



Procédure du ganglion sentinelle dans le cancer du sein Etat de l' Art en 2013

**Emmanuel Barranger
Centre Antoine Lacassagne
Nice**

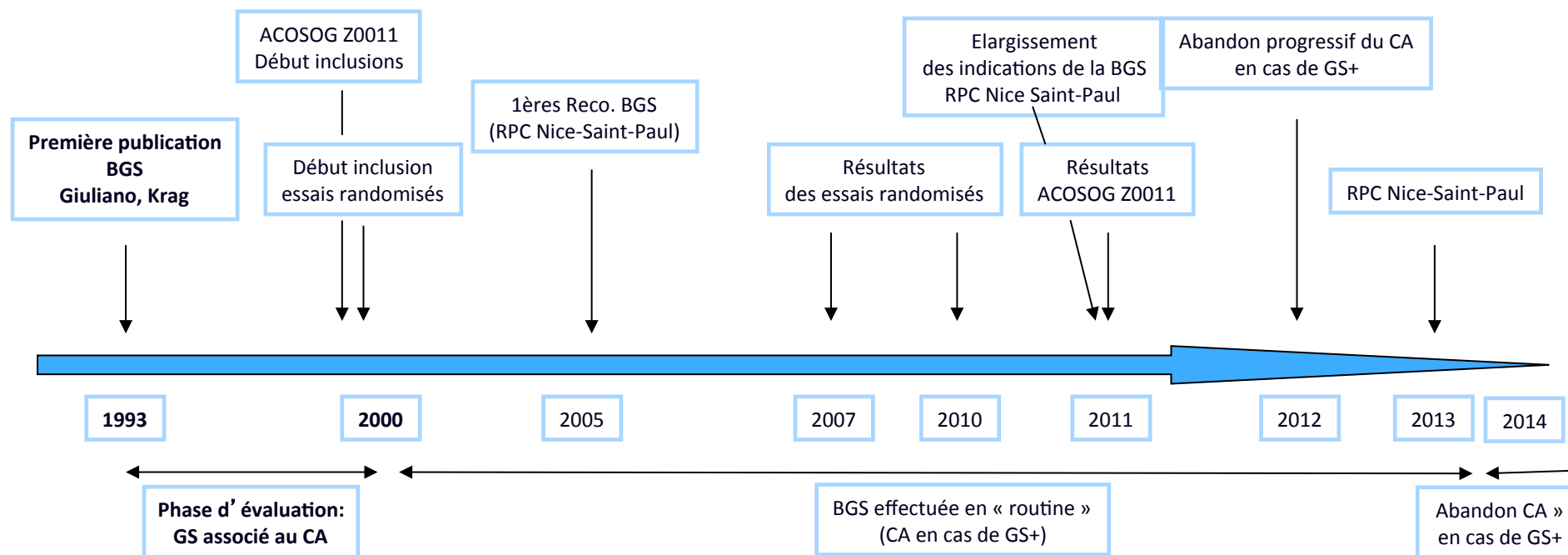


Centre Antoine-Lacassagne
Centre Régional de Lutte contre le Cancer

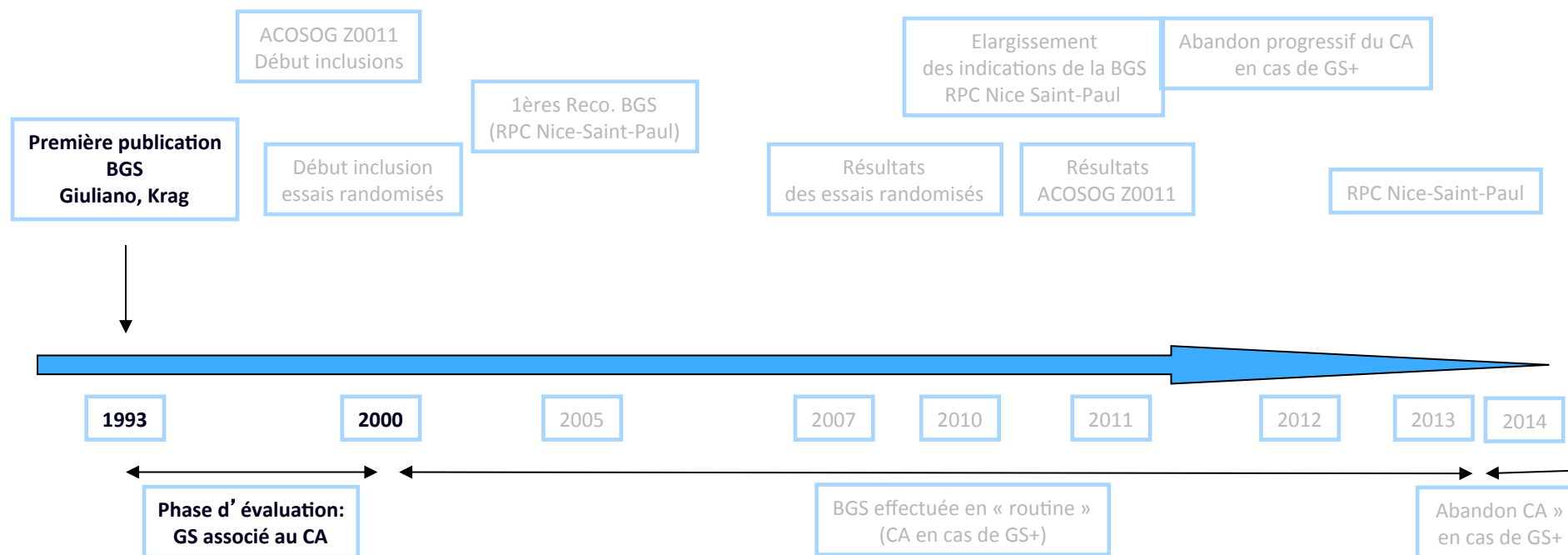
Après des décennies de réalisation, le CA a été remis en cause au début des années 2000

- ▶ Quelles sont les indications actuelles de la biopsie du ganglion sentinelle (BGS)
- ▶ Peut-on renoncer au curage axillaire (CA) en cas de GS métastatique?

