

JAMA | Original Investigation

Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial

Armando E. Giuliano, MD; Karla V. Ballman, PhD; Linda McCall, MS; Peter D. Beitsch, MD; Meghan B. Brennan, RN, ONP, PhD; Pond R. Kelemen, MD; David W. Ollila, MD; Nora M. Hansen, MD; Pat W. Whitworth, MD; Peter W. Blumencranz, MD; A. Marilyn Leitch, MD; Sukamal Saha, MD; Kelly K. Hunt, MD; Monica Morrow, MD

JAMA, 2017; 318 (10) : 918-926

Highlight SFCO octobre 2017

Dr C. LOAEC



Le contexte

- Désescalade chirurgicale sur le geste axillaire depuis la fin des années 90
 - Stadification de l'atteinte ganglionnaire axillaire par procédure du ganglion sentinelle (GS)
- En cas de GS métastatique :
 - Curage axillaire était recommandé et reste source de morbidité
- Critique du curage axillaire
 - Impact sur le contrôle de la maladie non démontré surtout à l'heure du traitement pluridisciplinaire du cancer du sein avec la radiothérapie et traitement adjuvant systémique.

L'hypothèse

L'abstention de curage axillaire en cas d'un nombre limité GS métastatique(s) dans une population de patientes traitées pour un cancer du sein débutant n'aurait pas d'impact sur la survie globale

Matériel et Méthode

- Etude américaine prospective multicentrique randomisée de phase III
- De non infériorité
- Inclusion de mai 1999 à décembre 2004
- Nb de patientes à inclure : 1900
- **Nb d'évènements: 500 décès**
- **Randomisation stratifiée** sur l'âge, statut hormonal, taille tumorale, le nombre de GS métastatique (1 ou 2) (étudié en coloration Hémalun-Eosine-Safran)
- Suivi prévu : 10 ans

Critères d'inclusion

- T1-2 (<5cm)
- N0 clinique
- 1 ou 2 GS+ (micro et macro) sans rupture capsulaire
- Traitement conservateur *in sano*
- Radiothérapie externe (RTE) sein adjuvante
- Traitement systémique adjuvant
- Pas de traitement néoadjuvant

Matériel et Méthode

- Critère de jugement principal
 - Survie globale
- Critère de jugement secondaire
 - **Survie sans récurrence**
 - Taux de récurrence locorégionale (récurrence homolatérale du sein ou de l'aire ganglionnaire axillaire, sus-claviculaire ou mammaire interne)
 - Morbidité liée aux gestes axillaires

1^{er} résultats publié en 2011



- Nbr médian de **GS prélevés** dans le groupe GS seul : **2 [1-4]**
- Nbr médian de **ganglion métastatique** idem dans les deux groupes : **1 [1-2]**
- **Taux de micrométastase 44,8%** dans le groupe GS seul et **37,5 %** dans le groupe GS + CA (p=0.046)

Table 1. Baseline Participant Characteristics

	Lymph Node Dissection	
	Sentinel Alone (n = 436)	Axillary (n = 420)
Age, median (range), y	54 (25-90)	56 (24-92)
Age group, No. (%)		
≤50 y	160 (36.7)	135 (32.1)
>50 y	266 (61.0)	278 (66.2)
Missing	10 (2.3)	7 (1.7)
Clinical stage, No. (%)		
T1	303 (69.5)	284 (67.6)
T2	126 (28.9)	134 (31.9)
Missing	7 (1.6)	2 (0.5)
Tumor size, median (range), cm ³	1.6 (0-5.0)	1.7 (0.4-7.0)
Receptor status, No. (%)		
ER and PR positive	270 (61.9)	256 (61.0)
ER positive and PR negative	54 (12.4)	61 (14.5)
ER negative and PR positive	4 (0.9)	3 (0.7)
ER and PR negative	64 (14.7)	63 (15.0)
Missing	44 (10.1)	37 (8.8)
Lymphovascular invasion, No. (%)		
Present	113 (25.9)	129 (30.7)
Absent	208 (47.7)	189 (45.0)
Missing	115 (26.4)	102 (24.3)
Grade, No. (%) ^b		
1	81 (18.6)	71 (16.9)
2	148 (33.9)	158 (37.6)
3	87 (20.0)	94 (22.4)
Missing	120 (27.5)	97 (23.1)
Histological type, No. (%)		
Ductal	356 (81.7)	344 (81.9)
Lobular	36 (8.3)	27 (6.4)
Mixed ductal and lobular	10 (2.3)	23 (5.5)
Other	22 (5.0)	22 (5.2)
Missing	12 (2.7)	4 (1.0)

