre 77,3% du groupe CA reçoivent de la chimiothérapie adjuvante. En

comparant la population GNS indemnes versus GNS atteints, 4,5 % de patientes sont indiquées à la chimiothérapie secondairement. Au total, 16,5% d'indications de chimiothérapie adjuvante sont modifiées par la connaissance du statut ganglionnaire donné par le curage. La différence de survie ou de récurrence n'est pas donnée dans ces différentes populations.

Sans remettre en question les conclusions de l'étude ACOSOG Z0011, les auteurs rappellent que le statut ganglionnaire intervient dans le plan du schéma thérapeutique global, notamment sur l'indication de chimiothérapie adjuvante.

La question de la chimiothérapie adjuvante dans les cancers du sein avec GS micrométastases ne repose pas que sur le résultat du curage axillaire. Dans une série rétrospective, une double équipe franco-autrichienne recherche des critères d'indication à la chimiothérapie pour un GS à micrométastases. (43) Dans une cohorte de 172 patientes avec une tumeur du sein infiltrante T1-T2 N0 et GS positif à micrométastases plus curage axillaire complémentaire, deux tiers ont reçu une chimiothérapie adjuvante (n=104). Une double analyse statistique est réalisée recherchant les facteurs pronostiques de chimiothérapie. Par régression logistique avec analyse multi variée, les critères significatifs d'indication à une chimiothérapie sont l'âge jeune ( $p=0,0027$ ), le grade élevée de la tumeur ( $p=0,01$ ), le statut HER2 positif ( $p=0,036$ ) et le statut ganglionnaire (GNS positifs) ( $p=0,032$ ).

En réalisant un arbre décisionnel par RPA (recursive partition analysis), les facteurs significatifs sont en premier le grade 3 de la tumeur, puis le statut HER2 positif puis le statut ganglionnaire.(Figure 8)

L'indication d'une chimiothérapie ne repose pas sur le statut ganglionnaire de la patiente mais sur des critères propres à la tumeur. Les auteurs ouvrent l'utilité des marqueurs moléculaires développés actuellement.

Au regard des recommandations et des études, un ganglion sentinelle positif à micrométastase ne requiert ni curage ni chimiothérapie sur ce seul critère.