Evolution du développement de la biopsie du GS (BGS)



Evolution du développement de la biopsie du GS (BGS)



Validation du concept ayant conduit aux 1ères recommandations françaises (2005)

Nice St Paul de Vence 2013

13ème Cours Francophone supérieur
sur le cancer du sein

Validation de la technique dépend de (associée au CA):

- ▶ **Taux d'identification:** Pourcentage de patientes ayant au moins un GS identifié (**>85%**)
- ▶ **Taux de faux négatif (TFN):** Constitue l'inconvénient de cette technique: potentiel sous-Tt; peut-être à l'origine de récurrence axillaire (RA) avec potentiel impact sur la survie:
FN<5% considéré comme acceptable
- ▶ **Récurrence axillaire (GS négatif sans CA):** supposé corrélé au TFN

**T1N0, T en place, unifocal, sans Tt médical premier, courbe apprentissage,
double détection**

NSABP-B32: validation de la BGS, 7 ans après le début de sa réalisation en routine

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

David N Krag, Stewart J Anderson, Thomas B Julian, Ann M Brown, Seth P Harlow, Takamaru Ashikaga, Donald L Weaver, Barbara J Miller, Lynne M Jalovec, Thomas G Frazier, R Dirk Noyes, André Robidoux, Hugh M C Scarth, Denise M Mammolito, David R McCready, Eleftherios P Mamounas, Joseph P Costantino, Norman Wolmark, for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)



- 233 chirurgiens
- 80 institutions
- 5 cas nécessaires pour participer à l'étude
- Double détection

	Group 1	Group 2
Total number of patients	2807	2804
Number ineligible*	13	14
Median time on study, interquartile range (months)*	47.1, 37.0-57.6	47.2, 37.0-57.6
Technical success, number of patients†	2672	2707
Age at entry, years		
≤49	734 (26.7%)	750 (26.9%)
≥50	2012 (73.3%)	2040 (73.1%)
Race		
White	2466 (89.8%)	2524 (90.5%)
Black	139 (5.1%)	133 (4.8%)
Other	141 (5.1%)	133 (4.8%)
Clinical tumour size, cm		
T1 (≤2.0)	2201 (80.2%)	2238 (80.2%)
T2 (2.1-4.0)	490 (17.8%)	493 (17.7%)
T3 (>4.0)	55 (2.1%)	59 (2.1%)
Surgical treatment plan‡		
Lumpectomy	2356 (85.8%)	2391 (85.7%)
Mastectomy	390 (14.2%)	399 (14.3%)

*As of December 31, 2005. †Patients who had successful SLN resection. ‡As reported at the time of randomisation.

Table 1: Patient entry data and characteristics of patients in whom technical successes were achieved

NSABP-B32: validation de la BGS malgré un TFN inattendu

TFN: 9,8%

- Pas d'influence de la taille de la T
- Corrélé au nbre de GS prélevés

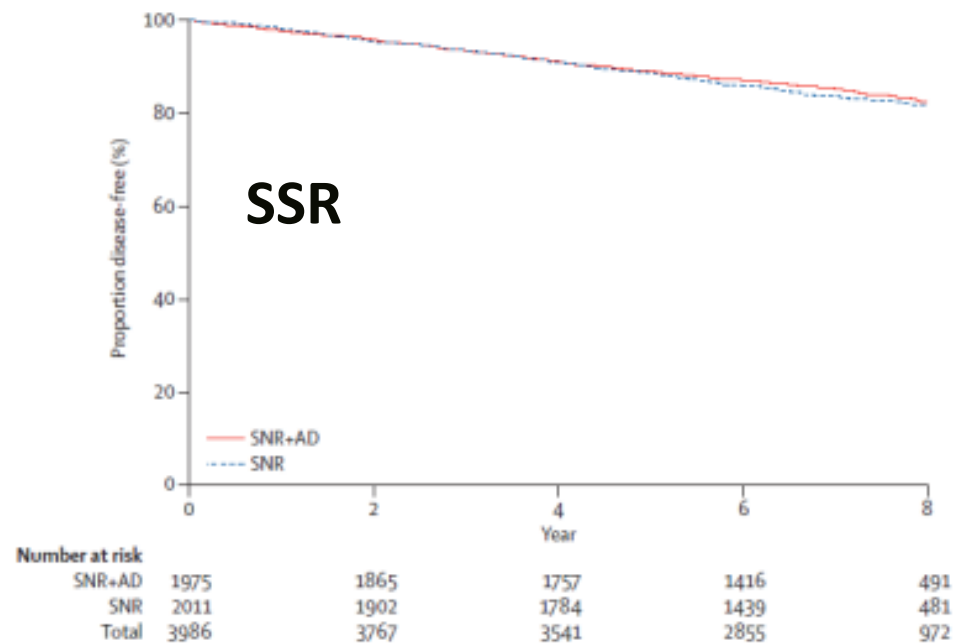
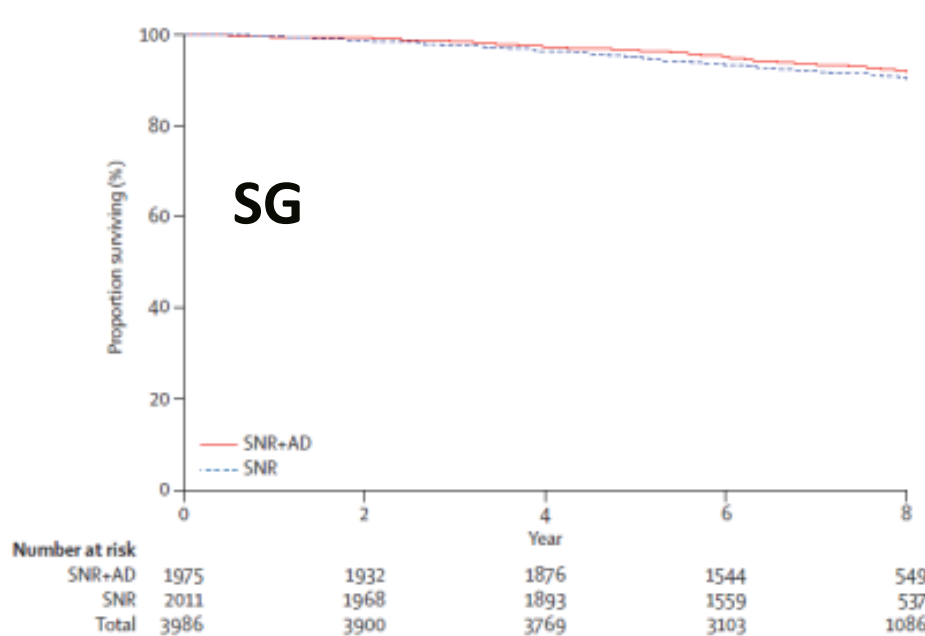
	Patients, n	False negative, number of patients (%)	p-value*
Total	766	75 (9.8)	..
Age, years			0.10
≤49	255	18 (7.1)	
≥50	511	57 (11.2)	
Clinical tumour size, cm			0.78 (0.53†)
T1 (≤2.0)	526	54 (10.3)	
T2 (2.1–4.0)	213	19 (8.9)	
T3 (>4.0)	27	2 (7.4)	
Biopsy type			0.0082
Fine-needle aspiration or core	589	48 (8.1)	
Excisional or incisional	177	27 (15.3)	
Number of specimens removed during SLN resection			<0.0001§ (<0.0001†§)
One	209	37 (17.7)	
Two	210	21 (10.0)	
Three	173	12 (6.9)	
Four	73	4 (5.5)	
Five or more	101	1 (1.0)	

