

**Ganglion sentinelle:
quelles techniques diagnostiques pour demain ?**

**Conduite à tenir en cas de
Micro métastases**

Gilles Houvenaeghel

Lyon 11 / 2009

Définition

Micro métastases	$\geq 0,2 \text{ mm et } \leq 2 \text{ mm}$	pN1mi
Amas ou cellules isolées	$< 0,2 \text{ mm}$	pN0i+

Fréquence fonction de la technique anatomo
pathologique et des indications du GS (T clinique -
écho de la T)

13 % des GS

41 % des GS +

CAT:

Locale – creux axillaire

Chir / Rth

Régionale – CMI / claviculaire

Rth

Générale –

**Chimiothérapie
Hormonothérapie
Herceptin**

CAT – Creux Axillaire

Critère de décision: risque de GNS + macro métastase

Méta analyse Cserni **20,2 %** IC: 15,5 - 24,9
(Br J Surg 2004)

Viale 2005 **19,6 %** (85/434)

• GCFCC Houvenaeghel et al

(JCO 2006) **13.4 %** (94 / 700)

(EJSO 2008) **12.5 %** (113 / 905)

En cours ... **13 %** (65 / 484)

12.8 % (178 / 1389)

CAT – Creux Axillaire

Standard Curage

Option ? ? Radiothérapie

Morbidité : après GS non étudié

sans GS > curage

Efficacité < Curage

% de récidence axillaire

Abstention du curage Axillaire ?

Critères:

Facteurs prédictifs de GNS +

Fréquence des récidives axillaires

Quels sont les facteurs prédictifs significatifs de GNS+

**A nomogram predictive of non sentinel lymph node involvement
in breast cancer patients with a sentinel lymph node
micrometastasis.**

Gilles Houvenaeghel^{1a}, Claude Nos^{2a}, Sylvia Giard^{3a}, Hervé Mignotte^{4a}, Benjamin Esterni^{1c}, J Jacquemier^{1b}, Max Buttarelli^{1a}, Jean Marc Classe^{5a}, Monique Cohen^{6a}, Philippe Rouanet^{7a}, Frédérique Penault Llorca^{8b}, Pascal Bonnier^{9a}, Frédéric Marchal^{10a}, Jean Rémy Garbay^{11a}, Jean Fraise^{12a}, Pierre Martel^{13a}, Eric Fondrinier^{14a}, Christine Tunon de Lara^{15a}, Jean François Rodier^{16a} et al GCFCC

EJSO 2009

909 patientes

Etude complémentaire tenant compte du ratio Nombre de GS + / Nb GS

*Analyse
multivariée*

*Nouveau modèle
prédictif*



Variable	Label	Ref. Class	Pvalue	Odds Ratio
HES	HES detection	positive	0.0344	1.6972
T. mixte	Type Mixte	oui	0.0235	2.7457
emboles	Lympho vasculaire	oui	0.0203	1.7568
Taille T	mm, >=20	>=20	0.0294	1.6818
ratio	GS+/GS _{tot}		0.3961	

La détection de micro métastases ou cellules isolées en immuno histochimie (IHC) est elle indiquée ?

Le taux détectés par IHC : **45,3 %** (627 / 1385)

Le taux d'atteinte des **GNS** au curage :
9,25 % (58 / 627)
après détection en **IHC**

