

Le ganglion sentinelle en 2011
les points de vue du chirurgien et
de l'anatomopathologiste

Edwige Bourstyn

Anne de Roquancourt

Hôpital Saint Louis AP-HP

Ce qui est acquis en 2011

La biopsie du ganglion sentinelle est la technique de choix pour l'exploration axillaire des cancers du sein infiltrants à un stade précoce sans adénopathie axillaire palpable (N0 clinique) que la chirurgie mammaire soit conservatrice ou radicale

- Standard niveau de preuve I

Résultats à long terme de l'essai randomisé du NSABP

- 5611 patientes carcinomes infiltrants N0
- groupe 1 : GS + curage
- groupe 2 : GS seul, CA si GS +
- 83.7% T ≤ 2 cm
- Suivi moyen : 95.6 mois
- Pas de différence sur : survie globale, survie sans rechute, contrôle local
 - Krag et al. Lancet Oncol oct. 2010

Ce qui est consensuel en 2011

- Le cancer doit être histologiquement prouvé en préopératoire (macro ou micro biopsies)
- La double détection par méthode colorimétrique et isotopique s'impose (+ 10 à 15 % d'identifications)
- Les contre-indications à la technique sont : les ADP palpables, les T. multifocales, les ATCD de chirurgie mammaire lourde (PM), les ATCD de chirurgie axillaire, la grossesse

Ce qui fait débat en 2011

- La taille des tumeurs
- L'exploration préopératoire de l'aisselle
- Les méthodes d'évaluation du GS par le pathologiste
- La conduite à tenir en cas de GS+ (curage ou non)

La taille des tumeurs : les essais cliniques

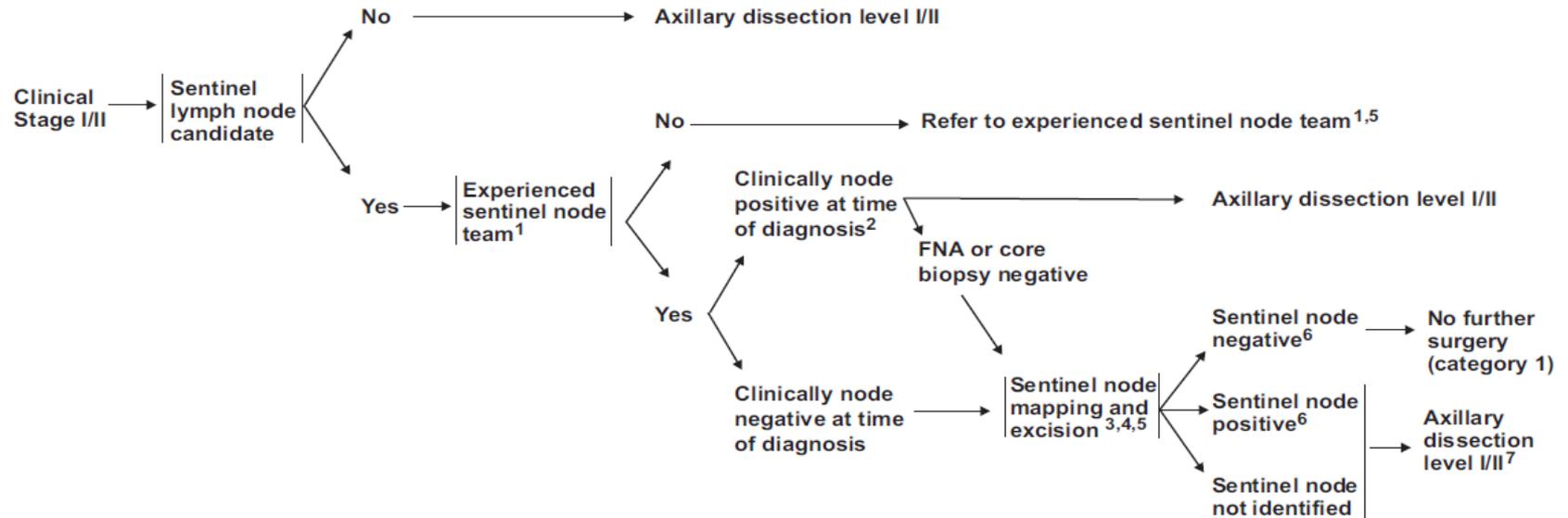
- Ils comportent essentiellement des petites tumeurs
- NSABP : 83.7% $T \leq 2\text{cm}$
- ASCOG : taille moyenne 1.7 cm, stade I 70%
- ALMANACH : 75 % $T \leq 2\text{cm}$

