



**HAL**  
open science

# Évaluation des nomogrammes dans la prise en charge des cancers du sein à un stade précoce

Alice Clavier

► **To cite this version:**

Alice Clavier. Évaluation des nomogrammes dans la prise en charge des cancers du sein à un stade précoce. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01305989

**HAL Id: dumas-01305989**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01305989>**

Submitted on 22 Apr 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 160

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Evaluation des nomogrammes dans la prise en charge  
des cancers du sein à un stade précoce

Présentée et soutenue publiquement  
le 14 octobre 2015

Par

***Alice CLAVIER***

Née le 2 juillet 1985 à Bois-Guillaume (76)

Dirigée par M. Le Docteur Cyrille Huchon, PHU

Jury :

Mme Le Professeur Anne Sophie Bats, PU-PH ..... Président

Mme Le Docteur Clarisse Eveno, MCU

M. Le Docteur Etienne Gayat, PH

Mme Le Docteur Charlotte Ngo, PHU



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## Table des matières

Remerciements.....	4
<b>1 Introduction.....</b>	<b>5</b>
1.1 Cancer du sein chez la femme.....	5
1.1.1 <i>Epidémiologie.....</i>	<i>5</i>
1.2 Technique du ganglion sentinelle.....	6
1.3 Prise en charge actuelle du creux axillaire en France.....	10
1.4 Prise en charge du creux axillaire aux Etats Unis.....	11
1.5 Les nomogrammes.....	12
1.5.1 <i>Le nomogramme du MSKCC.....</i>	<i>12</i>
1.5.2 <i>Le nomogramme de la Mayo Clinique.....</i>	<i>13</i>
1.5.3 <i>Le nomogramme de Stanford.....</i>	<i>13</i>
1.5.4 <i>Le nomogramme de Cambridge.....</i>	<i>13</i>
1.6 Les scores.....	13
1.6.1 <i>Le score de Tenon.....</i>	<i>14</i>
1.6.2 <i>Le score du M.D Cancer Center.....</i>	<i>14</i>
1.6.3 <i>Le score de Saidi et coll.....</i>	<i>14</i>
<b>2 Rationnel de l'étude.....</b>	<b>16</b>
<b>3 Objectifs de l'étude.....</b>	<b>17</b>
<b>4 Patientes et méthode.....</b>	<b>18</b>
4.1 Descriptif de l'étude.....	18
4.2 La technique du GS et les indications du curage axillaire .....	21
4.3 Analyse statistique.....	22

<b>5 Résultats.....</b>	<b>23</b>
5.1 Caractéristiques clinico pathologiques.....	23
5.2 Calcul du risque d’envahissement du GS avec le nomogramme du MSKCC.....	27
5.3 Calcul du risque d’envahissement du GS avec le nomogramme de Tenon.....	27
5.4 Calcul du risque d’envahissement du GS avec le nomogramme du MSKCC.....	28
<b>6 Discussion.....</b>	<b>30</b>
6.1 Résultats.....	30
6.2 Validité interne.....	30
6.3 Validité externe.....	31
6.3.1 <i>Evaluation des nomogrammes pour le risque d’envahissement des ganglions sentinelles.....</i>	<i>31</i>
6.3.2 <i>Evaluation des nomogrammes pour le risque d’envahissement des ganglions non sentinelles.....</i>	<i>35</i>
<b>7 Conclusion.....</b>	<b>42</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>43</b>
<b>Figure 1.</b> Calculateur pour le risque d’envahissement du GS.....	<b>43</b>
<b>Figure 2.</b> Calculateur pour le risque d’envahissement des GNS.....	<b>44</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>45</b>

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier l'ensemble des membres du jury,  
La présidente de jury, Me le Professeur Bats, tout d'abord pour sa présence mais également pour ce qu'elle m'a appris pendant mon semestre à Georges Pompidou.  
Mon directeur de thèse, le Dr Cyrille Huchon, pour sa disponibilité, sa patience lors de la rédaction de ma thèse et bien sur pour ce qu'il m'a enseigné pendant mon semestre à Poissy.  
Le Dr Eveno, chef mais aussi amie, pour avoir facilité mes premiers pas en chirurgie digestive, les longues heures passées en garde ensemble, ainsi que les solutions proposées à tous mes problèmes.  
Le Dr Gayat, pour avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse.  
Le Dr Ngo, également directeur de mon mémoire de DES, pour sa disponibilité, sa patience, sa gentillesse, ses excellentes qualités de chirurgien et ce modèle qu'elle représente pour moi.

Je tiens également à remercier,  
Le Pr Haddad pour la confiance qu'il m'accorde en m'accueillant dans son service  
Toute l'équipe du CHIC auprès de laquelle j'ai énormément appris et que je suis ravie de retrouver  
Les Drs Ceccaldi, Poujade, Depont et Davitian pour leur aide précieuse apportées lors de mes premiers apprentissages en tant qu'interne  
Les Drs Bounan, Dumesnil, Renevier et Carter pour la découverte de l'obstétrique en niveau 3 avec toutes ses « surprises »  
Le Dr Chis pour ses enseignements d'excellent chirurgien et sa disponibilité  
Le Pr Valleur, pour ses staffs mémorables et tout ce que j'ai appris pendant mon semestre à Lariboisière  
Le Dr Najah pour la découverte de l'urologie en garde  
Le Dr Heitz pour sa rigueur et...avoir réussi à faire « planter » la machine trois fois lors des mastectomies !  
Le Pr Lécuro, les Drs Bensaid, Seror et Douay Hauser pour cet excellent semestre où j'ai appris énormément.  
Le Pr Sarfati pour sa gentillesse, sa patience et pour la chance que j'ai eue de pouvoir opérer avec lui.  
Les Drs Chirica et Corté pour leur patience lors de mes premières colectomies.  
Toute l'équipe de l'institut Gustave Roussy au sein de laquelle j'ai la chance de finir mon internat

Merci également,  
A mes anciennes co externes et amies Elise Davoine, Marion Beuzebec, Elodie Rouzier, Hélène Lecoq, Agnès Vuillermet pour tous ces fous rires lors de nos débuts ensembles.  
A mes co internes Mireille Ruiz (pour nos heures de relecture), Maela le Lous, Mathilde Barrois, Laure Mellé, Marie Fournier, Jennifer Uzan, Juliette Phellipeau, Imene Chougrani, Virginie Canel, Anna Taieb, Heloise Bergerret pour leur soutien dans les moments difficiles mais également tous ces moments géniaux passés ensemble durant l'internat.  
A tous mes co internes de l'IGR, Tiphaine, Alexandra, Arthur, Mathilde, Achraf, Clément, Raluca, Violaine, Angelica et Marine pour ce semestre formidable.  
A Léa, Edouard et Antonin pour tous ces lieux découverts à vos côtés et prune de nuit.  
A mes amis indispensables Marine, Anne Laure, Sophie, François, Clémentine, Aurélie, Hélène, Eve, Tim, Gregoire, Juliette, Yann, Franck, Isabelle, Timothée, Maxime pour tout ce qu'on partagé tous ensemble et sans qui je ne serai pas là aujourd'hui.  
A Adrien pour ses statistiques et ses jolies cartes.  
A Mato, Mumu, Rissou, Fredo, Kikou, Jessica, Tom et Haifa pour le kiffe.  
A mon frère et ma sœur.  
A Aurélie, Amael, Milo, Marcus, Mathis et Lou pour tous ces chouettes moments passés et à venir.  
A mes parents pour tout.

