

PRISE EN CHARGE DU GANGLION AXILLAIRE : CE QUI CHANGE

Séverine Alran, MD^{1,6}, Wissam Arab⁵, MD, Alexandra Athanasiou, MD, MSc^{2,6}, Anas Chebib MD^{3,6},
Véronique Bouté MD^{4,6}, David Atallah MD, PhD^{5,6}

¹Service de chirurgie gynécologique, Groupe hospitalier Paris Saint Joseph, France ; ²Service de Radiologie, Hôpital Mitera, Athènes, Grèce ; ³Service de Radiologie, Centre Hospitalier de Tulles, France, Service de radiologie Centre François Baclesse, Caen, France ; ⁵Service de chirurgie gynécologique, Hotel Dieu de Beyrouth, Liban

⁶Association Astarté- Association Transméditerranéenne Femme et Cancer [Astarte Association Transmediterraneene femme et cancer du sein \(astarte-cancer.org\)](http://astarte-association.org)

Introduction

Le cancer du sein avec envahissement ganglionnaire représente 15 à 25% des nouveaux cas diagnostiqués. La chirurgie axillaire n'a pas d'effet curatif mais permet une stadification pour adapter les traitements. Le curage axillaire (CA) est à risque de lymphocèle, paresthésie et lymphœdème (ALMANACH)¹.

La procédure de ganglion sentinelle (GS) a remplacé le CA dans de nombreuses indications même en cas de tumeurs volumineuses (T2/T3) ou après chimiothérapie néo-adjuvante, et a ainsi divisé par 3 les séquelles post-opératoires (ALMANACH).

L'essai ACOSOG-Z0011² a permis une nouvelle étape dans la désescalade chirurgicale en permettant d'omettre un CA après GS envahi (≤ 2 ganglions). Cette étude majeure a démontré que le CA n'a pas d'impact d'effet thérapeutique, en termes de survie globale et locorégionale à 10 ans (3).

L'imagerie axillaire pré-thérapeutique associée à une cytoponction ou biopsie ganglionnaire contribue à la désescalade chirurgicale axillaire, en particulier en chirurgie première en cas de N0 et d'âge avancé, en situation néoadjuvante, et aussi en cas de récurrence mammaire.

Desescalade chirurgicale dans le traitement du cancer du sein de 1874 à 2022

Fin du XIX^{ème} siècle : Traitement radical du sein et du creux axillaire :

L'opération de Halsted³ emportant les muscles pectoraux et permettant un large évidement axillaire a été décrite en 1894. Elle est restée longtemps le standard thérapeutique. Devant ses échecs, certains ont étendu la chirurgie aux ganglions mammaires internes et aux ganglions sus-claviculaires : c'est la chirurgie « supra-radical ».

L'avènement de la radiothérapie a permis une désescalade chirurgicale. DH Patey⁴, du *Middlesex Hospital* de Londres, décrit la mastectomie radicale modifiée conservant le grand pectoral et réséquant le petit pectoral [PATEY1948].

La mastectomie radicale conservant les deux muscles pectoraux a été décrite par Madden⁵ en 1972. Le terme radical sous entend qu'un curage axillaire est associé.

Milieu du XX^{ème} siècle : Vers un traitement conservateur du sein :

McWirther⁶, radiothérapeute du *Royal Infirmary* d'Edinburgh publie en 1955 les résultats du traitement associant mastectomie simple sans évidement et radiothérapie.