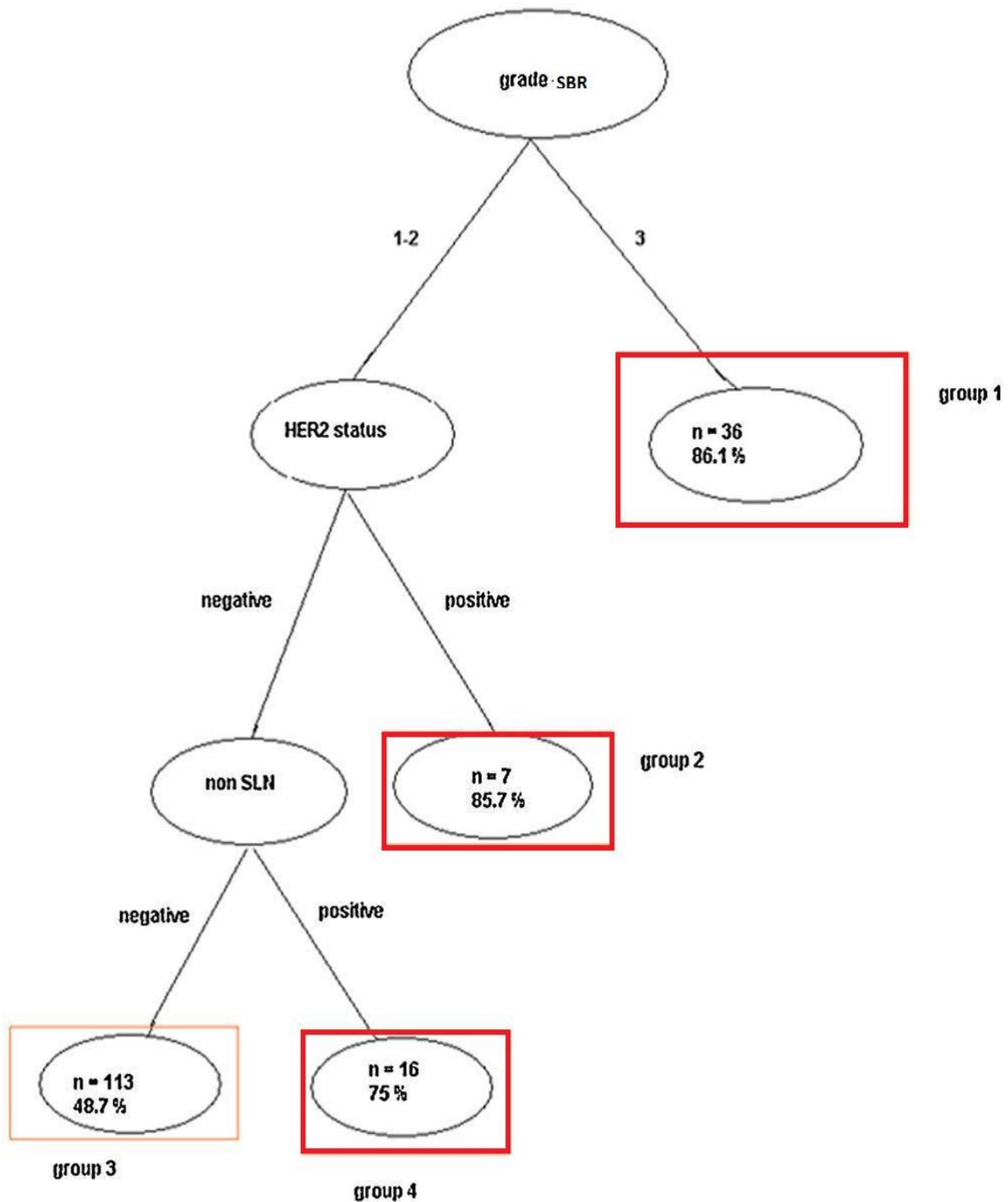


Figure 8 : arbre décisionnel de chimiothérapie dans un cancer du sein à GS micrométastases. (d'après Mazouni (45)). Les cadres rouges désignent les facteurs pronostics indiquant à une chimiothérapie adjuvante.

## D. ETUDES A VENIR

Notre étude est rétrospective et ne s'intéresse qu'à une population faible de GS micrométastase (n=183) malgré une cohorte importante initiale. Le choix de cibler les tumeurs de type canalaire infiltrant uniquement donne plus de puissance aux résultats. Par ailleurs, la survie globale et sans récurrence est étudiée sur 5 ans ce qui permet un certain recul.

Les résultats statistiques sont peu à être significatifs. Seul la survie globale entre GS micrométastase et GS négatif montre une survie globale diminuée pour le groupe GS micrométastases. Certains facteurs de risque en multi varié sont en faveur de cette survie diminuée comme l'âge et le grade élevé de la tumeur.

Nos résultats sont similaires aux études citées plus tôt. La présence de micrométastase au ganglion sentinelle est un facteur de survie diminuée. Le curage ne modifie pas ce pronostic en terme de survie ni de récurrence.

Une évaluation récente des pratiques de 48 équipes françaises montre que peu d'entre elles continuent le curage systématique complémentaire pour un GS à micrométastase (12,5%) contrairement à un GS positif en macrométastase (72,9% d'équipes interrogées le réalisent) (44)

Les recommandations de St Gallen de cette année sont en faveur d'une abstention du curage complémentaire pour les GS dont deux ganglions sont positifs (macro et/ou micrométastase) si le sein est irradié.(29)

L'étude AMAROS EORTC en cours de résultats, compare à partir d'une population randomisée de patientes ayant un GS positif, deux groupes : curage ou radiothérapie axillaire. L'objectif est de mettre en évidence une non-infériorité du contrôle local et de la survie en traitant par radiothérapie par comparaison à la technique standard du curage. Les résultats intermédiaires semblent indiquer que la connaissance de l'envahissement axillaire ne participe pas à l'indication d'un traitement adjuvant. (45)

L'étude SERC en cours d'inclusion cherche à évaluer la non-infériorité de la réalisation ou non d'un curage axillaire complémentaire, chez des patientes ayant un

cancer du sein invasif et un ganglion sentinelle positif (micro et/ou macrométastases). Le critère principal est la survie sans maladie dans cette population puis dans le sous-groupe des patientes avec micro ou macrométastases ganglionnaires. (46)

Cette étude répondra à la question de l'intérêt du curage dans les cancers invasifs du sein à GS positif.

## 7. CONCLUSION

Aux regards des études prospectives récentes et des recommandations européennes, l'abstention du curage axillaire dans les cancers du sein avec GS positif à micrométastase se standardise. La survie sans récurrence et la survie globale ne sont pas altérées en évitant des morbidités post-chirurgicales.

