

Acquis et limites dans l'exploration de l'aisselle

Axillary surgery for breast cancer patients: state of the art

J.-M. Classe, S. Giard, G. Houvenaeghel, K. Clough, C. Nos et E. Barranger

Mots clés : cancer du sein, ganglion sentinelle, curage axillaire, macrométastase, micro-métastase

Keywords: breast cancer, sentinel lymph node, axillary lymphadenectomy, macrometastasis, micrometastasis

L'exploration chirurgicale de l'aisselle répond au double objectif de recueil d'information sur le statut des ganglions et de contrôle local en cas de ganglions métastatiques. Environ 30 % des cancers du sein T1 ou T2 sans adénopathie cliniquement palpable présentent un envahissement ganglionnaire [1, 2]. L'impact direct de ce geste axillaire sur la survie globale reste hypothétique. Jusque dans les années 1990, cette exploration chirurgicale était réalisée par curage axillaire limité aux étages I-II de BERG [3]. Depuis, il existe une désescalade thérapeutique avec d'une part l'avènement de la technique du ganglion axillaire sentinelle (GAS), d'autre part la mise en place d'outils d'aide à la décision de curage complémentaire chez les patientes dont le GAS est métastatique et enfin, plus récemment, la remise en question de l'intérêt du curage axillaire complémentaire en cas de GAS métastatique.

La technique du GAS permet de trier les patientes indemnes d'envahissement ganglionnaire, qui peuvent éviter le curage et sa morbidité. Les principaux risques du GAS sont l'échec de détection, amenant à réaliser un curage axillaire dans

le même temps opératoire, et le faux négatif, correspondant à la situation où le GAS est indemne alors qu'il existe un envahissement des ganglions axillaires non sentinelles. Les recommandations de la double détection combinée, et du prélèvement d'au moins deux GAS, permettent de réduire ces risques. L'utilisation du bleu patenté est parfois associée à des complications allergiques aux conséquences exceptionnellement graves [4]. Les indications de cette technique ont été actualisées lors des dernières Recommandations de Saint-Paul-de-Vence en 2012 : carcinome infiltrant, de moins de 3 cm, unifocal, en place, sans atteinte axillaire clinique, sans traitement néoadjuvant.

Le taux d'identification du GS pour les cancers invasifs de plus de 2 cm, après double détection (radio-isotopique et bleu) est identique à celui de petits cancers du sein, soit supérieur à 93 % [5, 6]. Les patientes ayant des tumeurs T2 ont un taux de FN comparable à celui des petites tumeurs (T1) [7]. En cas de tumeur multiple, le risque de faux négatif est au-delà du seuil toléré comme cela a récemment été publié à travers une étude multicentrique française [8]. Après chimiothérapie néoadjuvante (CNA), la technique du GAS semble surtout applicable chez les patientes initialement sans atteinte axillaire [9]. La difficulté réside dans l'évaluation précise de cette atteinte axillaire préalable à la CNA, ce qui a servi de rationnel à l'étude GANEA 2 actuellement en cours et concernant des patientes chez qui l'atteinte ganglionnaire axillaire est prouvée par échographie et cytologie avant la CNA. D'ailleurs, en dehors de la situation spécifique de la CNA, l'évaluation axillaire par échographie et ponction cytologique des ganglions suspects se développe, permettant d'éviter une démarche inutile de détection du GAS [10]. En cas de carcinome canalaire *in situ* (CIS) l'indication du GAS n'est pas recommandée, mais peut être une option en cas de mastectomie pour des lésions diffuses de CIS de haut grade avec nécrose, pour éviter l'indication secondaire d'un curage axillaire de complément en cas de non-diagnostic préalable d'un petit foyer d'infiltrant [11].

L'examen extemporané des GAS permet d'éviter des ré-interventions pour curage axillaire complémentaire. Les techniques d'examen anatomopathologique en extemporané, apposition ou cryocoupe, ont une bonne spécificité et une sensibilité plus variable, mais meilleure pour les macrométastases, avec pour l'apposition un temps de réalisation plus rapide et une bonne préservation du parenchyme ganglionnaire [12]. Il reste néanmoins une proportion de patientes pour lesquelles la macrométastase, et plus souvent la micrométastase, ne sont pas diagnostiquées en extemporanée, amenant à proposer le curage axillaire de complément au cours