# 1 Introduction

## 1.1 Cancer du sein chez la femme

### 1.1.1 Epidémiologie

Le cancer du sein se situe au premier rang des cancers incidents chez la femme en France, avant le cancer du colon, du rectum et le cancer du poumon, avec 48763 nouveaux cas estimés en 2012 et 11886 décès par an et un âge moyen de 63 ans lors du diagnostic (1). Il représente plus d'un tiers des nouveaux cas de cancer chez la femme. L'incidence du cancer du sein a évolué de façon importante et constante entre 1980 et 2005 avec un taux d'incidence standardisé à la population mondiale qui a presque doublé en 25 ans (56,3 pour 100 000 à 97,8 pour 100 000), avant d'amorcer ensuite une baisse et tendre à 88 pour 100 000 cas en 2012 (1). Il est associé à une mortalité qui n'a fait que diminuer des années 1990 à 2012 pour passer de 20,2 pour 100 000 femmes à 15,7 pour 100 000 femmes avec un âge moyen au décès de 72 ans.

Les facteurs environnementaux retrouvés augmentant le risque de cancer du sein sont principalement le surpoids, l'obésité et la consommation de boissons alcoolisées (1). Le risque de cancer du sein diminue avec la pratique régulière d'une activité physique et l'allaitement.

Du fait de cette forte incidence, un programme de dépistage organisé a été mis en place depuis 2003 avec réalisation d'une mammographie bilatérale tous les deux ans avec une double lecture pour toutes les femmes âgées entre 50 et 74 ans. En 2012, plus de 2 400 000 ont eu recours au dépistage organisé, soit la moitié de la population cible, avec une tendance plutôt à la stabilité depuis 2008 (entre 52 et 53%) (2).

Ce dépistage organisé a permis de détecter les cancers du sein à un stade plus précoce et donc de diagnostiquer des tumeurs plus petites et avec moins d'atteinte ganglionnaire, comme le montre une étude effectuée en Loire Atlantique comparant le dépistage organisé avec les autres modes de découverte : les cancers invasifs découverts par le dépistage organisé étaient plus souvent à faible potentiel évolutif (grade SBR I, 34 % *versus* 26 %), de petite taille (inférieure ou égale à 10 mm, 33 % *versus* 22 %), et sans envahissement ganglionnaire (pN0, 70 % *versus* 62 %) (3).

## **1.2 Technique du ganglion sentinelle**

La prise en charge des cancers du sein à un stade plus précoce a permis d'améliorer la survie avec une baisse croissante de la mortalité liée au cancer du sein depuis 1990. Cette prise en charge précoce permet de traiter les femmes à un stade où les ganglions du creux axillaire sont encore indemnes de maladie pour la plupart. En effet, dans environ 50 à 70% des cas, le ganglion sentinelle (GS) sera non métastatique (4). Le curage axillaire avait initialement un intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique (contrôle local de la maladie) mais il n'est pas sans conséquences, avec un risque de lymphoedème du bras dans à 10 à 30 % des cas, de séquelles motrices et de douleurs neurologiques dans 10 à 20% des cas (5-6). De plus, le curage axillaire (CA) est habituellement drainé, imposant une hospitalisation de plusieurs jours (4 à 7 jours) et majorant donc le coût de prise en charge, alors que la technique du GS peut être réalisée en ambulatoire. Ce traitement paraît donc excessif au vue de la morbidité qui lui est associée, à priori sans bénéfice sur la survie et sans modification du traitement adjuvant associé, puisque les patientes avec GS métastatique recevront une chimiothérapie, que les ganglions non sentinelles (GNS) associés soient métastatiques ou non.

La prise en charge axillaire s'est véritablement modifiée depuis les années 2000 avec



une importante désescalade thérapeutique comme l'illustre bien le principe du ganglion sentinelle, qui permet d'éviter le curage axillaire lorsque le ganglion sentinelle est indemne de métastases (7).

Initialement, le curage axillaire était systématiquement associé à la prise en charge d'un cancer du sein localement avancé ayant des métastases palpables. L'idée était qu'il permettait un contrôle local de la maladie et donc améliorait la survie globale, mais qu'il permettait également une stadification de la maladie. L'étude NSABP B04 parut en 1985 a modifié cette vision des choses (8). Cette étude randomisée incluant 1665 patientes n'ayant pas d'adénopathies palpables cliniquement, suivies pendant 126 mois, a comparé la survie globale et la survie sans récurrence chez trois groupes de patientes différentes: mastectomie simple, mastectomie sans curage axillaire mais avec irradiation locorégionale et mastectomie associée à un curage axillaire si les ganglions étaient positifs mais sans irradiation. Celle ci montrait que le curage axillaire n'avait pas d'impact sur la survie globale et la survie sans récurrence et remettait donc en cause la nécessité du curage axillaire sur le plan thérapeutique.

Le concept du ganglion sentinelle est apparu en 1977 dans le cancer de la verge lorsque Cabanas identifiait le premier relais lymphatique (9). Cette technique fut ensuite transposée dans le cancer du sein aux Etats Unis d'Amérique grâce à l'équipe de Giuliano en 1990 (10) puis débutée en France au cours des années 1990. Cette procédure s'est rapidement généralisée, à partir des années 2000, comme technique de routine à travers le monde. Le concept du ganglion sentinelle repose sur l'idée qu'il est le premier relais d'une chaîne lymphatique drainant un organe et est le premier à retenir les cellules tumorales en migration. Ainsi, si le GS est indemne de cellules tumorales, la chaîne lymphatique d'aval est indemne d'invasion tumorale et le curage complet peut être évité permettant d'obtenir les mêmes informations que le CA mais avec une morbidité

moindre.

Le diagnostic préopératoire de cancer du sein permet de planifier la chirurgie: si le creux axillaire n'est pas suspect d'envahissement, la biopsie du ganglion sentinelle per opératoire est organisée à l'aide d'une méthode combinée. Celle-ci se fait par l'injection d'un radionucléide marqué au technétium la veille de l'intervention avec réalisation d'une lymphoscintigraphie puis par l'injection pré aréolaire ou péri tumorale de 2 ml de bleu patenté lors du bloc opératoire (11,12).

L'évaluation de la technique du GS repose sur deux critères: le taux de détection (du GS) et le taux de faux négatifs. La technique du GS a été validée par un taux de détection du GS supérieur à 90% (proche de 96% dans les études réalisées) et un taux de faux négatifs inférieur à 5% (13). L'expérience du chirurgien influe sur le taux de détection et le taux de faux négatifs, et a introduit la notion de courbe d'apprentissage qui est arrêtée arbitrairement à 50 procédures dans les recommandations (14,15).

L'analyse du ganglion sentinelle en examen extemporané ne fait pas partie des recommandations françaises mais lorsqu'elle est réalisée, elle repose sur la réalisation de coupes sériées par une équipe expérimentée.

La définition histologique des métastases est la suivante : on parle de macrométastases lorsqu'elles mesurent strictement plus de deux millimètres, de micrométastases lorsqu'elles mesurent entre 0,2 et 2 mm et de cellules tumorales isolées lorsqu'elles sont inférieures à 0,2 mm.

