

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2007

THESE N° ~~479~~
3121/A

**ENVAHISSEMENT MINIME DU GANGLION SENTINELLE DANS
LE CANCER DU SEIN : SIGNIFICATION ET PRONOSTIC**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 27 Juin 2007

Par

Tristan GAUTHIER

Né le 26 Juillet 1977 à Clermont-Ferrand



EXAMINATEURS DE LA THESE

Mr Le Professeur AUBARD
Mr Le Professeur DUMAS
Mr Le Professeur MONTEIL
Mme Le Professeur TUBIANA-MATHIEU
Mme Le Docteur MOLLARD
Mr Le Docteur EYRAUD
Mme Le Docteur FERMEAUX

- Président
- Juge
- Juge
- Juge
- Directeur de thèse
- Membre invité
- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

1.9.2006

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : **Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX**
ASSESEURS : **Monsieur le Professeur Marc LASKAR**
 Monsieur le Professeur Denis VALLEIX
 Monsieur le Professeur PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S.)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S.)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BONNAUD François (C.S.)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE - VENERELOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE

COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S.)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOGNON Pierre (SUR 31.8.2009)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S.)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S.)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S.)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

MELLONI Boris		PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (CS)		PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques		BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)		NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S.)		CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie		ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François		ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PILLEGAND Bernard	(SUR 31.8.08)	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
PIVA Claude	(SUR 31.8.08)	MEDECINE LEGALE et DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile		BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie		EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
RIGAUD Michel (CS)		BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
SALLE Jean-Yves (C.S.)		MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)		GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)		O.R.L.
STURTZ Franck		BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TREVES Richard		RHUMATOLOGIE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre		ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)		CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (CS)		NEUROLOGIE
VALLEIX Denis		ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (C.S.)		BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (CS)		EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S.)		MEDECINE INTERNE

VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JULIA Annie	HEMATOLOGIE
LAPLAUD Paul	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PETIT Barbara	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
RONDELAUD Daniel	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
----------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

A notre Maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur Yves AUBARD
Professeur de Gynécologie Obstétrique
Chirurgien des Hôpitaux
Chef de service

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse.
Tout au long de nos études, vous nous avez guidés et nous avons
pu bénéficier de vos connaissances et de vos enseignements.
Nous avons pu apprécier votre pragmatisme chirurgical et votre
accessibilité.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous témoignez, et
espérons pouvoir en être dignes dans les années à venir.
Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de
notre profonde gratitude.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jean-Philippe DUMAS

Professeur de chirurgie Urologique et Andrologique

Chirurgien des Hôpitaux

Chef de service

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Vous savez combien je ne suis pas insensible à votre présence en tant que chirurgien urologue et auvergnat.

Nous espérons que ce travail aura été digne de la confiance que vous nous avez accordée.

Soyez assuré de notre profonde considération.

A notre Maître et Juge
Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL
Professeur de Médecine Nucléaire
Médecin des Hôpitaux

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en jugeant cette thèse.
Nous avons apprécié votre dynamisme et votre enthousiasme.
Soyez assuré de notre profond respect.

A notre Maître et Juge

Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

Professeur de Cancérologie

Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Vous avez su nous accueillir dans votre service avec bienveillance.

Votre esprit d'ouverture et votre investissement resteront pour nous un exemple.

Nous espérons pouvoir continuer à bénéficier de vos enseignements.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A notre Maître et Directeur de Thèse
Madame le Docteur Joelle MOLLARD
Praticien Hospitalier
Gynécologue-Obstétricien**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse.
Travailler avec vous a été un plaisir tout au long de cet
internat.
J'espère être digne de votre confiance.
Puisse cette thèse être le gage de ma reconnaissance.

A notre Maître et Juge
Monsieur Le Docteur Jean Luc EYRAUD
Praticien Hospitalier
Gynécologue-Obstétricien

Vous me faites l'immense plaisir de participer à ce jury de thèse.
Vos compétences, vos conseils et votre disponibilité resteront pour nous un exemple.
Je vous remercie pour votre confiance et pour tous les bons moments passés.
Sachez que vous pourrez toujours compter sur mon amitié.

A notre Maître et Juge
Madame Le Docteur Véronique FERMEAUX
Praticien Hospitalier
Anatomopathologiste des Hôpitaux

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse et cela n'a probablement pas été facile.
Je vous remercie de m'avoir guidé et éclairé sur ce sujet « très anatomopathologique ».
Votre soutien a été précieux.
Croyez en ma sincère considération.

A mes Maîtres de Stage :

Monsieur le *Pr Jacques DAUPLAT* et son équipe du CAC Jean Perrin de Clermont-Ferrand

Monsieur le *Pr Denis VALLEIX* et son équipe de chirurgie B du CHU de Limoges

Monsieur le *Pr Pierre COLOMBEAU* et son équipe de chirurgie urologique du CHU de Limoges

Monsieur le *Pr Eustase JANKY* et son équipe de la maternité du CHU de Point-à-Pitre

Madame le *Docteur Laurence VENAT* et toute l'équipe d'oncologie médicale du CHU de Limoges

Monsieur le *Docteur Dominique GROUSSEAU* et son équipe du CH de Saint - Junien

Monsieur le *Docteur Fernand RAFFI* et son équipe du CH de Tulle

A toute l'équipe médicale du service :

Maryse, Véronique, Pascal, Hugues, Michel, Jérôme, Anne, Daniel, Patrice

A mes chefs de pique-nique : Benoit, Seng, Carole, Laurence, Michel, Emmanuel et Sophie

A mes co-internes : Stèph (et oui bientôt maman, ça va aller....), Flo, Sophie, Ousmane, Etienne, Nathalie et Angeline

A toutes les sages-femmes du service

A toutes les infirmières de gynécologie

A toute l'équipe du secrétariat

A tous les autres

A mes collègues et amis d'internat

« Berthe », « Casse », Beaudoin, Guillaume G, Guillaume C, PS, Patrick, Pierre, Seb, David ...

François et les Guillaume de Guada

A mes amis Clermontois de toujours

Renaud, Barbu, Marco, Greg, l'Escroc, Charlie, Das, Mich, Pierrot, Jeff...

Au Clermont Université Club et au Limoges Etudiant Club rugby

A mes Parents

Merci pour tout ce que vous avez pu faire pour moi.
Chaque jour je prends conscience de la chance d'avoir eu une enfance
comme la mienne.
Soyez assuré de mon amour éternel.

A mes sœurs

Je serai toujours le petit dernier mais attention je suis docteur
maintenant !!!
Vous savez à quel point je tiens à vous.

A mes neveux

Emma, Gaspard, Madeleine, Juliette, Paul et bientôt d'autres ?

A mes beaux frères

Pedro, quand est ce qu'on monte une clinique à Dubaï avec le Frib en
gestionnaire ?

A mes grands parents

A Marion,

Tu m'as soutenu et constamment motivé.

Merci d'avoir supporté mon caractère pas toujours facile.

J'espère être digne de toi.

Je t'aime tout simplement.

A nous Miami !!!

Je dédie cette thèse à ma grand-mère maternelle.

Table des Matières

I. INTRODUCTION.....	20
A. PRINCIPE DU GANGLION SENTINELLE (GS).....	20
B. ENVAHISSEMENT MINIME DU GS : MICROMETASTASES ET NANOMETASTASES.....	22
II. MATERIEL ET METHODE.....	25
A. LES PATIENTES pN1MI ET pN0I+.....	25
B. L'APPARIEMENT.....	26
C. PRELEVEMENT DU GS.....	28
D. ANALYSE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	30
1) <i>Analyse du GS.....</i>	<i>30</i>
2) <i>Analyse du curage axillaire.....</i>	<i>31</i>
3) <i>Relecture des lames du GS.....</i>	<i>31</i>
E. TRAITEMENT.....	35
F. METHODOLOGIE STATISTIQUE.....	36
III. RESULTATS.....	37
A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES pN1MI ET pN0I+.....	41
B. APPARIEMENT DU GROUPE pN0I+/pN1MI AVEC UN GROUPE pN0.....	52
IV. DISCUSSION.....	58
A. UNE INTERPRETATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DIFFICILE.....	58
B. RISQUE D'ENVAHISSEMENT DU CURAGE AXILLAIRE EN CAS DE NANOMETASTASES ET/OU MICROMETASTASES AU GS.....	63
1) <i>Probabilité d'envahissement non sentinelle en cas de nanométastases.....</i>	<i>63</i>
2) <i>Probabilité d'envahissement non sentinelle en cas de micrométastases au GS.....</i>	<i>64</i>
3) <i>Probabilité de l'envahissement non sentinelle en cas de macrométastase au GS.....</i>	<i>65</i>
4) <i>Facteurs prédictifs de l'envahissement du curage axillaire après positivité du GS en dehors de la taille de la métastase sentinelle.....</i>	<i>66</i>
5) <i>CA positif après envahissement minime du GS : faux négatif du PGS ?.....</i>	<i>68</i>
C. INTERET DU CA EN CAS D'ENVAHISSEMENT DU GS ≤ 2MM.....	68
1) <i>Récidives locales en cas de GS négatif.....</i>	<i>68</i>
2) <i>Récidives locales en cas de nanométastases et de micrométastases au GS sans CA complémentaire.....</i>	<i>70</i>
3) <i>Intérêt thérapeutique du curage axillaire ?.....</i>	<i>71</i>
4) <i>Quand doit-on faire un CA en cas d'atteinte ≤ 2mm du GS ?.....</i>	<i>73</i>
D. PRONOSTIC DES PATIENTES pN0I+ ET pN1MI.....	74
E. ENVAHISSEMENT DU GS ≤ 2MM ET CARCINOME INTRA CANALAIRE.....	78
V. CONCLUSION.....	80
VI. ANNEXE.....	82
CLASSIFICATION FOR BREAST CANCER FROM THE <i>AJCC CANCER STAGING MANUAL, 6TH EDITION.....</i>	<i>82</i>
VII. BIBLIOGRAPHIES.....	84

I. INTRODUCTION

A. PRINCIPE DU GANGLION SENTINELLE (GS)

Le contenu du creux axillaire drainant un carcinome mammaire est porteur d'informations pronostiques majeures. La stadification ganglionnaire est essentielle à l'élaboration d'une stratégie thérapeutique adjuvante. Elle était assurée traditionnellement par un curage chirurgical des aires ganglionnaires drainant la tumeur, suivi d'une analyse histologique des ganglions prélevés. Mais depuis une dizaine d'année, la biopsie du ganglion sentinelle (GS), alternative mini invasive au classique curage ganglionnaire, représente une avancée majeure dans la prise en charge du cancer du sein.

Le concept du GS, appliqué à la chirurgie oncologique, a été développé par Cabanas en 1977, à travers ses travaux sur le drainage lymphatique du cancer de la verge [1]. Ce concept répond à une définition anatomique du GS. Celui-ci correspond au premier relais de la chaîne ganglionnaire qui reçoit le drainage lymphatique d'une tumeur. Ceci implique que l'envahissement ganglionnaire atteint obligatoirement le premier relais (GS) avant d'envahir les autres ganglions. La négativité du GS préjuge de l'absence d'envahissement des autres ganglions de la chaîne et rend leur prélèvement inutile. En 1992, Morton *et al* développent et valident les méthodes radio isotopiques et colorimétriques pour le repérage du GS dans la chirurgie du mélanome [2]. Krag *et al* en 1993 par la méthode radio-isotopique et Giuliano *et al* par la méthode colorimétrique en 1994 ont été les premiers à démontrer l'intérêt et la faisabilité de la technique en pathologie mammaire [3,4].

Le GS est le premier relais ganglionnaire (1 à 2 ganglions) qui reçoit le drainage lymphatique de l'organe. Ce n'est pas le drainage exclusif du territoire glandulaire où se situe la tumeur, ou de la tumeur elle-même [5]. Ceci explique que quelques soient les sites d'injection, le GS est toujours le même.

Dans plus de 95 % des cas, il est situé à la base de l'aisselle (niveau I de Berg) [6]. Une faible proportion

(5 à 10 %) des tumeurs centrales ou des quadrants internes peuvent diffuser exclusivement vers la chaîne mammaire interne [7].

Si la techniques colorimétrique seule ou radio-colloïde seule peut être utilisée, il est démontré que la technique combinant les deux marqueurs est plus performante et expose à moins de faux négatifs [8]. La lymphoscintigraphie préopératoire semble diminuer le nombre de faux négatifs en précisant la localisation axillaire ou extra-axillaire du GS, leur nombre et l'intensité de fixation [9]. Une fixation isotopique modérée ou médiocre semble plus fréquemment corrélée à une atteinte ganglionnaire importante [10]. Ce document peut avoir une preuve médico-légale.

L'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) recommande en 2002 la pratique du GS pour les tumeurs de moins de 2 cm, unifocales et sans ganglion palpable associé. Ceci permettrait d'éviter un curage chez environ 70 % de ces patientes [11].

La technique du GS a imposé un changement de concept majeur dans la prise en charge chirurgicale des cancers du sein, notamment par le développement de la médecine nucléaire et des techniques spécifiques d'examen anatomopathologique. La prise en charge chirurgicale du cancer du sein est, de part cette technique, devenue véritablement multidisciplinaire.

Le prélèvement du GS a cinq objectifs dont trois sont communs à ceux donnés par le curage axillaire (CA) :

- définir le statut ganglionnaire permettant d'établir le pronostic de la tumeur selon son stade ;
- établir une stratégie thérapeutique adjuvante selon l'invasion ganglionnaire ;
- contrôler la maladie loco-régionale des patients GS pN1 par un CA.

Deux buts sont spécifiques au GS :

- éviter la morbidité du CA aux cas pN0 ;
- permettre une étude histologique très ciblée sur le GS, ce qui n'est pas techniquement réalisable sur l'ensemble des ganglions d'un CA.

La diminution des séquelles fonctionnelles et l'amélioration de la qualité de vie représentent les objectifs majeurs de la technique du GS. La morbidité du CA est importante et difficilement acceptable lorsqu'elle est infligée à des patientes dont le CA est indemne de métastases. Les principales séquelles rapportées sont le lymphoedème dans 10 à 15% des cas, les troubles de la sensibilité du membre supérieur (58 à 81%), la douleur (30%), l'engourdissement (35 à 70%), la raideur et une gêne à la mobilité (8% à 27%) [12,13]. Ces séquelles sont globalement diminuées de manière significative par la pratique du GS. L'essai randomisé ALMANAC (Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance) montre une diminution de 63 % du risque de lymphoedème et de trouble de la sensibilité du bras et une amélioration significative en terme de qualité de vie [14].

Le rôle du CA sur la survie des patientes n'a jamais été clairement démontré.

La technique du GS relance le débat sur le rôle pronostic et thérapeutique du prélèvement ganglionnaire.

B. ENVAHISSEMENT MINIME DU GS : MICROMETASTASES ET NANOMETASTASES

Les GS sont soumis à une analyse histopathologique plus fine qui pour des raisons de coût et de temps n'est pas applicable en routine à la totalité des ganglions CA. L'association des coupes microscopiques sériées couplées à l'immunohistochimie, permet d'augmenter la sensibilité de détection de métastases occultes qui selon leur taille seront classées en micrométastases ou nanométastases. La

notion de métastases occultes dans le cancer du sein existe depuis un demi siècle mais la signification clinique de ces métastases reste incertaine [15] .

Elles ont intégré la classification TNM (Annexe) en 2003 sous la dénomination de pN1mi (0,2 mm < micrométastases ≤ à 2 mm) et PN0i+ (nanométastases ou cellules tumorales isolées ≤ à 0,2 mm) [16].

La définition histologique des macrométastases (> 2 mm), des micrométastases et des nanométastases ne dépend que de la taille de l'envahissement ganglionnaire. Jusqu'à la diffusion de la nouvelle classification, la multitude de termes caractérisant les atteintes ganglionnaires minimales (métastases occultes, micrométastases, nanométastases, cellules tumorales isolées, submicrométastases, cluster cellulaires ...) a été source de confusion.

Leur signification clinique et pronostique reste très controversée. Leur impact sur la stratégie thérapeutique reste à définir.

Ont-elles un impact sur la survie globale et sur la survie sans récurrence ?

Sont-elles prédictives d'un envahissement ganglionnaire non sentinelle ?

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer le rôle pronostique des métastases de taille inférieure à 2mm à partir d'une étude d'observation longitudinale rétrospective.

Les objectifs secondaires sont de clarifier la terminologie anatomopathologique des métastases de taille inférieure ou égale à 2 mm dans le GS et d'apprécier l'intérêt de réaliser un curage axillaire en cas de nanométastases ou de micrométastases au GS.

II. MATERIEL ET METHODE

De février 2001 à décembre 2006, 468 patientes ont eu un prélèvement du ganglion sentinelle (PGS) dans le cadre d'un cancer du sein dans le service de chirurgie gynécologique du CHU de Limoges.

A. LES PATIENTES pN1mi et pN0i+

A partir de la base de donnée *File Maker Pro 6*, toutes les patientes présentant un envahissement axillaire inférieur ou égal à 2 mm ont été sélectionnées. Elles ont été classées en fonction de la taille de la métastase ganglionnaire selon la nouvelle classification TNM de 2002 (annexe 1) en pN1mi (0,2 mm < micrométastase ≤ 2 mm) ou en pN0i+ (nanométastase ≤ 0,2 mm). Un curage axillaire (CA) a été systématiquement réalisé en cas de positivité du GS quelque soit sa taille.

Dans un premier temps, une relecture anatomopathologique avec mesure au micromètre de la taille de l'envahissement axillaire de chaque patiente a été réalisée pour uniformiser et actualiser la classification. A partir de cette nouvelle classification, des données cliniques, anatomopathologiques, et thérapeutiques ont été recherchées pour chacune des patientes sélectionnées.