Traitement adjuvant :

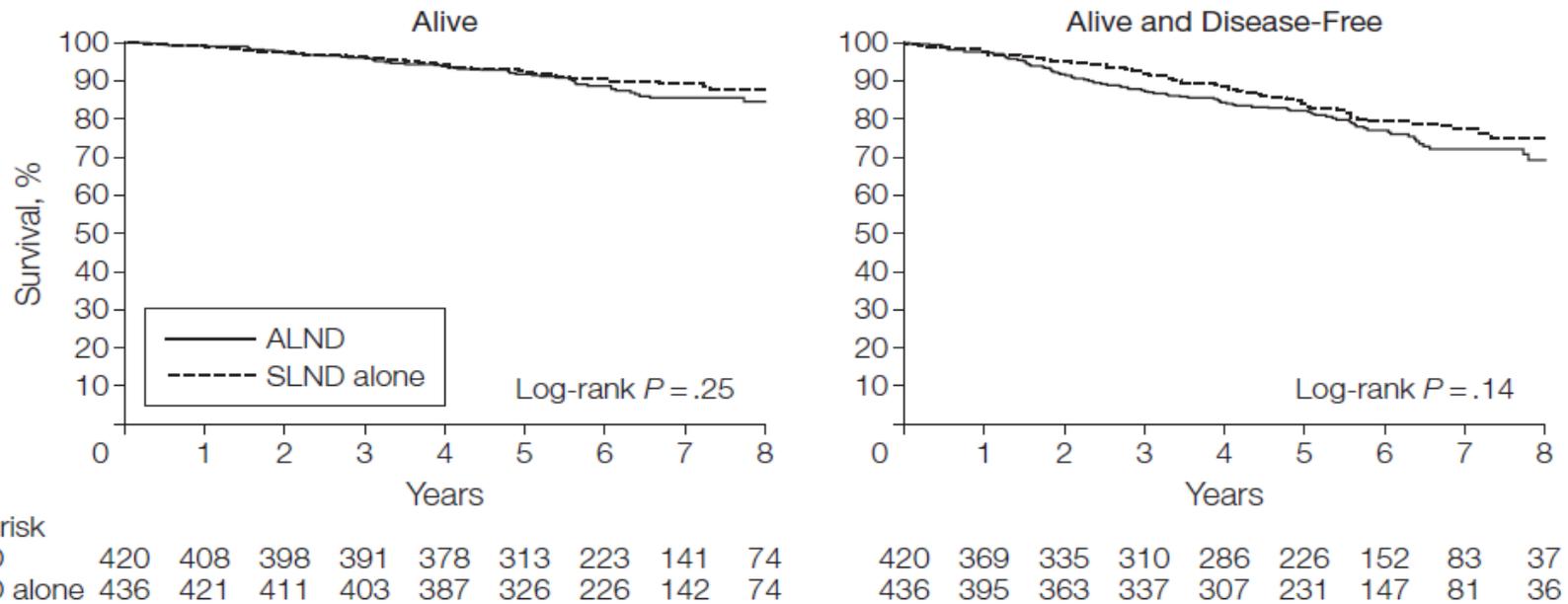
- >96 % de traitement adjuvant systémique dans les deux groupes (modalité comparable dans les deux groupes)
- Taux de RTE
 - 89,6% grp GS seul
 - 88,9% grp GS+ CA
 - Mêmes modalités

Abbreviations: ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor.

^a There were missing data for 14 patients in the sentinel lymph node dissection alone group and for 6 patients in the axillary lymph node dissection group.