Les recommandations de Nice St Paul de Vence de 2013 se sont intéressées à la prise en charge du ganglion axillaire en examen extemporané ou en analyse définitive car l'angoisse du faux négatif a fait multiplier les techniques de détection de celui ci. Lors de l'analyse extemporanée, le ganglion doit parvenir rapidement et entier au laboratoire. Il

est mesuré puis coupé en plusieurs tranches de 2 à 3 mm d'épaisseur dans son grand axe. L'analyse extemporanée ne se justifie que si l'on envisage un curage axillaire à la suite. Le ganglion est examiné à l'oeil nu ou la loupe, puis deux techniques sont à la disposition de l'anatomopathologiste: la coupe congelée et la cytologie. Pour l'analyse cytologique, soit une lame est appliquée sur le ganglion pour obtenir une empreinte, soit la surface du ganglion est grattée et on récupère le matériel sur une lame. La lame est ensuite séchée puis colorée, soit au bleu de toluidine soit à l'hématoxyline et éosine (HE) rapide, avec parfois de l'immunohistochimie associée. L'analyse est facile et rapide malgré le fait qu'elle nécessite plus d'expertise de la part du médecin, elle évite la perte de tissu et donc d'information. La sensibilité de l'examen extemporané varie de 34 à 95 % environ: elle est assez bonne pour les macrométastases (70 à 98%), beaucoup moins pour les micrométastases (5 à 57%) (16,17). Elle varie en fonction de l'expérience du pathologiste, du nombre de coupes, du caractère réactionnel du ganglion mais aussi du type histologique de la tumeur.

Pour la coupe en congélation, le ganglion est coupé en deux, puis coloré au bleu de toluidine ou par l'HE, avec plus ou moins une étude immunohistochimique associée. Cette technique est beaucoup plus longue, avec un risque de perte de substance et donc d'informations, mais la lecture est plus facile. Sa sensibilité est plus élevée, avec toujours une différence en faveur des macrométastases (94 à 100 %) versus (20 à 80%) pour les micrométastases. L'analyse immunohistochimique rapide (recherche de cellules épithéliales à l'aide d'anticorps) est peu répandue: elle allonge le temps de réponse mais augmente la sensibilité pour les micrométastases et les carcinomes lobulaires. Pour l'analyse définitive du ganglion, on privilégie les trois niveaux de coupe espacés de 200 à 250 microns pour ne pas méconnaître une micrométastase. L'immunohistochimie complémentaire n'est pas recommandée mais elle améliore la sensibilité par la détection

des cellules tumorales isolées (18).

### **1.3 Prise en charge actuelle du creux axillaire en France**

Les indications du ganglion sentinelle à partir des années 2000 étaient limitées aux tumeurs de petite taille (inférieures à 2 cm), unifocales, non inflammatoires, sans chimiothérapie néoadjuvante, sur sein non opéré et devant l'absence d'adénopathie palpable. Devant le recul des séries et le bon contrôle carcinologique (pas de récurrence axillaire et survie globale), les recommandations de St Paul de Vence en 2011 ont proposé d'élargir les indications à des tumeurs de plus de 2 cm, après chimiothérapie néoadjuvante (en l'absence d'adénopathie pré chimiothérapie), à des tumeurs multifocales et sur sein déjà opéré.

Les recommandations de Nice Saint Paul de Vence de 2013 quant à la place du curage axillaire en cas de ganglion sentinelle micrométastatique préconisent, après validation en RCP, l'abstention chirurgicale axillaire complémentaire si un traitement conservateur du sein avec radiothérapie est planifié avec un traitement adjuvant prévu (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) sur des critères autres que l'absence de curage axillaire complémentaire. L'abstention du curage axillaire complémentaire ne doit pas être compensée par une augmentation de la prescription de chimiothérapie. En cas de GS macrométastatique(s), un curage axillaire reste toujours recommandé.

L'utilisation de scores ou nomogrammes en pratique clinique est une alternative, afin d'évaluer le risque d'envahissement des ganglions sentinelles et non sentinelles et de décider la réalisation ou non d'un curage axillaire complémentaire sachant que la morbidité liée au curage axillaire est équivalente, quel que soit le moment de réalisation du curage (18).

#### **1.4 Prise en charge actuelle du creux axillaire aux Etats Unis**

Les recommandations de l'ASCO (American society of clinical Oncology) (19) sorties en juillet 2013 sont un peu différentes, inspirées par l'essai de l'ACOSOG Z0011. Cet essai, paru en 2011, est une étude prospective, randomisée, de non infériorité conduite dans 115 sites entre 1999 et 2004 (20). Mille neuf-cent patientes furent incluses, avec comme critères d'inclusion des tumeurs invasives type T1 T2, sans adénopathie palpable, avec un ou deux ganglions sentinelles métastatiques. Toutes les patientes ont eu une biopsie du ganglion sentinelle avec une irradiation tangentielle du sein. Celles avec un ganglion sentinelle métastatique furent randomisées en deux groupes: curage axillaire versus pas de traitement complémentaire. La survie globale à 5 ans était 91.8% (IC 95%, 89.1%-94.5%) avec curage axillaire complémentaire et 92.5% (IC 95%, 90.0%-95.1%) sans curage. Ainsi les auteurs concluaient que la réalisation d'une biopsie du ganglion sentinelle sans curage chez les patientes avec traitement conservateur du sein ayant moins de 3 ganglions envahis (micro ou macrométastatiques) associée à un traitement adjuvant (chimio et/ou hormonothérapie) et à une radiothérapie mammaire externe, ne diminuait pas la mortalité.

Les patientes avec un ou deux ganglions sentinelles métastatiques, quelle que soit la taille de la métastase, et qui doivent avoir un traitement conservateur du sein associé à l'irradiation de la totalité de la glande, ne doivent pas avoir de curage axillaire. Par contre celles qui doivent subir une mastectomie doivent bénéficier d'un curage axillaire.

Les recommandations de Saint Gallen, parues en juillet 2013, vont dans le même sens et préconisent également l'omission du curage axillaire chez les patientes présentant un cancer du sein à un stade précoce avec une ou deux métastases ganglionnaires, quand une chirurgie conservatrice est prévue associée à une irradiation

de la totalité de la glande. Cette recommandation s'applique également en cas de mastectomie totale suivie d'une radiothérapie. Par contre s'il n'y a pas d'irradiation, le curage doit être réalisé (21).

## **1.5 Les nomogrammes**

Des modèles mathématiques ont été développés afin de prédire le risque individuel pour chaque patiente d'envahissement des ganglions non sentinelles. Neuf modèles ont été développés mais seulement quatre d'entre eux ont été évalués sur une population indépendante.

Les nomogrammes sont des modèles de régression logistique présentés graphiquement. Les variables indépendantes prédictives d'envahissement des GNS sont incluses dans le modèle permettant de calculer, pour chaque patiente, le risque d'envahissement des GNS. Le seuil acceptable, proposé par les auteurs comme prédictif de non envahissement des GNS est une probabilité prédite inférieure ou égale à 10%.

### *1.5.1 Le nomogramme du Memorial de Sloan Kettering Cancer Center*

Le premier à avoir été publié en 2003, est le nomogramme du Memorial de Sloan Kettering Cancer Center de Van Zee et coll, (MSKCC nomogram)(22), développé à partir d'une série rétrospective de 702 patientes et faisant intervenir huit variables : le type histologique associé au grade SBR, l'existence d'une invasion lympho vasculaire, le caractère multi focal , le statut des récepteurs aux oestrogènes, le nombre de GS non métastatiques, le nombre de GS métastatiques, la taille de la tumeur primitive et la méthode de détection des métastases dans les GS. Un calculateur est disponible sur internet pour connaître le risque d'envahissement des ganglions non sentinelles.

### 1.5.2 Le nomogramme de la Mayo Clinique

Le second est le nomogramme de la Mayo Clinique (Mayo nomogram), développé par Degnim et coll et qui comprend cinq variables : la taille de la métastase, la taille histologique de la fraction invasive, le nombre de GS indemnes et le nombre de GS métastatiques avec deux situations distinctes : présence ou non d'au moins un GS avec rupture capsulaire, et enfin l'âge de la patiente avec encore deux situations distinctes : présence ou non de récepteurs aux oestrogènes (23).