Tailhefer⁷ a introduit le traitement conservateur du sein à l'Institut Curie dans les années 1960. Les premières études dans les années 1980^{8,9,10,11} comparant tumorectomie-curage axillaire suivie de radiothérapie et mastectomie-curage axillaire ne montraient pas de différences en termes de survie. Le traitement conservateur, créé initialement pour traiter les tumeurs de petite taille et volume (4cm en taille et 20% en volume), trouve son rôle s'élargir avec l'application d'un nouvel concept, l'oncoplastie. La réalisation de lambeaux glandulaires et cutanés, couplée à la mastopexie, a permis la résection de tumeurs plus larges avec conservation d'un bon résultat esthétique. Cette technique

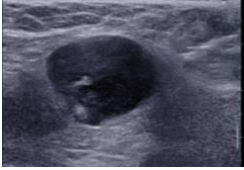
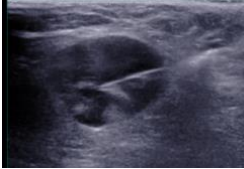



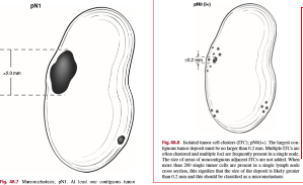
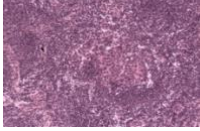
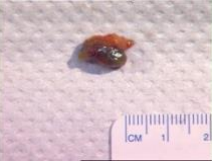
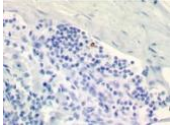
démontre aussi son bénéfice même pour les tumeurs de petite taille vue qu'elle permet une résection plus large, diminuant ainsi le taux de rechute locale à long court et le besoin de révision du lit tumoral en postopératoire immédiat en cas de marges proches (taux de marges proches passant de 7.1% à 4.7% avec l'oncoplastie)¹².

Fin du XX^{ème} siècle : Vers le traitement conservateur du creux axillaire : le ganglion sentinelle. (Tableau 1)

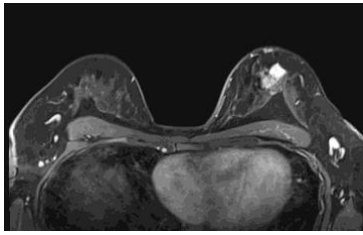
La technique du ganglion sentinelle(GS) a été développée dans les années 1990 par Krag¹³ et Giuliano¹⁵. Les premières séries ont été publiées dès 1997 [Giuliano¹⁵, Veronesi¹⁶, Krag¹⁷]. Le chirurgien a mis au point la technique du ganglion sentinelle ce qui a permis de limiter les complications post-opératoires en rapport avec les curage axillaire : lymphocèle, douleur neuropathique, et lymphoedème du membre supérieur, et ainsi d'améliorer qualité de vie des patientes. L'essai ALMANACH publié en 2006 a permis de démontrer que la technique du ganglion sentinelle comparé au curage axillaire a divisé par 3 ces morbidités. Les radiologues ont intégré dans l'imagerie mammaire la stadification axillaire échographique, mammographique et parfois IRM ou scanner. Les pathologistes ont fait évoluer leur analyse du ganglion sentinelle, recevant « moins de matériel » l'analyse était plus exhaustive et le concept de maladie micrométastatique. L'examen anatomopathologique définitif comprend une technique avec coloration à l'HES et analyse de trois niveaux de coupe (permettant de mettre en évidence une ou des micro-métastases) et une technique immuno-histo-chimique (permettant de mettre en évidence des cellules immuno-marquées).

Actuellement, en 2022, le ganglion sentinelle est le gold standard pour les cancers du sein opérés d'emblée T1 et T3, à condition d'un statut clinico-radiologique N0. Les patientes ayant un ganglion sentinelle métastatique ne sont plus ré-opérées pour un curage axillaire sous 3 conditions : qu'elles aient au maximum 2 GS métastatiques, qu'elles aient une radiothérapie post-opératoire du sein et un traitement systémique (chimiothérapie et /ou hormonothérapie adjuvante). Par ailleurs, la technique du ganglion sentinelle est élargie aux patientes N0 pré-thérapeutique en cas de stratégie néoadjuvante.