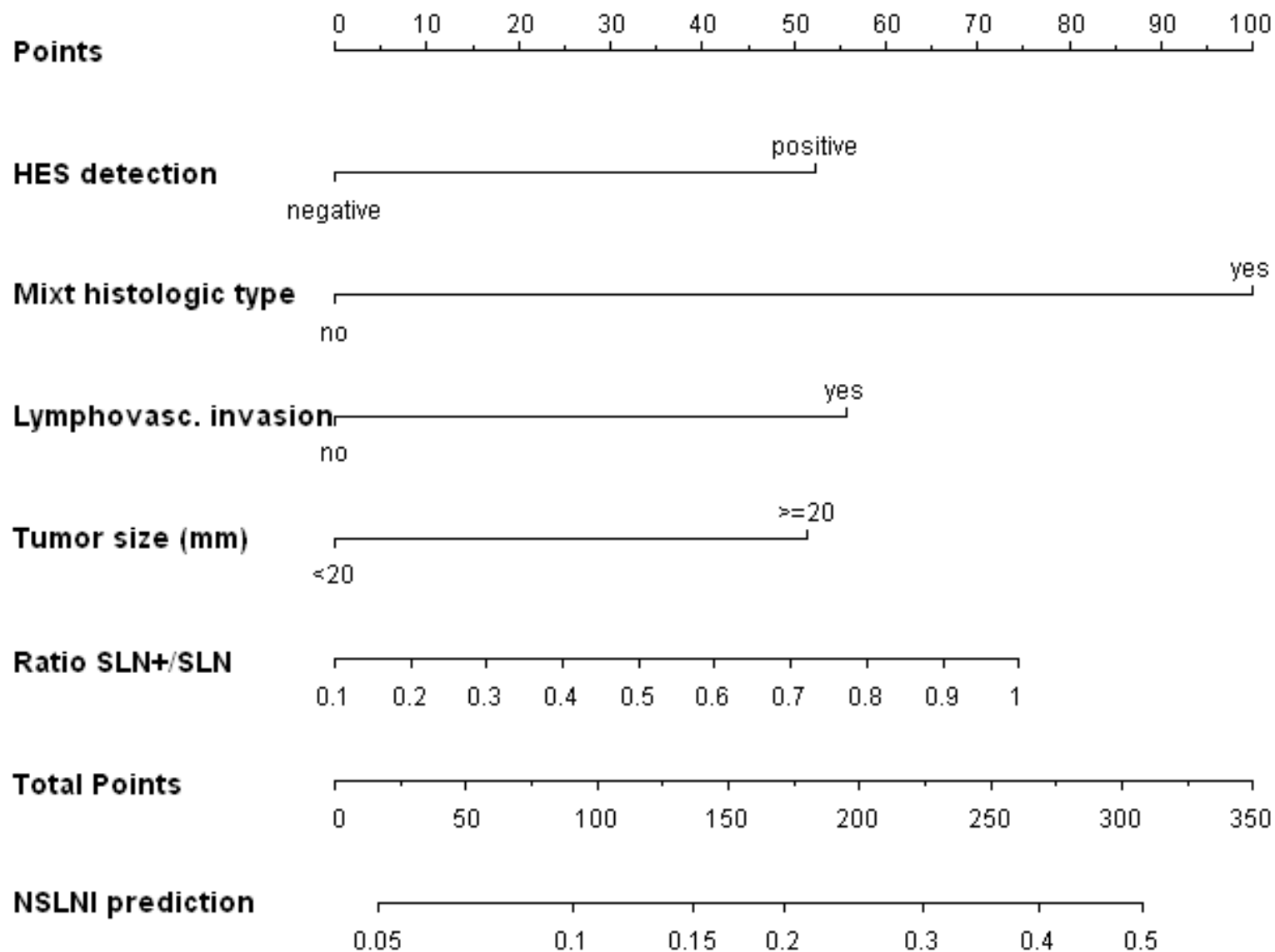
GNS+

En cas de GS+ en IHC

**Le taux global est de
10,2 %**

Taux de GNS + en cas de GS + en IHC

Auteur	GNS +	GS +	%
Teng	3	26	12
Kamath	2	26	8
Wong	3	28	11
Jakub	9	62	15
Fleming	1	7	14
Marin	4	18	22
Frénaux	1	35	3
Abdessalem	1	5	20
Chu	0	33	0
Bergkvist	3	18	17
Turner	5	49	13
Van Zee	10	81	12
Dabbs	4	41	10
Saidi	3	12	25
Mignotte*	7	44	16
Nos*	5	83	6
Hwang	0	3	0
McCready	2	12	16.7
Houvenaeghel	40	417	9.6
Houvenaeghel	18	210	8.6
Total*	109	1073	10.2