Les données cliniques recherchées sont l'âge, l'année du diagnostic, la durée du suivi et l'évolution.

Sur le plan anatomopathologique, nous nous sommes intéressés à la taille tumorale en centimètre (cm), au type histologique, au grading tumoral, à la présence ou l'absence de récepteurs hormonaux, à la surexpression ou non du gène HER 2, à la présence ou non d'embolies vasculaires péri-tumoraux, au nombre de GS, à la taille de l'envahissement axillaire en millimètre (mm), au nombre de ganglion du CA

et au résultat du curage axillaire.

Sur le plan thérapeutique, nous avons recherché la réalisation ou non d'un traitement conservateur, d'une radiothérapie, d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie.

Dans un second temps, nous avons individualisé les patientes dont le CA était positif en recherchant d'éventuels facteurs prédictifs de l'envahissement axillaire non sentinelle. En parallèle, nous avons étudié de façon rétrospective la validité du nomogramme du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New-York (MSKCC) (disponible sur internet à l'adresse suivante : <http://WWW.msck.org/nomograms>) concernant le risque d'envahissement non sentinelle du curage axillaire chez les patientes pN0i+ et pN1mi après le GS [17]. Le risque est calculé à partir des données suivantes : pratique ou non d'un examen extemporané, taille tumorale, méthode de détection des métastases ganglionnaires (HES ou IHC), nombre de GS atteint, nombre de GS sain, tumeur unifocale ou multifocale, absence ou présence d'embolies péri-tumoraux et négativité ou positivité des récepteurs oestrogéniques.

Le but étant de répondre à la question suivante : **les nanométastases et/ou les micrométastases sont elles des facteurs de risque d'envahissement axillaire non sentinelle ?**

B. L'APPARIEMENT

Dans le but d'analyser l'implication pronostique des micrométastases et des nanométastases, les patientes pN1mi et pN0i+ ont été appariées à des patientes sans envahissement du GS (pN0). Ceci, à partir de l'hypothèse initiale que l'envahissement du GS inférieur ou égale à 2 mm n'est pas un facteur pronostique indépendant dans le cancer du sein.

Chacune des patientes pN1mi et pN0i+ a été appariée à une ou deux ou trois voire quatre patientes pN0. Le suivi a été clos le premier mars 2007.

L'appariement a été effectué selon les critères suivants :

- L'âge plus ou moins dix ans
- La taille tumorale plus ou moins 5 mm
- Le grade selon la classification de Scarff Bloom Richardson (SBR)
- La présence ou l'absence de traitement par chimiothérapie
- La présence ou l'absence de traitement par hormonothérapie

Les critères d'exclusions de l'appariement des patientes pN1mi et pN0i+ ont été les suivants :

- La présence d'un envahissement ganglionnaire axillaire non sentinelle
- Le traitement néoadjuvant par hormonothérapie ou par chimiothérapie
- L'impossibilité d'effectuer l'appariement selon les 5 critères précédemment décrits

Les critères d'exclusion communs aux deux groupes (pN1mi/pN0i+ et pN0) ont été les suivants :

- La présence d'une pathologie associée mettant en jeu de façon indépendante le pronostic vital
- Un antécédent personnel de cancer du sein

Nous avons comparé le nombre de récurrence locale ou à distance et de décès dans chacun des deux groupes. Les patientes ayant récidivé ont été individualisées avec recherche pour chacune d'entre elles des caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques déjà décrites au paragraphe IIA dans le but de mettre en évidence des facteurs pronostiques et d'essayer de répondre à la question suivante : **les micrométastases et/ou les nanométastases sont elles des facteurs de risques indépendants de récurrence locale ou à distance ?**

C. PRELEVEMENT DU GS

La réalisation du PGS existe dans le service depuis février 2001. Dans le cadre de la phase obligatoire d'apprentissage, un CA de complément a été systématiquement associé jusqu'au deuxième semestre 2001.

Le PGS a été pratiqué en cas de cancer du sein infiltrant non métastatique, sans adénopathie palpable (N0) et dont la taille estimée était inférieure à 5 cm avec (T0, T1 et T2) (voir classification TNM annexe 1).

Le PGS a été également réalisé en cas de carcinome in situ intracanalair (CIC) de haut grade étendu et/ou associé à des microcalcifications diffuses à la mammographie [18].

Une lymphoscintigraphie préopératoire a été réalisée systématiquement la veille de l'intervention. Le marquage radioactif est assuré par l'injection sous cutanée du produit isotopique. Le produit utilisé est le sulfure de Rhénium sous forme colloïdale (Nanocis, Cis Bio International) marqué au Technétium 99m (Tc 99m) à la dose de 0,7 à 1 mCi dans un volume de 0,6 à 0,8 ml. Deux injections péri-aréolaires en sous cutané sont réalisées en 2 points cardinaux encadrant le quadrant de la tumeur à l'aide de seringues à insuline de 16 X 0,5 mm. Les acquisitions scintigraphiques sont obtenues avec une gamma caméra grand champ rectangulaire équipée d'un collimateur parallèle basse énergie haute résolution. Des clichés statiques centrés sur le sein, de face et de profil, sont réalisés à 3 heures de l'injection. Le ou les GS sont repérés de face et de profil à l'aide d'un crayon Cobalt 57 et sont marqués sur la peau de la patiente en position opératoire. Une vérification per cutanée de la localisation du GS est réalisée avec la sonde de détection portable (Europrobe, Eurorad Strasbourg France).

L'intervention se déroule le plus souvent sous anesthésie locale. Cette démarche permet de connaître le statut ganglionnaire de la patiente avant l'intervention chirurgicale en évitant les aléas de l'examen extemporané du GS (15-20% de faux négatifs) [19]. Ne pas réaliser d'examen extemporané

permet également d'améliorer la qualité de l'examen définitif, la totalité du GS pouvant être conditionnée [20]. Une heure avant l'intervention, une application de pommade anesthésique Emla® est faite à l'aplomb de la tumeur et à l'aplomb du marquage ganglionnaire. La patiente est ensuite transférée au bloc opératoire. Elle est positionnée en décubitus dorsal. Le bras coté GS est en abduction. La procédure débute par l'injection de 2 cc de colorant type Bleu Patent® dilué à 50% dans du sérum physiologique en sous cutané à l'aplomb de la tumeur. Le médecin anesthésiste est prévenu au moment de l'injection en raison du risque rare allergique. Ensuite un massage doux du sein de quelques minutes, améliorant la diffusion du colorant, précède le geste chirurgical.

Le site du marquage ganglionnaire axillaire est vérifié avant l'incision par détermination transcutanée de la zone de plus forte radioactivité à l'aide de la sonde portable de détection des rayons gamma couplée à une base affichant l'intensité de la radioactivité. Une fois la zone du GS repérée, 15 cc d'un anesthésique local, type xylocaïne adrénalinée à 1%, est injecté en sous cutané en regard du « point chaud ». Une incision cutanée, de 3 cm environ, est ensuite pratiquée à l'aplomb du repérage. Elle se situe le plus souvent au niveau de la partie basse du creux axillaire, sous le bord latéral du muscle grand pectoral. Le GS est reconnu par son activité radioactive et/ou par sa couleur bleue après dissection du tissu adipeux périlymphatique. La radioactivité du GS prélevé est enregistrée ex vivo. Après son exérèse, il est considéré Bleu + ou Bleu - en fonction de sa couleur, chaud ou froid en fonction de sa radioactivité. Il est adressé ensuite au laboratoire d'anatomo-pathologie pour analyse en précisant la couleur, l'intensité de la radioactivité et la localisation dans le creux axillaire. La radioactivité résiduelle dans la zone disséquée est évaluée. En cas de positivité la recherche ganglionnaire est poursuivie. Ainsi plusieurs GS peuvent être prélevés. Les ganglions adjacents non bleus ou non chauds mais paraissant macroscopiquement suspects sont également prélevés. Les hémostases sont réalisées par électrocoagulation. La fermeture cutanée est réalisée en un seul plan. La patiente quitte l'hôpital l'après-midi du jour opératoire.

A distance du PGS, une semaine environ, sous anesthésie générale on réalise le traitement local chirurgical soit conservateur (tumorectomie) ou radical (mastectomie) associé ou non à un curage axillaire complémentaire en fonction des résultats anatomopathologiques définitifs du GS. Le CA est effectué de façon systématique en cas de positivité du GS.

Le PGS a été réalisé de façon conventionnelle sous anesthésie générale en association à une tumorectomie ou une mastectomie en cas de refus d'AL de la part de la patiente, de forte obésité de la patiente rendant le geste difficile, de trouble psychiatrique rendant la coopération de la patiente peu probable et en cas de CIC étendu avec nécessité de réaliser d'emblée une mastectomie.

D. ANALYSE ANATOMOPATHOLOGIQUE

1) Analyse du GS

Le ou les ganglions prélevés chirurgicalement sont envoyés au laboratoire d'anatomopathologie. Ils sont fixés dans le formol pendant 24 heures. Dans un premier temps, ils sont individualisés pour être décrits, comptés, palpés et mesurés. Après ce premier examen macroscopique, les ganglions sont inclus en totalité en paraffine, séparément les uns des autres.

- **Coupes macroscopiques**

Le ganglion est coupé macroscopiquement au bistouri en tranches longitudinales d'environ 2 mm d'épaisseur [21]. Toutes les tranches d'un même ganglion sont placées ensemble dans une ou plusieurs cassettes correspondant à un ou plusieurs blocs de paraffine. Le nombre de tranches obtenues dépend de la taille du ganglion. Le plus souvent, une seule cassette suffit à contenir les x tranches d'un ganglion.

- **Coupes microscopiquement sériées et IHC**

Les échantillons de tissus destinés à la lecture sont coupés au microtome en une fine tranche de 5 microns et déposée sur lame. La coupe obtenue, sera colorée par l'hématoxyline-éosine-safran (HES). Si aucune métastase n'est détectée sur ce premier niveau de coupe, chaque bloc inclus en paraffine fera

l'objet de recoupes microscopiques supplémentaires au microtome, appelées niveaux. Six niveaux supplémentaires espacés de 150 microns sont ainsi réalisés sur chaque bloc. Un immunomarquage par cytokératine est alors effectué sur chacun des 6 niveaux de coupes. Cela revient à réaliser une deuxième lecture microscopique du GS en immunohistochimie (IHC). L'immunomarquage est réalisé avec les cytokératines, cocktails d'anticorps monoclonaux AE1/AE3. Ceci permet d'identifier les cellules de nature épithéliale théoriquement absente des ganglions axillaires.

2) Analyse du curage axillaire

Un curage axillaire (CA) complémentaire a été réalisé systématiquement en cas de GS positif (macrométastase, micrométastase et nanométastase). Le contenu du CA est fixé dans le formol pendant 24 heures. Les ganglions sont ensuite isolés, dénombrés et mesurés. Chaque ganglion est inclus en paraffine séparément, dans sa totalité en tranche de 4 à 5 mm d'épaisseur. Chaque bloc fait l'objet d'une seule coupe au microtome de 5 µm d'épaisseur qui sera colorée en HES. L'immunomarquage ne sera pratiqué sur le CA complet qu'en cas de carcinome lobulaire infiltrant (CLI). Cette IHC ne sera effectuée que sur 1 niveau (≠ des 6 niveaux d'IHC pour le GS). Elle est pratiquée de façon systématique dans cette situation en raison du caractère très monomorphe des cellules tumorales des CLI, très proches des cellules lymphoïdes ganglionnaires.

3) Relecture des lames du GS

Pour les besoins de l'étude et pour actualiser la classification utilisée, nous avons relu les lames des GS des patientes initialement classées pN1mi et pN0i+ en respectant la dernière édition (6^{ème}) de la classification TNM (Tumor-Node-Metastasis) [22] et selon les recommandations de l'EWGBSP (European Working Group for Breast Screening Pathology) [23].

Chaque métastase, diagnostiquée en HES ou en IHC, a été mesurée au micromètre oculaire.

Les patientes dont la taille de la métastase du GS était $> 2\text{mm}$ ont été exclues de l'étude.

Le diagnostic de micrométastases et de nanométastases a été fait uniquement sur la taille. En cas de plusieurs foyers de cellules tumorales, la mesure du foyer le plus grand a été retenue.

Les métastases, $0,2\text{mm} < \text{métastases} \leq 2\text{mm}$, sont appelées **micrométastases** et classées **pN1mi**. (Figures 1 et 2)

Les métastases $\leq 0,2 \text{ mm}$ sont appelées **nanométastases** ou **cellules tumorales isolées (ITC)** et classées **pN0i+**. (Figure 3)

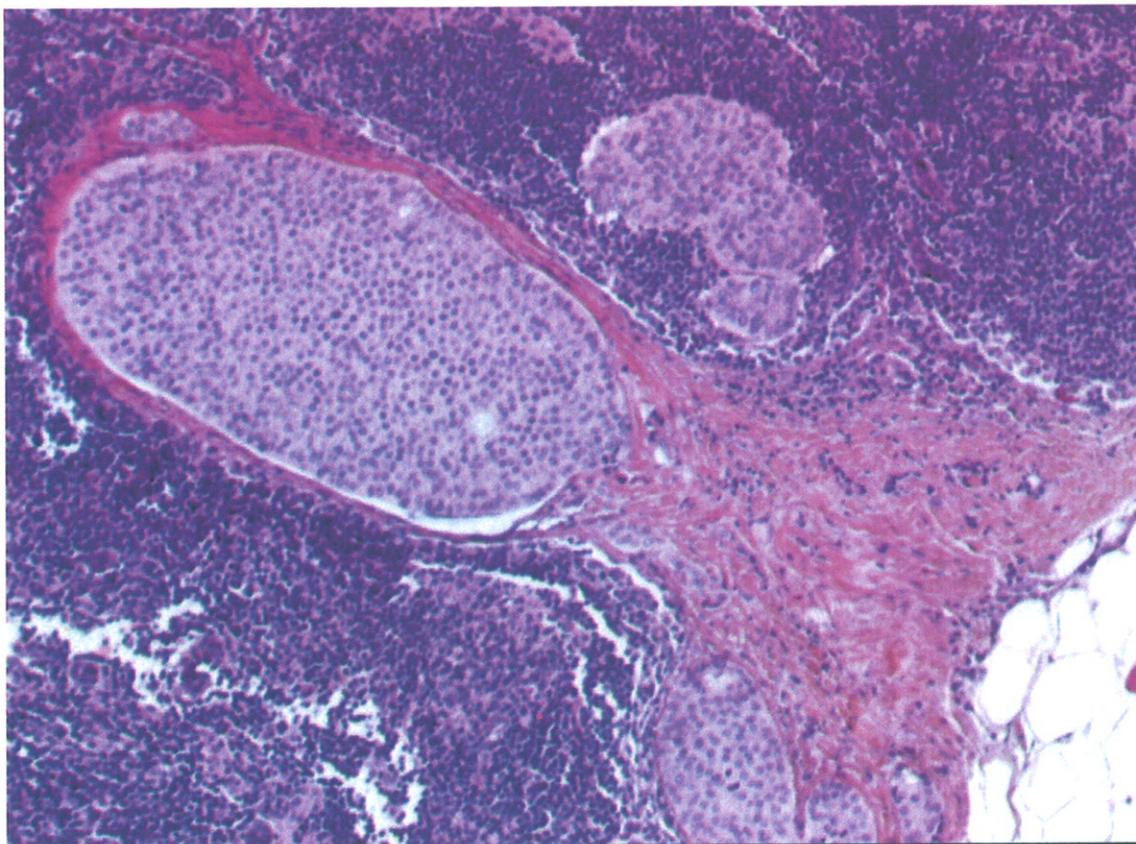


Figure 1 : Micrométastase vue en HES (grossissement X10)

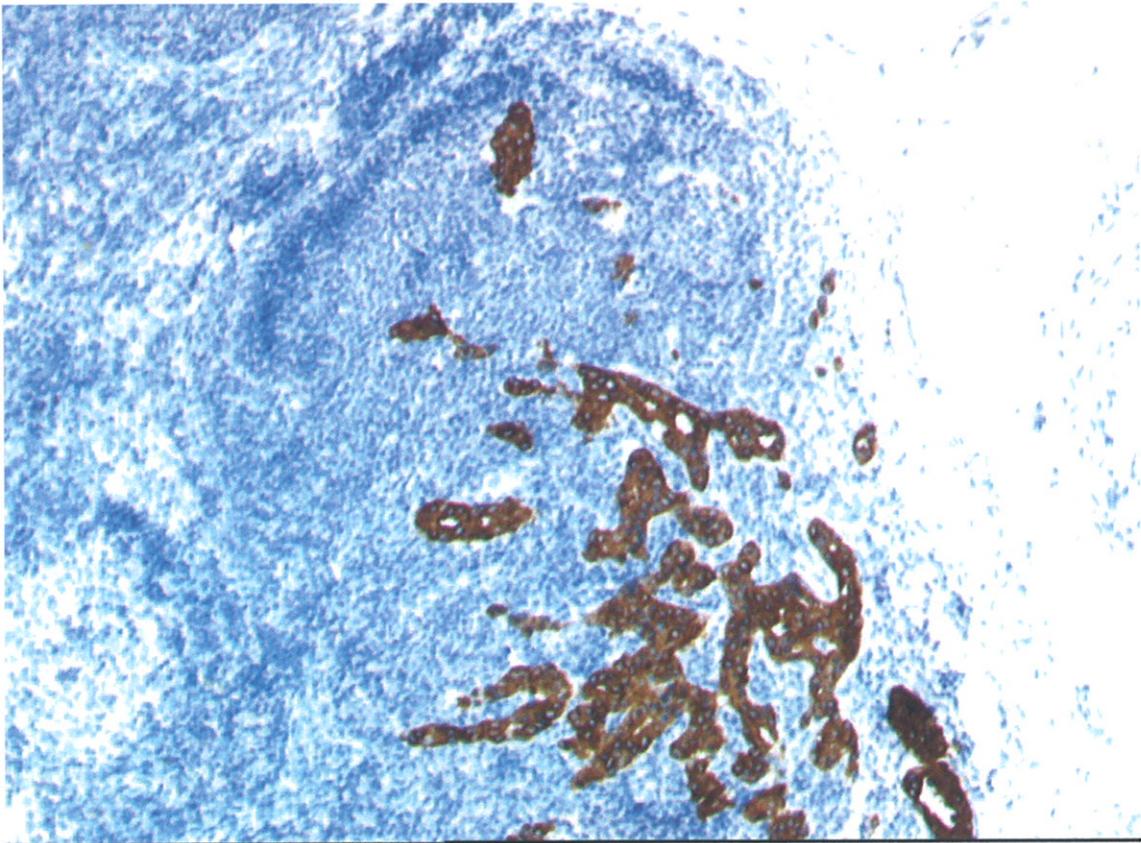


Figure 2 : Micrométastase vue en IHC (grossissement X 5)

