

# 14<sup>èmes</sup> journées Daniel Dargent,

*Le 30 novembre 2018, Lyon*

## Le ganglion sentinelle dans le cancer du sein



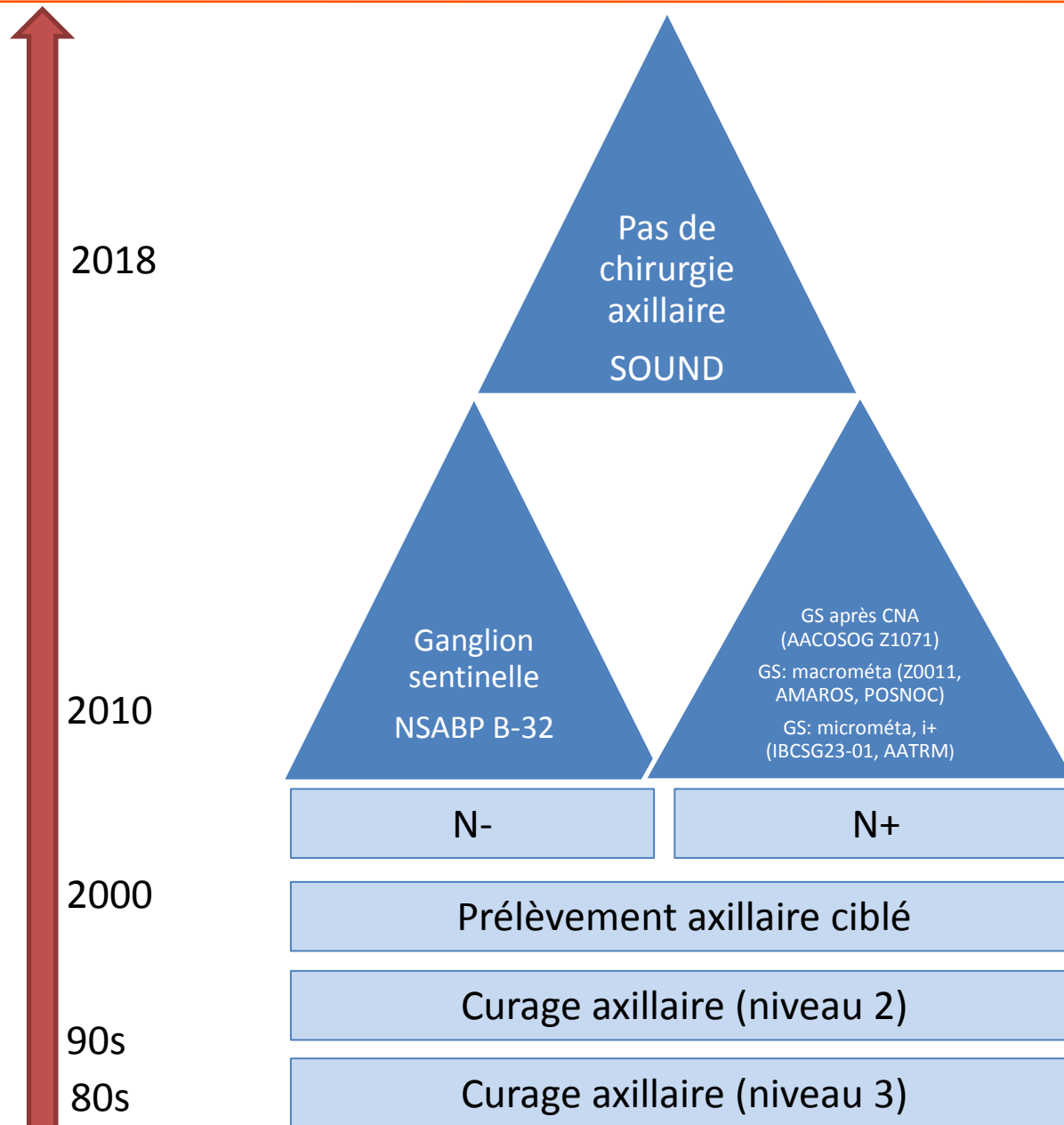
**Dr Clémentine JANKOWSKI**

**Pr Charles COUTANT**

Département de chirurgie oncologique

Centre de lutte contre le cancer Georges-François Leclerc,  
Dijon

# Désescalade: une longue histoire....



# Etats des lieux: recommandations

TABLEAU I  
Indications du GS selon les sociétés savantes

Sociétés savantes	CNGOF 2010	EUSOMA 2012	Saint-Paul-de-Vence 2013	ASCO 2014	ESMO 2015	Saint-Gallen 2015	NCCN 2016		
Indications	Recommandations	Recommandations	Recommandations	Recommandations Niveau de preuve	Recommandations Niveau de preuve	Recommandations	Recommandations		
T1-T2	Oui	Oui	Oui	Oui	Grade A	Oui	Grade A	Oui	Oui
T3	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Grade C	Non recommandé	Grade A	Non recommandé	Oui
T4	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Grade C	Non recommandé	Grade A	Non recommandé	Non recommandé
Après CNA	Oui si NO avant CNA	Non renseigné	Oui si NO avant CNA	Non renseigné		Oui	Grade B	Oui si NO	Oui <sup>1</sup>
Avant CNA	Non renseigné	Non renseigné	Oui, CA si GS Non détecté ou métastatique	Oui	Grade B	Oui si NO à écho et/ou PET/TDM	Grade B	Oui	Non renseigné
Multifocal	Oui	Oui	Oui <sup>2</sup>	Oui si T1-2 et chirurgie conservatrice et radiothérapie	Grade B	Non renseigné		Non renseigné	Non renseigné
Grossesse	Non recommandé	Oui avec lymphoscintigraphie à faible dose	Non recommandé	Non recommandé	Grade C	Non renseigné		Oui	Non si < 30 SA <sup>1</sup>
N+ après ponction	Non renseigné	Non renseigné	Non recommandé <sup>2</sup>	Non renseigné		Non recommandé	Grade A	Oui	Oui
In situ sans mastectomie	Oui si CCIS de haut grade ou > 40 mm	Lésion étendue ou multifocale	Non recommandé <sup>2</sup>	Non recommandé	Grade A	Non recommandé	Non renseigné	Oui	Oui si exérèse large
In situ avec mastectomie	Oui	Oui	Oui <sup>2</sup>	Oui	Grade C	Oui	Non renseigné	Oui	Oui