Fiabilité des scores ou nomogrammes – micro métastases

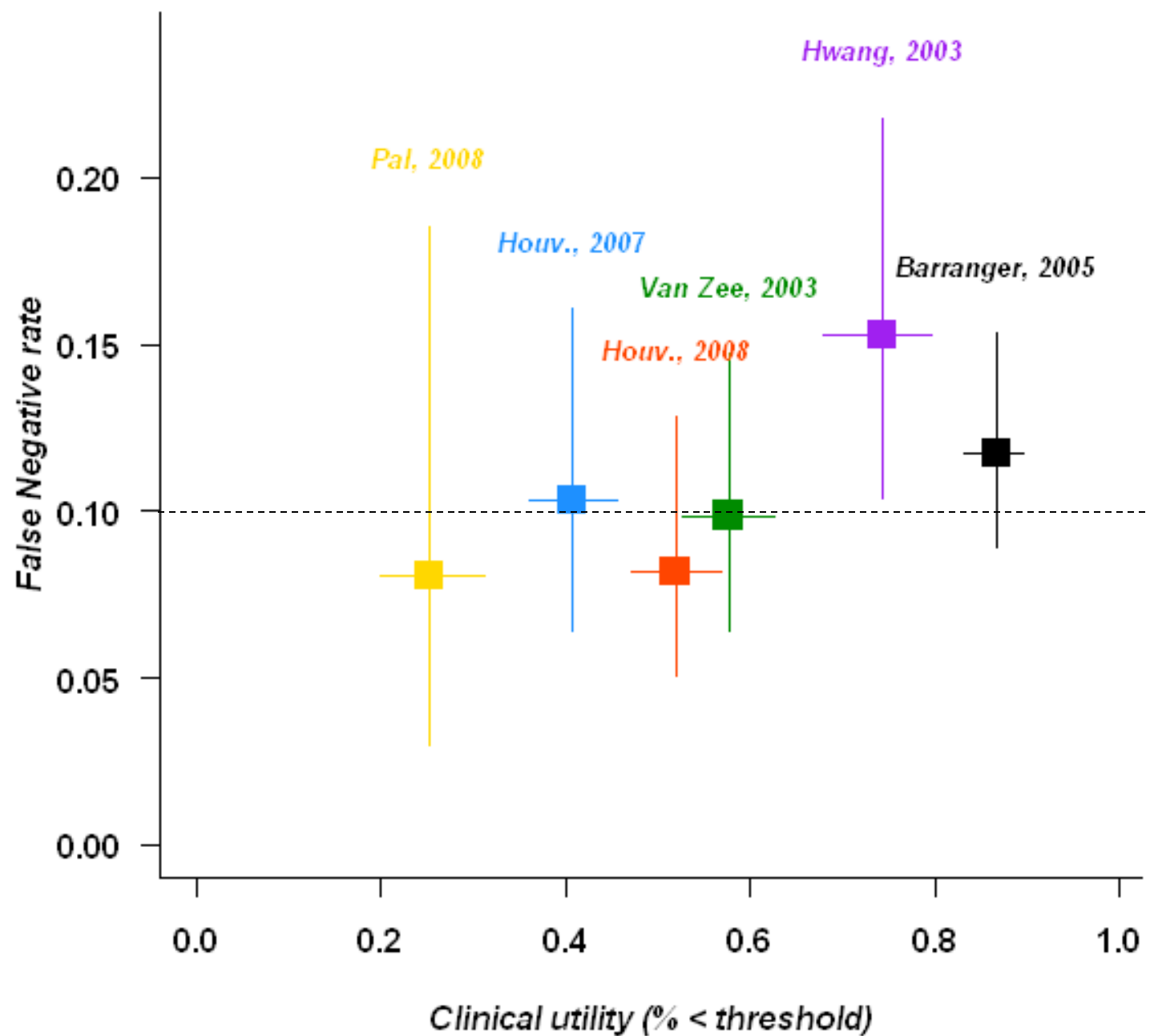
- Peu d'études
- Alran et al:
 - 213 cas 27 GNS+
 - Courbe ROC: 0,54 MSKCC
- Coutant et al:
 - 246 cas 20 GNS+
 - Courbe ROC: 0,72 MSKCC et 0,81 Tenon

Série de 905 cas

Model	Nb	Seuil	$\leq$ seuil	Faux Négatif	AUC [CI95]
Houv. 2007	875	≤ 0.1	314 (<u>35.9%</u>)	22/314 (7%)	0.67 [0.61-0.72]
Houv. 2009	617	≤ 0.1	248 (40.2%)	25/248 (10.1%)	0.65 [0.58-0.71]
Van Zee MSKCC, 2003	530	≤ 0.1	256 (48.3%)	26/256 (10.2%)	0.62 [0.55-0.69]
Pal Cambridge 2008	594	≤ 0.1	171 (28.8%)	18/171 (10.5%)	0.57 [0.5-0.65]
Score Tenon 2005	638	≤ 3.5	497 (77.9%)	58/497 (11.7%)	0.6 [0.54-0.67]
Score, Hwang MDA, 2003	603	≤ 0	426 (70.6%)	45/426 (10.6%)	0.61 [0.54-0.68]

Validation sur série indépendante : 484 cas

Model	Nb	Seuil	$\leq$ seuil	Faux Negatif	AUC [CI95]
Houv. 2007	427	≤ 0.1	174 (40.7%)	18/174 (10,3%)	0.6
Houv. 2009	424	≤ 0.1	220 (51.9%)	18/220 (8.2%) ←	0.63
Van Zee MSKCC , 2003	387	≤ 0.1	223 (57.6%)	22/223 (9.9%)	0.62
Pal Cambridge 2008	246	≤ 0.1	62 (<u>25.2%</u>)	5/62 (8.1%)	0.63
Score Tenon 2005	481	≤ 3.5	417 (86.7%)	49/417 (11.8%)	0.63
Score, Hwang MDA, 2003	229	≤ 0	170 (74.2%)	26/170 (15.3%)	0.57



Perspectives à court terme:

- Pas de curage si le taux prédictif $< 10\%$
- 45 à 50% des patientes pN0(i+) ou pN1mi

Pourquoi un Seuil de 10 %

- taux de FN du GS dans la littérature: fréquemment supérieur au taux de 5% qui était recommandé.
- environ de 10% :
 - 7% dans la méta analyse de Kim et al portant sur 69 études (plus de 8000 patientes),
 - plus de 8% dans l'étude de la littérature de Lyman et al
 - plus de 10% dans les études randomisées rapportées

- **pN1mi**
 - en principe RTH CMI et région claviculaire
 - État des pratiques très variable
 - Faut il réellement irradier CMI - Sus Claviculaire ?
- **pN0(i+)** pas de RTH Gglaire