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 ➡^W

David N Krag, Stewart J Anderson, Thomas B Julian, Ann M Brown, Seth P Harlow, Joseph P Costantino, Takamaru Ashikaga, Donald L Weaver, Eleftherios P Mamounas, Lynne M Jalovec, Thomas G Frazier, R Dirk Noyes, André Robidoux, Hugh M C Scarth, Norman Wolmark

Recul: 8 ans

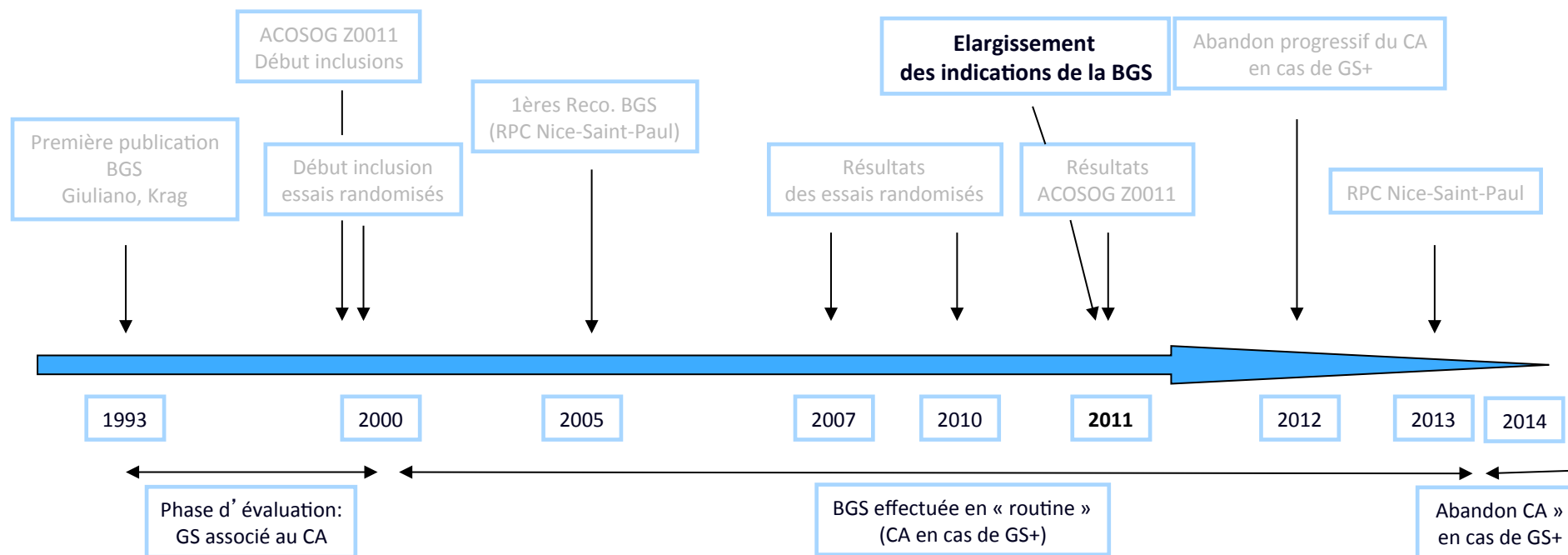
RA < 1%



Conclusion

- BGS - sans CA: pas d'impact négatif sur la SSR et SG

Evolution du développement de la biopsie du GS (BGS)



Veille bibliographique en 2011: élargissement des indications



**Bienvenue à la
4^e édition des
Recommandations pour
la Pratique Clinique
de St Paul de Vence**

- T1-T2N0
- Tumeur unique sans traitement médical premier
- Non recommandé: après CNA, multifocalité

19-22 janvier 2011 - Nice

BGS et lésions multiples (TM)

Revue littérature incluant des articles jusqu' en avril 2010 (*Spillane & Brennan, EJSO 2011*)

T multifocales/multicentriques: N=1604; 21 études (<150 cas/étude)

Technique et site d' injections hétérogènes, tout comme la taille des tumeurs

- ▶ TI: 86-100%
- ▶ TFN: 0-33%
- ▶ 5 études sans CA systématique. Recul de 18 à 42 mois (2 RA rapportées)
- ▶ Une étude (Holwitt et al, Am J Surg 2008) avec 4,8 ans suivi: 0/52

AMAROS Trial (Donker, Eur J Cancer 2013)

- 342 TU/ 684 TM
- TI: 98%/96%
- GS+: 28%/51%
- GNS+: 40%/39%

Conclusion: BGS réalisable en cas de TM



RPC Saint-Paul de Vence 2013 groupe exploration ganglionnaire axillaire

Recommandations

Emmanuel Barranger (Nice)
Jean-Marc Classe (Nantes)
Marie-Mélanie Dauplat (Clermont-Ferrand)
Gilles Houvenaeghel (Marseille)
Alain Tolédano (Paris)

Mises à jour des recommandations

- **Peut-on renoncer au curage axillaire en cas de GS micrométastatique?**
- **Peut-on renoncer au curage axillaire en cas de GS macrométastatique?**
- **Prélèvement du GS et chimiothérapie néoadjuvante**

L'abstention chirurgicale axillaire en cas de GS+ a-t-elle un impact négatif sur la SG, SSR et le taux de RA? Etude ACOSOG-Z0011