### 1.5.3 Le nomogramme de Stanford

Le troisième, le nomogramme de Stanford, a la particularité d'inclure des variables composées. La première est le produit d'une invasion lymphovasculaire avec la taille de la métastase dans le GS, la seconde variable est le produit de la taille histologique de la tumeur par le carré de la métastase (24).

### 1.5.4 Le nomogramme de Cambridge

Le quatrième, le nomogramme de Cambridge proposé par Pal et coll, inclut trois variables : le type histologique de la tumeur, la taille de la métastase dans le GS et le ratio entre le nombre de GS positifs sur le nombre de GS prélevés (25).

## **1.6 Les scores**

Des scores ont également été créés. Les variables significatives sont incluses dans le modèle où un nombre de points leur est assigné en fonction de leur poids respectif, c'est à dire en fonction de la valeur du coefficient de régression logistique de chacune

d'entre elles. La somme des points constituant les variables détermine un score. Un seuil est proposé par les auteurs ainsi que la probabilité de l'événement qui y est attaché. A l'inverse des nomogrammes qui donnent une probabilité, les scores donnent une réponse binaire pour une patiente. Trois scores ont été développés.

#### *1.6.1 Le score de Tenon*

Le score de Tenon, est basé sur une combinaison de trois facteurs indépendants : existence de macrométastases dans le GS, la taille histologique de la tumeur et le ratio entre le nombre de GS métastatiques et le nombre de GS prélevés (26).

#### *1.6.2 Le score du M.D Cancer Center*

Le score du M.D Cancer Center (MDA) fait intervenir 4 variables : la taille tumorale, le nombre de GS prélevés, la taille de la métastase dans le GS et la présence d'une invasion lymphovasculaire (27).

#### *1.6.3 Le score de Saidi et coll*

Le troisième est le score proposé par Saidi et coll, incluant 4 variables : taille de la tumeur, présence d'une masse palpable, invasion lymphovasculaire ou non et existence d'une rupture capsulaire ou non (28).

Chez certaines patientes « sélectionnées » avec un cancer du sein à un stade précoce, la biopsie du GS pourrait être évitée car en effet bien que la biopsie du ganglion sentinelle soit un geste fiable avec peu de risques, elle peut malgré tout se compliquer de



douleurs et paresthésies du bras ainsi que de lymphocèle récidivante, comme le décrit l'étude IBCSG B32 (29).

Deux nomogrammes ont été développés pour évaluer le risque d'envahissement du ganglion sentinelle, d'une part pour éviter le risque de complications décrites chez certaines patientes sélectionnées, mais également car un grand nombre de patientes portant de l'intérêt à leur maladie se renseignent par le biais d'internet et sont désireuses de savoir en pré opératoire le risque d'envahissement de leur GS. Ainsi le nomogramme du MSKCC est un programme facile et rapide d'utilisation, qui possède un calculateur en ligne, accessible à tous (30).

## 2 Rationnel de l'étude

Depuis l'introduction de la biopsie du ganglion sentinelle (BGS) dans le traitement du cancer du sein, le curage axillaire complémentaire (CA) était la règle en cas de ganglion sentinelle métastatique.

Toutefois, cette approche systématique a été contestée par des approches personnalisées, adaptées aux caractéristiques des patientes et à l'utilisation de scores ou abaques, entraînant la suppression du curage axillaire chez les patientes de bon de pronostic.

Éviter le curage axillaire en cas d'atteinte limitée du ganglion sentinelle est également proposé depuis la publication des études ACOZOG Z0011 et 2301 IBCSG, qui ont montré des résultats en terme de survie similaires avec ou sans curage axillaire.

Le débat sur la suppression du CA systématique en cas de GS métastatique est en accord avec la désescalade chirurgicale pour le cancer du sein depuis les dernières décennies, à l'heure où le sur-traitement de cette pathologie est très discuté. La suppression systématique du CA pour les patientes atteintes de cancer du sein précoce a plusieurs conséquences, qui sont principalement la durée d'hospitalisation ainsi que le lymphoedème du bras qui peut être handicapant pour la malade.

Des scores et abaques ont été développés par plusieurs équipes pour estimer le risque d'envahissement des ganglions non sentinelles, en accord avec les caractéristiques biologiques ou histologiques de la tumeur ou du ganglion sentinelle. La précision diagnostique de ces modèles mathématiques est généralement bonne dans le centre dans lequel ils ont été conçus, mais les résultats sont plus discutables dans d'autres centres. Certains ont également souligné leurs limites en cas de micrométastase

### **3 Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer la précision diagnostique des scores prédictifs de l'envahissement du GS et des GNS dans le cancer du sein précoce dans des hôpitaux universitaires de la région parisienne. Nous avons décidé d'évaluer dans un premier temps le risque d'envahissement du GS à l'aide du nomogramme développé par le MSKCC, puis d'évaluer le risque d'envahissement des GNS chez les patientes avec GS positif à l'aide de deux modèles mathématiques, le nomogramme du MSKCC (31) et le score de Tenon (32).

## 4 Patientes et méthodes

### 4.1 Descriptif de l'étude

Nous avons mené une étude prospective, bicentrique, non interventionnelle, qui s'est déroulée entre le premier janvier et le 31 décembre 2014, dans deux centres de la région parisienne, l'hôpital Européen Georges Pompidou et le centre hospitalier de Poissy St Germain. Nous avons obtenu un avis favorable du Comité d'Ethique de la Recherche en Obstétrique et Gynécologie (CEROG 2014-GYN-0301) pour la réalisation de cette étude.

Etaient incluses toutes les patients atteintes d'un carcinome canalaire ou lobulaire infiltrant, ayant eu une mastectomie totale ou partielle associée à une biopsie du ganglion sentinelle.

Etaient exclues les patientes ayant eu une chimiothérapie ou hormonothérapie néoadjuvante, les patientes ayant reçu de la radiothérapie du coté homolatéral au cancer, et les patientes âgées de plus de 90 ans.

Pour chaque patiente, nous avons recueilli l'âge, le poids, la taille, les antécédents personnels ou familiaux de cancer, la localisation tumorale, la taille de la tumeur, le type histologique et le grade, la présence d'emboles lympho vasculaires, de berges atteintes, les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone, le Ki67, le statut HER2, le nombre de GS prélevés, le nombre de GS positifs, le nombre de GS négatifs, la taille de la métastase quand elle était présente (macro micro ou cellules tumorales isolées), l'existence d'une rupture capsulaire, si un CA était réalisé, en même temps ou dans un second temps, le nombre de ganglions prélevés lors du CA et le nombre de ganglions positifs lors du CA. La référence diagnostique était l'examen anatomopathologique

définitif des ganglions non sentinelles retirés en cas de GS positifs (cellules tumorales isolées, micro ou macrométastase).

Les valeurs des différents items des scores ont été attribuées à chaque patiente incluse dans l'étude, selon les critères recueillis.

Le risque d'envahissement du ganglion sentinelle a été calculé pour toutes les patientes à l'aide d'un nomogramme du MSKCC avec un calculateur en ligne (<http://nomograms.mskcc.org/Breast/BreastSLNodeMetastasisPage.aspx>). Les

différentes variables utilisées étaient les suivantes **(Figure 1)** :

- Age de la patiente (entre 20 et 91 ans)
- Taille de la tumeur (entre 0,1 et 11 cm)
- Anatomopathologie de la tumeur : spéciale ou non (tubulaire, colloïde ou papillaire)
- Localisation tumorale (QSI ou non)
- Invasion lymphovasculaire
- Uni ou multifocal
- Type de tumeur et grade
- Récepteurs aux oestrogènes
- Récepteurs à la progestérone

Le risque d'envahissement des ganglions non sentinelles a été calculé chez les patientes ayant au moins un ganglion sentinelle métastatique, à l'aide du nomogramme MSKCC et du score de Tenon.