La taille des tumeurs :les référentiels

- NCCN
- ESMO
- SLS



SURGICAL AXILLARY STAGING - STAGE I, IIA, AND IIB



¹Sentinel node team must have documented experience with sentinel node biopsy in breast cancer. Team includes surgeon, radiologists, nuclear medicine physician, pathologist, and prior discussion with medical and radiation oncologists on use of sentinel node for treatment decisions.
²Consider pathologic confirmation of malignancy in clinically positive nodes using ultrasound guided FNA or core biopsy in determining if patient needs axillary lymph node dissection.
³Axillary sentinel node biopsy in all cases; internal mammary sentinel node biopsy optional if drainage maps to internal mammary nodes (category 3).
⁴Sentinel lymph node mapping injections may be peritumoral, subareolar or subdermal. However, only peritumoral injections map to the internal mammary lymph node(s).
⁵Results of randomized clinical trials indicate that there is a lower risk of morbidity associated with sentinel node mapping and excision than with level I/II axillary dissection.
⁶Sentinel node involvement is defined by multilevel node sectioning with hematoxylin and eosin (H&E) staining. Cytokeratin Immunohistochemistry (IHC) may be used for equivocal cases on H&E. Routine cytokeratin IHC to define node involvement is not recommended in clinical decision making.
⁷Data from a single, randomized trial suggests that complete axillary lymph node dissection in women with clinically node negative T1-T2 tumors, fewer than 3 involved sentinel lymph nodes, and undergoing breast-conserving surgery and whole breast radiation results in more morbidity, no improvement in locoregional recurrence rates, and no difference in overall survival compared with sentinel lymph node procedure alone.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Return to Locoregional Treatment \(BINV-2\)](#)

ESMO 2009

- Invasive breast cancer is operated by using BCS or mastectomy, both combined with sentinel node biopsy (SNB) alone, SNB followed by axillary dissection or axillary dissection without SNB, depending on clinical situation.
- SNB should not be performed in cases of palpable axillary node(s), **in large (>3 cm)** T2–T4 tumors, multicentric tumors, prior axillary surgery or large biopsies, after breast reconstruction or implantation of a prosthesis, during pregnancy or lactation, and after neoadjuvant systemic treatment outside clinical trials.

ESMO 2010

- **advances in axillary staging**
- Regional lymph node status remains the strongest predictor of long-term prognosis in primary breast cancer. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) rather than full nodal clearance is now accepted as the standard of care for axillary staging in early breast cancer [II, A], unless axillary node involvement is suspected clinically or on ultrasound.
- SLNB delivers less morbidity in terms of shoulder stiffness and arm swelling and allows for reduced hospital stay [I, A]. Training and quality assurance in SLNB have been rolled out to breast units across Europe in the last 10 years.
- The presence of macrometastatic spread in the sentinel node mandates conventional axillary lymph node clearance. The optimal management of micrometastatic spread and isolated tumour cells is the subject of ongoing research.

Saint- Louis

- Tumeurs $\leq 2\text{cm}$
- Discussion collective pour élargissement des indications : âge, handicap, curage controlatéral....