CA vs pas de CA en cas de GS métastatique

- Etude de phase 3, randomisée, multicentrique (115 sites)
- Mai 1999 – Dec 2004
- Critère de jugement (non infériorité)
 - Principal : Survie globale
 - durée entre randomisation et décès (quelque soit la cause)
 - Secondaire : Survie sans récurrence
 - durée entre randomisation et 1^{ère} récurrence
- Groupes identiques : âge, stade, caractéristiques tumorales, Tt adj
- 38% GSmic groupe CA vs 45% groupe abstention
- Suivi médian de 6,3 ans

ACOSOG-Z0011: critères d'inclusion

Inclusion

- T1-2
- N0
- GS+ en HES
- Traitement conservateur *in sano*
- Radiothérapie sein
- Traitement systémique adjuvant : CT et/ou HT

Exclusion

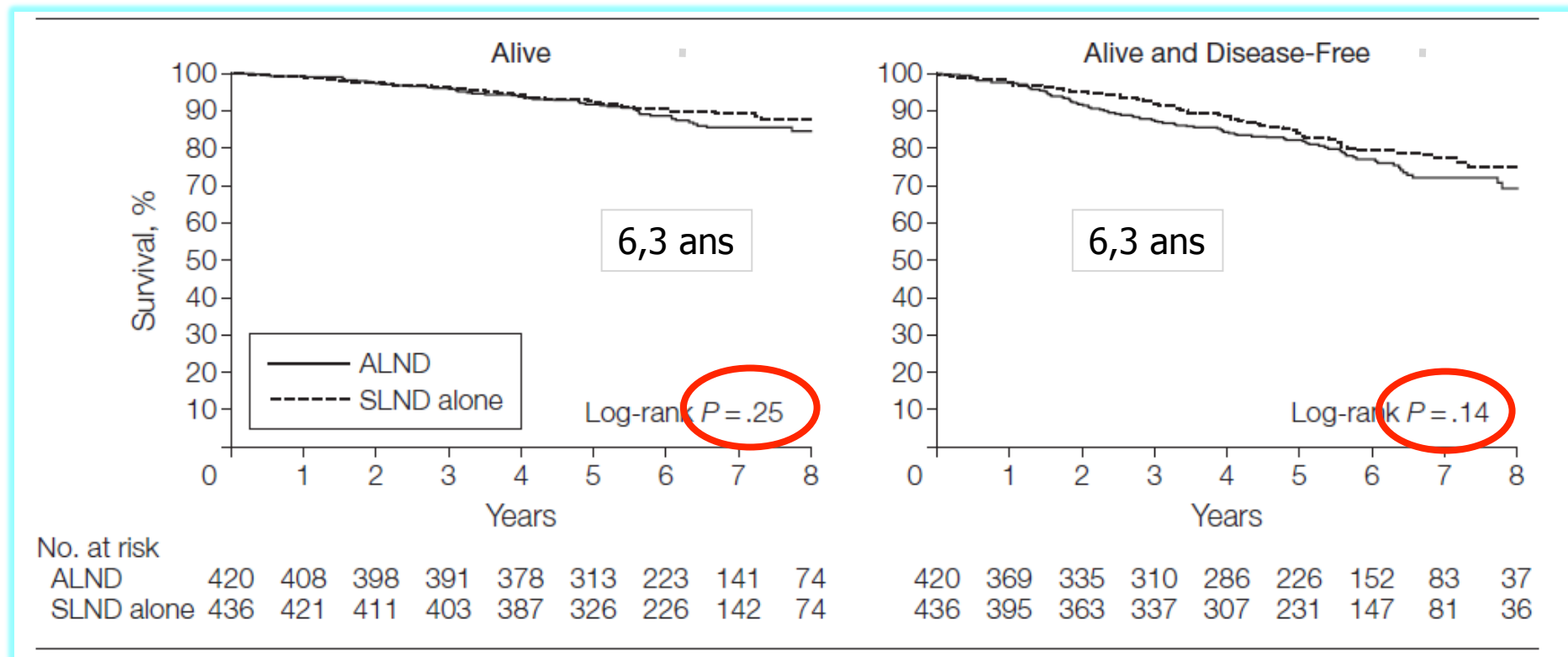
- GS + uniquement en IHC
→ pas de curage axillaire
- ≥ 3 GS+
- Rupture capsulaire
- Conglomérat ganglionnaire
- Traitement néoadjuvant (HT, CT)
- Irradiation 3^{ème} étage ou APBI (*Accelerated Partial Breast Irradiation*)

ACOSOG-Z0011: récidives loco-régionales

	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%)
Total	17 (4,1%)	12 (2,8%)
p = 0,11		

Suivi médian = 6,3 ans

ACOSOG-Z0011: SG et SSR



ACOSOG-Z0011

Conclusion

« Routine use of axillary node dissection is not justified »

- CAc peut être évité dans les situations suivantes :
 - T1-2 N0
 - Et traitement conservateur
 - Et atteinte « limitée » GS (≤ 2 GS en HES)
 - Et traitement adjuvant (CT ou HT)

- CAc doit être maintenu en cas de :
 - mastectomie
 - ou RT partielle du sein
 - ou > 2 GS +

Discussion des résultats de l' ACOSOG-Z0011

- **27,4% de GNS +**
 - mais dans le groupe GS + sans CA seulement 0,9% récurrence régionale
- Le taux élevé de GS mic (38% groupe abst. et 45% groupe CA)
- Rôle « clé » des traitements adjuvants dans le contrôle local
 - **Radiothérapie du sein**
 - 89% dans les deux groupes
 - **Traitement systémique adjuvant** : chimiothérapie et/ou hormonothérapie
 - 96% des patientes du groupe CA
 - 97% des patientes du groupe GS
- RA: paramètre insuffisamment pertinent

Principaux biais méthodologiques de l' ACOSOG-Z0011

- Biais dans le recrutement des patientes: randomisation non systématiquement avant la chirurgie, exclusion de l' étude si le chirurgien découvrait en per-opératoire des ganglions suspects
- Seulement 27% GNS+ dans le groupe CA et probablement moins dans le groupe abstention lié à un « tri chirurgical »: exclusion de ptes en cas de découverte per-op d' un GS suspect et après rendu des résultats ana-path pour les ptes de plus mauvais pronostic induisant un déséquilibre des groupes
- Groupe abstention meilleur pronostic: 41% ptes avec 2GS+ dans le groupe CA vs 22% groupe Abst. ($p < 0,001$)