ATCD de chirurgie mammaire	Oui si un site d'injection en péricavitaire	Non renseigné	Non renseigné	Oui	Grade B	Non renseigné		Non renseigné	Non renseigné <sup>1</sup>



<sup>1</sup>NCCN 2014.

<sup>2</sup>Saint-Paul-de-Vence, 2009.

# Etats des lieux: recommandations

TABLEAU I

Indications du GS selon les sociétés savantes

Sociétés savantes	CNGOF 2010	EUSOMA 2012	Saint-Paul-de-Vence 2013	ASCO 2014	ESMO 2015	Saint-Gallen 2015	NCCN 2016		
Indications	Recommandations	Recommandations	Recommandations	Recommandations	Niveau de preuve	Recommandations	Niveau de preuve	Recommandations	Recommandations
T1-T2	Oui	Oui	Oui	Oui	Grade A	Oui	Grade A	Oui	Oui
T3	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Grade C	Non recommandé	Grade A	Non recommandé	Oui
T4	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé	Grade C	Non recommandé	Grade A	Non recommandé	Non recommandé
Après CNA	Oui si NO avant CNA	Non renseigné	Oui si NO avant CNA	Non renseigné		Oui	Grade B	Oui si NO	Oui <sup>1</sup>
Avant CNA	Non renseigné	Non renseigné	Oui, CA si GS Non détecté ou métastatique	Oui	Grade B	Oui si NO à écho et/ou PET/TDM	Grade B	Oui	Non renseigné
Multifocal	Oui	Oui	Oui <sup>2</sup>	Oui si T1-2 et chirurgie conservatrice et radiothérapie	Grade B	Non renseigné		Non renseigné	Non renseigné
Grossesse	Non recommandé	Oui avec lymphoscintigraphie à faible dose	Non recommandé	Non recommandé	Grade C	Non renseigné		Oui	Non si < 30 SA <sup>1</sup>
N+ après ponction	Non renseigné	Non renseigné	Non recommandé <sup>2</sup>	Non renseigné		Non recommandé	Grade A	Oui	Oui
In situ sans mastectomie	Oui si CCIS de haut grade ou > 40 mm	Lésion étendue ou multifocale	Non recommandé <sup>2</sup>	Non recommandé	Grade A	Non recommandé	Non renseigné	Oui	Oui si exérèse large
In situ avec mastectomie	Oui	Oui	Oui <sup>2</sup>	Oui	Grade C	Oui	Non renseigné	Oui	Oui
ATCD de chirurgie mammaire	Oui si un site d'injection en péricavitaire	Non renseigné	Non renseigné	Oui	Grade B	Non renseigné		Non renseigné	Non renseigné <sup>1</sup>