Micro métastase GS des cancers du sein pT 1a-b

- Radiothérapie CMI et Sus Claviculaire réalisée dans:
 - **29,6%** des T externes
 - **46,5 %** des T internes et centrales
- L'indication dépendait de manière significative en analyse multivariée:
 - de la taille de la micrométastase (0,017)
 - du centre de traitement (0,001)

CAT – Général Chimio – Hormono thérapie

Indications de chimiothérapie adjuvante

- Atteinte ganglionnaire: **pN1a**
- **pN1mi** pratiques très différentes
 - Bénéfice de chimiothérapie...
- **pN0(i+)** pas d'indication sur le seul facteur ganglionnaire
 - Bénéfice de chimiothérapie...?
- Distinction entre pN1mi / pN0(i+)
 - Peu reproductible
 - Analyse future (RT-PCR)

Micro métastase GS des cancers du sein pT 1a-b

Attitudes très variables

En fonction des **facteurs** histo-pronostiques de la **tumeur** (grade, emboles, RHx, âge) à l'exclusion des résultats ganglionnaires,

la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante variait de manière significative (0,015) :

- **28,8 %** en **l'absence** de facteurs de mauvais pronostic,
- **38,8 %** **1** facteur
- **83,3 %** **2** facteurs défavorables.

En analyse multivariée les facteurs significatifs de réalisation d'une chimiothérapie adjuvante étaient :

- la présence de **métastases de GNS**: 0,011
- la **taille de micrométastase**: $p < 0,0001$
- le nombre de **facteurs défavorables**: 0,0008
- le centre de traitement: 0,008

Critères de décision: valeur pronostique

- Valeur pronostique des micro métastases GS :
 - **débuttue** : résultats divergents de la littérature
 - études rétrospectives avec re analyse des curages
- Mais séries les + importantes:
 - **pronostic plus défavorable** mic / pN0
 - Équivalent ou < ? i+ / i-

Valeur pronostique

Maibenco [2006] - cancer < 2 cm et curage axillaire

- survie à 12 ans diminuée en cas de micro métastase par rapport aux patientes pN0 :
- 88 % (1724 ptes) vs 93 % (42197 ptes)

Querzoli [2006] 377 cas pN0 et re-analysés (coupes sériées et IHC).

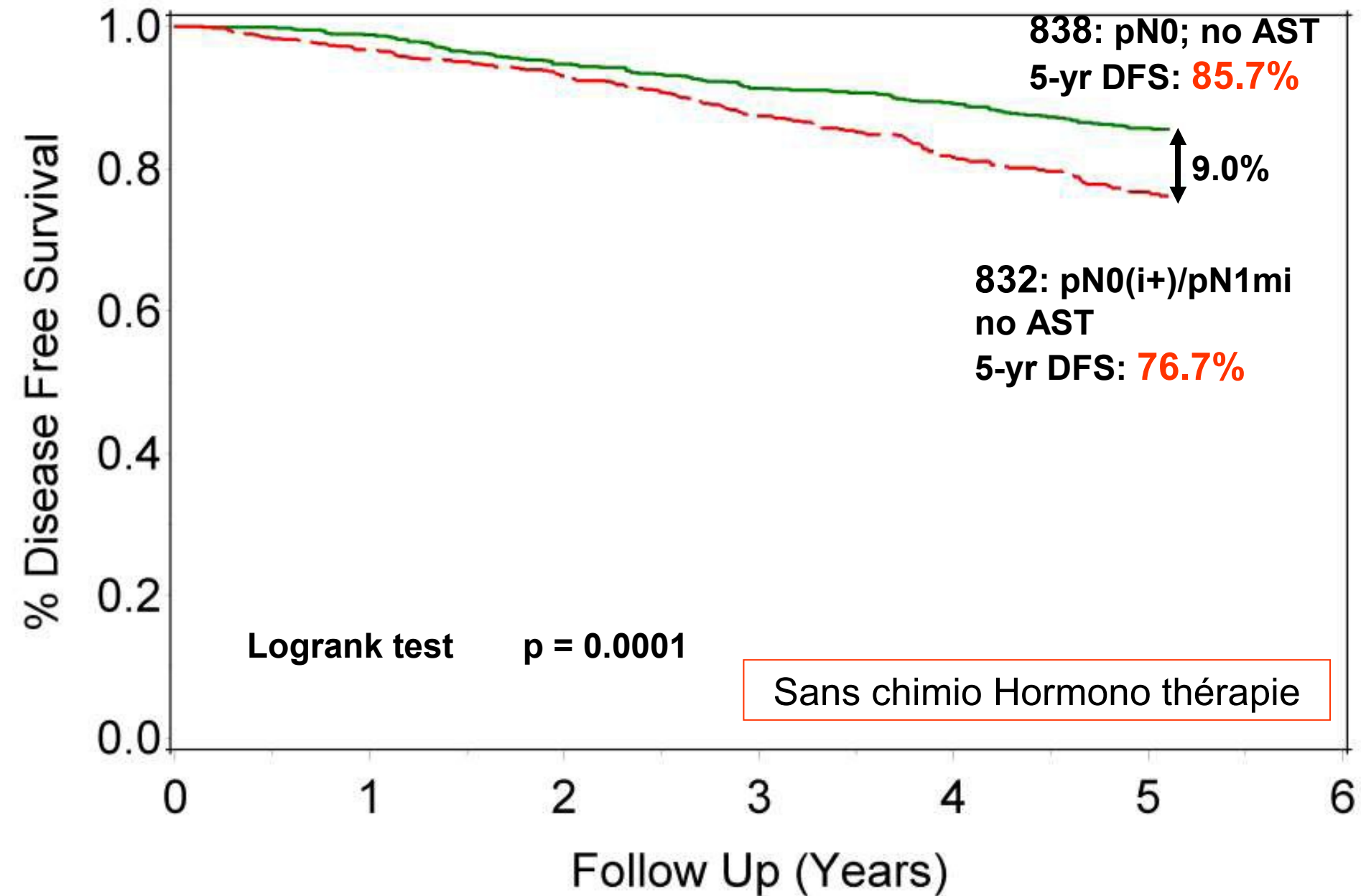
- effet significatif de la présence de pN0(i+) vs pN0(i-) sur la survie sans récidive
L'analyse multi variée confirmait cette valeur significative.
- Par contre : pas de différence de survie entre pN1mi et pN0(i+)