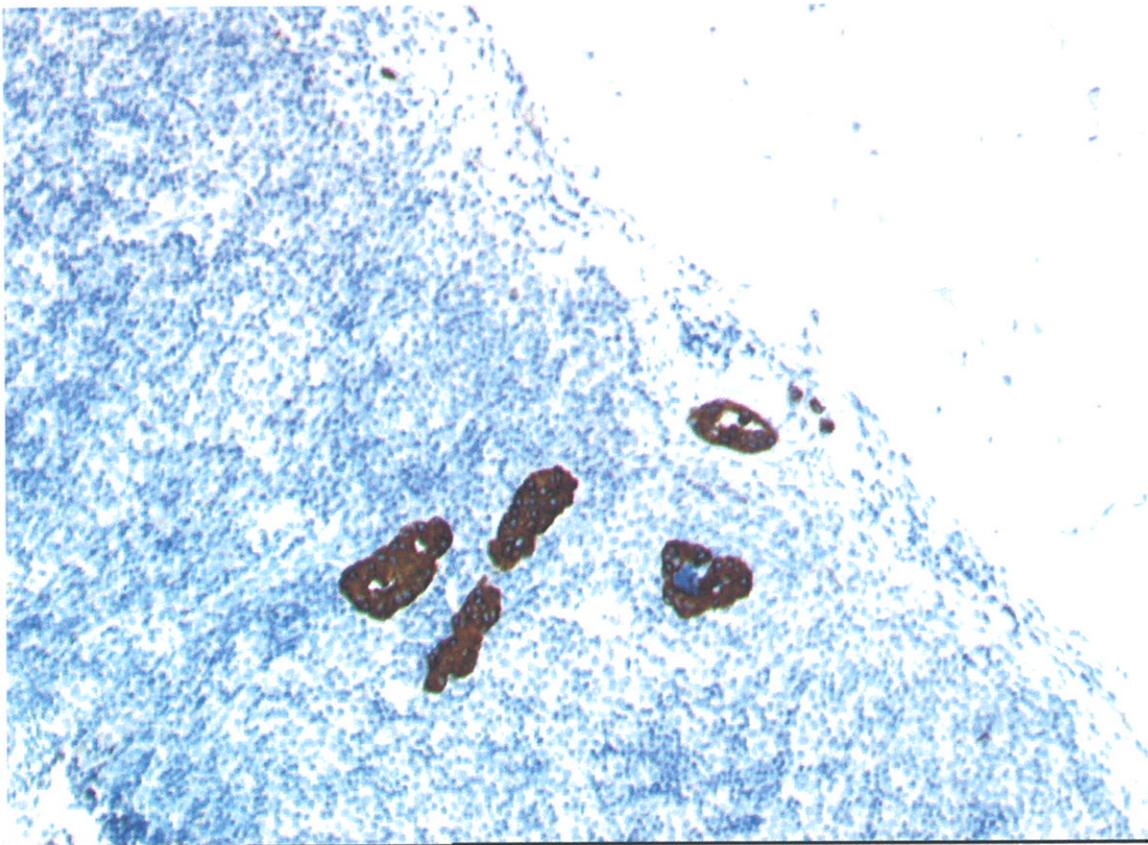


Figure 3 : Nanométastase vue en IHC (grossissement X 5)

E. TRAITEMENT

L'hormonothérapie a été administrée en adjuvant en fonction de l'hormonosensibilité de la tumeur.

L'indication de chimiothérapie adjuvante a été fonction des facteurs pronostiques pertinents décisionnels suivants : âge < 35 ans, grade SBR élevé, taille ≥ 2 cm, absence d'hormonosensibilité et envahissement macroscopique ganglionnaire [24,25].

La présence d'un envahissement ganglionnaire ≤ 2 mm n'était pas considérée comme un facteur décisionnel [25].

Les pratiques ont évolué en fonction des recommandations internationales. En cas de risque intermédiaire, l'association d'au moins deux des facteurs suivants était prise en compte pour la décision de chimiothérapie : $1 < \text{taille} < 2$ cm, grade intermédiaire et présence d'embolies péritumorales [25]. Le site *adjuvant online* a pu être une aide à la décision thérapeutique notamment en cas d'estimation d'une diminution de la survie sans récurrence supérieure à 10% ou d'une diminution de la survie globale supérieure à 5%.

Le protocole le plus utilisé a été à base d'antracycline type FEC. Les taxanes ont été utilisées en cas de surexpression HER2 ou de contre indication aux antracyclines.

La radiothérapie externe a été réalisée à chaque fois que le traitement a pu être conservateur de la façon suivante : 50 grays sur la totalité de la glande et un boost de 60 grays sur le lit tumoral. La présence d'un envahissement axillaire inférieur ou égale à 2 mm n'était pas considérée comme une indication de radiothérapie complémentaire des autres aires ganglionnaires (chaîne mammaire interne et sus-claviculaire).

F. METHODOLOGIE STATISTIQUE

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne et ceux des variables qualitatives exprimés en effectifs et en pourcentages.

Les comparaisons de variables quantitatives ont été réalisées par un test de Student et les comparaisons de distributions des variables qualitatives, s'il y a lieu, entre deux groupes de sujets, ont été réalisées par un test du Chi 2 ou un test exact de Fisher (effectif théorique faible).

III. RESULTATS

De février 2001 à décembre 2006, 468 patientes ont bénéficié d'un prélèvement du GS. Le statut ganglionnaire est négatif dans 315 cas (67,31%) et positif dans 153 cas (32,69%). Parmi les patientes N+, on identifie 96 (62,74%) macrométastases, 23 (15,03%) micrométastases et 34 (22,22%) nanométastases. Le diagnostic des 57 envahissements minimes du GS a été réalisé en coloration standard HES dans 19 cas (33,33%) et par IHC dans 38 cas (66,67%).

Après relecture et mesure au micromètre des localisations ganglionnaires concernant les 57 patientes initialement classées pN1mi et pN0i+, les résultats sont sensiblement modifiés (Tableau N° 1). Une patiente (1,75%), initialement pN0i+, est classée pN1 et exclue de l'étude. 13 des 34 patientes initialement pN0i+ (38,23%) se sont révélées $\geq 0,2\text{mm}$ et sont reclassées pN1mi. Parmi ces 14 patientes, 2 ont une localisation ganglionnaire $> 1\text{mm}$. Deux patientes (9,09%) initialement pN1mi ont été surévaluées et reclassées pN0i+ (Tableau N°2 et N°3).

Tableau 1 : Modification de la classification pTNM initiale après mesure au micromètre de l'envahissement du GS

Année	Méthode diagnostique	Classification initiale	Taille (mm) et classification après relecture
2001	ICH	PN1mi	0,40 ; PN1mi
2001	ICH	PN0i+	0,06 ; PN0i+
2001	HES	PN1mi	1,80 ; PN1mi
2002	ICH	PN0i+	0,14 ; PN0i+
2002	ICH	PN1mi	0,10 ; PN0i+
2002	HES	PN0i+	0,24 ; PN1mi
2002	HES	PN1mi	0,72 ; PN1mi
2002	HES	PN0i+	0,10 ; PN0i+
2002	HES	PN1mi	0,30 ; PN1mi
2002	HES	PN1mi	0,30 ; PN1mi
2002	HES	PN1mi	0,40 ; PN1mi
2002	ICH	PN0i+	0,50 ; PN1mi
2002	HES	PN1mi	1,20 ; PN1mi
2003	ICH	PN0i+	0,62 ; PN1mi
2003	ICH	PN1mi	0,48 ; PN1mi
2003	ICH	PN0i+	0,90 ; PN1mi
2003	IHC	PN0i+	0,20 ; PN0i+
2003	HES	PN1mi	0,60 ; PN1mi
2003	HES	PN1mi	0,20 ; PN0i+
2003	HES	PN1mi	1,10 ; PN1mi
2003	IHC	PN0i+	0,08 ; PN0i+
2003	HES	PN1mi	1,20 ; PN1mi
2003	ICH	PN0i+	0,30 ; PN1mi
2003	ICH	PN1mi	1,10 ; PN1mi
2004	ICH	PN0i+	0,66 ; PN1mi
2004	ICH	PN0i+	0,18 ; PN0i+
2004	ICH	PN0i+	0,72 ; PN1mi
2004	ICH	PN0i+	1,08 ; PN1mi
2004	IHC	PN0i+	0,10 ; PN0i+
2004	HES	PN1mi	1,40 ; PN1mi
2004	ICH	PN0i+	0,24 ; PN1mi
2004	IHC	PN0i+	0,14 ; PN0i+
2005	IHC	PN0i+	0,10 ; PN0i+
2005	ICH	PN0i+	0,50 ; PN1mi
2005	HES	PN1mi	1,00 ; PN1mi
2005	ICH	PN0i+	0,06 ; PN0i+
2005	HES	PN1mi	2,00 ; PN1mi
2005	IHC	PN0i+	> 2,00 ; PN1
2005	IHC	PN0i+	0,06 ; PN0i+
2005	ICH	PN1mi	0,86 ; PN1mi
2005	HES	PN1mi	2,00 ; PN1mi
2005	ICH	PN1mi	1,00 ; PN1mi
2005	IHC	PN0i+	0,20 ; PN0i+
2005	IHC	PN0i+	0,08 ; PN0i+
2005	HES	PN1mi	1,30 ; PN1mi
2005	IHC	PN0i+	0,18 ; PN0i+
2005	IHC	PN0i+	0,06 ; PN0i+
2006	HES	PN1mi	1,80 ; PN1mi
2006	IHC	PN0i+	0,14 ; PN0i+
2006	IHC	PN0i+	0,60 ; PN1mi
2006	IHC	PN0i+	0,10 ; PN0i+
2006	ICH	PN0i+	1,10 ; PN1mi
2006	ICH	PN0i+	0,08 ; PN0i+
2006	IHC	PN0i+	0,06 ; PN0i+
2006	ICH	PN0i+	0,76 ; PN1mi
2006	IHC	PN0i+	0,04 ; PN0i+
2006	HES	PN1mi	1,60 ; PN1mi

Tableau 2 : Répartition de l'envahissement ganglionnaire avant et après relecture

Relecture \ Lecture initiale	Nanométastases	Micrométastases	Macrométastases	TOTAL
Nanométastases	20	13	1	34
Micrométastases	2	21	0	23
Macrométastases	0	0	0	0
TOTAL	22	34	1	57

	Lecture initiale	Relecture
PN0i+	34 (59,64%)	22 (39,29%)
PN1mi	23 (40,35%)	34 (60,71%)

Tableau 3 : Caractéristiques des patientes initialement sous évaluées

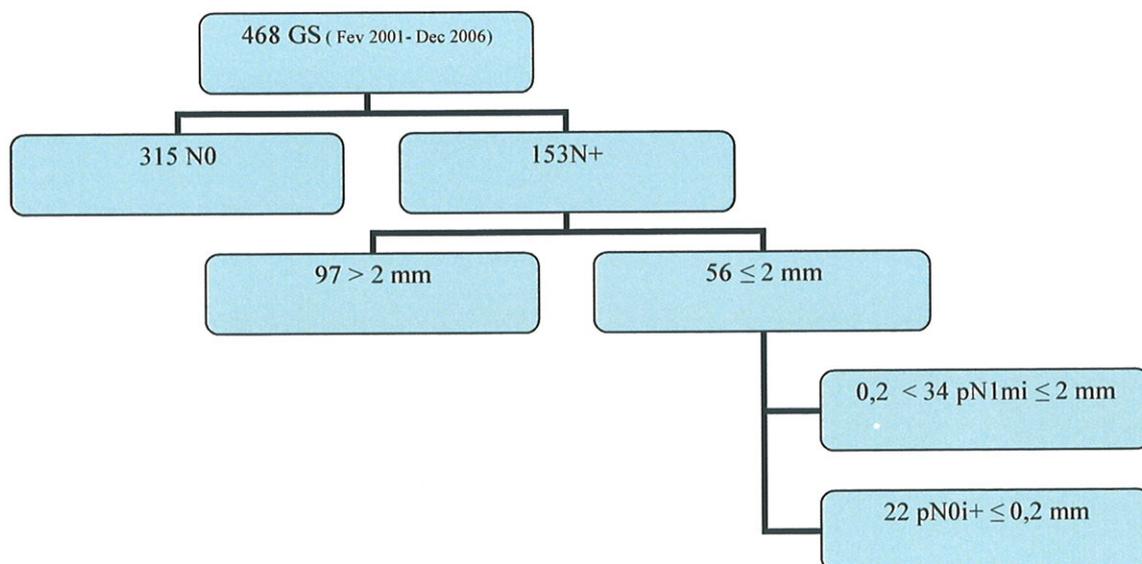
pN0i+ → pN1mi	
Nombre	13
T ≥ 1mm	2

Les nanométastases ont été diagnostiquées dans 90,91% des cas par la méthode immunohistochimique. Les micrométastases ont été diagnostiquées dans des proportions équivalentes par coloration HES ou après immunohistochimie IHC (Tableau N°4).

Tableau 4 : Mode diagnostique des micrométastases et des nanométastases

	PN0i+	PN1mi
IHC	20 (90,91%)	17 (50,00%)
HES	2 (9,09%)	17 (50,00%)

Récapitulatif des GS entre 2001 et 2006



A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES pN1mi ET pN0i+

Au total 56 patientes, ayant un envahissement axillaire inférieur ou égal à 2 mm mesuré au micromètre et selon les critères de l'EWGBSP, ont été identifiées entre février 2001 et décembre 2006. On distingue 34 patientes pN1mi et 22 patientes pN0i+.

Le tableau N°5 résume les caractéristiques cliniques et histologiques de la population étudiée. L'âge moyen est de 59,05 ans. La taille tumorale moyenne est de 1,95 cm. Seulement 4 tumeurs sont multifocales. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) est le type histologique le plus représenté avec 71,43%. La majeure partie des tumeurs sont moyennement différenciées avec un grade 2 (67,86%). Les embolies intravasculaires sont présents dans près d'un quart de la population étudiée. Dans trois cas uniquement, les tumeurs ne sont pas hormono-dépendantes.

La surexpression du gène HER 2 est présente dans 8,93% des cas.

1,875 ganglions sentinelles en moyenne ont été prélevés avec un maximum de 5.

Le PGS a été réalisé sous anesthésie locale dans près de 3 cas sur 4.

Tableau 5 : Caractéristiques des patientes pN1mi et pN0i+

pN1mi et pN0i+	
Nombre	56
Age moyen	59,05 [38-84]
Taille moyenne	1,95 [0-5,4]
Multifocalité	4 (7,14%)
Type histologique	
CCI	40 (71,43%)
CLI	5 (8,93%)
Mixte	8 (14,29%)
Colloïde	1 (1,78%)
Neuroendocrine	1 (1,78%)
CIC Haut Grade + microinfiltration occulte?	1 (1,78%)
Grade SBR	
1	8 (14,29%)
2	38 (67,86%)
3	9 (16,07%)
Emboles	12 (21,42%)
Récepteurs Hormonaux E/P	
Positifs	53 (94,64%)
Négatifs	3 (5,36%)
HER 2	
+++	5 (8,93%)
Pas de surexpression	32 (57,14%)
Non recherché	19 (33,93%)
GS sous AL	40 (71,43%)
Nb GS/patientes	1,875 [1-5]
pN1mi	34 (60,71%)
pN0i+	22 (39,29%)
HES	19 (33,93%)
IHC	37 (66,07%)

Le traitement de la population étudiée est résumé par le tableau N°6. Un traitement conservateur a pu être réalisé dans plus de 75% des cas. Toutes les patientes ont eu un CA à distance du PGS. Près de dix ganglions en moyenne par CA ont été recensés avec un minimum de 2 (patiente de 84 ans) et un maximum de 26. 78,57% des patientes ont eu de la radiothérapie (RxT). 51,79% et 94,64% des patientes ont eu respectivement de la chimiothérapie (CT) et de l'hormonothérapie (HT).

Deux patientes ont reçu de la chimiothérapie sur la présence d'une micrométastase au GS comme seul critère principal. La taille de la micrométastase, dans le cas de ces 2 patientes, correspond à 1,1 et 2 mm. Le diagnostic a été réalisé les deux fois par HES. Dans un cas, la décision est expliquée par la valeur de la taille de la micrométastase correspondant à la limite supérieure (= 2mm). Dans le second cas, la décision de chimiothérapie a été prise en 2002, une période où la mesure de l'envahissement ganglionnaire n'était pas toujours précisée.