Intérêt du CAc en cas de GS pN+(mic) IBCSG 23-01 : CA vs abstention

- Etude prospective de non infériorité. Avril 2001-Février 2010
- $T \leq 3$ cm (jusque 2006) puis ≤ 5 cm ou multicentrique, 1 ou plusieurs GS+(mic), N0
- 931 patientes (N = 464 groupe CA/467 abstention),
- Groupes équivalents : âge, taille tumorale, caractéristiques tumeurs, Tt chir. sein (M : 10%), CT adjuvante (30%), HT (87%), RT (91%)
- Arrêt étude pour inclusions trop lentes
- Recul médian 57 mois avec 98 évènements

Intérêt du CAc en cas de GS pN+(mic) IBCSG 23-01 : CA vs abstention

- 931 patientes : n=464 (groupe CA) ; n=467 (groupe pas de CA)
- Groupes identiques : âge, stade, caractéristiques tumorales, traitements adjuvants
 - Radiothérapie adjuvante :
 - 89 % (groupe CA) vs 92% (groupe pas de CA)
 - Traitement systémique adjuvant
 - Chimiothérapie : 30%
 - Hormonothérapie : 87%

Intérêt du CAc en cas de GS pN+(mic)

IBCSG 23-01 : CA vs abstention

	CA complémentaire	Pas de CA	p
Récidives locorégionales	0,4%	0,9%	p=NS
Survie sans rechute (5 ans)	87,3%	88,4%	p=0,48
Survie globale (5 ans)	97,6%	98%	p=0,35

Intérêt du CAc en cas de GS pN+(mic) IBCSG 23-01 : CA vs abstention

Conclusion

Cette étude de non infériorité (IBCSG : 931 ptes à 4,8 ans) confirme les résultats de l'ACOSOG-Z0011 (813 ptes évaluables avec recul de 6,3 ans) pour les GS mic

➡ CA complémentaire peut être évité en cas de GS+(mic) même en cas de mastectomie

BGS en cas de GS + sans CA compl.: revue littérature

	N	Suivi médian	CT (%)	RA (%)	SG 5 ans (%)
Galimberti (2012)	377 (mic)	5 ans	24,4	1,6	97,3
Barkley (2012)	130 (ITC:19%; mic:53%; 28%:ma)	5 ans	68 à 89	0	-
Spiguel (2011)	123 (mic:67%; ma:33%)	5,4 ans	68	0,8	-
Degnim (2010)	50 (ITC)	3,2 ans	64	0	-
Bilimoria (2009)*	19217 (mic: 80%; ma:20%)	5,3 ans	72	1	90
Hwang (2007)	196 (mic: 46%)	2,4 ans	70	0	-
Yi (2010)*	4425 (mic: 51%; ma: 49%)	4,2 ans	-	0,1	-
Rayhanabad (2010)	33 (mic)	5,8 ans	-	1,6	-
IBCSG-23 01⌘	464 GS+ sans CA (mic) 467 G+ suivi CA (mic)	4,8 ans	30	0,9 0,2	98 97,6
ACOSOG Z0011⌘	446 GS+ sans CA (mic et ma) 445 G+ suivi CA (mic et ma)	6,3 ans	58	0,5 0,9	92,5 91,8

* Étude de registre

⌘ Etude prospective randomisée



Recommandations en cas de GS micrométastatique

L'abstention chirurgicale axillaire en cas de GS micrométastatique(s) (< 3GSmic) après validation en RCP pré-thérapeutique peut être une option si :

- un traitement conservateur du sein avec une radiothérapie du sein est planifié
- et un traitement adjuvant (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) est prévu sur des critères autres que l'absence de CA complémentaire

L'abstention de CA complémentaire en cas de GS micrométastatique ne doit pas être compensée par une augmentation dans la prescription de chimiothérapie ni par un élargissement des champs d'irradiation



Recommandations en cas de GS macrométastatique

- Une seule étude randomisée avec seulement 55% GS+ macro dans le groupe abstention et des biais méthodologiques importants

- La conduite à tenir devant un GS envahi par une macro métastase repose actuellement sur une attitude standard qui est le CA

- Les autres options thérapeutiques,

- radiothérapie axillaire après prélèvement du GS ou simple surveillance font l'objet d'essais (en cours) et ne peuvent être actuellement recommandées en pratique clinique en l'absence d'éléments de preuves suffisants

- Les outils de prédiction du risque d'envahissement des GNS peuvent être utilisés en pratique clinique pour discuter la réalisation ou non d'un CA complémentaire

- en fonction du choix des patientes
- et dans des cas particuliers (âge, co morbidités importantes....) où le bénéfice du curage est discutable