<sup>1</sup>NCCN 2014.

<sup>2</sup>Saint-Paul-de-Vence, 2009.

# Evaluation pré-opératoire du creux axillaire

---

- **Echo axillaire:** facile, peu couteux, biopsie ou cytologie si ganglion douteux, opérateur entraîné
- Métaanalyse (n=4313): Sensibilité 75%; Spécificité 98,5%
- TEP au 18FDG / IRM: mêmes performances mais plus couteux
- Il n'est pas possible de détecter l'envahissement dans 25% des cas: lorsque la taille de la métastase est  $\leq 5\text{mm}$

# Echographie axillaire: le paradoxe

→ ACOSOG Z0011 et l'IBCSG 23-01 ont bouleversé les pratiques

- ❖ 40-65% des cas des GS pos= c'est le seul envahi → le curage n'est donc pas nécessaire
- ❖ Aucune donnée sur l'utilisation de l'échographie axillaire dans ces 2 études
  
- ❖ **Quel est le but de l'échographie axillaire?**
  - identifier des patientes qui seraient hors critères pour qu'elles bénéficient d'un curage axillaire d'emblée = celles qui ont plus de 2 ganglions envahis et non celles qui ont un seul ganglion envahis
  
- ❖ Biopsier chaque ganglion suspect -> surtraitement?
  - écho axillaire + biopsie augmente le taux de curages
- ❖ MSKCC (Cody et al., Breast, 2012): Biopsie si nombre de ganglions suspects > 2
  
- ❖ **MAIS.....**
  - L'échographie axillaire est très opérateur dépendant
  - S'il n'y a qu'un seul ganglion suspect (non biopsié): comment être sûr qu'il va être prélevé lors de la procédure du GS?
  - Manque d'information → → → → Sous-traitement?
  
- ❖ **OUTILS:** prédiction de l'envahissement des GNS, clip dans le ganglion suspect

---

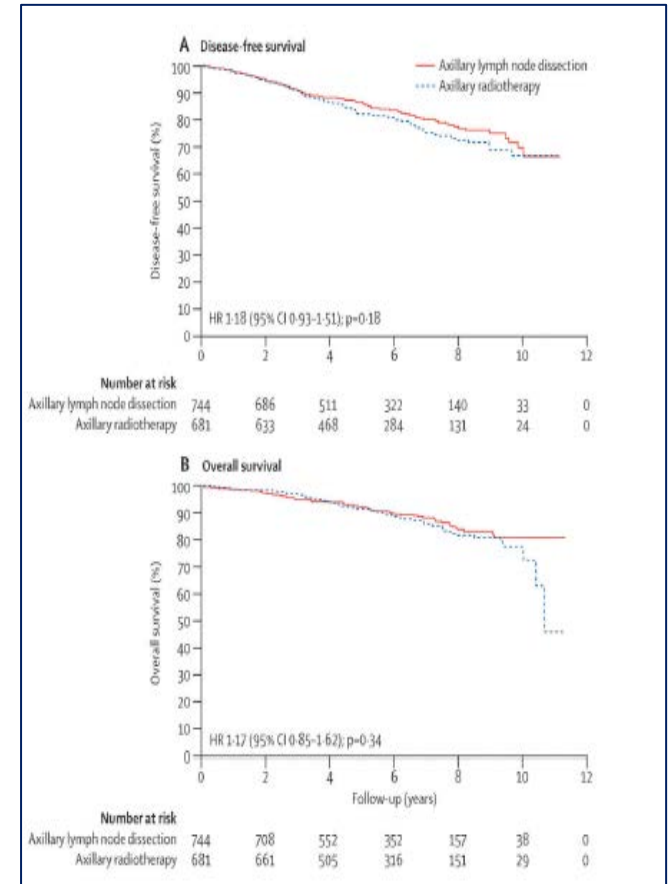
Peut-on identifier des sous-groupes chez qui la stadification ganglionnaire peut-être évitée?