Tableau 6: Traitement du groupe pN1mi et pN0i+

pN1mi et pN0i+ (56)	
Mastectomie	14 (25,00%)
Curage axillaire	56(100%)
Nb gg/curage	9,82 [2-26]
RxT	44 (78,57%)
CT	29 (51,79%)
CT néoadjuvante	1 (1,78%)
HAT	53 (94,64%)
HT néoadjuvante	1 (1,78%)

Le suivi moyen de la population est de 34,08 mois avec un minimum de 6 mois et un maximum de 72 mois (Tableau N°7). Une seule patiente pN1mi a récidivé localement au niveau axillaire. Les caractéristiques de cette patiente sont résumées par le tableau N°8. Il s'agit d'un cas exceptionnel. En effet, il s'agissait initialement d'un CIC de haut grade de 1,5 cm rétromamelonnaire avec maladie de Paget associé à une micrométastase sur 3 GS prélevés. La relecture des lames du GS a confirmé cette micrométastase mesurée à 0,48 mm.

Une IRM mammaire n'a visualisé aucun foyer d'hyperfixation. Une mastectomie, en raison de marges rétromamelonnaires non saines a été effectuée sans qu'il soit retrouvé de carcinome résiduel. La composante infiltrante, en particulier, n'a pu être identifiée. Le CA complémentaire, contenant 12 ganglions, s'est avéré négatif. Une récurrence ganglionnaire axillaire a été diagnostiquée à 44 mois.

Seulement 2 patientes soit 3,57% ont récidivé sous forme de métastases à distance. Deux patientes sont décédées dont une des suites d'une pathologie indépendante du cancer du sein (Cirrhose hépatique).

Tableau 7 : Evolution du groupe pN1mi et pN0i+

PN1mi et PN0i+	
Suivi moyen (mois)	34,08 [6-72]
Récidive locale	1 (1,78%)
Métastases	2 (3,57%)
Décès	2 (3,57%)

Tableau 8 : Caractéristiques de l'unique patiente ayant récidivé localement

Mme P	
Année	2003
Age (année)	71
Type histologique	CIC Haut Grade
Taille tumorale (cm)	1,5
Localisation	Rétromamelonnaire
Nb GS prélevés	3
Classification	pN1mi (0,48 mm)
Traitement chirurgical	Tumorectomie- GS puis mastectomie-curage
Résultat du curage	12N-/12
Traitement adjuvant	Non
Suivi (mois)	46
Récidive locale (mois)	Récidive ganglionnaire axillaire (44)

Les 56 patientes étudiées ont eu un CA. Il s'est avéré positif dans 4 cas soit 7,14%.

Le tableau N°9 résume les caractéristiques des 4 patientes. Le PGS a été réalisé sous anesthésie locale dans 50% des cas. Le geste a été effectué dans les 4 cas par un chirurgien expérimenté. Un seul ganglion a été prélevé dans 3 cas sur 4. L'analyse rétrospective des lymphoscintigraphies montre une fixation ganglionnaire dans 3 cas et plusieurs foyers ganglionnaires pour la patiente L. Une micrométastase a été retrouvée au GS dans les 4 cas.

Au total, 11,76% des patientes pN1mi ont eu un CA positif contre aucune des patientes pN0i+.

Tableau 9 : Caractéristiques des patientes ayant un CA positif

	Mme P	Mme D	Mme T	Mme L
Année du diagnostic	2003	2003	2004	2006
Age (années)	69	51	53	72
Taille tumorale (cm)	3,1	1	2,8	2,5
Multifocalité	Non	Non	Non	Non
Type Histologique	CLI	CCI	CLI	CCI
Grade	2	2	2	3
Emboles péritumoraux	Non	Oui	Oui	Oui
Récepteurs hormonaux	+++	++	+++	+++
E/P				
HER 2 +++	Non	Non	Non	Non
GS sous AL	Oui	Non	Oui	Non
Lymphoscintigraphie	1 foyer	1 foyer	1 foyer	Plusieurs foyers
Nb GS	1	1	1	3
Nb GS+/Nb total deGS	1	1	1	1/3
Méthode de détection	IHC	IHC	IHC	HES
Classification après relecture et taille de la micrométastase (mm)	pN1mi ; 1,1	pN1mi ;0,3	pN1mi ; 0,66	pN1mi ; 1,6
Curage axillaire complémentaire	2N+/12	2N+/13	1N+/10	1N+/13
Traitement chirurgical	Mastectomie curage	Mastectomie curage	Tumorectomie curage	Mastectomie curage
Traitement adjuvant	RxT ; CT ; HT	RxT ; CT ; HT	RxT ; CT ; HT	RxT ; CT ;HT
Suivi (mois)	48	42	34	14
Récidive	Non	Non	Non	Non

Le tableau N°10 compare les caractéristiques des 4 patientes au CA positif avec les 52 autres patientes de la population étudiée. Compte tenu de la différence d'effectif importante entre les deux groupes, la recherche d'une différence significative n'a pu être réalisée. La taille tumorale moyenne du groupe CA positif est légèrement supérieure (2,4 contre 1,9). 50 % des patientes avec CA positif ont un carcinome lobulaire contre 5,77% dans le groupe CA négatif. Les emboles intravasculaires péri-tumoraux sont présents dans 75% des patientes avec CA positif contre moins de 20% dans le groupe CA négatif. Le nombre de GS prélevés par patiente est légèrement inférieur dans le groupe CA positif (1,5 contre 1,9). La proportion d'envahissement du GS supérieur ou égale à 1 mm est deux fois plus importante dans le groupe CA positif (50%).

15 patientes sur 56 (25%) ont une localisation ganglionnaire supérieure ou égale à 1 mm. 13,33% de ces patientes (2 sur 15) ont eu un CA positif contre 4,87% (2 sur 41) des patientes ayant un envahissement inférieur à 1 mm.

Le résultat du curage est à l'origine de la décision du traitement adjuvant par chimiothérapie que dans un cas sur 4 (patiente D).

Les 3 autres patientes devaient avoir une chimiothérapie quelque soit le résultat du CA, en raison d'autres facteurs de mauvais pronostic (Taille > 2 cm et/ou grade 3).

Tableau 10 : Caractéristiques des patientes en fonction des résultats du CA

	CA positif (Nb=4)	CA négatif (Nb=52)
Age moyen (années)	61,25 [51-72]	58,88 [38-84]
Taile tumorale (cm)	2,4 [1,2-3,1]	1,92 [0-5,4]
Multifocalité	0(0%)	4 (7,69%)
Type Histologique		
CCI	2 (50%)	38 (73%)
CLI	2 (50%)	3 (5,77%)
Grade		
1	0(0%)	8 (15,38%)
2	3(75%)	35(67,31)
3	1(25%)	8 (15,38%)
Emboles intravasculaires	3 (75%)	10 (19,23%)
RH E/P positifs	4(100%)	49 (94,23%)
Surexpression HER 2	0(100%)	5(9,61%)
Nb GS/ patientes	1,5 [1-4]	1,90 [1-5]
Taille > 1mm	2 (50%)	13 (25%)
GS sous AL	2 (50%)	38 (73,08%)
pN1mi	4 (100%)	30 (57,69%)
pN0i+	0 (0%)	22 (42,30%)

Le tableau N°11 montre de façon rétrospective le risque d'envahissement non sentinelle des 4 patientes selon le nomogramme du MSKCC. Ces 4 patientes auraient toutes été considérées avec un risque d'atteinte non sentinelle supérieur à 10%. Le tableau N°12 évalue de façon rétrospective la validité du nomogramme du MSKCC pour la totalité des patientes pN0i+ et pN1mi. Le calcul du risque d'atteinte non sentinelle n'a pu être effectué dans trois cas en raison de type histologique non pris en compte par le nomogramme. Seulement 6 patientes sur 53 soit 11,32% étaient considérées à faible risque d'envahissement du curage (< 5%). 28 patientes, soit 52,83%, avaient un risque supérieur à 10%.

Tableau 11 : Calcul rétrospectif du risque d'atteinte non sentinelle par le nomogramme du MSKCC chez les patientes ayant un CA +

	Paiente P	Patiente D	Patiente T	Patiente L
Risque d'envahissement du CA	14%	12%	15%	16%

Tableau 12 : Calcul rétrospectif du risque d'atteinte non sentinelle par le nomogramme du MSKCC chez la totalité des patientes pN0i+/pN1mi

	≤ 5 %	≤ 10%	≤ 15%	≤ 20%	> 20%
pN0i+ (20)	4 (20%)	9 (45%)	5 (25%)	1 (5%)	1 (5%)
pN1mi (33)	2 (6,06%)	10 (30,30%)	10 (30,0%)	7 (21,21%)	4 (12,12%)

Le tableau N°13 compare, au sein des 56 patientes de la population étudiée, les caractéristiques des patientes pN0i+ et pN1mi. La taille tumorale est supérieure dans le groupe pN1mi (2,02 cm contre 1,78 cm), ce qui explique un taux de mastectomie (29,41% contre 18,18%) et de chimiothérapie adjuvante supérieur (67,64% contre 31,82%). Le suivi moyen est supérieur dans le groupe pN1mi (36,67 mois contre 30,86 mois).

11,76% des patientes pN1mi ont eu une atteinte du CA contre 0% des patientes pN0i+ (p= 0,14).

8,82 % des patientes pN1mi ont rechuté (1 récurrence locale et 2 récurrences à distance) contre 0% des patientes pN0i+ (p= 0,51).

Tableau 13 : Comparaison des patientes pN0i+ et pN1mi

	pN0i+ (22)	pN1mi (34)	P
Age	59,41 [38-84]	59,14 [40-77]	NS
Taille tumorale (cm)	1,78 [0,3-3]	2,02 [0-5,4]	NS
Multifocalité	1 (4,55%)	3 (8,82%)	NS
Type Histologique			
CCI	16 (72,27%)	24 (70,59%)	NS
CLI	0 (0%)	4 (11,76%)	NS
Mixte	4 (18,18%)	5 (14,71%)	NS
Autres	2 (9,09%)	1 (2,94%)	NS
Grade			
1	4 (18,18%)	4 (11,76%)	NS
2	13 (59,09%)	26 (76,47%)	NS
3	5 (22,72%)	4 (11,76%)	NS
Emboles	3 (13,63%)	9 (26,47%)	NS
HER 2 +++	2 (9,09%)	3 (8,82%)	NS
RH E/P +	21 (95,45%)	32 (94,12%)	NS
Nb GS	1,95 [1-4]	2,00 [1-5]	NS
Taille GS (mm)	0,11 [0,04-0,2]	0,90 [0,24-2]	
Nb gg /CA	8,77 [2-26]	10,47 [3-21]	NS
CA +	0 (0%)	4 (11,76%)	NS
Mastectomie	4 (18,18%)	10 (29,41%)	NS
HT	21 (95,45%)	32 (94,12%)	NS
CT	7 (31,8%)	23(67,6%)	0.0086
Suivi moyen (mois)	30,86 [6-68]	36,68 [7-70]	NS
Rechute locale	0	1 (2,94%)	NS
Métastase	0	2 (5,88%)	NS
Décès	0	2 (5,88%)	NS

B. APPARIEMENT DU GROUPE pN0i+/pN1mi avec un groupe pN0

Sur les 56 patientes de la population initiale, 9 patientes ont du être exclues de l'appariement, 4 en raison du CA positif (patientes pN1), 2 en raison d'un traitement néoadjuvant (1 chimiothérapie et 1 hormonothérapie), 1 décédée d'une cirrhose hépatique, 1 inappariable en raison de la taille tumorale (5,4 cm) et 1 patiente en raison de l'absence de carcinome infiltrant identifié (CIC haut grade).

Au total, en respectant les critères d'appariement en fonction de l'âge, de la taille tumorale, du grade et des traitements adjuvants systémiques administrés, 47 patientes pN0i+ et pN1mi ont été appariées avec 94 patientes pN0. Ainsi l'âge moyen, la taille tumorale moyenne et la proportion de traitement par chimiothérapie dans les des 2 groupes correspondent respectivement à 58 ans, 1,8 cm et 50% (Tableau N°14).

Le tableau N°15 décrit les autres variables étudiées au sein des 2 groupes. Il n'existe pas de différence significative parmi les variables suivantes : la multifocalité, le type histologique, l'expression d'HER 2, le nombre moyen de GS prélevé et la pratique du PGS sous anesthésie locale. La seule différence significative ($p = 0,027$) concerne la présence d'emboles péri-tumoraux (21,3% des pN0i+ et pN1mi contre 7,4% des pN0). Les différents traitements locaux, locaux régionaux et systémiques ont été administrés dans des proportions similaires entre les 2 groupes (Tableau N°15).

Tableau 14: critères d'appariement des deux populations étudiées

	PN0i+et pN1mi Nb=47 (19+28)	PN0 Nb=94	P
Age moyen	58,04 [38-84]	57,98 [35-80]	NS
Taille moyenne	1,85 [0,3-4]	1,82 [0,5-4,5]	NS
Grade SBR			
1	7(14,9%)	13(13,8%)	NS
2	32(68%)	65(69,1%)	NS
3	8(17%)	16(17%)	NS
Récepteurs Hormonaux E/P			
positifs	45(95,7%)	90(95,7%)	NS
négatifs	2(4,3%)	4(4,3%)	NS
Hormonothérapie	45(95,7%)	90(95,7%)	NS
Chimiothérapie	24(51,1%)	48(51,1%)	NS

Tableau 15 : Variables étudiées en dehors des critères d'appariement

	pN0i+ et pN1mi Nb=47	pN0 Nb=94	P
Multifocalité	4(8,51%)	5 (5,32%)	NS
Type histologique			
CCI	35(75%)	73(77%)	NS
CLI	3(6,4%)	15(16%)	NS
Mixte	7(14,9%)	5(5,3%)	NS
Colloïde	1(2,1%)	1(1,1%)	NS
Neuroendocrine	1(2,1%)	0	NS
Emboles	10(21,3%)	7(7,4%)	0,027
HER 2			
+++	4(8,5%)	6(6,4%)	NS
Pas de surexpression	28(59,6%)	54(57,4%)	NS
Non recherché	15(31,9%)	34(36,2%)	NS
GS	86	164	NS
GS / Patientes	1,83 [1-5]	1,74 [1-5]	NS
GS sous AL	35 (74,45%)	68 (72,34%)	NS

Le suivi moyen est similaire entre les 2 groupes (33,2 mois contre 32 mois). Aucune récurrence locale n'est retrouvée dans le groupe pN0i+ et pN1mi contre 4 dans le groupe pN0. **Une patiente pN0 a récidivé dans le creux axillaire soit 1,06% contre aucune des patientes pN0i+ et pN1mi.**

Deux patientes ont récidivé de façon métastatique à distance dans chacun des deux groupes (4,26% contre 2,13%) (p= 0,6). Deux patientes ont présenté des métastases à distance dans le groupe pN1mi contre 0 dans le groupe pN0i+. La différence n'est pas significative (p= 0,6).

La proportion de patientes ayant récidivé à distance est trois fois plus importante dans le groupe pN1mi comparativement au groupe pN0 mais cette différence n'est pas significative (p= 0,22) (Tableau N°16).

Tableau 16 : Suivi et évolution des différents groupes

	pN1mi et pN0i+ (47)	pN1mi (28)	pN0i+ (19)	pN0 (94)
Suivi médian (mois)	33,2 [7-72]	34,92 [8-72]	31,19 [7-68]	32 [5-72]
Récidive locale	0	0	0	4(4,25%)
Récidive axillaire	0	0	0	1(1,06%)
Métastases	2 (4,26%)	2 (7,14%)	0	2 (2,13%)
Décès	1 (2,13%)	1 (3,57%)	0	1 (1,06%)

Les caractéristiques des patientes ayant récidivé localement ou à distance sont résumées dans les tableaux N°17 et N°18. Trois patientes initialement pN0 ont récidivé strictement localement (3,19%). Parmi les 3 patientes ayant récidivé sur la cicatrice de tumorectomie, seule une avait une composante in situ associée. Aucune de ces 3 patientes ne présentait de signes d'agressivité tumorale et aucune n'a eu de chimiothérapie adjuvante.

Quatre patientes (2 pN0 et 2 pN1mi) ont récidivé de façon métastatique. Une d'entre elle (pN0) a également récidivé localement.

Ces 4 patientes ont toutes eu de la chimiothérapie adjuvante. **Leur taille tumorale initiale est à chaque fois ≥ 2 cm. Elles ont toutes au moins un critère d'agressivité tumorale : grade 3 (75%), surexpression d'HER 2 (50%), récepteurs hormonaux négatifs (50%) et emboles péri-tumorales (50%).**

La taille des micrométastases des 2 patientes pN1mi est supérieure à 1 mm (1,2 et 1,8 mm).

Une seule patiente pN0 (Mme M) a récidivé au niveau axillaire (1,06%). Elle a également présenté de façon synchrone des métastases à distance. L'analyse rétrospective de la lymphoscintigraphie, montre sans équivoque, un seul foyer hyperfixant correspondant au GS. Deux GS ont été prélevés sous anesthésie générale par un opérateur moins expérimenté que le reste de l'équipe.