Le nomogramme du MSKCC inclut huit variables. Le score est obtenu grâce à un calculateur en ligne (figure 2).

(<http://nomograms.mskcc.org/Breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx>).

Les variables utilisées étaient:

- Examen extemporané ou non
- Taille de la tumeur (de 0,1 à 9 cm)
- Type de tumeur et grade
- Nombre de GS positifs (entre 1 et 7)
- Méthode de détection du GS
- Nombre de GS négatifs (entre 1 et 14)
- Invasion lymphovasculaire ou non
- Multifocalité ou non
- Récepteurs aux oestrogènes positifs ou non

Le score de Tenon a été calculé pour chaque patiente ayant au moins un GS positif, selon la méthode indiquée par ses auteurs.

Les variables utilisées étaient:

- taille histologique de la tumeur primitive
  - o  $\leq 10$  mm : 0 point
  - o 11-20 mm : 1.5 point
  - o  $> 20$  mm : 3 points
- présence de macrométastase(s) dans le(s) GS
  - o non : 0 point

o oui : 2 points

- ratio [nombre de GS positifs / nombre de GS prélevés]

o < 0,5 : 0 point o 0,5-1 : 1 point o = 1 : 2 points

Le total du score était compris entre 0 et 7. Les patientes avec un score inférieur ou égal à 3,5 avaient 97,3% de chance de ne pas avoir de ganglions non sentinelles métastatiques dans l'étude princeps (32).

#### **4.2 La technique du GS et les indications du curage axillaire**

La technique du GS était basée sur la simple ou double détection, laissée au choix de l'opérateur: traceur isotopique et/ou colorant bleu. Le traceur isotopique, le sulfure colloïdal technétié (Tc 99m), était injecté la veille de l'intervention en péri-aréolaire et une lymphoscintigraphie pouvait être (mais n'était pas réalisée systématiquement) 2 heures après l'injection afin de localiser et quantifier le(s) GS.

Sous anesthésie générale, en début d'intervention, une injection intra-dermique de 2 mL de Bleu Patenté était réalisée en péri-aréolaire, aux points cardinaux de l'aréole. Un massage doux du sein était ensuite réalisé pendant 5 minutes. L'incision était réalisée sur le même trajet que celle d'un curage axillaire, en regard du signal maximal détecté par la sonde isotopique.

Les GS étaient repérés par leur couleur bleue et/ou par la sonde qui détectait leur radioactivité. Tous les ganglions radioactifs (chauds) et/ou bleus étaient extraits puis le creux axillaire était vérifié: aucun ganglion ne devait être palpé et l'activité résiduelle

radioactive devait être égale au bruit de fond.

Les GS prélevés étaient majoritairement analysés en extemporané, à l'état frais, par le médecin anatomopathologiste. La technique utilisée était principalement celle par cryocongélation mais non systématique. Puis après inclusion en paraffine, une analyse par hématoxyline et éosine safran (HES) était réalisée.

Si au moins un des GS présentait une métastase à l'examen extemporané, un curage axillaire était presque systématiquement réalisé dans le même temps opératoire. De même, en cas d'échec de détection du GS, un curage axillaire était réalisé. Une analyse anatomopathologique définitive était ensuite réalisée en différé avec plusieurs niveaux de coupe à 150 ou 250 microns (par coloration HES et si HES négatif, par immunohistochimie à la recherche de micrométastases et de cellules tumorales isolées) et pouvait donc conduire à une indication de curage axillaire dans un second temps opératoire.

### **4.3 Analyse statistique**

Nous avons calculé pour toutes les patientes trois scores : le risque d'envahissement du ganglion sentinelle avec le calculateur en ligne du MSKCC, le risque d'envahissement des ganglions non sentinelles avec le calculateur en ligne du MSKCC et le score de Tenon. Nous avons corrélé les prédictions à la référence diagnostique qui était l'analyse histologique des curages axillaires.

Nous avons ainsi obtenu pour chaque score la sensibilité, la spécificité, l'aire sous la courbe ROC et leurs valeurs prédictives positives et négatives avec leur intervalle de confiance à 95%.

Le logiciel statistique utilisé était le logiciel stata version 13.0 (Collège Station, TX, USA)



## 5 Résultats

### 5.1 Caractéristiques clinico-pathologiques de la population

Cent soixante dix neuf malades ont été incluses dans l'étude. L'âge moyen était de 60,8 ans avec des extrêmes allant de 29 à 90 ans. Le type histologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant (CCI) retrouvé chez 152 (84,9%) malades.

On retrouvait soixante cinq (36,3%) carcinomes de grade 1, quatre vingt neuf (49,7%) de grade 2 et vingt cinq (14%) de grade 3. Le nombre de ganglions sentinelles prélevés était en moyenne de 2,2; avec un minimum de un GS et un maximum de neuf GS. Le GS était positif chez 22,9% des malades (N=41), avec un minimum de un et un maximum de trois GS positifs. Chez vingt malades (48,8%) le GS positif était une macrométastase, une micrométastase chez dix sept malades (41,5%) et des cellules tumorales isolées chez quatre malades (9,8%).

Un curage axillaire primaire était réalisé chez seize malades avec GS positif, soit 39,0% (examen extemporané positif) et secondaire chez treize patientes soit 31,7% (examen extemporané négatif mais résultat anatomopathologique définitif positif), soit vingt huit patientes au total (68,3%). Douze patientes avec GS positif n'avaient pas de CA (29,3%).

Le curage axillaire était métastatique dans neuf cas, soit chez 21,95% des malades avec un GS positif.

L'ensemble des résultats est résumé dans les **tableaux 1 et 2**.

**Tableau 1.** Caractéristiques des patientes

<b>Caractéristiques</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Age moyen</b>	60,8	
<50	37	20,67
>50	142	79,33
<b>Antécédents familiaux</b>		
oui	24	13,41
non	155	86,59
<b>Antécédents personnels de K</b>		
oui	8	4,49
non	170	95,51
<b>Masse palpable</b>		
oui	123	68,72
non	56	31,28
<b>Traitement</b>		
TGS	144	80,45
TCA	22	12,29
MGS	10	5,59
MCA	3	1,68
<b>Berges saines</b>		
oui	126	70,39
non	53	29,61
<b>Reprise chirurgicale</b>		
oui	38	21,23
non	141	78,77
<b>Unifocal</b>	155	86,59
<b>Bifocal</b>	24	13,41
<b>Type de tumeur et grade`</b>		
CCI, grade 1	59	32,96
CCI, grade 2	78	43,57
CCI, grade 3	23	12,84
CLI	27	15,08
<b>Localisation</b>		
QSE	69	38,55
UQE	21	11,73
UQS	22	12,29
QSI	21	11,73
UQI	14	7,82
QIE	12	6,71
QII	11	6,15
Rétroaréolaire	6	3,35
Diffus	1	0,56
Sus aréolaire	1	0,56