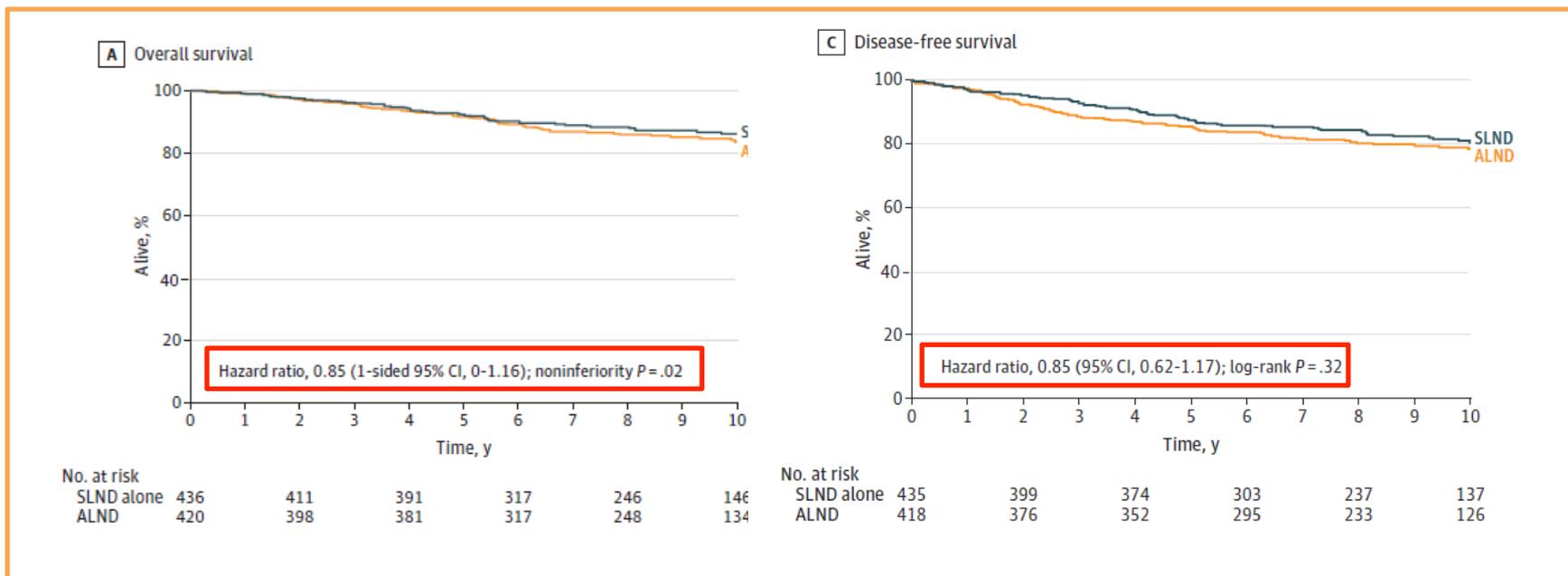
^b Defined using the modified Bloom-Richardson system. Patients with lower grades have a better prognosis.

1^{er} résultats publié en 2011



- Médiane de suivi : 6,3 ans
- OS à 5 ans : 91,8% (GS+ CA) vs 92,5% (GS seul) (NS)
 - DFS à 5 ans 82,2% vs 83,9% (NS)
- Survie sans maladie locorégionale : 95,7% vs 96,7% ($p=0,28$)₈

Actualisation à 10 ans



- Médiane de suivi : 9,3 ans [6,9-10,3]
- OS à 10 ans : 83,6% (GS +CA) vs 86,3% (GS seul) (NS)
 - DFS à 10 ans 78,2% vs 80,2% (NS)
- Survie sans maladie locorégionale : 81,2% vs 83,0% ($p=0,41$)⁹

Limites ?

- **Nombre de sujets à inclure non atteint (50%)**
 - Arrêt des inclusions du fait du faible taux d'évènements observés / évènements attendus (récidive / décès)
- **Nombre d'évènements non atteints**
 - 500 décès attendus, 94 observés
- **Pas de stratification sur le type de métastase des GS**
 - Groupe non comparable sur le taux de micrométastase dans le GS
- **Radiothérapie externe standardisée? 19% d'irradiation des aires ganglionnaires non prévue au protocole mais :**
 - Modalité de radiothérapie comparable entre les deux groupes (*Jagsri R et al. Radiation field design in the ACOZOG 20011 Alliance Trial. JCO 2014*)
 - Pas de différence de survie entre groupe traité par RTE standard et groupe traité avec faisceaux d'irradiation des aires axillaires (analyse non prévue au protocole)
- Résultats sur la morbidité non discutés dans la publication **alors que c'était un « short term primary endpoint »**

Conclusion

L'actualisation à 10 ans ne montre toujours pas d'infériorité à ne pas proposer de curage axillaire aux patientes ayant un ou deux GS métastatiques comparé à la réalisation d'un curage que ce soit sur la survie globale ou la survie sans récurrence en cas de tumeur maligne du sein T1T2 N0 traitée par chirurgie conservatrice et traitement adjuvant (RTE et traitement systémique).

Conclusion

L'application des critères ACOSOG Z0011 permet une abstention de CA en cas d'un ou deux GS métastatique(s) un excellent contrôle local et une survie à 10 ans comparable au curage axillaire pour des patientes sélectionnées.