---

- Selon l'âge
- Selon le stade et le sous-type moléculaire

# Contexte

- Le curage axillaire n'est **pas curatif**
- **Amélioration des traitements** adjuvants: radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie
- « **DES** cancers du sein »: traitement **personnalisé**
- Décision de chimiothérapie adjuvante: → **facteurs histo-pronostiques** +/- test génomique (Luminaux B)
- **Essai AMAROS** (CA vs RTE si GS pos): décision de traitement adjuvant indépendant du statut axillaire



Donker et al. , Lancet Oncol, 2014



# La récurrence axillaire est un événement rare

- **Métanalyse** sur 15000 patientes avec GS- (Van der Ploeg et al., Eur J Surg Oncol, 2008): suivi médian de 34 mois  
→ taux de récurrence axillaire: 0,3% = **événement rare**
- **ACOSOG Z0011** (Giuliano et al, Ann surg, 2016)

	CA n=420	GS seul n=436
Locale (sein)	15 (3,6%)	8 (1,8%)
Régional (creux axillaire, aire susclaviculaire)	2 (0,5%)	4 (0,9%)
<b>Total</b>	<b>17 (4,1%)</b>	<b>12 (2,8%)</b>
p = 0,11		
Suivi médian = 6,3 ans		
Récurrence locorégionale observée dans seulement 0,7%		

→ **Peut-on abandonner le GS pour certaines patientes, d'autant plus que la morbidité n'est pas nulle?**

taux de lymphœdème= 5 %  
(Nguyen et al., Ann Surg Oncol, 2017)

# IBCSG 10-93

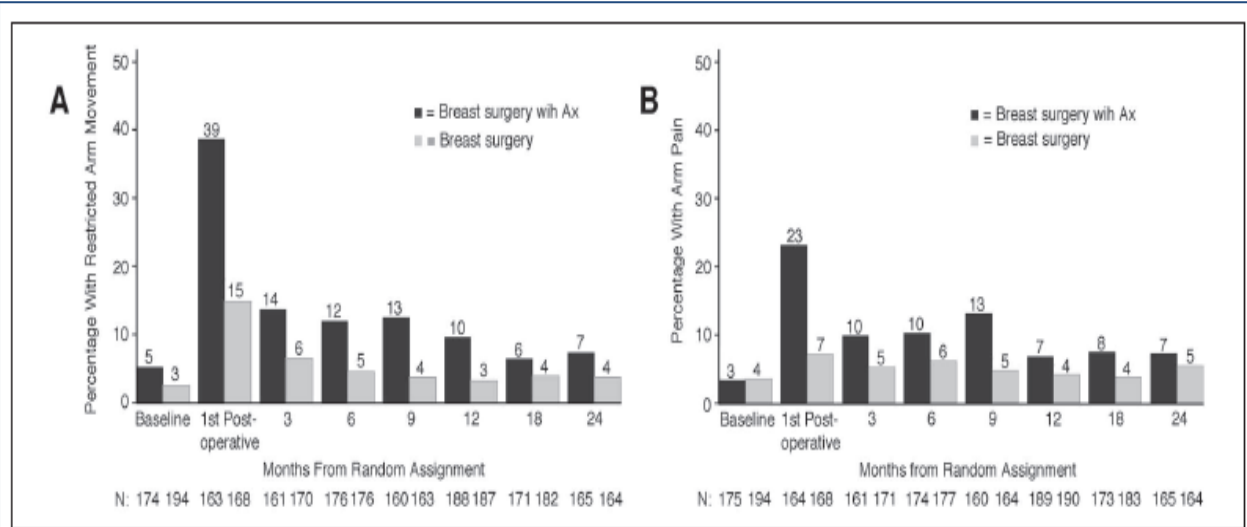
- 1993-2002
- **n=473, > 60 ans**
- T1 → T3, N0 clinique
- Segmentectomie ou mastectomie
- Adjuvant: tamoxifène 5 ans
- Critère de jugement principal: QdV
- **Randomisée: curage axillaire vs pas de chirurgie axillaire**
- Evaluation clinique de l'aisselle
- Age médian: 74 ans
- Suivi médian: 6,6 ans
- Récidive axillaire (NS): 1%(CA) vs 3% (pas de CA)