Cox et al: 6781 patientes avec IHC sur les GS: survie et SSR
diminuées pour les patientes pN1mic par rapport aux pN0(i-)
équivalentes pour les patientes pN0(i+) et pN0(i-)

Chagpar et al : 5000 patientes avec GS - recul médian : 4 ans
aucune différence de survie ou SSR pour pN0(i-) et pN0(i+)

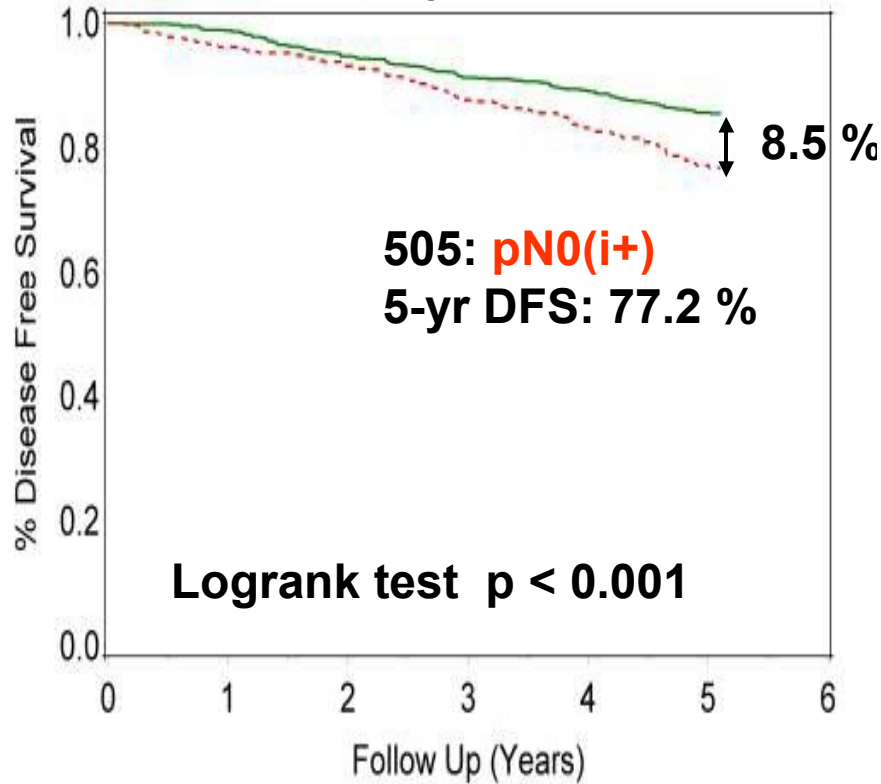
Colleoni et al: suivi médian de 4 ans

SSR et sans métastase < pour les pN1mi vs pN0 (HR : 1,5)
survie globale > pour les pN1mi par rapport aux pN1a.