d'une réintervention. La technique de biologie moléculaire *One Step Nucleid acid Amplification* (OSNA[®]), qui peut être utilisée en extemporané, améliore sensibilité et spécificité comparée aux techniques anatomopathologiques, permettant de réaliser le curage axillaire complémentaire dans le même temps, avec une durée d'analyse dépendante du nombre de GAS, de l'ordre d'une heure si le chirurgien prélève 4 GAS [13]. Cette technique n'est pas encore validée en standard. Ces différentes techniques innovantes et coûteuses posent la question de leur impact médico-économique, comparées aux techniques standards. La technique du GAS, comparée au curage axillaire, s'avère moins coûteuse à partir du moment où il n'y a pas de nécessité de réaliser un curage complémentaire [14]. Concernant OSNA[®], un projet d'étude médico-économique multicentrique français est actuellement soumis à l'INCa.

L'envahissement ganglionnaire est un des paramètres participant à poser l'indication des traitements adjuvants. Sa morbidité amène à se poser la question de son indication au cas par cas. L'impact du curage axillaire sur la survie est controversé. L'essai randomisé français Axil 95, publié récemment, a montré que pour une population de femme de plus de 50 ans sans envahissement ganglionnaire axillaire clinique et avec une tumeur ≤ 10 mm, l'absence de curage axillaire entraînait une diminution de la survie sans récurrence et de la survie globale [15]. Ce résultat amène à pondérer l'absence de toute exploration axillaire en cas de carcinome infiltrant, même si cette étude a été interrompue avant son terme pour retard d'inclusions.

Plus généralement, la remise en question de l'indication systématique du curage axillaire complémentaire en cas de GAS métastatique est d'actualité. Les nomogrammes représentent des outils d'aide à cette décision. Il s'agit d'outils basés sur la méthode statistique de régression logistique permettant de déterminer pour une patiente la probabilité d'une métastase dans un ganglion non sentinelle, à partir de nombreuses variables dont l'envahissement des GAS. Le nomogramme du Memorial Sloan Kettering Cancer Center et le nomogramme de Tenon sont les plus performants [16]. Ce même type d'outil a été élaboré pour les micrométastases du GAS [17]. Ces outils peuvent être utilisés en réunion de concertation pluridisciplinaire pour pondérer dans certains cas l'indication de curage axillaire complémentaire, en proposant cette option à la patiente.

Des études récentes amènent à aller plus loin que cette pondération au cas par cas de l'indication du curage complémentaire en cas de GAS métastatique. Plusieurs séries de patientes avec GAS envahis sans curage ont rapporté des taux de récurrence axillaire très faibles [18, 19].

Finalement, la question de l'intérêt même du curage complémentaire systématique en cas de GAS métastatique est posée. Concernant les micrométastases du GAS, les résultats de l'essai américain NSABP B32 ne montraient aucune différence de survie en fonction de la prise en compte ou non de l'atteinte micrométastatique du GAS puisque cette information était cachée au moment de la prise de décision thérapeutique [20]. Pourtant, dans près de 15 % des cas de micrométastase dans les GAS, il existe des macrométastases dans les ganglions axillaires non sentinelles [21]. Pourtant, l'essai randomisé italien de l'IBCSG (23-01) qui compare de façon randomisé curage axillaire *versus* pas de curage axillaire chez les patientes porteuses d'un cancer mammaire infiltrant < 5 cm avec un GAS micrométastatique, ne montre pas de différence de survie à 5 ans (Galimberti V, Communication Breast cancer Symposium San Antonio 2011).