Tableau 17 : Caractéristiques des patientes ayant récidivé uniquement localement

	Mme B	Mme A	Mme R
Année du diagnostic	2001	2003	2004
Age (années)	53	44	42
Taille tumorale (cm)	1,5	1	1,2
Multifocalité	Non	Non	Non
Classification pTNM initiale	pT1cN0	pT1bN0	pT1cN0
Type histologique	CCI	CLI	CCI
Grade	2	2	2
Emboles intravasculaires	Non	Non	Non
HER 2 +++	Non	?	Non
Récepteurs hormonaux E/P	++	+++	++
Traitement chirurgical	Tumorectomie GS	Tumorectomie GS	Tumorectomie GS
Traitement adjuvant	RxT ; HT	RxT ; HT	RxT ; HT
Type de récurrence et délai	cicatrice de tumorectomie (20 mois)	cicatrice de tumorectomie (31 mois)	cicatrice de tumorectomie (19 mois)
Décès et délai (mois)	Non	Non	Non

Tableau 18 : Caractéristiques des patientes ayant présenté des métastases à distance

	Mme G	Mme S	Mme M	Mme J
Année du diagnostic	2001	2003	2004	2004
Age (années)	68	55	48	50
Taille tumorale (cm)	2	3,3	2,8	2,8
Multifocalité	Non	Non	Non	Non
Taille de la micrométastase (mm)	1,8	1,2	/	/
Classification pTNM	pT2N1mi	pT2N1mi	pT2N0	pT2N0
Type histologique	CLI	CCI	CCI	CCI
Grade	2	3	3	3
Emboles intravasculaires	Oui	Oui	Non	Non
HER 2 +++	Non	Oui	Non	Oui
Récepteurs hormonaux E/P	+++	-	+++	-
Traitement chirurgical	Tumorectomie GS + curage	Tumorectomie GS + curage	Tumorectomie GS	Tumorectomie GS
Traitement adjuvant	RxT ; CT ; HT	RxT ; CT	RxT ; CT ; HT	RxT ; CT ; HT
Récidives locales et délai	Non	Non	Axillaire (10 mois)	Non
Métastases et délai (mois)	Métastases cérébrales (70 mois)	Métastases hépatiques et osseuses (32 mois)	Métastases hépatiques et osseuses (10 mois)	Métastases hépatiques et osseuses (15 mois)
Décès et délai (mois)	Oui (72 mois)	Non	Oui (18 mois)	Non

IV. DISCUSSION

Depuis la généralisation du prélèvement du GS, le nombre de patiente avec une atteinte ganglionnaire a augmenté d'environ 15 à 20%. Cette augmentation est due à la mise en évidence plus fréquente d'envahissement ganglionnaire inférieur ou égal à 2 mm par l'association de coupes sériées et d'immunohistochimie [26]. Dans notre série, les micro et les nanométastases représentent 12% de la totalité des ganglions sentinelles prélevés.

A. UNE INTERPRETATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DIFFICILE

Les nanométastases ou cellules tumorales isolées (ITC) doivent être distinguées des micrométastases. Les nanométastases correspondent à de simples cellules tumorales dans les capillaires ou à des foyers de cellules tumorales minimales sans réaction stromale.

Avec le développement du GS, la généralisation de niveaux de coupes supplémentaires et de l'immunohistochimie, les anatomopathologistes mettent en évidence des cellules tumorales isolées auparavant non décelées. La classification TNM est révisée en 2002 [27]. Cette sixième édition prend en compte ces localisations ganglionnaires minimales inférieures à 0,2 mm apparues avec le ganglion sentinelle et son mode d'analyse exhaustive. Elle précise le mode de détection utilisé. Les localisations minimales inférieures à 0,2 mm détectables le plus souvent uniquement par IHC sont classées pN0(i+), le (i) correspondant à la méthode diagnostique immunohistochimique.

Les micrométastases ($0,2 \text{ mm} < \text{micro} \leq 2 \text{ mm}$) sont classées pN1mi.

Cette classification est ambiguë dans certaines situations. Il est techniquement possible, mais rare, de

détecter des nanométastases inférieures à 0,2 mm par histologie conventionnelle HES. Quel est alors l'intérêt de savoir si cette localisation minimale a été diagnostiquée en HES ou en IHC ?

Il semble surtout intéressant d'être certain qu'elle reste bien inférieure à 0,2 mm. Ces nanométastases sont trop minimes pour être assimilées à un pN1mi. Il est toutefois souhaitable de les différencier des pN0 et de les individualiser si l'on veut un jour connaître la valeur pronostique de ces quelques cellules qui traversent le ganglion sentinelle.

La classification a ainsi été clarifiée par Singletary en 2003 [16]. Le (i) désigne les cellules tumorales isolées que celles-ci correspondent à des amas cellulaires ou à des cellules séparées les unes des autres. Ceci quelque soit la technique diagnostique utilisée (HES ou par IHC) (annexe 1). Comme le confirme notre série, **le mode de détection n'est pas corrélé à la taille de l'envahissement du GS**. Près de la moitié des micrométastases a été diagnostiquée par IHC. Un diagnostic par IHC ne signifie pas automatiquement qu'il s'agit de métastases inférieures à 0,2 mm. Certaines micrométastases non vues en HES seront ainsi « rattrapées » par l'IHC. Par ailleurs, de façon exceptionnelle, la méthode HES permet d'identifier les nanométastases (2 patientes sur 22 dans notre série) [28].

L'EWGBSP (European Working Group for Breast Screening Pathology), après évaluation des pratiques dans l'analyse du GS en Europe, montre que les termes de micrométastases et de cellules tumorales isolées sont utilisés de façon hétérogène [29]. Compte tenu du manque de consensus et de précision des critères de lecture des envahissements ganglionnaires minimes, la reproductibilité de la classification en micrométastases ou en cellules tumorales isolées est faible [30]. L'analyse de 50 cas d'envahissement ganglionnaire inférieur à 2 mm, effectuée en 2004 par les membres de l'EWGBSP, montre un *Kappa* test à 0,39 [23].

Les précisions suivantes ont été proposées comme grille de lecture :

- En cas de plusieurs foyers de cellules tumorales, seul le plus grand doit être considéré. En cas de doute concernant la classification, la plus petite doit être privilégiée.

- Si les cellules isolées ou amas cellulaires sont continus ou séparés par une distance de quelques cellules, un seul foyer sera pris en compte et la plus grande taille sera mesurée.
- Si les cellules ou amas cellulaires sont discontinus ou dispersés de façon homogène, l'ensemble sera mesuré.
- Si les cellules ou les amas sont discontinus ou dispersés irrégulièrement, l'ensemble sera mesuré si la distance entre les foyers est inférieure à la taille du plus petit foyer. Si la distance entre les foyers est supérieure à la taille du plus petit foyer, les différents foyers seront mesurés séparément. Seul le plus grand sera pris en compte.
- La classification tient compte de la localisation des cellules tumorales dans le ganglion. Les cellules tumorales isolées sont le plus souvent identifiées dans la périphérie du ganglion et au niveau de la capsule incluant les vaisseaux lymphatiques. Par contre, les cellules identifiées clairement dans le parenchyme ganglionnaire sont classées pN1mi même en cas de taille inférieure à 0,2 mm.

Après cet affinement des critères de lecture, le *Kappa* test progressait sensiblement (0,49) [23].

Deux études, utilisant des modes de détection automatisés montrent que le diagnostic des petits envahissements ganglionnaires est compromis par les facteurs humains tels que la fatigue ou la distraction de l'opérateur [31,32]. Ainsi, la probabilité de ne pas identifier des foyers de cellules tumorales inférieurs à 0,10 mm serait d'environ 60%.

Dans notre étude, en mesurant strictement les foyers tumoraux ganglionnaires au micromètre et en adoptant les recommandations de l'EWGBSP [30] et de Singletary [33], la relecture des lames modifie la classification initiale dans environ 25% des cas quasi exclusivement dans le sens PN0i+ → PN1mi.

Plusieurs éléments semblent être à l'origine de l'hétérogénéité des interprétations anatomopathologiques :

- Il n'existe aucun consensus sur le nombre de niveaux de coupes minimum à effectuer et sur leur espacement [34]. En raison de la signification clinique et de l'implication pronostique encore controversées des cellules tumorales isolées, l'IHC n'est pas pratiquée de façon systématique pour l'évaluation du GS. L'ASCO considère qu'un nombre de niveaux de coupes limité à 3 peut être recommandé : un au niveau supérieur du bloc, plus 1 à 2 niveaux supplémentaires coupés à 200-500 μm d'intervalle. Meyer préconise la réalisation de 4 coupes distantes de 250 μm par bloc permettant théoriquement d'identifier 100% des micrométastases $\geq 250 \mu\text{m}$ [35].

Depuis le début de la réalisation du GS dans notre service, l'équipe d'anatomopathologie effectue après 1 niveau d'HES, six coupes supplémentaires distantes de 150 μm sur lesquelles sera effectuée l'IHC.

Dans l'attente de consensus sur le sujet, cette procédure diffusée par l'institut Curie a été choisie parce qu'elle fait partie des procédures les plus exhaustives de pratique courante en France.

- La signification du (i) a évolué dans le temps en fonction de l'actualisation des classifications. Le (i), signifiant initialement la méthode immunohistochimique de détection puis uniquement les cellules tumorales isolées (ITC) inférieures ou égales à 0,2 mm.
- L'entité ITC a une signification plus large que « Cellules Tumorales Isolées » et peut aussi correspondre à des petits clusters de cellules cohésives qui restent inférieures à 0,2 mm. Pour cette raison, plusieurs auteurs préfèrent utiliser le terme de submicrométastases [36].

Nous préférons le terme de nanométastases plus adapté à la taille de l'envahissement ganglionnaire [37].

- Il est parfois difficile d'analyser la lésion comme un seul foyer cellulaire ou plusieurs petits foyers, des micrométastases ou plusieurs foyers de nanométastases, voire des multiples

micrométastases ou une macrométastase. Devant un ganglion avec 2 foyers tumoraux de 0,1 mm et distants de 3 mm, certains anatomopathologistes hésitent à le classer pN0i+ et le considèrent comme un pN1 s'éloignant des définitions de la TNM [33].

Différencier les nanométastases et les micrométastases sur le seul critère de taille paraît la méthode la plus simple pour permettre la différenciation reproductible. Malgré les récentes précisions de la classification, le *Kappa* test inférieur à 0,50 montre que la différenciation entre les nano et les micrométastases reste difficile. Cette difficulté est proche de celle rencontrée dans les cas du diagnostic d'hyperplasie canalaire atypique (Kappa : 0,29-0,35) ou du grading du carcinome canalaire in situ (Kappa : 0,36-0,57) [38].

Les définitions ne sont pas assez spécifiques et la méthode d'analyse du GS n'est pas assez codifiée pour que les pathologistes puissent classer l'envahissement ganglionnaire en nanométastases ou en micrométastases de façon reproductible [38]. En pratique, le risque est de surestimer ou de sous-estimer l'atteinte ganglionnaire et donc d'entraîner une prise en charge différente [39].

Etant donné l'hétérogénéité des pratiques, on peut s'interroger sur la validité des études visant à clarifier la signification pronostique des nanométastases et des micrométastases.

B. RISQUE D'ENVAHISSEMENT DU CURAGE AXILLAIRE EN CAS DE NANOMETASTASES ET/OU MICROMETASTASES AU GS

La taille de la métastase ganglionnaire est un des plus importants facteurs prédictifs de l'envahissement axillaire non sentinelle [40].

1) Probabilité d'envahissement non sentinelle en cas de nanométastases

Parmi les 21 patientes pN0i+ de notre étude, aucune n'a eu un CA envahi. Ces résultats sont concordants avec l'étude de Cserni et al en 2007, ne trouvant aucun envahissement non sentinelle parmi les 26 patientes pN0i+ ayant eu un CA complet [41]. Cette étude a respecté, comme notre deuxième lecture anatomopathologique, les recommandations de l'European Working Group for Breast Cancer Screening Pathology (EWGBSP) [23,38]. Mais elle est limitée aux tumeurs de 1,5 cm contrairement à notre série où la taille moyenne est de 1,78 cm avec un maximum à 3 cm.

D'autres études ont été réalisées dans le but d'évaluer le risque d'atteinte du CA chez les patientes ayant des nanométastases au GS. Mais il existe parmi elles une grande hétérogénéité dans la méthode d'analyse anatomopathologique du GS.

En 2005, Calhoun et al recensent 3 CA positifs sur 61 patientes pN0i+ soit 4,9% [42]. Mais la méthode d'interprétation anatomopathologique est basée sur la classification TNM de 2002 [22], pour laquelle le (i) correspond à la méthode de détection IHC, et avant toute modification par Singletary [43] et par l'EWGBSP [23,38]. L'intervalle entre les coupes sériées n'est pas mentionné. Dans une récente étude hollandaise, le CA est envahi dans 4% des 54 cas pN0i+ [44]. L'intervalle des coupes sériées de 150 µm est identique à nos pratiques. Mais étant donnée la période de l'étude (entre 1999 et 2004) avant les précisions de la sixième édition de la TNM, il semble peu probable que la classification entre nanométastases et micrométastases soit optimale.

Malgré une méthodologie anatomopathologique moins discriminative que dans l'étude de Cserni et la

notre, le risque d'atteinte non sentinelle dans ces 2 études reste très faible (< 5%). Ceci est totalement différent dans l'importante étude française rétrospective multicentrique réalisée entre 1998 et 2003 [45]. Sur 187 cas de nanométastases, 30 ont eu un envahissement non sentinelle soit 16%. Mais cette étude, malgré sa puissance, présente de nombreuses approximations anatomopathologiques, aucune recommandation de prise en charge anatomopathologique et de lecture du GS n'ayant été faite. La taille exacte de l'envahissement ganglionnaire n'était connue que dans 36 % des cas et la proportion de détection par HES (47%) paraît importante. Il semble donc peu probable que la totalité des 187 cas soit de « vraies nanométastases » et cet important taux d'envahissement non sentinelle peut être remis en question.

Par ailleurs, Viale et al, en 2005, avec des intervalles réduits entre les coupes (100 µm) du GS trouvent un risque d'atteinte du CA de 14,65% (17/116) sous forme de nanométastase dans un cas (0,86%), de micrométastase dans 3 cas (2,59%) et de macrométastases dans 13 cas (11,21%) [46]. Ces résultats sont surprenants et peuvent être expliqués par le nombre de coupes, entre 3 et 6, réalisées sur chaque bloc et espacées de 100 à 500 µm lors de l'examen en HES des ganglions du CA. Cette analyse plus fine du CA augmente le nombre de métastases diagnostiquées. L'étude, bien que réalisée avant les recommandations de l'EWGBSP présente une méthodologie anatomopathologique excellente et un effectif important. Cela doit tempérer notre optimisme concernant le risque d'atteinte du CA en cas de nanométastases.

2) Probabilité d'envahissement non sentinelle en cas de micrométastases au GS

Dans notre série, 11,76% des patientes pN1mi initialement sont devenues pN1 après le CA. Ces résultats sont conformes avec les données de la littérature.

Le risque est quasi identique soit 12% dans l'étude de Cserni [41]. L'étude multicentrique française ne trouve pas d'association entre la taille de l'envahissement du GS et la présence d'une atteinte non sentinelle : les nanométastases et les micrométastases sont associées respectivement à 16% et 14%

d'envahissement du CA [45]. Dans la méta-analyse de Cserni, à partir de 25 études réalisées entre 1998 et 2003, le risque est de 20% mais diminue autour de 10% en cas de détection par IHC [47]. La taille de la micrométastase n'a pas été prise en compte. Les métastases détectées par IHC sont le plus souvent plus petites que celles détectées par HES et sont ainsi associées à un plus faible risque d'atteinte non sentinelle[47].

Viale montre que le risque d'atteinte du CA augmente avec la taille de la micrométastase [46]. En dessous de 1 mm et au dessus de 1 mm, le risque est respectivement de 16 % et de 30 %. Dans cette série, le risque d'envahissement du CA est similaire entre les micrométastases ≤ 1 mm et les nanométastases (16% et 14%). Le risque d'atteinte non sentinelle à partir de 1 mm (13,33%) est également majoré dans notre étude.

La plupart des études retrouvent un risque supérieur à 10 % d'envahissement non sentinelle en cas de micrométastases avec un maximum à 50% [41,45,46,48-54]. Il n'apparaît pas clairement de taille discriminante en dessous de laquelle le risque devient négligeable.

En cas de micrométastase au GS et quelque soit la taille de celle-ci, la réalisation systématique d'un CA est conseillée.

3) Probabilité de l'envahissement non sentinelle en cas de macrométastase au GS

La taille de la métastase du GS est corrélée au risque d'envahissement du CA. Ainsi une métastase ganglionnaire sentinelle supérieure à 2 mm (macrométastase) est associée à un CA positif dans 45% à 67% des cas [38-44].

4) Facteurs prédictifs de l'envahissement du curage axillaire après positivité du GS en dehors de la taille de la métastase sentinelle

De nombreuses études ont identifié des variables anatomopathologiques pouvant influencer le risque d'atteinte des ganglions non sentinelle du CA [48-56].

Le risque d'atteinte du CA augmente avec la taille tumorale. Wong dans une série de 389 patientes montre que le risque pour les tumeurs T1a, T1b, T1c, T2 et T3 est respectivement de 14%, 22%, 30%, 45% et 57% [56].

La présence d'embolies intravasculaires péri-tumorales semble être également associée de façon significative au risque d'envahissement ganglionnaire [46,48,52,53].

Il est conseillé de prélever trois ganglions sentinelles de façon à diminuer le nombre de faux négatif [57,58]. Le ratio concernant le nombre de GS atteints sur le nombre total de GS est prédictif de l'envahissement non sentinelle. Ainsi un ratio supérieur à 60% multiplie le risque d'atteinte du CA par 2 en comparaison d'un ratio inférieur à 30%. Le ratio semble plus intéressant que le nombre de GS envahis [59,60].

Le grade tumoral influence aussi la probabilité d'atteinte du curage, les carcinomes peu différenciés étant plus souvent associés à un envahissement non sentinelle [41,59].

Van Zee, en 2003, réalise une étude rétrospective sur 702 cas dans le but d'étudier l'association de chaque variable avec la probabilité d'un envahissement non sentinelle. La taille tumorale, la multifocalité, la présence d'embolies péri-tumorales, la méthode de détection du GS, le nombre de GS atteints et le nombre de GS sains sont ainsi significativement associés à la probabilité de l'atteinte non sentinelle contrairement au type histologique, au grade et au statut des récepteurs hormonaux [17].