**Table 1.** Patients' Characteristics According to Treatment (percentages in parentheses)

Characteristic	Sx + Ax		Sx		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Total No. of patients	234	100	239	100	473	100
Surgery before randomization						
No	214	91	212	89	426	90
Yes	20	9	27	11	47	10
Age, years						
Median	74		74		74	
Range	60-91		60-91		60-91	
ER status						
Positive	179	76	201	84	380	80
Negative	46	20	31	13	77	16
Unknown	9	4	7	3	16	3
Tumor Size						
≤ 2 cm	126	54	137	57	263	56
> 2 cm	100	43	100	42	200	42
Unknown	8	3	2	1	10	2
No. of positive nodes						
0	166	71	4	2	170	36
1-3	46	20	1	1	47	10
≥ 4	18	8	2	1	20	4
Axilla not dissected	4	2	232	97	236	50
Received HRT						
No	184	79	184	77	368	78
Yes	50	21	52	22	102	22
Unknown	0	0	3	1	3	0.6
Mastectomy	105	45	106	44	211	45
Breast-conserving surgery						
With radiotherapy	78	33	77	32	155	33
Without radiotherapy	51	22	56	23	107	23

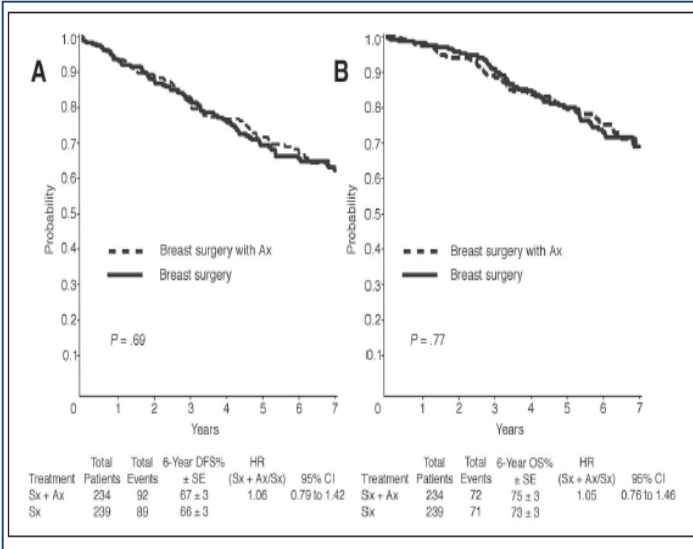
Abbreviations: Sx, primary surgery; Ax, axillary clearance; ER, estrogen receptor; HRT, hormone-replacement therapy.

# IBCSG 10-93



→ Restrictions des mouvements du bras  
→ Douleurs

**Fig 1.** Physician-reported end points. Percentage of patients for whom the physicians reported (A) restricted arm movement and (B) arm pain by treatment group during the first 24 months. Ax, axillary clearance.



**Fig 3.** (A) Disease-free survival (DFS) and (B) overall survival (OS) according to treatment group. The median follow-up was 6.6 years. Ax, axillary clearance; Sx, primary surgery; HR, hazard ratio.

OS, DFS: critères secondaires

- N=238 (R) et n=109 (non R)
- 65-80 ans (Age moyen=70 ans)
- cT1N0
- Randomisée: curage axillaire vs pas de chirurgie axillaire
- Ttt conservateur
- Ttt adjuvant: radiothérapie + hormonothérapie 5 ans (tamoxifène)
- Critère principal: OS et taux de recidive axillaire
- Suivi médian 15 ans

Trial patients and out-trial patients: 15-year crude cumulative incidences (CCI) of first unfavorable events and deaths.