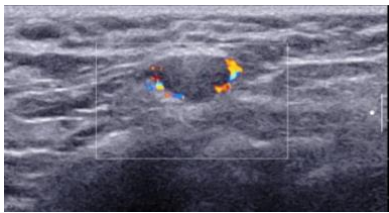
Tableau 1. L'aspect des ganglions selon les métiers et l'histoire

Ganglion vu par le-la radiologue	Ganglion vu par le-la chirurgien-ne	Ganglion vu par le-la pathologiste
 <p>Ganglion pathologique en écho</p>  <p>Biopsie sous contrôle échographique</p> 	 <p>100% de curage axillaire en 2000</p>  <p>75 % de ganglion sentinelle en 2019</p>	   

Ganglion pathologique en TDM



Ganglion axillaire gauche pathologique en IRM après injection



Même patiente, image correspondante en écho

Quelle imagerie axillaire dans le bilan pré-thérapeutique ?

Les recommandations nationales et internationales préconisent la réalisation systématique d'une échographie axillaire au diagnostic d'un cancer du sein, associé à une cytologie ou biopsie ganglionnaire en cas d'adénopathie.

L'utilisation de l'IRM mammaire préopératoire, bien que non recommandée systématiquement, permet de mieux étudier la taille tumorale et de calculer le ratio volume tumoral/volume mammaire sur une séquence 3D, facilitant ainsi l'évaluation de la faisabilité d'une chirurgie conservatrice et la nécessité d'opter pour une oncoplastie¹⁸. En plus, l'IRM permet de dépister la présence de foyers synchrones juxta-tumoraux et l'existence d'une atteinte du complexe aréolomamelonnaire. Elle permet une meilleure évaluation de la densité du tissu mammaire et par conséquent le risque de nécrose graisseuse au cas où une oncoplastie sera envisagée.

L'IRM permet aussi une évaluation rigoureuse du statut ganglionnaire avec une sensibilité de 70% et une spécificité arrivant à 87.5%. La stadification du creux axillaire par IRM ne pourrait pas remplacer le GS, mais l'emploi de critères radiologiques bien définis facilite la détection préopératoire de métastase ganglionnaire: la forme ronde, la taille > 12 mm, la perte du hile graisseux, l'asymétrie des contours et le signal faible ou hétérogène en T2, sont tous des critères dont la présence est corrélée à l'existence de métastases ganglionnaires. Bien qu'elle ne remplace pas le GS vue sa sensibilité faible, la positivité du creux axillaire sur l'IRM permet d'éviter la réalisation d'un GS et augmente les options thérapeutiques discutables¹⁹.

La désescalade chirurgicale axillaire se poursuit en 2022

Le ganglion sentinelle est le gold standard dans les cancer du sein T1-T2-T3, N0 avec stadification radiologique ad hoc en pré-thérapeutique

Le curage axillaire est toujours indiqué en cas d'envahissement axillaire prouvé au diagnostic initial (N1).

L'abstention chirurgicale axillaire dans les cancers du sein précoce de bon pronostic T1N0 radiologique, hormono-sensible, HER2 négatif, et chez les patientes âgées de plus de 70 ans : ce sont les recommandations Ontario Health (Cancer Care Ontario) et ASCO 2021²⁰. Les recommandations française et européennes²¹ sont plus timorées, et préconisent pour l'instant la procédure du ganglion sentinelle quelque soit l'âge de nos patientes. Ces recommandations peuvent être à discutées selon les morbidités des patientes au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire dans les cas où sont associés les facteurs suivants : T1 et N0 luminal A, chez les patientes âgées de plus de 70 an avec ou sans comorbidités majeures et une échographie axillaire obligatoire