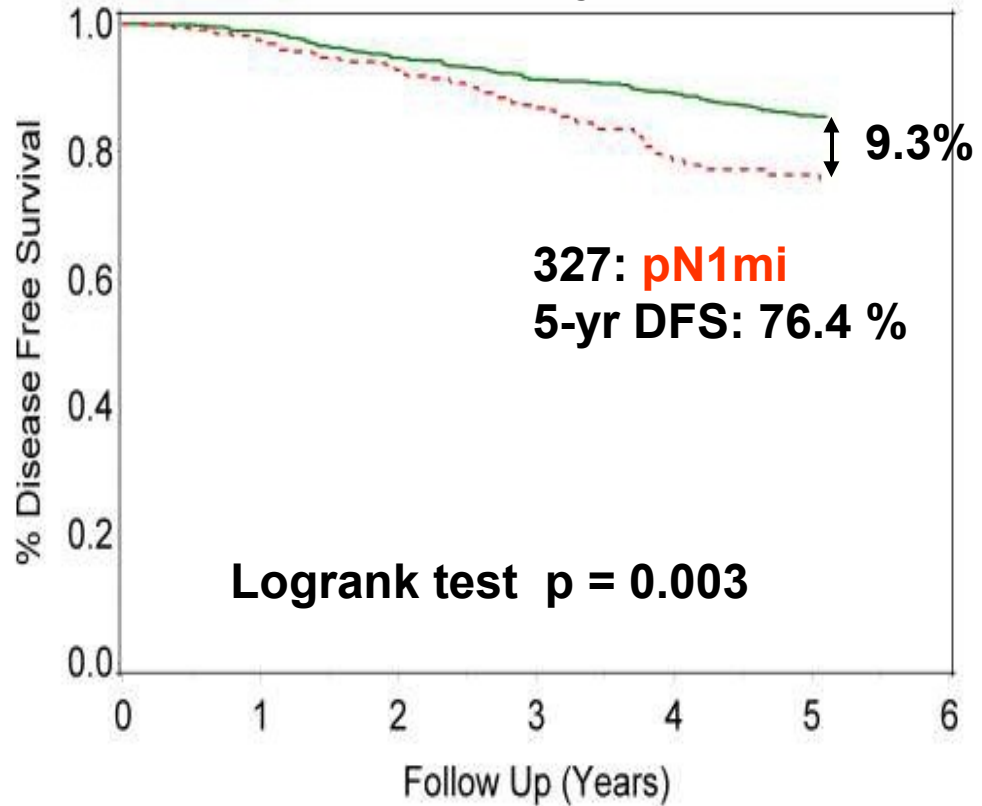


Sans chimio – hormono thérapie

838: pN0
5-yr DFS: 85.7 %



838: pN0
5-yr DFS: 85.7 %



	OR	p
pN0	1.00	
pN0(i+)	1.50	0.003
pN1mi	1.52	0.009

Distinction entre pN1mi et pN0(i+) : médiocre

Même auprès de pathologistes spécialisés



33% des micro métastases = pN0i+

Taux de GNS+ en fonction de la taille de la micro métastase

Auteur	$\leq 0,2$ mm			> 0,2 et ≤ 2 mm		
	Nb GS +	Nb GNS +	%	Nb GS +	Nb GNS +	%
Rahussen				30	8	0.267
Sachdev				18	3	0.167
Joseph				34	5	0.147
Saidi				20	4	0.200
Marin				17	5	0.294
Chua				7	3	0.429
Dabbs	63	7	0.111			
McCready	37	9	0.243			
Cserni	26	0	0	178	21	12
Bolster	48	7	0.146	49	14	0.286
Rijk	54	2	0.037	106	16	0.151
Ryden	6	0	0	16	3	0.1875
Menes	31	6	0.19	30	6	0.20
Krauth	19	5	0.263	43	9	0.209
Klevesath	3	0	0	4	0	0
Schrenk	44	4	0.091	78	18	0.23
Changsri	22	6	0.273			
Viale	116	17	0.147	212	36	0.17
Houvenaeghel	251	36	0.143	437	56	0.128
Langer	11	1	0.09	36	6	0.167
Van Deurzen	24	3	0.125	112	26	0.232
Kohrt	64	3	0.047	120	83	0.69
Fink	2	0	0	12	2	0.167
Cserni	82	7	0.085	435	79	0.182
Cox	107	10	0.093	97	15	0.155
Total	1010	123	0.122	2091	418	0.200
Total séries comparatives	910	107	0.118	1965	390	0.198