Trial patients	AD (109)		No AD (110)		Total (219)	
	N	CCI% (95%CI)	N	CCI% (95%CI)	N	CCI% (95%CI)
<b>First events</b>	40	44.5 (26.8–58.6)	55	55.3 (43.1–64.8)	95	50.8 (39.2–60.2)
IBTR <sup>1</sup>	4	3.7 (0.1–7.2)	7	7.2 (1.9–12.5)	11	5.5 (2.3–8.7)
Axillary relapse	0	0.0 (0.0–3.3)*	4	5.2 (0.0–11.0)	4	2.8 (0–6.1)
Contralateral breast cancer	2	1.8 (0–4.4)	8	7.9 (2.5–13.3)	10	4.8 (1.9–7.8)
Distant metastasis	9	8.3 (3.1–13.5)	9	8.8 (3.1–14.4)	18	8.5 (4.7–12.3)
Non-breast malignancy	7	6.4 (1.8–11.0)	9	8.2 (3.0–13.4)	16	7.3 (3.9–10.8)
NED death <sup>2</sup>	18	24.8 (9.1–40.5)	18	18.0 (10.2–25.7)	36	21.8 (12.1–31.5)
<b>Deaths (total)</b>	31	37.0 (19.1–51.0)	35	33.6 (23.6–42.3)	66	35.3 (25.2–44.0)
Breast cancer	8	7.6 (2.5–12.7)	10	9.2 (3.7–14.6)	18	8.4 (4.7–12.1)
Non-breast malignancy	6	5.5 (1.2–9.8)	7	6.4 (1.8–10.9)	13	5.9 (2.8–9.1)
Not due to cancer	17	23.9 (8.1–39.7)	18	18.1 (10.2–25.9)	35	21.0 (12.1–29.9)
<b>Out-trial patients</b>	AD (71)		No AD (38)		Total (109)	
	N	CCI% (95%CI)	N	CCI% (95%CI)	N	CCI% (95%CI)
<b>First events</b>	26	43.2 (26.3–56.2)	21	61.6 (37.7–76.3)	47	50.1 (36.0–61.0)
IBTR <sup>1</sup>	5	7.1 (1.1–13.1)	3	7.9 (0.0–16.6)	8	7.4 (2.4–12.3)
Axillary relapse	0	0.0 (0.0–5.1)*	0	0.0 (0.0–9.3)*	0	0.0 (0.0–3.3)*
Contralateral breast cancer	2	5.1 (0–12.7)	2	5.3 (0–12.5)	4	5.6 (0–11.9)
Distant metastasis	4	5.7 (0.2–11.1)	0	0.0 (0.0–9.3)*	4	3.7 (0.1–7.3)
Non-breast malignancy	2	2.8 (0–6.7)	4	10.5 (0.6–20.4)	6	5.5 (1.2–9.8)
NED death	13	22.6 (9.7–35.4)	12	37.9 (18.4–57.3)	25	27.9 (16.7–39.1)
<b>Deaths (total)</b>	21	38.0 (20.7–51.6)	16	64.3 (14.5–85.1)	37	45.1 (29.6–57.1)
Breast cancer	3	4.3 (0.0–9.0)	0	0.0 (0.0–9.3)*	3	2.8 (0.0–5.9)
Non-breast malignancy	3	4.2 (0.0–8.9)	4	27.6 (0.0–64.2)	7	9.4 (1.3–17.5)
Not due to cancer	15	29.5 (14.4–44.7)	12	36.7 (18.4–54.9)	27	32.9 (20.4–45.4)

AD: axillary dissection; No AD: no axillary dissection; CI: confidence interval; CCI: crude cumulative incidence; NED: no evidence of disease; IBTR: ipsilateral breast tumor recurrence; \* Exact method for confidence intervals.

# Identification de sous-groupe

---

- L'absence de chirurgie axillaire pour les personnes âgées pourrait s'envisager
- Quel seuil prendre? >65ans, >70 ans
- Tumeur de petite taille (T1) et de bon pronostic (RH+)
- Rôle de l'échographie axillaire
- Rôle des traitements adjuvants +++