L'essai américain ACOSOG Z0011 est une grande étude randomisée multicentrique, comparant la survie des patientes avec GAS envahis avec ou non réalisation d'un curage complémentaire, qui devait comporter 1 900 patientes. Cet essai a été fermé prématurément en raison d'un retard important d'inclusions. Les résultats des 856 patientes incluses ont été récemment publiés. Toutes les patientes avaient un traitement conservateur avec radiothérapie mammaire et un traitement systémique adjuvant a été administré de manière équivalente entre les deux bras. L'envahissement des GAS correspondait à une micrométastase dans 50 % des cas. Aucune différence significative n'a été mise en évidence, avec un suivi médian de 6,3 ans, entre les deux groupes randomisés en termes de récurrence locale ou régionale [22]. Cet essai est trop critiquable pour aboutir à un changement de pratiques. Les biais sont majeurs : plus de micrométastases dans le GAS du bras sans curage, un nombre conséquent de pertes de vue, une irradiation systématique de l'aisselle, un calcul de la récurrence au moment qui coïncide avec l'arrêt des traitements hormonaux, une absence de prise en compte des récurrences axillaires survenant après une autre récurrence, et enfin un arrêt prématuré de l'essai, approximativement à 1/3 de l'effectif attendu. On peut aujourd'hui considérer que la question de l'impact de l'absence de réalisation du curage axillaire complémentaire en cas de GAS métastatique, notamment macrométastatique, reste en suspens. Cela justifie l'initiative actuelle d'un nouvel essai randomisé, cette fois-ci français. L'autre question, notamment en l'absence de curage axillaire, est la question de l'irradiation axillaire. Cette question est notamment posée par l'essai européen AMAROS, comparant en cas de GAS envahi radiothérapie axillaire *versus* curage axillaire complémentaire, et dont les résultats ne sont pas encore connus [23].

Références

1. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB *et al.* (2010) 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* 11: 927-33
2. Veronesi U, Paganelli G, Viale G *et al.* (2003) A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 349: 546-53
3. Berg JW (1955) The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer* 8: 776-8
4. Thierrin L, Steiger D, Zuber JP *et al.* (2008) Severe anaphylactic shock to Patent Blue V with cardiac arrest during breast carcinoma surgery with lymphatic mapping. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 140: 140-1
5. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB *et al.* (2007) Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 8: 881-8
6. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M *et al.* (2006) Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 98: 599-609
7. Martin RC, 2nd, Chagpar A, Scoggins CR *et al.* (2005) Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 241: 1005-12; discussion 1012-15
8. Giard S, Chauvet MP, Penel N *et al.* (2010) Feasibility of sentinel lymph node biopsy in multiple unilateral synchronous breast cancer: results of a French prospective multi-institutional study (IGASSU 0502). *Ann Oncol* 21: 1630-5
9. Classe JM, Bordes V, Campion L *et al.* (2009) Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 27: 726-32
10. O'Leary DP, O'Brien O, Relihan N *et al.* (2012) Rapid on-site evaluation of axillary fine-needle aspiration cytology in breast cancer. *Br J Surg* 99: 807-12
11. Tunon-de-Lara C, Giard S, Buttarelli M *et al.* (2008) Sentinel node procedure is warranted in ductal carcinoma in situ with high risk of occult invasive carcinoma and microinvasive carcinoma treated by mastectomy. *Breast J* 14: 135-40
12. Layfield DM, Agrawal A, Roche H, Cutress RI (2011) Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Br J Surg* 98: 4-17
13. Cserni G (2012) Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer by one-step nucleic acid amplification. *J Clin Pathol* 65: 193-9
14. Classe JM, Baffert S, Sigal-Zafrani B *et al.* (2011) Cost comparison of axillary sentinel lymph node detection and axillary lymphadenectomy in early breast cancer. A national study based on a prospective multi-institutional series of 985 patients 'on behalf of the Group of Surgeons from the French Unicancer Federation'. *Ann Oncol* 23: 1170-7
15. Avril A, Le Bouedec G, Lorimier G *et al.* (2011) Phase III randomized equivalence trial of early breast cancer treatments with or without axillary clearance in post-menopausal patients results after 5 years of follow-up. *Eur J Surg Oncol* 37: 563-70

16. Coutant C, Olivier C, Lambaudie E *et al.* (2009) Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 27: 2800-8
17. Houvenaeghel G, Bannier M, Nos C *et al.* (2012) Non sentinel node involvement prediction for sentinel node micrometastases in breast cancer: nomogram validation and comparison with other models. *Breast* 21: 204-9
18. Hwang RF, Gonzalez-Angulo AM, Yi M *et al.* (2007) Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection. *Cancer* 110: 723-30
19. Naik AM, Fey J, Gemignani M *et al.* (2004) The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 240: 462-8; discussion 468-71
20. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN *et al.* (2011) Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 364: 412-21
21. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H *et al.* (2006) 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* 24: 1814-22
22. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV *et al.* (2011) Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *Jama* 305: 569-75
23. Hurkmans CW, Borger JH, Rutgers EJ, van Tienhoven G (2003) Quality assurance of axillary radiotherapy in the EORTC AMAROS trial 10981/22023: the dummy run. *Radiother Oncol* 68: 233-40