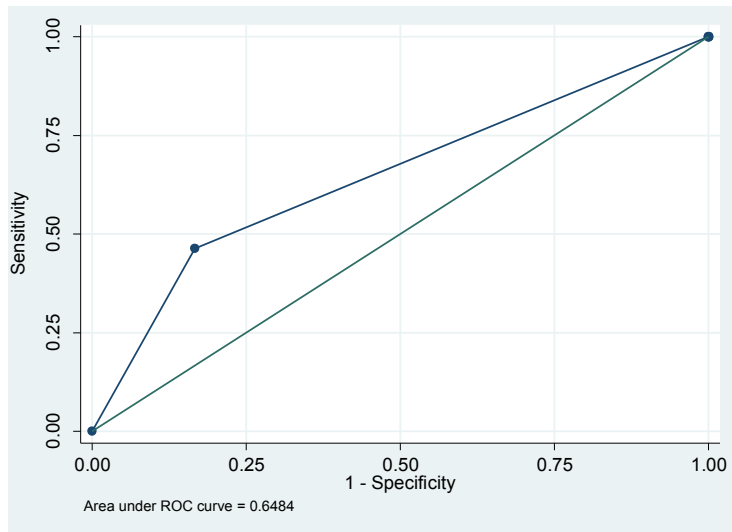
<b>Unifocal</b>	155	86,59
<b>Bifocal</b>	24	13,41
<b>Invasion lymphvasculaire</b>		
oui	25	13,97
non	154	86,03
<b>Récepteurs aux oestrogènes</b>		
positifs	157	87,71
négatifs	22	12,29
<b>Récepteurs à la progestérone</b>		
Positifs	135	75,42
Négatifs	44	24,58
<b>Statut Her2</b>		
Positif	28	15,64
Négatif	151	84,36
<b>Ganglion sentinelle</b>		
Positif	41	22,9
Négatif	138	77,1
<b>Curage axillaire</b>		
oui	29	16,2
non	150	83,79
<b>Radiothérapie</b>		
oui	171	95,53
non	8	4,47
<b>Hormonothérapie</b>		
oui	131	73,18
non	48	26,82
<b>Chimiothérapie</b>		
oui	71	39,66
non	108	60,34

**Tableau 2. Caractéristiques des patientes avec GS positif**

	GS POSITIF N=41(%)	CA POSITIF N=9(%)
<b>Type histologique</b>		
CCI	23(56,09)	9(100)
CLI	9(43,91)	0
<b>Taille histologique</b>		
< 10mm	5(12,19)	2(22,22)
10-20mm	18(43,90)	5(55,56)
>20mm	18(43,91)	2(22,22)
<b>Unifocal</b>		
multifocal	6(14,63)	1(11,12)
<b>RE +</b>		
RP+	26(63,41)	8(88,88)
<b>Emboles lymphovasculaires</b>		
Rupture capsulaire	8(19,51)	2(22,22)
<b>Taille de la métastase</b>		
Macrométastase	15(66,30)	5(55,56)
Micrométastase	13(31,70)	4(44,44)
Cellules tumorales isolées	4(9,75)	0
<b>GS positif</b>		
1	33(80,48)	7(77,77)
2	7(17,07)	2(22,22)
3	1(2,43)	0
<b>Proportion nb de GS+/nb de GS au total</b>		
< 0,5	11(26,82)	2(22,22)
0,5-1	10(24,39)	3(33,33)
1	20(48,78)	4(44,44)
<b>Curage axillaire</b>		
Primaire	16(39,02)	
Secondaire	13(31,70)	
<b>Pas de curage axillaire</b>		
Radiothérapie	32(78,04)	9(100)
Hormonothérapie	32(78,04)	9(100)
Chimiothérapie	25(60,97)	9(100)

## 5.2 Calcul du risque d'envahissement du GS avec le nomogramme du MSKCC

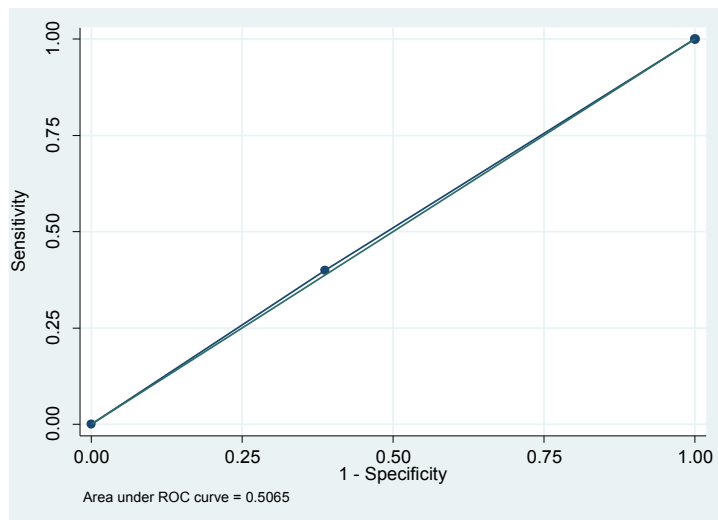
La sensibilité du score du MSKCC pour le risque d'envahissement du ganglion sentinelle était de 46,3% (IC95%30,7-62,6) et la spécificité de 83,4% (IC95%76-89,1). L'aire sous la courbe ROC était de 0,65 (IC95%0,57-0,73) et la valeur prédictive négative (VPN) de 83,9% (IC95%76,7-89,7).



**Figure 3.** Courbe ROC pour l'évaluation du risque d'envahissement du GS

## 5.3 Calcul du risque d'envahissement des GNS avec le score de Tenon

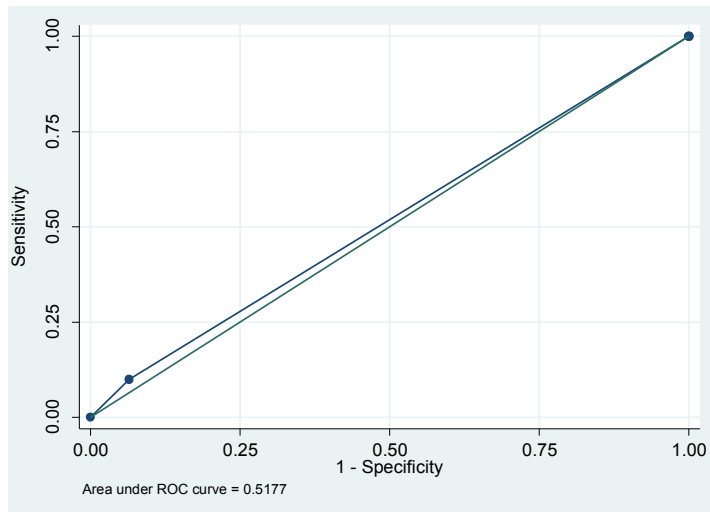
Pour le score de Tenon dans le calcul du risque d'envahissement des ganglions non sentinelles, la sensibilité retrouvée était de 60% (IC95%26,2-87,8) avec une spécificité de 38,7% (IC95%21,8-57,8) et l'aire sous la courbe ROC de 0,49 (IC95%0,31-0,68). La VPN était de 75% IC95%(47,6-92,7).



**Figure 4.** Courbe ROC pour l'évaluation du risque d'envahissement des GNS avec le score de Tenon.

#### 5.4 Calcul du risque d'envahissement des GNS avec le nomogramme du MSKCC

Pour le calcul du risque d'envahissement des ganglions non sentinelles à l'aide du score du MSKCC, la sensibilité retrouvée était de 10% (IC95%0,25-44,5), la spécificité de 93,5% (IC95%78,6-99,2) et l'aire sous la courbe ROC de 0,52 (IC95%0,41-0,625). La VPN était de 76,3% (IC95%55,8-89,6).



**Figure 5.** Courbe ROC pour l'évaluation du risque d'envahissement des GNS avec le nomogramme du MSKCC.

## 6 Discussion

### 6.1 Résultats

Pour le calcul du risque d'envahissement du GS, nos résultats retrouvent avec l'utilisation du nomogramme du MSKCC une sensibilité de 46% (IC95%30,7-62,6), une VPN à 83,9% (IC95%76,7-89,7) et une aire sous la courbe ROC de 0,65 (IC95%0,57-0,73).