Recommandations GS et CNA

Avant CNA

La technique du GS est réalisable

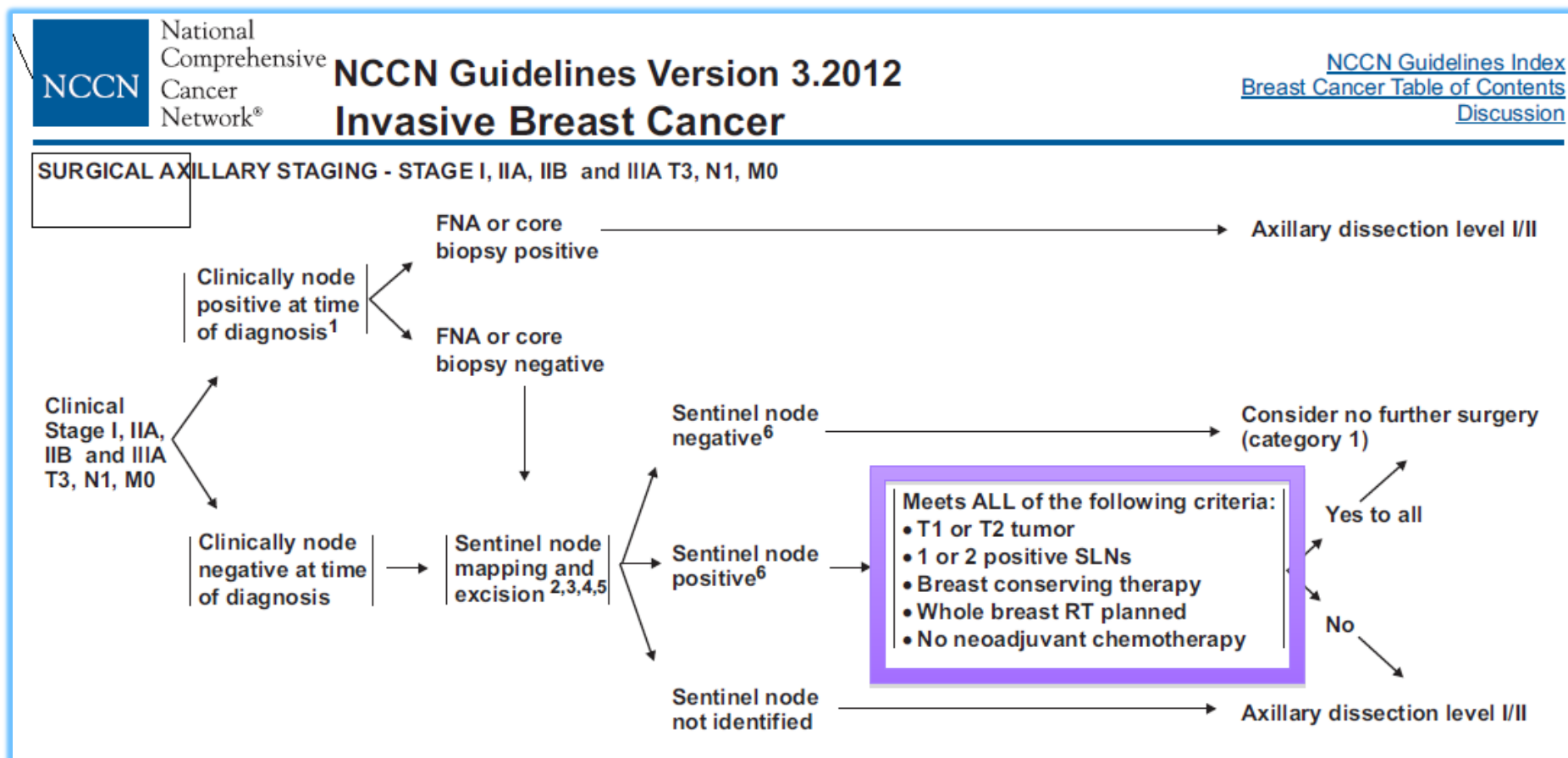
- Si le GS n'est pas détecté ou métastatique un CA doit être réalisé, avant ou après la CNA

La répétition de la technique du GS avant puis après la CNA n'est pas recommandée: TI 61%, TFN 52% (*Kuehn, Lancet Oncol 2013*)

Après CNA

- La BGS n'est pas recommandée pour les patientes N1 avant CNA (TFN: 14%)
- La technique du GS peut être proposée, après validation en RCP préthérapeutique et information à la patiente, à condition:
 - qu'au moins 2 GS soient prélevés et qu'une évaluation échographique axillaire ($\pm$ cytoponction) avant traitement ait été réalisée ne montrant pas de ganglion suspect
- Il est recommandé de poursuivre les études et de favoriser les inclusions dans les essais en cours

La prise en charge chirurgicale axillaire a évolué depuis la publication de l' ACOSOG-Z0011



La prise en charge chirurgicale axillaire a évolué depuis la publication de l'ACOSOG-Z0011: Conférence de consensus St Gallen 2011

special article

Annals of Oncology 22: 1736–1747, 2011
doi:10.1093/annonc/mdr304
Published online 27 June 2011

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

A. Goldhirsch^{1*}, W. C. Wood², A. S. Coates³, R. D. Gelber⁴, B. Thürlimann⁵, H.-J. Senn⁶ & Panel members[†]

¹International Breast Cancer Study Group, Department of Medicine, European Institute of Oncology, Milan, Italy; ²Department of Surgery, Emory University School of Medicine, N. E. Atlanta, USA; ³International Breast Cancer Study Group and University of Sydney, Sydney, Australia; ⁴International Breast Cancer Study Group Statistical Center, Department of Biostatistics and Computational Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA; ⁵Breast Center, Kantonsspital St Gallen, St Gallen; ⁶Tumor and Breast Center ZeTUP, St Gallen, Switzerland

CA peut être évité en cas de GS métastatique si les critères d'inclusion de l'ACOSOG Z-0011 sont respectés

axillary surgery

The Panel was clearly of the view that the routine use of immunohistochemistry to look for low-volume metastatic disease in sentinel nodes was not indicated, since metastases shown only by immunohistochemistry would not alter management. Furthermore, isolated tumor cells, and even metastases up to 2 mm (micrometastases) in a single sentinel node, were not considered to constitute an indication for axillary dissection regardless of the type of breast surgery carried out. The Panel accepted the option of omitting axillary dissection for macrometastases in the context of lumpectomy and radiation therapy for patients with clinically node-negative disease and 1–2 positive sentinel lymph nodes as reported from ACOSOG trial Z0011 with a median follow-up of 6.3 years [20]. The Panel, however, was very clear that this practice, based on a specific clinical trial setting, should not be extended more generally, such as to patients undergoing mastectomy, those who will not receive whole-breast tangential field radiation therapy, those with involvement of more than two sentinel nodes, and patients receiving neoadjuvant therapy.

Les recommandations de St Gallen 2013: confirmation de l'abstention chirurgicale axillaire complémentaire en cas de GS +

special article

Annals of Oncology 24: 2206–2223, 2013
doi:10.1093/annonc/mdt303

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

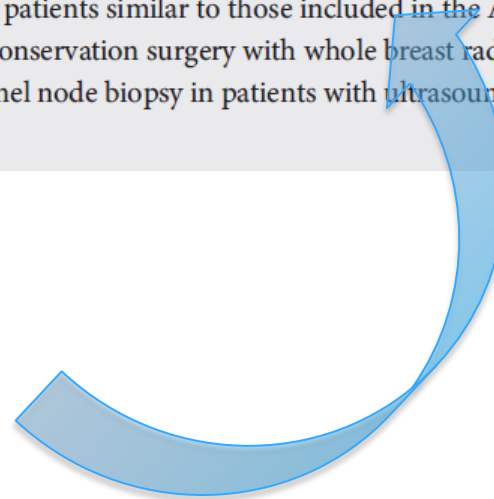
A. Goldhirsch^{1*}, E. P. Winer², A. S. Coates³, R. D. Gelber⁴, M. Piccart-Gebhart⁵, B. Thürlimann⁶ & H.-J. Senn⁷ Panel members[†]