# Etudes en cours

---

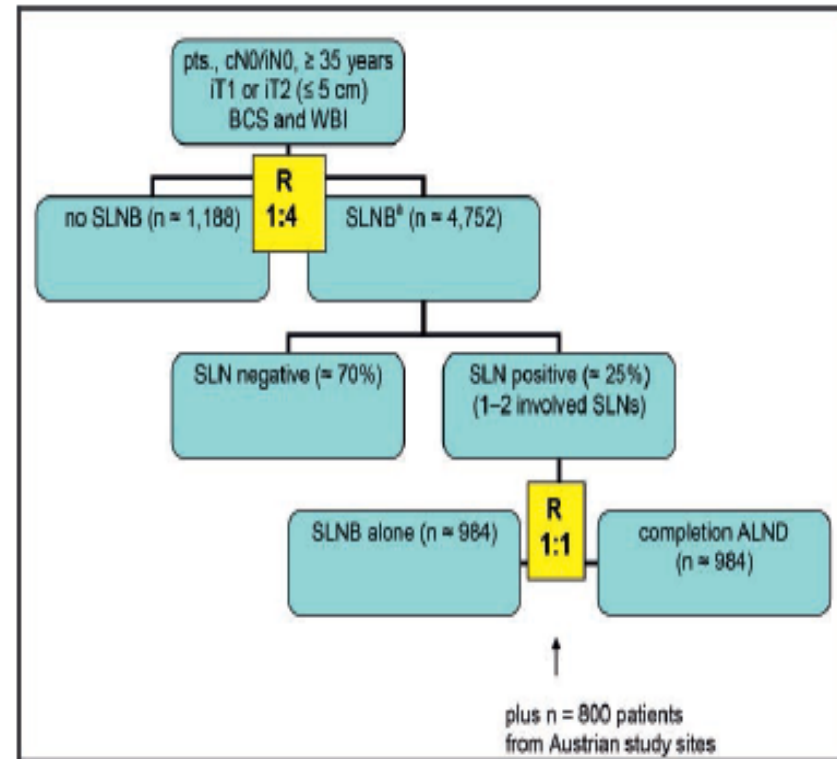
## Etude SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltrasouND

- T1 unifocal
- Tout Age
- Candidate à un traitement conservateur + radiothérapie
- Evaluation axillaire normale (echo+/- biopsie négative)
- Prospective, Randomisée:GS+/-CA (si macrométa) vs pas de chirurgie axillaire
- Critère de jugement principal: DMFS
- Critère secondaire:
  - Nombre de récidives à distances
  - Nombre de récidives axillaires
  - DFS
  - OS
  - QDV
  - Type de traitement adjuvant
- Nombre de sujets nécessaires: 1560 (780/groupe) (inclusions terminées)

Gentilini, Veronesi, The Breast, 2012

# Etudes en cours

- **Etude INSEMA**
- Age > 35 ans
- T1-T2
- Candidate à un traitement conservateur + radiothérapie
- Evaluation axillaire normale (écho+/- biopsie négative)
- Critère de jugement principal: DFS

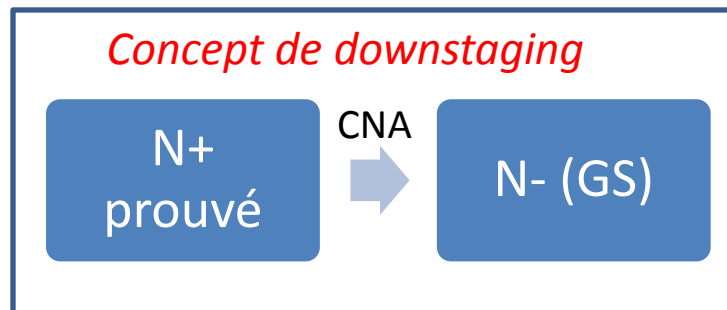


Reimer et al., Breast care, 2014

---

Peut-on éviter un curage axillaire chez les patientes N+ initial après chimiothérapie néoadjuvante?

---





# Etudes randomisées

Etudes	Années d'inclusion	Stade TNM à l'inclusion	Nombres de patientes	Taux d'identification du GS	Taux de faux négatifs					
					En fonction du nombre de GS prélevés				p value	
					1 seul GS	Au moins 2 GS	Au moins 3 GS			
ACOSOZ Z1071	Boughey et al.	2009-2011	T0-4 N1-2	756	92,7% (90,5-94,6%)	<b>12,6%*</b> (9,85-16,05%)**	31,5%	12,6%	9,1%	0,007
SENTINA	Kuehn et al.	2009-2012	T0-4 N1-2	bras C : 592	80,1% (76,6-83,2%)	<b>14,2%</b> (9,9-19,4%)	24,3	9,6%	4,9%	0,008
FNAC	Boileau et al.	2009-2012	T0-3 N1-2	153	87,6% (82,2-93%)	<b>8,4%</b> (2,4-14,4%)	18,2%	4,9%	-	0,076
Total					<b>87%</b> (1240 sur 1426)		<b>26%</b> (38 sur 146)	<b>10,8%</b> (57 sur 527)	<b>7,8%</b> (25 sur 322)	
Métaanalyse (15 études)	Fu et al.	1993-2013	T0-3 N1-2	2471	<b>89%</b> (85-93%)	<b>14%</b> (10-17%)				