A partir de ces variables, un nomogramme (disponible sur internet à l'adresse suivante : <http://www.msck.org/nomograms>) a été créé dans le but d'estimer le risque d'envahissement non sentinelle. Plusieurs études ont évalué la reproductibilité et l'efficacité de ce nomogramme. Sa validité

semble controversée. Certains auteurs le trouvent suffisamment discriminant et prédictif [61] quand d'autres trouvent le risque de sous-estimer certaines patientes trop important [62]. Mais ce nomogramme ne prend pas en compte les différences de taille entre les macrométastases, les micrométastases et les nanométastases. Il s'intéresse seulement au mode de détection des métastases (IHC ou HES). Ce qui va à l'encontre de la sixième édition de la classification TNM [43]. Nous avons utilisé de façon rétrospective le nomogramme dans notre série de 56 patientes. 20% seulement des pN0i+ avaient un risque d'atteinte non sentinelle considéré comme faible c'est-à-dire inférieur à 5%. Ce nomogramme ne paraît donc pas utilisable en cas de nanométastases.

Actuellement, il n'existe aucun nomogramme dans la littérature prenant en considération la taille précise de l'envahissement ganglionnaire et prédisant ainsi l'envahissement axillaire non sentinelle en cas de métastases ganglionnaires ≤ 2 mm.

Dans l'étude française multicentrique, les facteurs prédictifs significatifs de non envahissement du GS sont : la taille tumorale, la méthode de détection en IHC et l'absence d'embolies péri tumorales [45]. Les auteurs considèrent que le CA peut être évité en cas de tumeur inférieure à 1 cm (stade T1a et T1b) en raison d'un risque d'atteinte inférieur à 5 % [45].

Pour Cserni et al, le grade et le rapport nombre GS atteints / nombre total de GS sont les facteurs prédictifs de l'atteinte du CA [41]. La taille tumorale ne faisait pas partie des facteurs étudiés, l'étude étant limitée aux petites tumeurs de moins de 15 mm.

Pour Viale et al, la présence d'embolies et le nombre de GS envahis sont les seuls facteurs de risque indépendants en dehors de la taille de la métastase ganglionnaire [46].

Notre série montre l'importance de la taille tumorale et de la présence d'embolies péri tumorales.

5) CA positif après envahissement minime du GS : faux négatif du PGS ?

Le risque principal de la technique du GS est le risque de faux négatifs (FN). Il est en moyenne compris entre 5 et 10% [63]. Ces faux négatifs sont source de sous évaluation de la maladie, et d'un potentiel sous traitement, avec des conséquences sur la survie. Enfin laisser en place un ganglion envahi expose au risque de récurrence axillaire. Il est logique de penser qu'une micrométastase au GS suivie d'un CA positif peut être dans certains cas un authentique FN.

Dans 3 de nos 4 patientes avec CA positif, un seul GS a été prélevé. Le principe du GS est celui d'une chirurgie sélective mais plus le nombre de GS prélevés augmente plus le nombre de FN diminue [58].

Le PGS a été réalisé par un chirurgien expérimenté dans les 4 cas.

Les paramètres qui permettent de réduire le nombre de FN sont les suivants :

- expérience du chirurgien qui a validé sa courbe d'apprentissage [64]
- analyse du GS en coupes sériées [65]
- utilisation d'une technique mixte plutôt que d'un seul traceur lymphophile [63]
- prélèvement de plus d'un ganglion sentinelle [57,58]

C. INTERET DU CA EN CAS D'ENVAHISSEMENT DU GS \leq 2mm

1) Récidives locales en cas de GS négatif

Lorsque le GS est indemne de cellules cancéreuses, les taux de récurrences axillaires (RA) varient de 0 à 2% avec un recul allant de 14 à 57 mois [66].

Quatre études récentes aux effectifs importants avec un suivi de 26 à 38 mois montrent des résultats équivalents inférieurs à 0,5% (Tableau N°19) [67-70]. Ces quatre études varient par leur méthodologie

anatomopathologique. Takei et al n'ont utilisé la méthode IHC que dans un cas sur deux. Pour Smidt et al, les coupes ont été espacées de 500 μm . Malgré une augmentation théorique du risque d'occulter des cellules tumorales, ces deux études ont des résultats similaires aux deux autres utilisant des coupes microscopiques très rapprochées (50 à 100 μm).

Le risque de faux négatif (FN) du PGS, basé à partir d'études de faisabilité de la technique, est d'environ 5% [71]. Le risque de RA est nettement plus faible diminuant avec l'augmentation du nombre de patientes enregistrées [70]. Ceci peut s'expliquer par l'expérience plus grande des équipes effectuant le PGS après plusieurs années diminuant ainsi le nombre de FN. Mais ce faible risque est probablement plus en rapport avec l'addition de radiothérapie et/ou de chimiothérapie.

Le faible recul de ces études devrait pondérer l'optimisme du faible taux de RA.

S'il est vrai que la majorité des récurrences a lieu dans les trente premiers mois [72], le cancer du sein a une longue histoire naturelle et des petits foyers tumoraux « en dormance » pourraient être à l'origine de récurrences tardives [73].

Parmi nos patientes, une seule pN0 soit 1,06% a récidivé dans le creux axillaire à 10 mois. Ceci est légèrement supérieur à la littérature mais l'effectif étudié, en raison de l'appariement, est faible (94). Il s'agit d'un stade T2 (Taille =2,8cm) associé à un grade 3. La plupart des études se sont limitées au stade T1. Une taille tumorale élevée pourrait être associée à un risque de FN élevé mais ceci ne correspond pas aux résultats de l'étude Takei et al [70] et du rapport d'étape de l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé [11]. La faible expérience de l'opérateur peut être également à l'origine de ce seul faux négatif de la série.

Dans 25 à 50% des cas, la RA est associée à la présence synchrone de métastases à distance [70]. Ce qui est le cas de notre patiente. Cela suggère un pronostic inquiétant en cas de RA.

Tableau 19 : Récidives axillaires après GS négatif et sans CA

Etudes	Effectifs	Suivi médian (mois)	Taille tumorale (cm)	Méthodologie anatomopathologique	Récidive axillaire
Smidt 2004	439	26	1,6	HES+IHC coupes de 500µm	0,46%
Naik 2004	2340	31	90% de T1	HES+IHC 2 niveaux de coupes de 50µm	0,12%
Veronesi 2004	953	38	1,2	HES+IHC coupes de 50 à 100µm	0,31%
Takei 2007	1062	34	50% de T2	IHC<50% Coupes ?	0,4%

2) Récidives locales en cas de nanométastases et de micrométastases au GS sans CA complémentaire

Plusieurs études ont décrit le risque de RA en cas nanométastases ou de micrométastes au GS sans CA complémentaire.

La cohorte prospective de Guenther et al a étudié l'évolution de 23 patientes pN0i+ et 16 patientes pN1mi sans CA après le PGS [74]. Les raisons de l'absence de CA complémentaire étaient liées soit à des comorbidités soit au choix des patientes. Aucune de ces patientes n'a présenté de RA après un suivi moyen de 32 mois.

Langer et al, dans une étude prospective, ne mettent pas en évidence de risque de rechute axillaire chez 27 patientes pN1mi sans CA complémentaire après un suivi médian de 42 mois [75].

Imoto et al ont analysé, de façon rétrospective en coupes sériées et en IHC, des GS considérés négatifs en examen HES standard. Sur 17 patientes reclassées pN0i+, aucune n'a présenté de récurrence axillaire à 6 ans [76].

17 patientes pN0i+ sur 78 ont refusé le CA complémentaire dans la série de Calhoun et al [42]. Aucune n'a récidivé dans le creux axillaire après un recul moyen de 80,5 mois.

Dans chacune de ces études, l'envahissement minime du GS n'était pas un critère de chimiothérapie.

Le CA n'a pas été remplacé par de la radiothérapie externe.

Les effectifs sont certes faibles, mais ces résultats suggèrent que le CA pourrait être évité en cas d'atteinte minime du GS.

3) Intérêt thérapeutique du curage axillaire ?

L'envahissement ganglionnaire reste, dans toutes les études uni et multivariées, un facteur pronostique fondamental, le taux de survie restant inversement proportionnel au nombre de ganglions envahis [77]. En l'absence de traitement adjuvant, le taux de survie à 10 ans est globalement de 80% en l'absence d'atteinte ganglionnaire, de 60% si 1 à 3 ganglions sont envahis, de 40% si 4 à 9 ganglions sont atteints, et enfin de 20% si au moins 10 ganglions sont atteints [78].

L'intérêt premier d'obtenir une stadification axillaire optimale est de pouvoir y associer une stratégie thérapeutique adaptée. L'essai de l'institut Curie a suggéré que le curage axillaire pouvait permettre, par sa capacité de stadification, de sélectionner les patientes pour lesquelles un traitement adjuvant est souhaitable, et par ce biais offrir un avantage en terme de survie [79].

En pratique, la stadification axillaire peut permettre de décider du champ d'irradiation et d'une chimiothérapie adjuvante.

En cas d'atteinte ganglionnaire cliniquement palpable, la réalisation d'un CA réduit significativement les récurrences axillaires [80]. Mais l'existence d'un bénéfice en terme de survie, du à la réalisation d'un CA est controversée.

Les récurrences axillaires après curage sont peu fréquentes. Six études rapportent un risque de 0 à 2,1% avec un suivi de 40 à 180 mois [81-86]. L'essai NSABP B-04, avec un recul de 10 ans, compare mastectomie radicale (RM), mastectomie totale (MT) plus radiothérapie et mastectomie totale seule chez des patientes sans adénopathies cliniques. Dans le groupe RM, 40% des patientes ont eu un CA positif

avec seulement 1% de récurrence axillaire. Dans le groupe MT, 18,6 % ont récidivé dans le creux axillaire avec un intervalle médian 14,8 mois. 75 % des récurrences sont apparues dans les 24 premiers mois [81]. Avec 25 ans de suivi, les résultats de la NSABP-B04 sont confirmés, montrant ainsi l'efficacité du CA pour le contrôle local de la maladie mais sans bénéfice sur la survie [87].

A l'inverse, la méta-analyse de Orr (6 études), avec 3000 patientes et un suivi moyen de 10 ans, trouve un avantage de 5,4% en terme de survie globale pour les patientes cliniquement négatives ayant eu un CA prophylactique [88]. Mais la plupart des patientes de ces 6 études n'ont pas reçu de chimiothérapie ou d'hormonothérapie. En raison de l'effet cytotoxique sur les métastases ganglionnaires des thérapies adjuvantes, il est probable que le bénéfice du CA soit annihilé en cas d'administration de chimiothérapie. Par ailleurs, comme l'ont montré les travaux de Brodt et al, les cellules métastatiques ganglionnaires n'ont pas la capacité de se fixer et de se développer dans d'autres organes [89]. Ceci expliquerait pourquoi de nombreuses patientes avec un envahissement axillaire initial ont une survie prolongée alors que d'autres patientes pN0 auront un envahissement métastatique à distance fatal.

On sait actuellement que le risque de RA est faible en cas de CA systématique et légèrement supérieur en cas de radiothérapie axillaire exclusive [83]. Ainsi la pratique d'un traitement complémentaire de l'aisselle permet un contrôle local de la maladie. Le CA permet également une stadification et l'élaboration d'une stratégie thérapeutique. Il a été démontré récemment qu'une chimiothérapie à base de taxanes, comparativement à une chimiothérapie à base d'antracyclines, améliorerait la survie sans rechute (75% contre 68%) et la survie globale (87% contre 81%) chez les patientes dont le CA était positif [90].

Le rôle thérapeutique du CA reste quant à lui un sujet très controversé.

4) Quand doit-on faire un CA en cas d'atteinte ≤ 2 mm du GS ?

D'après la littérature et notre étude, il est conseillé de réaliser systématiquement le CA en cas de micrométastase avérée, le risque d'atteinte non sentinelle étant supérieur à 10%. L'utilisation du nomogramme actuel de Van Zee ne semble pas satisfaisante. Le CA permettra un contrôle local de la maladie et d'adapter secondairement le type de chimiothérapie adjuvante en fonction du résultat.

Ne pas détecter un envahissement non sentinelle chez une patiente n'ayant pas d'autres facteurs en faveur d'une chimiothérapie risquerait de sous traiter la patiente avec pour conséquence une réelle perte de chance [91]. Chez les patientes jeunes (< 35 ans) ou ayant des facteurs tumoraux indiquant à eux seuls le choix de chimiothérapie (grade élevé, taille tumorale > 2 cm), la décision du CA axillaire peut être discutée. L'efficacité de l'irradiation axillaire en l'absence de CA a été démontrée [83]. La radiothérapie, comme alternative au CA, pourrait être proposée aux patientes qui pourront avoir le choix entre les deux traitements. Toutefois, il existe actuellement peu de données concernant la morbidité de l'irradiation axillaire suivant le PGS [45].

La réalisation du CA n'a modifié la prise en charge thérapeutique pour aucune des 22 patientes pN0i+. D'après notre expérience, en cas de nanométastase avérée, le CA pourrait être évité en raison du faible risque d'atteinte non sentinelle. D'autant plus, que l'irradiation glandulaire en cas de traitement conservateur inclue la partie basse du creux axillaire. La dose délivrée à cette endroit permettra de contrôler d'éventuels résidus ganglionnaires tumoraux [45,92]. Les résultats des études n'ayant pas réalisé de CA complémentaire chez les patientes pN0i+ nous confortent dans cette attitude.

Mais les résultats de l'étude de Viale et al doivent tempérer notre optimisme. Il n'y aurait pas de différence de risque d'atteinte du CA entre les nanométastases et les pN1mi inférieures à 1 mm. La distinction de la TNM entre nanométastases et micrométastases ne serait pas la plus adaptée pour distinguer un groupe pouvant échapper au CA [46]. Le taux d'atteinte non sentinelle paraît en effet augmenté à partir de 1 mm (13,33% contre 4,87% en dessous de 1 mm dans notre série).

Ainsi d'après la littérature et nos résultats, l'association d'un envahissement sentinelle inférieur à 1 mm, d'un rapport nombre de GS atteints / nombre de GS total inférieur à 50%, d'une taille tumorale inférieure à 2 cm, d'un grade faible ou intermédiaire et d'absence d'emboles péritumoraux devrait permettre raisonnablement de ne pas réaliser de CA.

L'absence de traitement axillaire pourra être d'autant plus envisagée en cas de comorbidités importantes ou de refus de la patiente.

D. PRONOSTIC DES PATIENTES pN0i+ ET pN1mi

Le terme de micrométastase a été introduit par Huvos et al en 1971, pour désigner les métastases axillaires de moins de 2 mm et les différencier de façon arbitraire des macrométastases mesurant plus de 2 mm [93]. Leur étude initiale établissait après un suivi minimum de 8 ans, un avantage en terme de survie en faveur du groupe pN1mi par rapport au groupe pN0. Après 10 et 14 ans de suivi, la survie des patientes ayant des micrométastases rejoignait celle des patientes sans envahissement ganglionnaire axillaire [94]. Peu après, Fisher et al ont émis des conclusions similaires, en fixant la barrière entre micro et macrométastase à 1,3 mm après une étude préliminaire. Après un suivi de 5 ans, la survie des patientes ayant un envahissement axillaire inférieur à 1,3 mm était semblable à celle des patientes pN0 [95,96]. Ces résultats sont confirmés par Wilkinson et al avec des effectifs plus conséquents [97].

Cette première impression a été depuis remise en cause par plusieurs travaux. Dans une revue de la littérature publiée en 1997 [98], 8 études, entre 1982 et 1996, aux effectifs importants (147 à 921 patientes) et au suivi d'au moins 5 ans (5 à 16,7 ans) mettaient en évidence une diminution de la survie sans récurrence globale des patientes porteuses de micrométastases par rapport aux patientes sans envahissement ganglionnaire [99-106]. Contrairement aux séries antérieures, ces études ont réalisé plusieurs niveaux de coupes par ganglions et/ou ont utilisé l'immunohistochimie diminuant ainsi le

nombre de faux négatifs dans la population N0.

Dans une étude hollandaise multivariée contrôlant l'âge et la taille, les patientes avec micrométastases ont un risque de décès à 10 ans supérieur à celui des patientes pN0 (Odds Ratio= 1,32) [107]. Curieusement, il n'existe pas de différence significative avec la population pN1. Mais cette étude n'a utilisé que la méthode standard HES sans coupes sériées. On peut considérer qu'avec l'utilisation de coupes sériées et d'IHC, les résultats auraient été sensiblement modifiés.

Pour Cote et al, les micrométastases vues en HES sont associées de façon significative à davantage de récurrence à 10 ans qu'en cas d'absence d'atteinte ganglionnaire (OR=1,86) contrairement aux métastases vues en IHC.

Mais ces études sont hétérogènes. Elles correspondent à l'analyse rétrospective de CA négatif en méthodologie standard. Les méthodologies d'analyses anatomopathologiques sont très variées (Tableau N°20). La taille de l'envahissement n'est pas précisée. Aucune distinction entre nanométastases et micrométastases n'est décrite.

La plupart n'ont pas pris en compte des variables comme le grade tumoral, l'expression de récepteurs hormonaux ou les emboles. Aucune étude n'a pu conclure que les micrométastases étaient un facteur pronostique indépendant [98].

Tableau 20 : Micrométastases et survie globale

Etudes	Année	Nb	Niveaux de coupes	Méthode de Détection	Suivi (années)	SG
Huvos [93]	1977	208	—	HES	8	NS
Attiyeh [94]	1978	105	—	HES	14	NS
Wilkinson [97]	1982	525	2/ 24µm	HES	15	NS
Ludwig Breast Cancer Study Group [101]	1990	921	6	HES	5	p=0,002
Nasser [105]	1993	159	?/150 µm	HES + IHC	11	p=0,07
McGuckin [106]	1996	208	4/100 µm	HES+IHC	11	p=0,007
Kuijt [107]	2005	179	1	HES	10	p=0,029

En raison d'un effectif limité et d'un suivi moyen insuffisant en cancérologie (< 3 ans), nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative en terme de rechute et de survie entre les patientes pN1mi et les patientes pN0. Toutefois, malgré l'appariement sur l'âge, la taille tumorale, le grade et les traitements systémiques adjuvants, il apparait une tendance à l'augmentation du risque de métastase à distance dans le groupe pN1mi.