Cette attitude thérapeutique semble être adoptée par un grand nombre d'équipes et les recommandations françaises de St Paul de Vence en 2013 s'y accordent. Le curage pour les GS à micrométastases n'est plus indiqué à titre systématique pour les tumeurs infiltrantes. Dans cette conduite à tenir, Il est nécessaire de réaliser une bonne information aux patientes sur l'intérêt de l'abstention du curage. Le curage reste recommandé pour le moment pour les GS positif à macrométastases.

L'information de l'envahissement des GNS reste cependant d'actualité. La question du nombre de ganglions positifs (sentinelle ou non) semble rester un critère de mauvais pronostic. Le contrôle local axillaire semble nécessaire. Les résultats de l'étude AMAROS diront s'il peut se faire par radiothérapie. La présence de micrométastase au ganglion sentinelle n'indique pas à une chimiothérapie adjuvante.

Un grand nombre des études actuelles sont de petits effectifs, rétrospectives et les études prospectives publiées ne sont pas arrivées à l'effectif cible. Mais elles vont dans le sens de l'abstention du curage. D'autres études comme l'étude SERC en cours seront bénéfiques pour préciser l'intérêt du curage dans la démarche thérapeutique globale et si son abstention change le pronostic des patientes.

## 8. BIBLIOGRAPHIE

1. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-933.
2. Barranger E, Classe J-M, Clough K, Giard S, Houvenaeghel G, Nos C. Groupe chirurgie: Veille bibliographique et recommandations. *Oncologie.* 21 2011;13(10-11):727-754.
3. 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 J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2009;35(7):690-695.
4. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(9):599-609.
5. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):297-305.
6. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2011; 305(6):569-575.
7. GOULD EA, WINSHIP T, PHILBIN PH, KERR HH. Observations on a « sentinel node » in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13:77-78.
8. Rodier JF, Routiot T, Mignotte H, Janser JC, Bremond A, Barlier C, et al. [Identification of axillary sentinel node by lymphotropic dye in breast cancer. Feasibility study apropos of 128 cases]. *Chir Mémoires Académie Chir.* 1998; 123(3):239-246.
9. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005; 23(30):7703-7720.
10. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U, Consensus Conference Committee. Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA. *Breast J.* 2002; 8(3):124-138.
11. Anaes. [The technique of sentinel node for breast cancer: interim report of the ANAES (October 2002)]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2003; 31(6):567-571.
12. Alex JC, Weaver DL, Fairbank JT, Rankin BS, Krag DN. Gamma-probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol.* 1993; 2(5):303-308.
13. Mariani G, Moresco L, Viale G, Villa G, Bagnasco M, Canavese G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2001;42(8):1198-1215.

14. De Cicco C, Chinol M, Paganelli G. Intraoperative localization of the sentinel node in breast cancer: technical aspects of lymphoscintigraphic methods. *Semin Surg Oncol.* 1998;15(4):268-271.
15. Rodier J-F, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, et al. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007; 25(24):3664-3669.
16. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer.* 2006; 106(1):4-16.
17. Hung WK, Chan CM, Ying M, Chong SF, Mak KL, Yip AWC. Randomized clinical trial comparing blue dye with combined dye and isotope for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Br J Surg.* 2005; 92(12):1494-1497.
18. De Mascarel I, MacGrogan G. [Strategies for management of axillary lymph nodes in breast cancer. Point of view of the Institut Bergonié.]. *Ann Pathol.* 2003; 23(6):518-533.
19. Mathieu M-C. [Histopathological analysis of sentinel lymph node in breast cancer. The experience of Institut Gustave-Roussy]. *Ann Pathol.* 2003; 23(6):508-517.
20. Borgstein PJ, Meijer S. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg.* 1998; 228(5):720-723.
21. Giuliano AE, Haigh PI, Brennan MB, Hansen NM, Kelley MC, Ye W, et al. Prospective observational study of sentinel lymphadenectomy without further axillary dissection in patients with sentinel node-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000; 18(13):2553-2559.
22. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 95(3):279-293.
23. Penault-Llorca F, Mishellany F. [Micrometastatic disease and residual axillary disease. Breast cancer as an example Alct]. *Cancer Radiothérapie J Société Française Radiothérapie Oncol.* 2006;10(6-7):338-342.
24. Cserni G. [Pathological work-up and assessment of sentinel lymph nodes in melanoma patients]. *Magy Onkol.* 2003;47(1):51-57.
25. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H, Classe JM, Giard S, Rouanet P, et al. Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement--Groupe des Chirurgiens de la Federation des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006; 24(12):1814-1822.
26. Van Zee KJ, Manasseh D-ME, Bevilacqua JLB, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(10):1140-1151.