Valeur pronostique

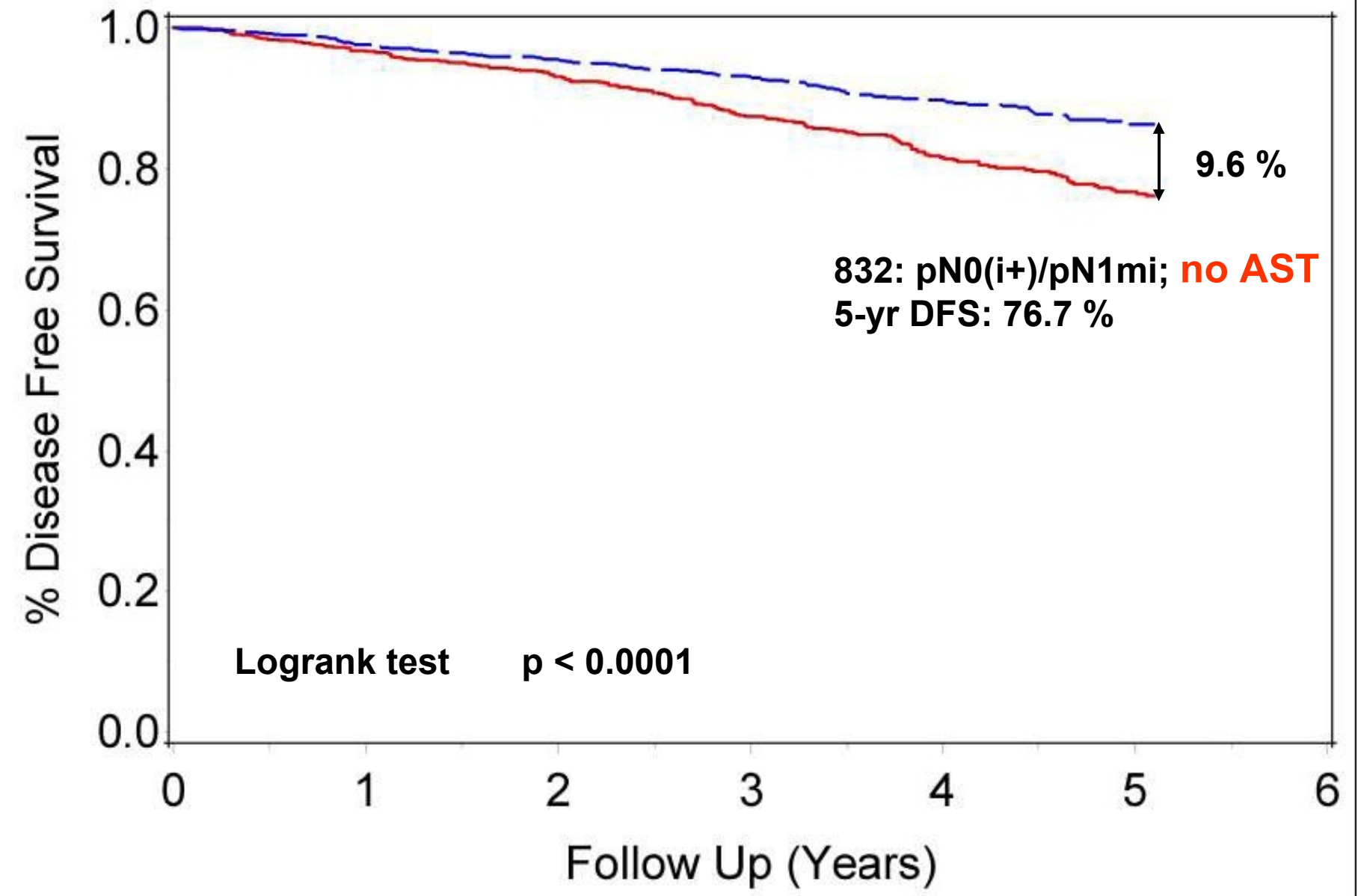
- effet des traitements adjuvants -

Hormonothérapie

Chimiothérapie

958: pN0(i+)/pN1mi; **AST**
5-yr DFS: 86.3 %

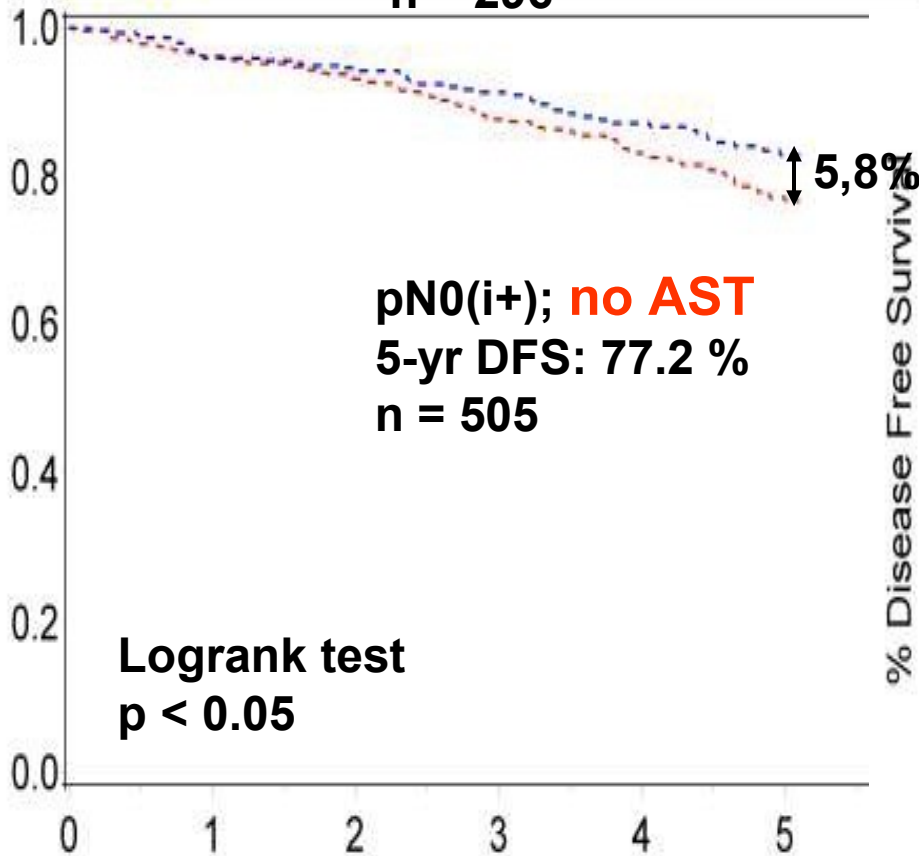
832: pN0(i+)/pN1mi; **no AST**
5-yr DFS: 76.7 %