Les deux patientes pN1mi ayant rechuté à distance, comme celles du groupe pN0, avaient au moins un facteur tumoral de mauvais pronostic (taille supérieure à 2 cm, grade tumoral élevé, hormonorésistance et emboles). Avec un recul de 30 ans pour des patientes n'ayant pas reçu de traitement adjuvant, le risque de rechute est de 25% pour des tumeurs inférieures à 2 cm, 35% pour des tumeurs comprises entre 2 et 2,9 cm, 45% pour des tumeurs comprises entre 3 et 3,9 cm et supérieur à 50% pour des tumeurs d'au moins 4 cm [108]. Dans l'étude NSABP 04, le taux de survie à 8 ans était de 64% en cas de grade élevé contre 86% en cas de grade faible [109]. Les patientes n'ayant pas reçu de traitement systémique adjuvant après traitement chirurgical d'une tumeur sans expression des récepteurs hormonaux ont un

risque de rechute augmenté de 10% lors des 5 premières années par rapport aux patientes avec une tumeur hormonodépendante [110]. L'invasion vasculaire constatée dans la pièce opératoire semble également avoir une valeur pronostique péjorative [111]. Mais contrairement aux trois facteurs précédents, les embolies ne sont pas considérées comme un facteur décisionnel [24].

Il est donc difficile d'isoler les micrométastases comme facteur indépendant de risque de métastase à distance.

L'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) évalue actuellement de façon prospective la signification pronostique des micrométastases axillaires après prélèvement du GS [112]. Les résultats sont attendus avec intérêt.

Peu d'études ont analysé le pronostic des nanométastases établies selon la sixième édition de la TNM. Aucune des 78 patientes pN0i+ de l'étude de Calhoun et al n'ont récidivé localement et à distance après un suivi moyen de 80,5 mois [42]. L'étude de Querzoli et al analyse rétrospectivement en coupes sériées et IHC 328 curages de patientes initialement pN0 [37]. Les 24 patientes pN0i+ identifiées présentent un risque important de métastase à distance après un suivi de 8 ans (25 %) nettement supérieur à celui des patientes pN0 (OR= 3,43). L'incidence des rechutes dans les deux populations diverge à partir du 36^{ème} mois [37].

Le taux de traitement par hormonothérapie (< 25%) et par chimiothérapie (< 6%) est nettement inférieur à celui de notre série. Mais l'augmentation du risque de métastase à distance à partir de 36 mois, correspondant au suivi moyen de notre étude, doit nous inciter à la prudence.

E. ENVAHISSEMENT DU GS \leq 2MM ET CARCINOME INTRA CANALAIRE

Nous rapportons le cas d'un CIC de haut grade avec envahissement micrométastatique du GS (0,48 mm) sans atteinte du curage, suivie d'une récidive ganglionnaire axillaire sous forme infiltrante à 44 mois difficilement explicable.

Dans le passé, le CA était réalisé en routine en cas de carcinome canalaire in situ (CCIS) avec un envahissement (en HES) détecté dans 1% des cas. Le CA a ainsi été abandonné en cas de CCIS [113,114].

Le risque d'envahissement ganglionnaire axillaire dans les CCIS est lié aux foyers de micro-invasion occulte. Les critères de gravité d'un CCIS sont cliniques (masse palpable, placard mastosique induré), radiologiques (taille, opacité ou surdensité surajoutée aux microcalcifications) et histologiques (sous type comédocarcinome, haut grade nucléaire) [115-117]. La perspective d'une mastectomie représente pour la plupart des auteurs un argument suffisant pour la réalisation d'un PGS [118,119].

La réalisation du PGS dans ces situations a permis de découvrir des taux élevés d'envahissement axillaire entre 3 et 20% des cas [18]. Cette augmentation du taux de détection est naturellement due à l'analyse plus fine du GS par HES et IHC. L'envahissement est le plus souvent de type micrométastatique.

Le CA qui a suivi l'envahissement micrométastatique de notre patiente s'est avéré négatif. Ce qui est à chaque fois le cas dans la littérature mais le nombre de cas décrits est très faible [75,115,117,120,121].

En matière de CCIS, l'impact pronostique des micrométastases semble insignifiant. Trois études rétrospectives, portant sur 357 CCIS dont 32 envahissements ganglionnaires détectés par IHC alors que le CA initial était négatif, ont un suivi de 5 à 19 ans. Aucun évènement carcinologique (récidive ou décès) n'a été enregistré [122-124].

Notre patiente a récidivé de façon infiltrante dans du tissu lymphatique résiduel du creux axillaire à 44

mois malgré une mastectomie et un curage complet (> 10 ganglions). Cette récurrence correspond le plus vraisemblablement à une récurrence axillaire rarissime après curage dans le cadre d'une pathologie microinfiltrante occulte.

V. CONCLUSION

La diffusion du dépistage du cancer du sein permet une détection précoce de tumeurs de plus en plus petites et souvent indemnes d'atteinte axillaire. Depuis la généralisation du PGS et la pratique d'une analyse anatomopathologique plus précise et plus complète, l'envahissement minime du GS (≤ 2 mm) est en augmentation. Les pratiques anatomopathologiques sont très hétérogènes selon les équipes et le diagnostic est difficilement reproductible en raison d'une classification imprécise. La valeur des nanométastases et des micrométastases ne pourra être appréciée qu'avec des pratiques anatomopathologiques standardisées.

Il semble envisageable d'homogénéiser l'identification de l'envahissement minime du GS en suivant les clarifications de la TNM par l'EWGBSP.

En réalisant une discrimination rigoureuse entre nanométastases et micrométastases, nous avons pu mettre en évidence une absence d'envahissement du CA en cas de nanométastases contrairement à celui des micrométastases. Mais comme le souligne Viale et al [46], une stratification selon une taille supérieure ou inférieure à 1 mm serait plus pertinente que la classification actuelle pour déterminer les groupes à risque ou non d'envahissement du CA. L'association, d'un envahissement sentinelle inférieur à 1 mm, d'un rapport *nb GS atteint / nb GS total* inférieur à 50%, d'une taille tumorale inférieure à 2 cm, d'un grade faible ou intermédiaire et d'absence d'emboles péricarcinomaux, devrait permettre raisonnablement de ne pas réaliser de CA en routine si et seulement si la mesure de l'envahissement du GS est rigoureuse.

Le pronostic de l'envahissement inférieur à 2 mm du GS a été étudié essentiellement à partir d'analyse rétrospective de curages axillaires. Le pronostic des nanométastases et des micrométastases découvertes lors de l'analyse des ganglions sentinelles est un domaine de recherche récent. Il semble indispensable

d'assurer un très long suivi pour le mettre en évidence. L'analyse de la littérature montre une tendance à l'aggravation du pronostic. Notre étude montre une tendance plus péjorative des micrométastases par rapport aux nanométastases et aux patientes N0. Ceci est concordant avec la notion connue que le taux de survie est inversement proportionnel à l'importance de l'envahissement ganglionnaire.

Par ailleurs, il est probable qu'à l'avenir, les caractéristiques cliniques telles que l'envahissement ganglionnaire deviennent moins importantes en terme de pronostic et dans la décision thérapeutique face aux profils moléculaires tumoraux [125]. L'étude des empreintes génétiques des tumeurs permet de définir une signature génétique classant les patientes en groupe de mauvais, intermédiaire ou bon pronostic. Cela devrait permettre dans un futur proche de mieux adapter les traitements en fonction des caractéristiques tumorales et génétiques des patientes [126].

Et alors peut-être que la signification des nanométastases voire des micrométastases deviendra obsolète ?

VI. ANNEXE

Classification for Breast Cancer from the *AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition*

Classification	Définition
Primary tumor (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobular carcinoma in situ
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple with no tumor (Paget disease associated with a tumor is classified according to the size of the tumor.)
T1	Tumour ≤ 2 cm in greatest dimension
T1mic	Microinvasion ≤ 0.1 cm in greatest dimension
T1a	Tumour >0.1 cm but ≤ 0.5 cm in greatest dimension
T1b	Tumour >0.5 cm but ≤ 1 cm in greatest dimension
T1c	Tumour >1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension
T2	Tumour >2 cm but ≤ 5 cm in greatest dimension
T3	Tumour >5 cm in greatest dimension
T4	Tumour of any size with direct extension to chest wall or skin, only as described below
T4a	Extension to chest wall, not including pectoralis muscle
T4b	Edema (including peau d'orange) or ulceration of the skin of the breast, or satellite skin nodules confined to the same breast
T4c	Both T4a and T4b
T4d	Inflammatory carcinoma
Regional lymph nodes (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed)
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in movable ipsilateral axillary lymph node(s)
N2	Metastases in ipsilateral axillary lymph nodes fixed or matted, or in clinically apparent* ipsilateral internal mammary nodes in the absence of clinically evident axillary lymph-node metastasis
N2a	Metastasis in ipsilateral axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
N2b	Metastasis only in clinically apparent* ipsilateral internal mammary nodes and in the absence of clinically evident axillary axillary lymph-node metastasis

N3	Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s), or in clinically apparent* ipsilateral internal mammary lymph node(s) and in the presence of clinically evident axillary lymph-node metastasis; or metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph-node involvement
N3a	Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s) and axillary lymph node(s)
N3b	Metastasis in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
N3c	Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)
Regional lymph nodes (pN) [†]	
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed or not removed for pathologic study)
pN0	No regional lymph node metastasis histologically, no additional examination for isolated tumor cells [‡]
pN0(i-)	No regional lymph node metastasis histologically, negative immunohistochemical staining
pN0(i+)	Isolated tumor cells identified histologically or by positive immunohistochemical staining, no cluster >0.2 mm [§]
pN0(mol-)	No regional lymph-node metastasis histologically, negative molecular findings (RT-PCR) [¶]
pN0(mol+)	No regional lymph-node metastasis histologically, positive molecular findings (RT-PCR) [¶]
pN1	Metastasis in one to three axillary lymph nodes, and/or in internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent*
pN1mi	Micrometastasis (>0.2 mm, none >2.0 mm)
pN1a	Metastasis in one to three axillary lymph nodes
pN1b	Metastasis in internal mammary nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph-node dissection but not clinically apparent*
pN1c	Metastasis in one to three axillary lymph nodes** and in internal mammary lymph nodes with microscopic disease detected by sentinel lymph-node dissection but not clinically apparent*
pN2	Metastasis in four to nine axillary lymph nodes, or in clinically apparent* internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph-node metastasis

Adapted from Greene, et al.,¹¹ with permission from Springer-Verlag. (*cont*)

* Clinically apparent is defined as detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination.

[†]Classification is based on axillary lymph node dissection with or without sentinel lymph-node dissection. Classification based solely on sentinel lymph-node dissection without subsequent axillary lymph node dissection is designated (sn) for "sentinel node," such as pN0(i+)(sn).

[‡]Isolated tumor cells are defined as single tumor cells or small cell clusters ≤ 0.2 mm, usually detected only by immunohistochemical or molecular methods but which may be verified on hematoxylin and eosin stains. Isolated tumor cells do not usually show evidence of metastatic activity (eg, proliferation or stromal reaction).

[§]Definition of (i+) was adapted in 2003 in order to be consistent with the updated International Union Against Cancer (UICC) classification.²⁰

[¶] RT-PCR: reverse transcriptase/polymerase chain reaction.

** If associated with more than three positive axillary lymph nodes, the internal mammary nodes are classified as pN3b to reflect increased tumor burden.

VII. BIBLIOGRAPHIES

1. Cabanas RM. *An approach for the treatment of penile carcinoma*. Cancer, 1977. **39**(2): p. 456-66.
2. Morton DL, Wen DR, Wong JH *et al*. *Technical details of intra operative lymphatic mapping for early stage melanoma*. Arch surg, 1992. **127**: p. 392-399.
3. Krag D, Weaver D, Alex JC *et al*. *Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe*. Surg Oncol, 1993. **2**(6): p. 335-9.
4. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM *et al*. *Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer*. Ann Surg, 1994. **220**(3): p. 391-8; discussion 398-401.
5. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ *et al*. *Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method*. Ann Surg, 2000. **232**(1): p. 81-9.
6. Cody HS, 3rd Fey, J Akhurst, Fazzari M, Mazumdar M *et al*. *Complementarity of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate analysis of 966 procedures*. Ann Surg Oncol, 2001. **8**(1): p. 13-9.
7. Noguchi M, Ohta N, Koyatsaki N *et al*. *Reappraisal of internal mammary node metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer*. Cancer, 1991. **68**: p. 1918-1925.
8. Sardi A, Colondrea J, *et al*. *The benefit of using two techniques for sentinel lymph node mapping in breast cancer*. Ann Surg 2002. **68**: p. 24-28.
9. Upponi SS, Mc Intosh SA, Wirshart GC *et al*. *Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. Is lymphoscintigraphy really necessary ?* Eur J Surg Oncol, 2002. **28**: p. 479-480.
10. Brenot-Rossi I, Houvenaegel G, Jacquemier J *et al*. *Non visualisation of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer?* J Nuclear Med 2003; **44**:1232-7. J Nuclear Med, 2003. **44**: p. 1232-1237.
11. ANAES. *Ganglion Sentinelle dans le Cancer du Sein. Rapport d'Etape*. Octobre 2002.
12. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR *et al*. *Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey*. Cancer, 1998. **83**: p. 1362-1368.
13. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ *et al*. *Assessment of morbidity from complete axillary dissection*. Br J Cancer, 1992. **66**(1): p. 136-8.
14. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M *et al*. *Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standart axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANAC trial*. J National Cancer Institute, 2006. **98**: p. 599-609.
15. Pickren J. *Significance of occult metastases. A study of breast cancer*. Cancer, 1961. **14**: p. 1266-71.
16. Singletary SE and Greene FL. *Revision of the Breast Cancer Staging: The 6th Edition of the TNM Classification. Seminars in Surgical Oncology*. 2003. **21**: p. 53-59.

17. Van Zee KJ, Manasseh DME, Bevilacqua JLB *et al.* *A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patient with a positive sentinel node biopsy.* *Ann Surg Oncol*, 2003. **10**: p. 1140-1151.
18. Wilkie C, White L, Dupont D *et al.* *An update of sentinel lymph node mapping in patients with ductal carcinoma in situ.* *Am J Surg*, 2005. **190**: p. 563-566.
19. Viale G, Bosari S, Mazzarol G *et al.* *Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients.* *Cancer*, 1999. **85**: p. 2433-2438.
20. Aubard Y, Mollard J and Fermeaux V. *[How to avoid the uncertainties of intraoperative examination of the sentinel lymph node in breast cancer?]*. *Gynecol Obstet Fertil*, 2004. **32**(11): p. 981-4.
21. *ASCO Guideline Recommendations for Sentinel Lymph node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer.* *JCO*, 2005. **23**: p. 7703-7720.
22. Greene FL, Fleming ID, *et al.* *AJCC Cancer Staging Handbook-TNM Classification Of Malignant Tumors, 6th edition.* Springer Verlag, New York, 2002.
23. Cserni G AI, *et al.* *Improving the reproductibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells.* *Cancer*, 2005. **103**: p. 358-367.
24. *"Cancer du sein" Recommendations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence.* *Oncologie*, 2005. **7**: p. 342-379.
25. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD *et al.* *Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005* *Annals of Oncology*, 2005. **16**: p. 1569-1583.
26. Weaver DL. *Sentinel lymph nodes and breast carcinoma: which micrometastases are clinically significant ?* *Am J Surg Pathol*, 2003. **27**(6): p. 842-5.
27. Greene FL. *The American Joint Committee on Cancer: updating the strategies in cancer staging.* *Bull Am Coll Surg*, 2002. **87**(7): p. 13-5.
28. Farshid G, Pradhan M, Kollias J *et al.* *Computer simulations of lymph node metastasis for optimizing the pathologic examination of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma.* *Cancer*, 2000. **89**(12): p. 2527-2537.
29. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N *et al.* *Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of a questionnaire based survey by the European Working Group for Breast Screening Pathology.* *J Clin Pathol*, 2004. **57**(7): p. 695-701.
30. Cserni G. *A model for determining the optimum histology of sentinel lymph nodes in breast cancer.* *J Clin Pathol*, 2004. **57**(5): p. 467-71.
31. Weaver DL. *Assessing the significance of occult micrometastases in axillary lymph nodes from breast cancer patients.* *Breast J*, 2006. **12**(4): p. 291-3.
32. Mesker WE, Torrenga H, Sloos WC *et al.* *Supervised automated microscopy increases sensitivity and efficiency of detection of sentinel node micrometastases in patients with breast cancer.* *J Clin Pathol*, 2004. **57**(9): p. 960-4.
33. Singletary SE and Connolly JL. *Breast cancer staging: working with the sixth edition of the AJCC Cancer Staging Manual.* *CA Cancer J Clin*, 2006. **56**(1): p. 37-47.
34. Gusterson BA. *The new TNM classification and micrometastases.* *Breast*, 2003. **12**(6): p. 387-90.
35. Meyer JS. *Sentinel lymph node biopsy: strategies for pathologic examination of the specimen.* *J Surg Oncol*, 1998. **69**(4): p. 212-8.
36. Schwartz GF, Giuliano AE and Veronesi U. *Proceeding of the consensus conference of the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast April 19-22, 2001, Philadelphia, PA, USA.* *Breast J*, 2002. **8**(3): p. 124-138.