\* Taux de FN pour au moins 2 GS prélevés, \*\*90% Bayesian credibility interval

- La réflexion doit dépendre du profil moléculaire de la tumeur
- Améliorer les performances diagnostiques axillaires post NA
  - évaluation axillaire post NA (imagerie +/- biopsie)
  - intérêt de l'imagerie métabolique ?

# Contexte

❖ patiente N+ avant CNA → ycN0

➤ La réflexion doit dépendre du profil moléculaire de la tumeur

→ réponse thérapeutique différente

## Taux de pCR / sous-types moléculaires

Von Minckwitz et al. J Clin Oncol 2012  
Gianni et al. Lancet Oncol 2012

	n	%	<u>ypT0 ypN0</u> % pCR	<u>ypT0/is ypN0</u> % pCR
Luminal A	1637	39%	6,4%	8,9%
Luminal B/HER2 neg	357	8,5%	11,2%	15,4%
Luminal B/HER2 pos				
trastuzumab	356	8,5%	27,6%	32,3%
Triple negative	911	21,7%	31%	35,8%
HER pos (non luminal)				
trastuzumab	298	7,1%	32,9%	51%
trast + pertuzumab				63,2%

# Améliorer le taux de FN: clip

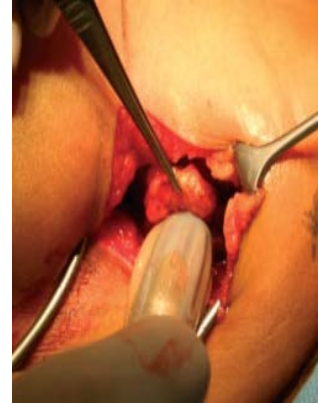
---

- **Principe: pose de clip dans le ganglion métastatique durant la biopsie**
- Caudle et al. (JCO, 2016): GS + ablation du ganglion clippé
  - FN=1,4% , sinon FN=10,1% (p=0,03)
- Sous-groupe du Z1071 (Boughey et al., Ann Surg, 2016):
- N=203
- Le ganglion clippé est un des GS dans 75,9% des cas, 78% (double détection)
- Taux FN:
  - 6,8% quand le ganglion clippé est un GS
  - 14,3% quand le ganglion clippé est dans le curage
  - Diminution du taux de FN quand > 3GS

# Améliorer le taux de FN: clip

## → Comment localiser le ganglion clippé?

- Iodine 125 (MARI procedure), Br J Surg, Straver *et al.*



- Harpon: risque vasculaire
- Noir de charbon (n=72), Chapellier et Barranger
  - GS méta et tatoué 14/16: 87,5%
  - Ganglion tatoué=GS dans 73,9% des cas
  - Aucun ganglion tatoué non GS n'était métastatique



# Peut-on éviter un curage axillaire chez les patientes N+ initial après chimiothérapie néoadjuvante?

- Sous-groupe qui pourrait le plus en bénéficier: fort taux de pCR: Triple négatifs, HER2
- En cas de patiente N+ avant CNA, **écho axillaire normale** avant la chirurgie:
  - **Marquer** le ganglion biopsié: clip, noir de charbon, I-125
  - Lors de la chirurgie mammaire: procédure du **GS** + ablation du **ganglion N+ initial**
  - **Double détection**
- Inclusion dans **GANEA 3**

# Take home message

---

- Geste axillaire=*staging*
- Données robustes sur l'ACOSOG Z0011 et IBCSG 23-01:  
  
changement des pratiques
- Rôle de l'échographie axillaire à redéfinir: nécessité d'études  
  
prospectives +++
- GS+/CNA: GANEA 3, rôle du sous-type moléculaire
- Et la rupture capsulaire?