pN0(i+); **AST**
5-yr DFS: 83.0 %
n = 296

pN0(i+); **no AST**
5-yr DFS: 77.2 %
n = 505

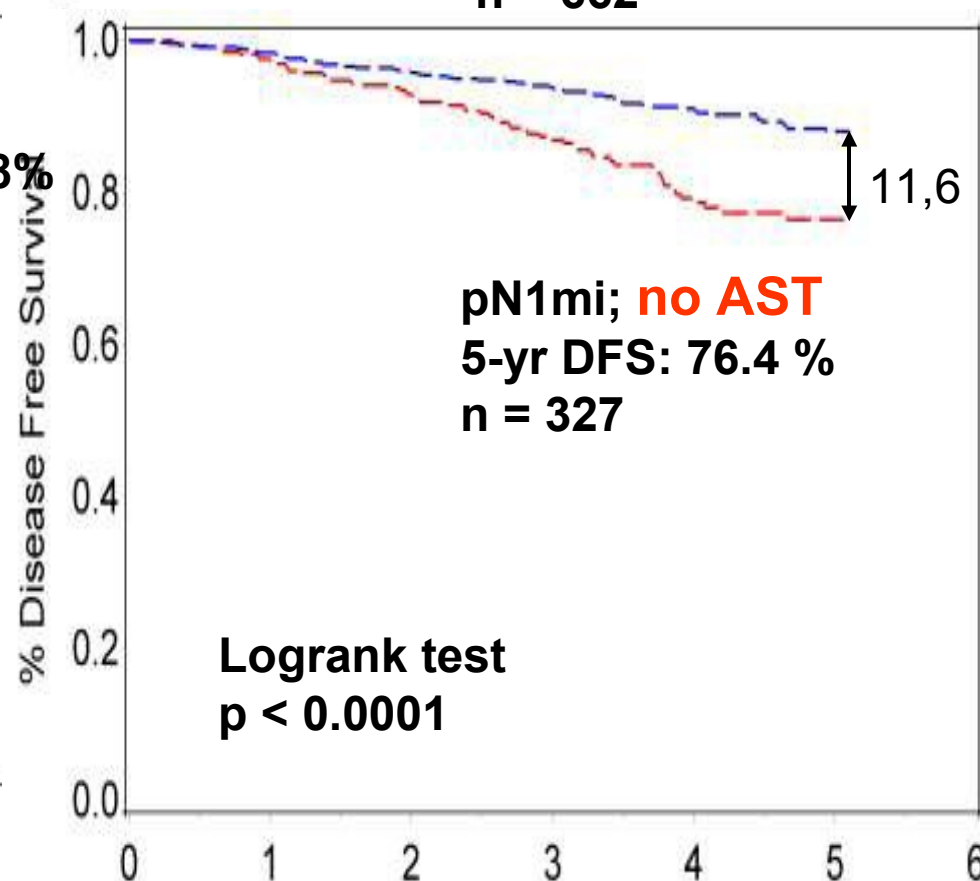
Logrank test
p < 0.05



pN1mi: **AST**
5-yr DFS: 88.0 %
n = 662

pN1mi; **no AST**
5-yr DFS: 76.4 %
n = 327

Logrank test
p < 0.0001



Follow-up

pN0(i+)	no AST	1.00	
pN0(i+)	AST	0.67	0.03
pN1mi	no AST	1.00	
pN1mi	AST	0.50	0.0002

1.00
0.67
1.00
0.50

0.03

0.0002

Follow-up (Years)

Cependant Adujvant Systemic Treatment

Hormonothérapie ~ 2/3 patientes

Chimiothérapie seule peu de cas

Trt non homogène sur le creux axillaire

Bénéfice

Hormonothérapie RH+

Chimiothérapie ? ?

CONCLUSION

Abstention du curage risque de GNS + < 10%

Etudes

```
graph TD; A([Etudes]) --> B[Abstention du curage risque de GNS + < 10%]; A --> C[Valeur pronostique – cohorte<br/>pN0 / i+ / mic / 1 N+]; A --> D[Analyse GS moléculaire<br/>Ignore les i + impact ?];
```

**Valeur pronostique –
cohorte**

pN0 / i+ / mic / 1 N+

Analyse GS moléculaire

Ignore les i + impact ?