Pour le calcul du risque d'envahissement des GNS, nos résultats retrouvent pour le score du MSKCC une sensibilité de 10% (IC95%0,25-44,5), une VPN de 76,3% (IC95%55,8-89,6) et une aire sous la courbe ROC de 0,52 (IC95%0,41-0,625). Avec le score de Tenon, la sensibilité retrouvée est de 60% (IC95%26,2-87,8), la VPN est de 75% IC95%(47,6-92,7) et l'aire sous la courbe ROC de 0,49 (IC95%0,31-0,68).

### 6.2 Validité interne

Les principales forces de notre étude résident dans le fait qu'elle est prospective et bicentrique avec inclusion de 179 malades sur deux sites différents.

De plus, nous avons analysé le risque d'atteinte ganglionnaire dans sa globalité : en calculant premièrement le score obtenu pour le risque d'envahissement des ganglions sentinelles pour toutes les patientes, puis en calculant pour celles ayant un ganglion sentinelle positif, le risque d'envahissement des ganglions non sentinelles grâce à deux autres scores.



L'une des limites de cette étude est le fait que nous n'avons pas pu comparer le premier score, à savoir le risque d'envahissement du ganglion sentinelle à un autre score de risque.

De plus, pour le risque d'envahissement des ganglions non sentinelles, nous devions initialement comparer quatre scores (le score de Tenon, le nomogramme du MSKCC, le nomogramme de Stanford et celui de Cambridge) afin de trouver le plus efficient sur notre population, mais il nous manquait des données histologiques, à savoir la taille exacte de la métastase qui ne figurait pas dans les compte rendus anatomopathologiques, pour pouvoir calculer les deux derniers.

### **6.3 Validité externe**

L'évaluation des nomogrammes dans la prise en charge des cancers du sein fait l'objet d'une littérature riche, principalement pour le risque d'envahissement des ganglions non sentinelles.

#### ***6.3.1 Evaluation du risque d'envahissement du ganglion sentinelle***

Bien que la biopsie du GS soit une procédure avec une très faible morbidité, elle pourrait être évitée en cas de comorbidités associées chez des patients âgés avec un cancer du sein à un stade précoce. La biopsie du GS a été mise en place en vue d'une désescalade thérapeutique du fait de la morbidité du CA. Dans l'étude NSABP B32, le pourcentage de patientes ayant une atteinte nerveuse du membre supérieur post biopsie du GS était non négligeable. Plus de 41% des patientes avaient un déficit de l'abduction de l'épaule à 7 jours et 8% avaient une différence de taille entre les deux bras supérieure à 10% à 36 mois, 10% avaient des paresthésies et 15% un

engourdissement à 6 mois (13). Dans l'essai de l'ACOSOG Z0011, d'autres complications de la biopsie du GS ont été retrouvées telles que les séromes dans 7,1% des cas, l'anaphylaxie dans 0,1% des cas et des infections des tissus mous dans 1,4% des cas (33). Ainsi, ce nomogramme pourrait dans certains cas aider à évaluer les bénéfices et les risques et identifier les patients à très faible risque d'envahissement du GS afin de ne pas les opérer.

La fréquence d'envahissement axillaire varie en fonction des études, avec une fréquence retrouvée de 10% pour les T1mic ; 9 à 13% pour les T1a, 13 à 19% pour les T1b, 26 à 29% pour les T1c, 39 à 50% pour les T2 inférieurs ou égaux à 3cm, 48 à 59% pour les T2 supérieurs à 3cm, et 71 à 80% pour les T3 (34-40). Ainsi pour les cancers du sein pris en charge à un stade précoce (indications de prélèvement du GS pour des tumeurs allant jusqu'à 3 cm) le risque d'envahissement axillaire est faible.

Nos résultats sont moins performants que les résultats retrouvés sur la population cible du nomogramme développé par le MSKCC (30), qui retrouvait une aire sous la courbe ROC à 0,75 dans leur étude. Dans l'étude du MSKCC ainsi que dans les différentes études réalisées, les variables associées avec un risque d'envahissement du GS en analyse multivariée étaient le type de tumeur, la taille de la tumeur, l'invasion lymphovasculaire, l'âge, la multifocalité, les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone ( $p < 0,5$  pour toutes les variables).

Deux autres études ont également validé leur modèle sur une autre population (41) (42). Les variables associées étaient identiques, mais l'étude du MSKCC retrouve en plus une diminution du risque de métastases en cas de tumeur du QSI ainsi qu'une augmentation du risque de métastases en cas de récepteurs hormonaux positifs avec une majoration de 2% si les récepteurs aux oestrogènes (RO) étaient positifs et de 4,6%

si les récepteurs à la progestérone (RP) étaient positifs. La même différence était retrouvée pour Viale et coll (2,8% si RO positifs et 5,7% RP positifs).

Reyal et coll ont trouvé qu'une interaction entre deux variables, le taux d'oestrogènes et le statut HER2, était plus prédictif d'atteinte du GS ( $p=0,003$ ) que le statut des récepteurs aux oestrogènes seul ( $p=0,016$ ) (43). Ceci leur a permis de développer un modèle pour le risque d'envahissement du GS basé sur les variables suivantes : taille de la tumeur, invasion lymphovasculaire, sous types moléculaires et âge au moment du diagnostic. Les résultats étaient similaires sur les différentes populations étudiées.

Pourrait être émise l'objection que les informations telles que la taille de la tumeur, l'invasion lymphovasculaire, la multifocalité ne sont obtenues qu'après la chirurgie. Or pour un certains nombres de patients les macrobiopsies entraînent l'exérèse complète de la tumeur et toutes ces informations sont donc connues. De plus, l'estimation par imagerie pré opératoire est suffisamment bonne aujourd'hui pour ne pas avoir de différence majeure sur la taille de la tumeur, ce qui pourrait avoir un impact important sur l'estimation du nomogramme. La solution proposée par les auteurs du nomogramme MSKCC était de calculer le score en utilisant différentes valeurs (la plus petite et la plus grande possibles) afin d'obtenir une « marge ». Bien que le nomogramme développé soit imparfait avec une aire sous la courbe ROC à 0,75 ; ce résultat est similaire à celui obtenu dans la détection des carcinomes mammaires par mammographie (0,61-0,82), ce qui n'empêche pas la détection des cancers du sein en routine grâce à cet examen (44).

Les différents nomogrammes existants ont été validés aux Etats-Unis. Lors de leur validation en Europe, les résultats obtenus étaient plus disparates, avec une aire

sous la courbe ROC allant de 0,58 à 0,72. Ceci a posé la question de la comparabilité des méthodes de détection du GS, de l'analyse anatomopathologique et des caractéristiques des tumeurs (45) (46). En effet, Cserni et coll. ont relevé plus de 123 méthodes d'analyse anatomopathologique différentes dans 240 laboratoires (47) (48).

Certains auteurs n'ont pas trouvé de bénéfice évident au CA chez des patients âgés, en termes de mortalité liée au cancer, avec des faibles taux de récurrence et une diminution de la morbidité en l'absence de CA. Martelli et coll, dans une étude rétrospective entre 1987 et 1992, incluant 671 patients de plus de 70 ans avec un cancer opérable T1 sans adénopathie axillaire associée, 172 patientes ont eu un CA et 499 n'en n'ont pas eu. Une hormonothérapie par Tamoxifène était ensuite introduite pendant 2 ans pour tous les patients. Après un suivi médian de 15 ans, il n'a pas été retrouvé de différence significative sur la mortalité. La réalisation d'un CA ne diminuait donc pas la mortalité liée au cancer du sein (49).