¹International Breast Cancer Study Group, Division of Medical Oncology, European Institute of Oncology, Milan, Italy; ²Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA; ³International Breast Cancer Study Group and University of Sydney, Sydney, Australia; ⁴International Breast Cancer Study Group Statistical Center, Department of Biostatistics and Computational Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA; ⁵Internal Medicine/Oncology, Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium; ⁶Breast Center, Kantonsspital St Gallen, St Gallen; ⁷Tumor and Breast Center ZeTUP, St Gallen, Switzerland

Surgery of the axilla

Substantial new data were presented about the role of and necessity for completion axillary dissection after positive sentinel nodes for patients with clinically node-negative disease. The IBCSG 23-01 trial found no benefit of axillary dissection in patients with micrometastatic disease in one or more sentinel lymph nodes [65]. There was increasing acceptance of the omission of axillary dissection also in patients similar to those included in the ACOSOG Z0011 trial that is with one or two involved nodes following breast conservation surgery with whole breast radiation therapy [66]. Ongoing studies are examining the omission of even sentinel node biopsy in patients with ultrasound negative axilla, but this practice remains experimental [67].

Les résultats de l'IBCSG: pas de bénéfice au CA en cas de GS+... mais respect des critères de l'ACOSOG



German, Austrian and Swiss consensus conference on the diagnosis and local treatment of the axilla in breast cancer



Comparison of statements between St. Gallen consensus and the German, Austrian and Swiss (D.A.CH) consensus regarding axillary surgery.

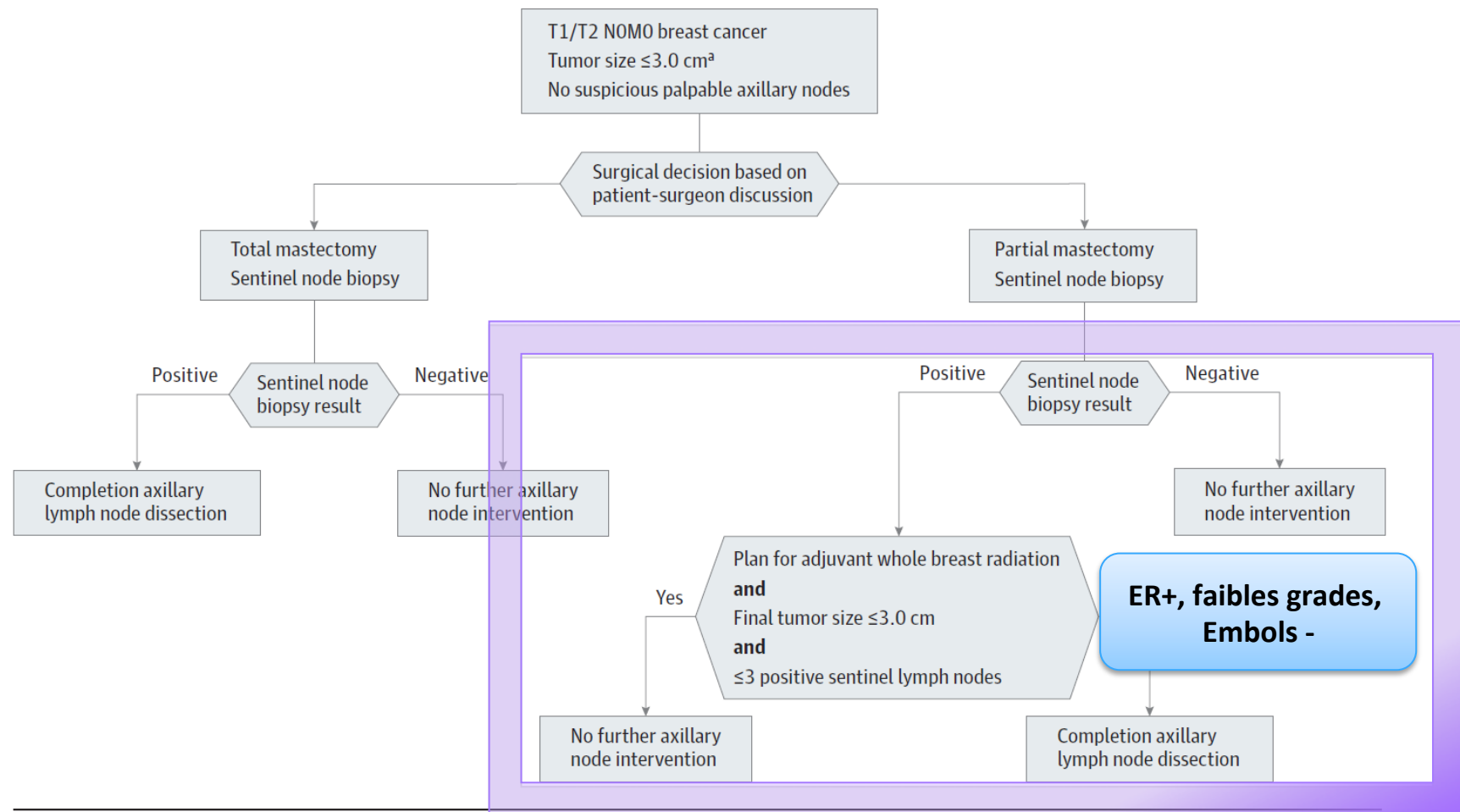
Should we	Clinical standard before 2011	Consensus St. Gallen	Consensus D.A.CH	Extend of agreement	D.A.CH
<i>Questions asked in St. Gallen 2011 and D.A.CH panel 2012</i>					
1. Look for isolated cells	NO	NO	No consensus	Simple majority	NO
2. Do immunohistochemistry	NO	NO	No consensus	Simple majority	NO
3. Perform axillary dissection in pN0(i+)/1 mic	NO	NO	Consensus NO		
4. Omit axillary dissection in pN1 all patients the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) criteria	NO	YES	No consensus	Simple majority	YES
5. Omit axillary dissection in pN1 all patients low risk	NO	YES	Consensus YES		
<i>Questions asked only at D.A.CH panel 2012</i>					
6. Extend radiotherapy in pN1 patients without axillary dissection	X		No consensus	Simple majority	NO
7. Use nomograms for decision of axillary dissection in pN1	NO		No consensus	Simple majority	NO
8. Use ultrasound for follow-up after pN1 without axillary dissection	X		Consensus YES		
9. Use registers for pN1 patients without axillary dissection	X		Consensus YES		
10. Perform sentinel lymph node biopsy (SNB) before nCT	NO		No consensus	Simple majority	YES
11. Perform SNB after nT	NO		No consensus	Simple majority	YES