L'exploration préopératoire de l'aisselle :

- Echographie avec ponction cytologique et/ou biopsie
- Recommandée quand N1 clinique
- Se discute pour toutes les patientes afin d'éviter des procédures inutiles (injection des traceurs et extemporané)

MÉTHODES d'ÉVALUATION MORPHOLOGIQUE, PRÉ-OPÉRATOIRE du **GANGLION SENTINELLE**: la cytologie

- Ponction cytologique échoguidée: sensibilité variable (21 à 94%), bonne spécificité (très peu de faux positifs): rôle
 - de la taille des métastases,
 - de la qualité du prélèvement,
 - du type de tumeur (problème des K lobulaires)
 - de l'entraînement du cytopathologiste
- permet d'éviter la procédure du ganglion sentinelle
 - si cytologie positive: curage d'emblée? (sous réserve car ce n'est pas de l'histologie)
 - intérêt en cas de traitement néoadjuvant.
- Conclusion de la série de Ciatto 491 patientes T1-2 N0-1
La cytologie pourrait orienter la décision de procédure du ganglion sentinelle dans environ $\frac{1}{4}$ des cas

MÉTHODES d'ÉVALUATION MORPHOLOGIQUE, PRÉ-OPÉRATOIRE du GANGLION SENTINELLE (GS): la microbiopsie

- La microbiopsie procure un matériel propre à l'étude **histologique** sur lequel il est possible d'effectuer des études immunohistochimiques, permettant d'améliorer la détection des micrométastases en particulier dans les carcinomes lobulaires
- Association cytologie-histologie
- Difficultés de comparer les séries de la littérature: série hétérogène
- Série de Cambridge publiée en 2008: 139 patientes dont 87% biopsiées: quand ganglions >5mm
 - sensibilité dans la détection des métastases ganglionnaires 53,4% (60, 3% de macrométastases, 26,7% de micrométastases.
 - 1/3 des malades avec des ganglions de morphologie normale étaient métastatiques et seulement 12% de ces métastases ont été diagnostiquées sur les biopsies
- Sur 6 études regroupant environ 1000 patientes, 31- 39% étaient ganglion(s) sentinelle(s) + avec des ganglions morphologiquement normaux

MÉTHODES d'ÉVALUATION MORPHOLOGIQUE, PRÉ-OPÉRATOIRE du GANGLION SENTINELLE

- La détection d'une métastase ganglionnaire en pré-opératoire sur microbiopsie échoguidée permet d'éviter la procédure du ganglion sentinelle mais dans un nombre limité de cas.
- La procédure du ganglion sentinelle reste requise lorsque la biopsie ganglionnaire est négative.
- L'identification du ganglion sentinelle à biopsier à l'aide de techniques plus sophistiquées devrait permettre d'améliorer la sensibilité de la détection pré-opératoire des métastases ganglionnaires

MÉTHODES d'ÉVALUATION PER-OPÉRATOIRE du GANGLION SENTINELLE

- **Étude macroscopique (inspection)**
 - Le ou les ganglions sentinelles positifs à l'examen macroscopique sont souvent associés à des métastases des ganglions non sentinelles.
 - Etude japonnaise, publiée en 2011, comparant les résultats de l'examen macroscopique per-opératoire et des coupes en congélation dans l'évaluation de GS de 276 cancers du sein montrant une sensibilité de 82,1%, une spécificité 100%, et un taux de faux négatif de 17,9% pour les coupes congelées et de 57,1%, 95,5%, 42,9% pour l'étude macroscopique.
L'évaluation macroscopique du GS n'est jamais prédictive du résultat histologique définitif
- **Cytologie**
 - sur empreintes (appositions)
 - examen des cellules obtenues par grattage de la surface de section du ganglion puis étalées

MÉTHODES d'EVALUATION PER-OPÉRATOIRE du GANGLION SENTINELLE

- **Coupes en congélation**

Une étude effectuée par Mori et coll.(2006) comparant les résultats de la cytologie et des coupes congelées montre une **supériorité des coupes congelées sur la cytologie dans l'identification des métastases**, confirmée par d'autres auteurs, avec une sensibilité de 83%-88% pour les coupes congelées comparée à une sensibilité de 47-70% pour la cytologie sur empreinte