27. Houvenaeghel G, Bannier M, Nos C, Giard S, Mignotte H, Jacquemier J, et al. Non sentinel node involvement prediction for sentinel node micrometastases in breast cancer: nomogram validation and comparison with other models. *Breast Edinb Scotl*. 2012; 21(2):204-209.
28. Goldhirsch A. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [Internet]. 2011 [cité 26 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3144634/#app1>
29. A Goldhirsch. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013 [Internet]. 2013 [cité 26 sept 2013]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755334/>
30. Classe JM, Curtet C, Campion L, Rousseau C, Fiche M, Sagan C, et al. Learning curve for the detection of axillary sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2003;29(5):426-433.
31. Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V, van Diest P, van Deurzen C, Sejbien I, et al. 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 Oxf Engl 1990*. 2008; 44(15):2185-2191.
32. Salhab M, Patani N, Mokbel K. Sentinel lymph node micrometastasis in human breast cancer: an update. *Surg Oncol*. 2011;20(4):e195-206.
33. Yi M, Kuerer HM, Mittendorf EA, Hwang RF, Caudle AS, Bedrosian I, et al. Impact of the american college of surgeons oncology group Z0011 criteria applied to a contemporary patient population. *J Am Coll Surg*. 2013;216(1):105-113.
34. Delpech Y, Bricou A, Lousquy R, Hudry D, Jankowski C, Willecocq C, et al. The exportability of the ACOSOG Z0011 criteria for omitting axillary lymph node dissection after positive sentinel lymph node biopsy findings: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(8):2556-2561.
35. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(5):412-421.
36. Tan LK, Giri D, Hummer AJ, Panageas KS, Brogi E, Norton L, et al. Occult axillary node metastases in breast cancer are prognostically significant: results in 368 node-negative patients with 20-year follow-up. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008; 26(11):1803-1809.
37. Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, de Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010; 28(17):2868-2873.
38. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentilini O, Luini A, Intra M, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2012; 131(3):819-825.

39. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, Bethke KP, Rademaker AW, Ko CY, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(18):2946-2953.
40. Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. 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*. 2013;20(1):120-127.
41. De Boer M, van Deurzen CHM, van Dijck JAAM, Borm GF, van Diest PJ, Adang EMM, et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(7):653-663.
42. Aigner J, Smetanay K, Hof H, Sinn H-P, Sohn C, Schneeweiss A, et al. Omission of axillary dissection according to ACOSOG Z0011: impact on adjuvant treatment recommendations. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(5):1538-1544.
43. Mazouni C, Reitsamer R, Rimareix F, Stranzl H, Uzan C, Garbay J-R, et al. The positive non-sentinel status is not the main decisional factor for chemotherapy assignment in breast cancer with micrometastatic disease in the sentinel lymph node. *J Surg Oncol*. 2012;106(6):703-707.
44. Barranger E, Houvenaeghel G, Classe J-M. [Axillary support in breast cancer: survey practice in France]. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2013;41(7-8):433-436.
45. Straver ME, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJH, Mansel RE, Bogaerts J, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1854-1861.
46. Houvenaeghel. Axillary Node Dissection Versus no Dissection in Breast Cancer With Positive Sentinel Lymph Node - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. *clinicaltrials.gov*. [cité 26 sept 2013]. Disponible sur: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01717131>

NOM : DE PITRAY

PRENOM : ARIANE

**Titre de Thèse :** Ganglion sentinelle micrométastatique et carcinome canalaire infiltrant: Intérêt d'un curage axillaire de complément

---

## RESUME

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'intérêt du curage axillaire dans les carcinomes canaux infiltrants lorsque le ganglion sentinelle (GS) est positif en micrométastase.

Dans une série rétrospective monocentrique de 1373 patientes présentant un carcinome canalaire infiltrant T1-T3, M0 et une recherche de ganglion sentinelle, nous évaluons le taux d'atteinte des ganglions non sentinelles (GNS) pour les GS positif en micrométastase et la survie globale d'une population avec GS micrométastase.

Pour 183 patientes ayant un GS micrométastase, le taux d'atteinte des GNS est de 19% (35/183). La survie globale est statistiquement diminuée comparée à celle de la population au GS indemne. ( $p=0.04$ ). Il n'est pas observé de différence de survie entre le groupe GS micrométastase à GNS sains (148) versus GNS atteints (35). ( $p=0.08$ ).

La présence de micrométastase au GS intervient sur la survie globale de la patiente. Le curage axillaire et la présence de GNS atteints ne modifient pas le pronostic. Le curage axillaire peut être évité pour cette population.

---

## MOTS-CLES

Carcinome canalaire infiltrant, ganglion sentinelle, micrométastase, ganglions non sentinelles, survie globale.