Axillary Node Interventions in Breast Cancer A Systematic Review

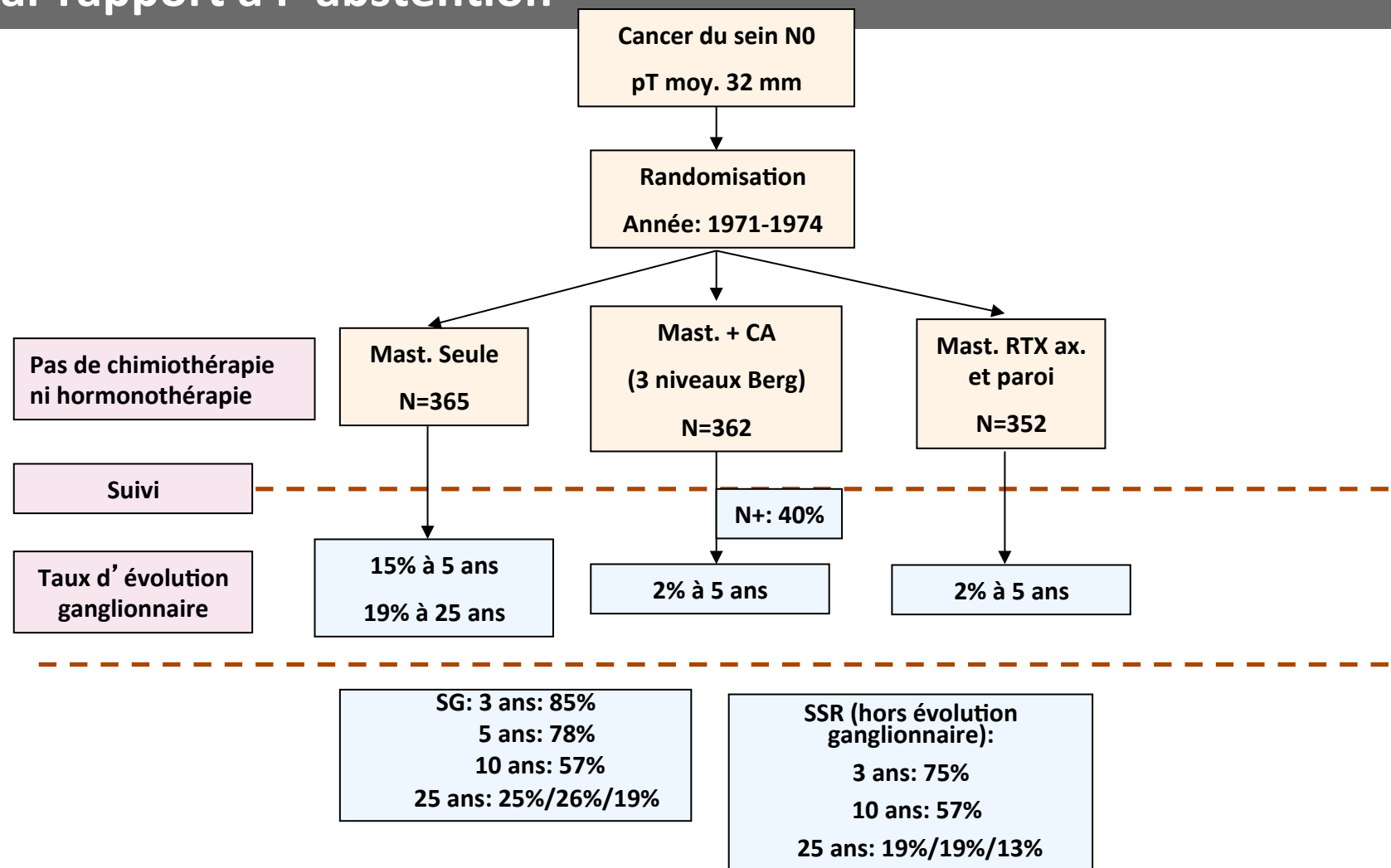
JAMA. 2013

Roshni Rao, MD; David Euhus, MD; Helen G. Mayo, MLS; Charles Balch, MD

Figure 2. Proposed Treatment Algorithm for Patients With Breast Cancer Who Present With No Palpable, Suspicious Axillary Nodes Based on the Results of the Systematic Review^a



NSABP-B04: valeur thérapeutique du CA controversée... par rapport à l'abstention



➡ L'absence de CA n'affecte pas la SG chez les patientes N0

➡ En l'absence de Tt ½ ptes ont une évolution gangl.

Fisher et al., Cancer 1977
Fisher et al., NEJM 1985
Fisher et al., NEJM 2002
Fisher et al., Surg Gynecol Obstet 1981

Conclusion: l'exploration chirurgicale axillaire en 2013 en France

GS (T1-2, opérable d'emblée, N0)

- **GS -: pas de CA complémentaire**

RPC Nice Saint-Paul 2011

Pas d'exploration axillaire:

- **CIC avec Tt conservateur**

CA d'emblée sans GS:

- **T3**
- **N1**
- **T multifocale?**

Conclusion: l'exploration chirurgicale axillaire en 2013 en France

GS (T1-2, opérable d'emblée, N0)

- **GS -: pas de CA complémentaire**
- **< 3 GS+ (pN1[mic]): pas de CA compl. si RT sein et Tt systémique (HT ou CT) et Tt conservateur**

CA pour GS + si:

- GS + (pN1)
- GS+ (pN1[mic]): > 2 GS_{mic} ou mastectomie
- GS+ (pN1[mic]) sans Tt systémique

RPC Nice Saint-Paul 2011

RPC Nice Saint-Paul 2013

Après CNA:

- Pas de CA si GS- après CNA et N0 initial (clinique, écho $\pm$ cytologique)

Pas d'exploration axillaire:

- **CIC avec Tt conservateur**

CA d'emblée sans GS:

- **T3**
- **N1**
- **T multifocale?**

Je vous remercie pour votre attention