INTÉRÊT DE L'ÉVALUATION du GANGLION SENTINELLE PER-OPÉRATOIRE

- **Mais cette évaluation sur coupes congelées pose des problèmes:**
 - **altération du matériel congelé**
 - **environ 75%des patientes bénéficiaires de la technique du ganglion sentinelle sont N- après contrôle en paraffine. Chez les 25% de patientes ayant un ganglion sentinelle métastatique, la maladie ne sera pas toujours détectée sur coupes congelées**
 - **du fait du nombre limité de coupes**
 - **de la difficulté à identifier une micrométastase en particulier dans les carcinomes lobulaires**
- en effet, pour 100 patientes bénéficiant d'une évaluation du ganglion sentinelle en per- opératoire, 16 à 17 auront un ganglion positif et 8 à 9 auront un résultat "faux négatif"**
 - **L'immunohistochimie sur coupes en congélation permet de détecter 13% de plus de cellules isolées et de micrométastases dans le GS que l'examen standard d'une seule coupe congelée (Histopathology 2011)**

ETUDE MORPHOLOGIQUE du GANGLION SENTINELLE

- **Tous les ganglions évalués en per-opératoire doivent être secondairement fixés, inclus en paraffine et étudiés sur plusieurs niveaux en HES et éventuellement par méthode immunohistochimique (IHC)**
- **L'étude en IHC réduit le nombre de faux négatifs (étude de Klevesath) mais celle-ci n'est pas systématique, les pratiques concernant l'IHC différent selon les pays et les institutions. Les recommandations sont floues car les données de la littérature sont insuffisantes.**

DÉTECTION PER-OPERATOIRE des MÉTASTASES par RT-PCR dans le GANGLION SENTINELLE

- Deux méthodes:
 - amplification d'acides nucléiques spécifiques de la CK19 en 1 étape (OSNA™, Sysmex).
 - amplification de 2 marqueurs épithéliaux CK 19 et mammaglobine, spécifiques du tissu mammaire mais pas du cancer (GeneSearch™, Véridex). Test validé, arrêté pour des raisons économiques
- Test calibré pour détecter un volume de cellules épithéliales correspondant au moins à une micrométastase (> 0,2mm jusqu'à 2mm)
- Faux + possibles si inclusions d'amas de cellules glandulaires bénignes ou venant d'un papillome présents dans le ganglion (et ... contaminations possibles)
- Les cellules isolées, si absentes sur les coupes examinées au microscope, pourraient ne pas être détectées

PERFORMANCES ANALYTIQUES de la RT-PCR

	Nbre de patientes	Spécificité	Sensibilité
LARSIMONT	78.	97%	92%
VIALE	293.	95%	98.1%
JULIAN	416.	94.2%	87.6%

DÉTECTION PER-OPERATOIRE des MÉTASTASES par RT-PCR dans le GANGLION SENTINELLE

- Le test par RT-PCR ne fournit pas les mêmes données que l'histologie en terme de caractérisation et de mesure des métastases ganglionnaires
- La FDA
 - a approuvé le test par RT-PCR en tant que complément à l'analyse histologique standard du ganglion sentinelle pour la décision de curage axillaire chez les patientes informées
 - ne l'a pas approuvé pour le staging du creux axillaire
- Le test par RT-PCR crée un nouveau groupe de patientes PCR + histologie – chez lesquelles le statut ganglionnaire reste indéterminé
- ***Ne peut se substituer à l'examen histopathologique des ganglions***