Chirurgie axillaire après chimiothérapie néoadjuvante, ce qui change

- (A) Pour les patientes initialement N0 pré-thérapeutique, le ganglion sentinelle est recommandé d'emblée (GANEA2)²¹
- (B) Pour les patientes initialement N1 pré-thérapeutique, il est recommandé de clipper le ganglion métastatique^{22,23,24}, et en France pour l'instant de réaliser un curage axillaire guidé sur le ganglion clippé
 - a. Pour celles en réponse radiologique axillaire complète, en France les recommandations sont de réaliser un curage axillaire guidée sur le ganglion sentinelle et/ou le ganglion clippé (essai GANEA3). L'essai GANEA4 a pour objectif d'évaluer l'exérèse du ganglion clippé et du ganglion sentinelle et d'omettre le curage axillaire. Les recommandation ASCO Ontario^{25,26}, sont à l'étape d'après, dans ces cas, le ganglion sentinelle est recommandé soit en prélevant le ganglion préalablement clippé et le ganglion sentinelle, et dans les endroits, où le ganglion n'a pu être clippé en pré-thérapeutique, de réaliser un ganglion sentinelle (double traceur) et de retirer au minimum 3 ganglions pour limiter le taux de faux négatif, et optimiser l'efficacité de la procédure. C'est le concept de chirurgie axillaire ciblée sur le GS(Figure1). A ce stade une radiothérapie axillaire est recommandée indépendamment du statut du ganglion sentinelle
 - b. Pour celles en non réponse axillaire, le curage axillaire est recommandé dans tous les cas

Figure 1. Illustration du concept de chirurgie axillaire ciblée²³

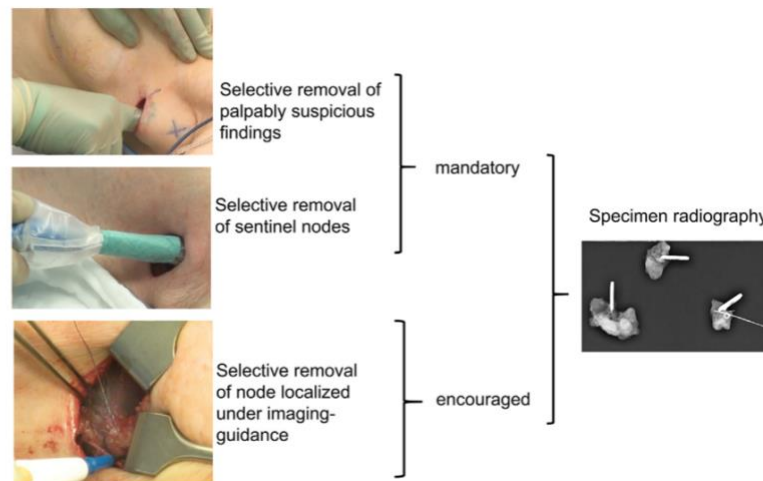


Fig. 1. The concept of tailored axillary surgery (TAS).

Ganglion sentinelle en cas de récurrence mammaire primo opérée par curage axillaire ou ganglion sentinelle

La méta-analyse de Maaskant-Braat²⁷, à propos de 692 patientes dont la moitié a eu un ganglion sentinelle à la première chirurgie et l'autre moitié un curage axillaire retrouve un taux d'identification de GS de 65%, avec un taux d'identification plus élevé quand la première chirurgie était un GS (80%) comparé à un curage axillaire (52%). Le taux de faux négatif était très vas de 0,2%.

Une analyse poolée(Yoon CI)²⁸ récente retrouve un taux de faux négatif de 9,4% et un taux d'identification élevé de 97,1% en cas de deuxième ganglion sentinelle en cas de récurrence mammaire primo-opéré par traitement conservateur et ganglion sentinelle

En conclusion :

La prise en charge axillaire doit se faire en binôme radio chirurgical dès la prise en charge initiale de nos patientes : l'échographie axillaire est un pré-requis incontournable associée à une cytoponction axillaire ou une biopsie axillaire en cas d'adénopathie, en cas de N0 radio-histo-clinique : le ganglion sentinelle est la norme en 2022, l'abstention chirurgicale axillaire dans des cas particuliers : patiente de plus de 70 ans ayant un cancer du sein de type T1N0 Luminal A.