37. Querzoli P, Pedriali M, Lombardi AR *et al.* *Axillary lymph node nanometastases are prognostic factors for disease-free survival and metastatic relapse in breast cancer patients.* Clin Cancer Res, 2006. **12**(22): p. 6696-6701.
38. Cserni G SA, Decker T. *Discriminating between micrometastases and isolated tumor cells in a regional and institutional setting.* Breast, 2006. **15**: p. 347-354.
39. Belleannee G. *The TNM system: only 3 letters for a rich but sometimes ambiguous language.* Ann Pathol, 2006. **26**(6): p. 435-444.
40. Degnim AC, Sabel MS *et al.* *Clinicopathologic features of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients.* Cancer, 2003. **98**: p. 2307-2315.
41. Cserni G, Vezzozi V, Arisio R *et al.* *Sentinel lymph node biopsy in staging small (up to 15 mm) breast carcinomas. Results from a european multi-institutional study.* pathology oncology research, 2007. **13**(N°1): p. 5-14.
42. Calhoun KE, Hansen NM, Turner RR *et al.* *Nonsentinel node metastases in breast cancer patients with isolated tumor cells in the sentinel node: implications for completion axillary node dissection.* The American Journal of Surgery, 2005. **190**: p. 588-591.
43. Singletary SE and Greene FL. *Revision of the Breast Cancer Staging: The 6th Edition of the TNM Classification.* Seminars in Surgical Oncology 2003. **21**: p. 53-59.
44. Van Rijk PJ, Nieweg OE, Oldenburg SA, Rutgers JT, Kroon BR. *Additional axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes.* Cancer, 2006. **107**: p. 467-471.
45. Houvenaeghel G, Nos C, Mignotte H *et al.* *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.* Journal Of Clinical Oncology, 2006. **24**: p. 1814-1822.
46. Viale G, Maiorano E, Purneri G *et al.* *Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy.* Annals of Surgery, 2005. **241**: p. 319-325.
47. Cserni G, Gregori D, Merletti F *et al.* *Meta- analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer.* British Journal of Surgery, 2004. **91**: p. 1245-1252.
48. Turner RR, Qi K, *et al.* *Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node.* Cancer, 2000. **89**: p. 574-581.
49. Weiser MR, Tan LK, *et al.* *Lymphovascular invasion enhances the prediction of non sentinel nodes metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes.* Ann Surg Oncol, 2001. **8**: p. 145-149.
50. Rahusen FD, Torrenga H, Van Diest PJ *et al.* *Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer.* Arch surg, 2001. **136**: p. 1059-1063.
51. Kamath VJ, Dauway EL, *et al.* *Characteristics of the sentinel lymph node in breast cancer predict further involvement of higher-echelon nodes in the axilla.* Arch surg, 2001. **136**: p. 688-692.
52. Sachdev U, Murphy K, Derzie A *et al.* *Predictors of nonsentinel lymph node metastasis in breast cancer patients.* Am J Surg, 2002. **183**(3): p. 213-7.
53. Abdessalam SF, Zervos EE, Prasad M *et al.* *Predictors of positive axillary lymph nodes after sentinel lymph node biopsy in breast cancer.* Am J Surg, 2001. **182**(4): p. 316-20.
54. Reynolds C, Rosemarie M, Donohue JH *et al.* *Sentinel lymph node biopsy with metastasis: can axillary dissection be avoided in some patients with breast cancer?* J clin Oncol, 1999 **17**: p. 1720-1726.

55. Chu KU,Turner RR,Hansen NM *et al.* *Do all patients with sentinel nodes metastasis from breast carcinoma need complete axillary node dissection ?* Ann Surg, 1999. **229**: p. 536-541.
56. Wong SL,Edwards MJ,Chao C *et al.* *Predicting the status of the nonsentinel axillary nodes: a multicenter study.* Arch Surg, 2001. **136**(5): p. 563-8.
57. Dabbs DJ and Johnson R. *The optimal number of sentinel lymph nodes for focused pathologic examination.* Breast J, 2004. **10**: p. 186-189.
58. Wong SL,Edwards MJ,Chao C *et al.* *Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: impact of the number of sentinel nodes removed on the false-negative rate.* J Am Coll Surg, 2001. **192**: p. 684-689.
59. Cserni G BT, Vinh-Hung V,*et al.* *Axillary sentinel node and tumor-related factors associated with non sentinel node involvement in breast cancer.* Jpn J clin oncol, 2004. **34**: p. 519-524.
60. Woodward WA, Ueno NT, *et al.* *Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer.* J clin Oncol, 2006. **34**(2910-2916).
61. Lambert LA,Ayers GD,Hwang RF *et al.* *Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy.* Ann Surg Oncol, 2006. **13**(3): p. 310-20.
62. Kocsis L,Svebis M,Boross G *et al.* *Use and limitations of a nomogram predicting the likelihood of non-sentinel node involvement after a positive sentinel node biopsy in breast cancer patients.* Am Surg, 2004. **70**(11): p. 1019-24.
63. McMasters KM,Tuttle TM,Carlson DJ *et al.* *Sentinel Lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used.* J Clin Oncol, 2000. **18**: p. 2560-2566.
64. Tafra L,Lannin DR,Swanson MS *et al.* *Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye.* Ann Surg 2001. **233**: p. 51-59.
65. Turner RR,Ollila DW,Stern S *et al.* *Optimal histopathologic examination of the sentinel lymph node for breast carcinoma staging.* Am J Surg Pathol, 1999. **23**: p. 263-267.
66. Mathelin C,Salvador S and Guyonnet JL. *Récidives ganglionnaires après lymphadénectomie sentinelle pour cancer du sein.* Gynécologie Obstétrique Fertilité, 2007. **36**: p. 253-259.
67. Naik A,Fey J,Gemignani M *et al.* *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, 2004. **240**: p. 462-468.
68. Smidt LM,Janssen C,Kuster D *et al.* *Axillary recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: incidence and clinical significance.* Ann Surg Oncol, 2004. **12**: p. 29-33.
69. Veronesi U,Galimberti V,Mariani L *et al.* *Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection.* European Journal of cancer 2005. **41**: p. 231-237.
70. Takei H,Suemasu K,Kurosumi M *et al.* *Recurrence after sentinel lymph node biopsy with or without axillary lymph node dissection in patients with breast cancer.* Breast Cancer, 2007. **14**: p. 16-24.
71. Cody HS 3rd. *Sentinel lymph node mapping in breast cancer.* breast Cancer, 1999. **6**: p. 12-22.
72. Fisher B,Redmond C and Fisher ET. *Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation.* New Engl J Surg, 1985. **312**: p. 674-681.
73. Chambers AF,Groom AC and Mac Donald IC. *Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites.* Nat Rev Cancer, 2002. **2**(8): p. 563-572.
74. Guenther JM,Hansen NM,DiFronzo LA *et al.* *Axillary dissection is not required for all patients with breast cancer and positive sentinel nodes.* Arch surg, 2003. **138**(1): p. 52-56.

75. Giard S, Chauvet MP, Houpeau JL *et al.* *Le ganglion sentinelle sans curage systématique dans le cancer du sein: bilan d'une expérience de 1000 interventions.* Gynécologie Obstétrique Fertilité, 2005. **33**: p. 213-219.
76. Imoto S, Ochiai A, Okumura C *et al.* *Impact of isolated tumor cells in sentinel lymph nodes detected by immunohistochemical staining.* Eur J Surg Oncol, 2006. **32**: p. 1175-1179.
77. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL *et al.* *Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update.* Cancer, 1983. **52**: p. 1551-1557.
78. Hilsenbeck SG, Radvin PM, de Moor CA *et al.* *Time-dependance of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer.* Breast Cancer Res Treat, 1998. **52**: p. 227-237.
79. Cabanes PA, Salmon RJ, Vilcoq JR *et al.* *Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. The Breast Carcinoma Collaborative Group of the Institut Curie.* Lancet, 1992. **339**(8804): p. 1245-8.
80. Hayward J and Caleffi M. *The significance of local control in the primary treatment of breast cancer. Lucy Wortham James clinical research award.* Arch Surg, 1987. **122**(11): p. 1244-7.
81. Fisher B, Redmond C and Fisher E. *Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation.* , 1985. **312**: p. 674-681.
82. Fowble B, Schultz DJ, *et al.* *Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1989. **17**: p. 703-710.
83. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B *et al.* *Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up.* J Clin Oncol, 2004. **22**(1): p. 97-101.
84. Recht A, Pierce SM, Abner A *et al.* *Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma.* J Clin Oncol, 1991. **26**: p. 988-996.
85. Veronesi U, Salvadori B, Luini A *et al.* *Conservative treatment of early breast cancer: long term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy.* Ann Surg, 1990. **211**: p. 250-259.
86. Chua B, Ung O and J B. *Competing considerations in regional nodal treatment for early breast cancer.* Breast J, 2002. **8**: p. 15-22.
87. Fisher B, Jeong JH, Anderson S *et al.* *Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation.* N Engl J Med, 2002. **347**: p. 567-575.
88. Orr RK. *The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival - A bayesian meta-analysis.* Ann Surg Oncol, 1999. **6**: p. 109-116.
89. Brodt P. *Adhesion mechanisms in lymphatic metastasis.* Cancer Metastasis Rev, 1991. **10**(1): p. 23-32.
90. Martin M, Pienkowski T, Mackey J *et al.* *Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer.* N Engl J Med, 2005. **352**(22): p. 2302-13.
91. Houvenaeghel G, Martino M, Jacquemier J *et al.* *Risk of stage underestimation of breast cancer by sentinel lymph node biopsy method.* Bull Cancer, 2003. **90**(5): p. 467-73.
92. Blake C. *A contemporary view of axillary dissection.* Annals of Surgery 2000. **232**: p. 8-9.
93. Huvos AG, Hutter R and Berg JW. *Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer.* Ann Surg, 1971. **173**: p. 44-46.
94. Attiyeh FF, Jensen M, Huvos AG *et al.* *Axillary micrometastases and macrometastases in carcinoma of the breast.* Surg Gynecol Obstet, 1977. **144**: p. 839-842.
95. Fisher ER, Swainidoss S, Lee CH *et al.* *Detection and significance of occult axillary node métastases in patients with invasive breast cancer.* Cancer, 1978. **42**: p. 2025-2031.

96. Fisher ER, Palekar A, Rockette H *et al.* *Pathologic findings from the NSABP-04. Significance of axillary nodal micro- and macrometastases.* *Cancer*, 1978. **42**: p. 2032-2038.
97. Wilkinson EJ, Hause L, Hoffman RG *et al.* *Occult axillary lymph node metastases in invasive breast carcinoma: characteristics of the primary tumor and significance of the metastases.* *Pathol Annu*, 1982. **17**: p. 67-91.
98. Dowlatshahi K, Ming F, Snider HC *et al.* *Lymph node micrometastases from breast carcinoma. Reviewing the dilemma.* *Cancer*, 1997. **80**: p. 1188-1197.
99. Trojani M, de Mascarel I, Bonichon F *et al.* *Micrometastases to axillary lymph nodes from carcinoma of the breast.* *Br J Cancer*, 1987. **55**: p. 303-306.
100. Friedman S, Bertin F, H M *et al.* *Importance of tumor cells in axillary node sinus margins (clandestine metastases) discovered by serial sectioning in operable breast cancer.* *Acta Oncol*, 1988. **27**: p. 483-487.
101. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastasis from breast cancer.* *Lancet*, 1990. **335**: p. 1565-1568.
102. Neville AM, Price K, Gelber RD *et al.* *Axillary node micrometastases and breast cancer.* *Lancet*, 1991. **337**: p. 1110.
103. de Mascarel I, Binichon F, Coindre JM *et al.* *Prognostic significance of breast cancer axillary node micrometastases assessed by two special techniques: re-evaluation with longer follow-up.* *Br J Cancer*, 1992. **66**: p. 523-527.
104. Clayton F and Hopkins CL. *Pathologic correlates of prognosis in lymph node positive breast carcinomas.* *Cancer*, 1993. **71**: p. 1780-1790.
105. Nasser IA, Lee A, Bosari S *et al.* *Occult axillary lymph node metastases in "node-negative" breast carcinoma.* *Hum Pathol*, 1993. **24**: p. 950-957.
106. McGuckin MA, Cummings MC, Walsh MD *et al.* *Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance.* *Br J Cancer*, 1996. **73**: p. 88-95.
107. Kuijt GP, Voogd AC, van de Poll-Franse LV *et al.* *The prognostic significance of axillary lymph-node micrometastases in breast cancer patients.* *European Journal Surgical Oncology*, 2005. **31**: p. 500-505.
108. Adair F, Berg J, Joubert L *et al.* *Long term follow-up of breast cancer patients: the 30-year report.* *Cancer*, 1974. **33**: p. 1145-1150.
109. Fisher ER, Fisher B, Sass R *et al.* *Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol N°4).* *Cancer*, 1984. **54**: p. 3002-3011.
110. Fisher B, Redmond C, Fisher ER *et al.* *Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-06.* *J Clin Oncol*, 1988. **6**: p. 1076-1087.
111. Hansen S, Grabau DA, Sorensen FB *et al.* *The prognostic value of angiogenesis by Chalkley counting in a confirmatory study design in 836 breast cancer patients.* *Clin Cancer Res*, 2000. **6**: p. 139-146.
112. While RL and Wilke LG. *Update on the NSABP and ACOSOG breast cancer sentinel node trials.* *Am Surg*, 2004. **70**: p. 420-424.
113. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A *et al.* *Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast.* *J Clin Oncol* 1996. **14**: p. 754-763.
114. Schwartz GF, Solin LJ, Olivetto IA *et al.* *Consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25, 1999.* *Cancer*, 2000. **88**: p. 946-954.
115. Le Bouedec G, DE Lapasse C, Mishellany F *et al.* *Cancer canalaire in situ du sein avec micro-invasion. Place du ganglion sentinelle.* *Gynécologie Obstétrique Fertilité*, 2007. **35**: p. 317-322.

116. Yen TWF, Hunt KK, Ross MI *et al.* *Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ* J Am Coll Surg, 2005. **200**: p. 516-526.
117. Buttarelli M, Houvenaeghel G, Martino M *et al.* *Prélèvement de ganglions sentinelles dans les carcinomes intracanaux du sein (+/- microinvasion)*. Ann Chir, 2004. **129**: p. 508-512.
118. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS *et al.* *Ductal carcinoma in situ of the breast*. N Engl J Med, 2004. **350**: p. 1430-1441.
119. Cutuli B, Fourquet A, Luporsi E *et al.* *Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2004 pour la prise en charge des carcinomes canaux in situ du sein*. Bull Cancer, 2005. **92**: p. 155-168.
120. Veronesi P, Intra M, Vento AR *et al.* *Sentinel node biopsy for localised ductal carcinoma in situ ?* Breast, 2005. **14**: p. 520-522.
121. Zavotsky J, Hansen N, Brennan MB *et al.* *Lymph node metastasis from ductal carcinoma in situ with microinvasion*. Cancer, 1999. **85**: p. 2439-2443.
122. Tamlane R, Mc Callum DD, Buckingham JM. *The clinical significance of cytokeratine-positive cells in lymph nodes at the time of mastectomy from patients with ductal carcinoma in situ*. Ann Surg Oncol, 2002. **9**: p. 999-1003.
123. Lara JF, Young SM, Velilla RE *et al.* *The relevance of occult axillary micrometastasis in ductal carcinoma in situ. A clinicopathologic study with long-term follow up*. Cancer, 2003. **98**: p. 2105-2113.
124. El-Tamer M, Chun J, Gill M *et al.* *Incidence and clinical significance of lymph node metastasis detected by cytokeratin immunohistochemical staining in ductal carcinoma in situ*. Ann Surg Oncol, 2005. **12**: p. 254-259.
125. Van't Veer LJ, Dai H, De Vijver MJ *et al.* *Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer*. Nature, 2002. **415**: p. 530-536.
126. Penault-Llorca F. *Personnalisation des traitements: y a-t-il de nouveaux facteurs prédictifs ?* 28èmes journées de la société française de sénologie et de pathologie mammaire, 2006.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

SON A IMPRIMER N° 179

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

La signification et le pronostic de l'envahissement minime ganglionnaire ($\leq 2\text{mm}$) sont incertains. Nous proposons d'évaluer le risque d'atteinte ganglionnaire non sentinelle et le risque de récurrence locale et à distance en cas de nanométabases et micrométabases.

Matériel et méthodes :

Entre février 2001 et décembre 2006, après relecture anatomopathologique selon les recommandations de l'European Working Group for Breast Screening Pathology, 22 patientes pN0i+ et 34 patientes pN1mi ont été évaluées avec un suivi moyen de 34 mois. Les 56 patientes ont toutes eu un curage axillaire complémentaire. Pour mieux apprécier la valeur pronostique des patientes pN1mi et pN0i+, 47 d'entre elles ont été appariées avec 94 patientes pN0.

Résultats :

Le taux d'atteinte non sentinelle a été de 11,76% en cas de micrométabases contre 0% en cas de nanométabases. Aucune patiente pN0i+ n'a récidivé localement et à distance. 7,14% des patientes pN1mi contre 2,1% des patientes pN0 ont présenté des métabases à distance sans que la différence soit significative. Chacune des patientes ayant récidivé présentait au moins un facteur pronostique péjoratif en dehors de l'atteinte ganglionnaire.

Conclusion :

Il semble que le risque d'atteinte non sentinelle soit négligeable en cas de nanométabases. En dehors de la taille de la localisation ganglionnaire, d'autres facteurs comme les embolies vasculaires péri-tumorales et la taille tumorale semblent influencer ce risque. L'impact pronostique de l'envahissement minime du GS est difficile à isoler. Il est indispensable d'assurer un très long suivi pour le mettre en évidence.

MOTS CLES : Nanométabases, micrométabases, atteinte non sentinelle, pronostic.

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

2 rue du Dr Marcland 87025 LIMOGES CEDEX