Conduite à tenir en cas de sentinelle positif :essai ASCOG

- Compare les résultats sur la survie globale et sans rechute du CA ou du GS seul chez les patientes GS+
- 851 patientes (inclusions prévues 1900)
- Taille moyenne des T : 1.7 cm
- Tt chirurgical conservateur
- Irradiation tangentielle du sein
- Tt médical adjuvant : 97%
- Suivi moyen : 6.3 ans
- Nombre de GS métastatiques (groupe GS seul) : 1(71%), 2 (18.3 %)
- Dans le groupe « CA » 27.3% patientes avaient des ganglions supplémentaires envahis
- Pas de # pour les rechutes locales
- Conclusions: chez les patientes ayant un envahissement modéré des GS et recevant un traitement systémique, l'absence de CA complémentaire n'influence pas la survie globale
- Faiblesse statistique
 - Giuliano et al JAMA février 2011

AXILLARY LYMPH NODE STAGING

In the absence of definitive data demonstrating superior survival from the performance of axillary lymph node dissection, patients who have particularly favorable tumors, patients for whom the selection of adjuvant systemic therapy is unlikely to be affected, for the elderly, or those with serious comorbid conditions, the performance of axillary lymph node dissection may be considered optional. The axillary dissection should be extended to include level III nodes only if there is gross disease apparent in the level II nodes.

Sentinel lymph node biopsy is the preferred method of axillary lymph node staging if there is an experienced sentinel node team and the patient is an appropriate sentinel lymph node biopsy candidate ([See BINV-D](#)).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

ESMO 2010

- **advances in axillary staging**
- Regional lymph node status remains the strongest predictor of long-term prognosis in primary breast cancer. Sentinel lymph node biopsy (SLNB) rather than full nodal clearance is now accepted as the standard of care for axillary staging in early breast cancer [II, A], unless axillary node involvement is suspected clinically or on ultrasound.
- SLNB delivers less morbidity in terms of shoulder stiffness and arm swelling and allows for reduced hospital stay [I, A]. Training and quality assurance in SLNB have been rolled out to breast units across Europe in the last 10 years.
- The presence of macrometastatic spread in the sentinel node mandates conventional axillary lymph node clearance. The optimal management of micrometastatic spread and isolated tumour cells is the subject of ongoing research.

Conduite à tenir en cas de GS+

- Toujours faire un CA, donc un extemporané ?
- Eviter le CA dans une population sélectionnée de patientes ?
 - Age avancé
 - Taille tumorale ≤ 2 cm
 - Grade SBR non 3
 - Sans emboles
 - 1 seul GS envahi
 - Irradiation tangentielle du sein et traitement systémique associés
- Comment décider : place des nomogrammes

Ganglion sentinelle (+) NOMOGRAMMES PRÉDICTIFS de la présence de métastases ganglionnaires additionnelles

- En cas de ganglion sentinelle (GS) positif, le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) a développé en 2003 un modèle permettant de prédire un envahissement ganglionnaire additionnel.
 - Ce nomogramme prend en compte 8 paramètres : la taille de la T primitive, le grade, le nbre de GS +, le nbre de GS -, la multifocalité de la tumeur, la méthode de détection du GS, l' invasion vasculaire, RE-RP.
 - Ce monogramme peut être consulté en ligne: www.mskcc.org/nomograms.
 - Le MSKCC nomogramme testé dans plusieurs institutions a des limites (taille de la métastase dans le GS non prise en compte, complexité, inadéquation dans certaines populations)
- 3 autres institutions ont développé un nomogramme (Tenon, Cambridge, Stanford) prenant en compte 3 et non 8 paramètres .
- Les résultats d'une étude de 2008 évaluant les 4 nomogrammes montre que le MSKCC nomogramme est le plus prédictif et que ceux de Tenon et de Cambridge atteignent des valeurs prédictives limites.

Conclusions : en 2011

- L'attitude classique : extemporané et curage en cas de GS+ n'est plus un dogme
- L'évaluation préopératoire du creux axillaire (échographie + biopsie) permet d'éviter un certain nombre de procédures de GS inutiles
- On s'oriente vers une approche sélective des patientes et des traitements personnalisés