1. Manzel E et al. Randomized multicenter trial of sentinel lymph node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANACH trial. *JNCI* 2006; 98:599-609.
2. Gualino AE, Ballman KV, Mc Call L et Al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 ; 318(10):918-926.
3. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1907;46:1-10
4. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948;2:7-13.
5. Madden JI, Kandalaft S, Bouraque RA. Modified mastectomy. *Ann Surg* . 1972; 175:624-34.
6. McWhirther R. Simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Br J radiol* 1955; 28:128-39.
7. Tailhefer A. Pronostic et traitement chirurgical et radiochirurgical des cancer du sein. *Ann Chir.* 1961 ;15 :403-15 .
8. Vilcoq JR. Et Al. the outcome of treatment by tumorectomy and radiotherapy of patients with operable breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7: 1327-32.
9. Sarrazin D et Al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimeters or less: the experience of the Institut Gustave Roussy. *Cancer* 1984; 53: 1209-13.
10. Sarrazin et Al. Ten-year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989; 14:177-84.
11. Veronesi U et Al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: long term results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990; 26: 668-70.
12. Atallah D, Arab W, El Kassis N et al. Oncoplastic breast-conservative surgery for breast cancers: a uni-institutional case-control study. *Future Oncol.* 2021; 17(29): 3843-3852.
13. Krag D, Weaver DL, Alex JC, fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993 ; 2:335-9.
14. Giuliano AE et Al. Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995;222:349-9.
15. Giuliano et Al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2345-50.
16. Veronesi U et Al. Sentinel lymph biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349:1864-7.
17. Krag D, Weaver D, Ashikaga T. Technique of sentinel lymph node resection in melanoma and breast cancer: probe-guided surgery and lymphatic mapping. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:89-93.
18. Atallah D, Arab W, El Kassis N et al. Breast and tumor volumes on 3D-MRI and their impact on the performance of a breast conservative surgery (BCS). *Breast J.* 2021; 27(3): 252-255.
19. Atallah D, Moubarak M, Arab W et al. MRI-based predictive factors of axillary lymph node status in breast cancer. *Breast J.* 2020; 26(11):2177-2182.
20. Management of the Axilla in Early-Stage Breast Cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. Muriel Brackstone, MD, PhD1; Fulvia G. Baldassarre, MSc2; Francisco E. Perera, MD1; et al *J Clin Oncol* 2021
21. [referentiel-senarif-2021-2022.pdf \(gustaveroussy.fr\)](#)
22. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jan;173(2):343-352.
23. Baker J, Haji F, Kusske AM, et al. SAVI SCOUT® localization of metastatic axillary lymph node prior to neoadjuvant chemotherapy for targeted axillary dissection: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat* 2022 Jan;191(1):107-114.
24. Weber P, Matrai Z, Hayoz S, et al. Tailored axillary surgery in patients with clinically node-positive breast cancer: Pre-planned feasibility substudy of TAXIS (OPBC-03, SAKK 23/16, IBCSG 57-18, ABCSG-53, GBG 101). *Breast.* 2021 Dec;60:98-110.

25. Kuemmel, Sherko MD, Heil, Joerg MD, et Al. Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-Positive Breast Cancer Patients. *Annals of Surgery*: November 04, 2020
26. Judy C Boughey¹, Vera J Suman, Elizabeth A Mittendorf, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA* 2013 Oct 9;310(14):1455-61. doi: 10.1001/jama.2013.278932.
27. Weiss A, Campbell J, Ballman KV, et al. Factors Associated with Nodal Pathologic Complete Response Among Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: Results of CALGB 40601 (HER2+) and 40603 (Triple-Negative) (Alliance). *Ann Surg Oncol*. 2021 Oct;28(11):5960-5971.
28. Maaskant-Braat AJ, Voogd AC, Roumen RM, Nieuwenhuijzen GA. Repeat sentinel node biopsy in patients with locally recurrent breast cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. (2013) 138:13–20.
29. Sávolt A, Cserni G, Lázár G, et al. Sentinel lymph node biopsy following previous axillary surgery in recurrent breast cancer Multicenter Study *Eur J Surg Oncol* 2019 Oct;45(10):1835-1838.