Une autre étude développée par l'IBCSG 10-93, comparait la survie chez des patientes de plus de 60 ans, traitées par chirurgie plus CA et Tamoxifène versus chirurgie sans CA et Tamoxifène. Quatre-cent soixante-treize patients ont été randomisés avec une moyenne d'âge de 74 ans: il n'était pas retrouvé de différence de survie à 6,6 ans et celles traitées par Tamoxifène avaient une meilleure qualité de vie (50).

De même, l'étude princeps NSABP B04, avait déjà démontré qu'il n'y avait aucune différence significative en termes de survie après avoir comparé la mastectomie radicale (avec exérèse des muscles et adénopathies axillaires) à la mastectomie « simple », chez des patientes âgées de plus de 50 ans (51).

Une étude plus récente, publiée par Veronesi et coll retrouve les mêmes résultats. Il a été comparé chez les patientes de plus de 45 ans avec traitement conservateur du sein sans CA, irradiation axillaire versus pas d'irradiation. Il n'y avait pas de différence significative entre la survie globale et la survie sans récurrence entre les deux groupes (52).

Ainsi ces différents résultats nous montrent qu'en vue de poursuivre la désescalade thérapeutique initiée pour la prise en charge du creux axillaire, chez un sous groupe de patientes sélectionnées, c'est à dire « âgées », avec un cancer du sein T1 sans adénopathies axillaires cliniques associées et avec des comorbidités, l'utilisation du nomogramme pourrait être une aide clinique quant à la décision de réaliser ou non une biopsie du GS. Tout en gardant à l'esprit, que les résultats que nous avons obtenu sur notre population à l'aide de ce nomogramme sont plus qu'imparfaits. Bien que peu morbide, la biopsie du GS peut avoir des conséquences défavorables sur la qualité de vie, sans diminution de la mortalité liée au cancer du sein en lui même.

### 6.3.2 Evaluation des nomogrammes pour le risque d'envahissement des ganglions non sentinelles

Il est difficile d'estimer le risque d'envahissement des GNS, du fait des nombreuses variations entre les différents facteurs de risque. Les nomogrammes ont été conçus pour nous aider à prédire le risque individuel de chaque patient. Sans oublier que le nomogramme ne peut à lui seul servir à la décision de traitement; ils permettent de donner à chaque patiente, une information pertinente, loyale, objective mais surtout personnalisée. Dans une analyse multi variée, *Degnim et coll* ont identifié cinq paramètres comme étant associés à un risque d'envahissement des GNS: un GS métastatique de plus de 2 mm, un GS en rupture capsulaire, une tumeur de plus de 2 cm,

une invasion lymphovasculaire au niveau de la tumeur primitive, et plus de un GS positif (53).

Le nomogramme du MSKCC a été élaboré sur des populations Nord Américaines (Etats Unis pour la cohorte de constitution et Canadienne pour la cohorte de validation). Or les caractéristiques clinico pathologiques et démographiques peuvent parfois être très différents selon les pays. Ainsi, un prédicteur fiable sur des cohortes ayant des caractéristiques similaires à celles des cohortes de constitution et de validation peut aboutir à des prédictions erronées sur d'autres cohortes avec des caractéristiques différentes. De plus, il ne prend pas en compte certaines variables associées à un risque théorique ou prouvé d'envahissement des GNS, telles que l'âge, l'index de prolifération et la taille de la métastase. (53) (54) (55) (56).

Ainsi, Dagnim et coll ont proposé un nouveau modèle intégrant la taille de la métastase, l'existence d'une rupture capsulaire et la proportion de GS métastatiques. L'aire obtenue sous la courbe ROC était identique mais le taux de faux négatifs plus faible. Un autre avantage de ce modèle était qu'il ne prend pas en compte la méthode de détection du GS qui varie beaucoup en fonction des services (57).

Selon les auteurs, le risque d'envahissement des GNS varie en fonction de la taille de la métastase : de 35 à 85% en cas de macrométastase, de 7 à 26% en cas de micro métastase, et de 0 à 27% en cas de cellules isolées (58). Il dépend également de la sensibilité de la méthode de détection de ces ganglions. On sait que pour l'analyse du GS, la sensibilité de la cytologie varie de 34 à 95% avec une spécificité de 94 à 100%. La sensibilité pour la détection des macrométastases est meilleure, allant de 70 à 98% ; mais elle s'effondre pour les micrométastases passant de 5 à 57% (16) (17). Pour la coupe en congélation, la sensibilité est meilleure, mais reste très variable (44 à 100%),

avec une différence aussi pour les macrométastases (94 à 100%) et micrométastases (20 à 80%) (16)(17). L'analyse immunohistochimique allonge le temps de réponse, mais elle augmente la sensibilité de chaque technique d'environ 5 à 10% (59) (60).

Pour l'analyse définitive du GS, l'option privilégiée actuellement repose sur des niveaux de coupe espacés de 200 à 250 microns au plus afin de ne pas méconnaître une micrométastase. L'IHC complémentaire n'est pas recommandée. Elle utilise généralement un anticorps antipankératine (AE1/AE3). Les coupes sériées associées à une IHC augmenteraient de 20 à 30% le nombre de métastases, et de 10% le nombre de micro métastases et cellules tumorales isolées au diagnostique (48)(61)(62).

Nos résultats sont peut être moins bons car notre population est un peu différente de celle ayant servi à établir le score de Tenon, avec des tumeurs plus petites: uniquement 22,2% de tumeurs ayant une taille supérieure à 20mm contre 63,2% dans leur population ; moins d'embolies lymphovasculaires (44,4% contre 57,9%); moins de macrométastases également (55,6% contre 73,7%). De même, notre étude comprend un tiers de GS micrométastatiques (29,3%), or la validation de ces scores a particulièrement été discutée en cas de micrométastases.

Orsoni et coll ont réalisé une étude rétrospective incluant 72 patientes avec micrométastases entre 1996 et 2007, et ont comparé au nomogramme du MSKCC le score de Tenon et de Stanford. Pour le MSKCC l'aire sous la courbe ROC était de 0,6 avec une VPN de 50%, avec le score de Tenon l'aire sous la courbe ROC était de 0,62 avec une VPN de 80% le rendant inapplicable sur cette population (63). Ces données comparables aux nôtres plaident pour un surajustement des modèles aux données utilisés pour le développement des nomogrammes.

Alran et coll ont également évalué le nomogramme du MKSCC chez 213 patientes avec GS micrométastatique. L'aire sous la courbe ROC était uniquement de 0,53 ; concluant que celui-ci ne pouvait être appliqué sur les GS micrométastatiques (64).

Devant ce sous-groupe de population, Houvenaeghel et coll ont mis en place une étude multicentrique incluant 909 patientes avec GS micrométastatique ayant eu un CA. Une sous-population avec un risque d'envahissement des GNS inférieure à 5% a été identifiée : patientes ayant une tumeur inférieure à 10mm, sans invasion lymphovasculaire, avec un seul type histologique et des micrométastases détectées uniquement par IHC. Ceci a permis l'éviction du CA chez les patients présentant ces caractéristiques (65).

Aujourd'hui se pose également la question de l'utilité des nomogrammes. La référence était très récemment de réaliser un curage axillaire systématique en cas de ganglion sentinelle métastatique, mais ce dogme a été remis en question. En effet, la publication en 2011 des résultats de l'essai ACOSOG Z011 pose la question de l'intérêt du curage axillaire chez les patientes N+. Cette étude prospective, randomisée, de non-infériorité a été conduite dans 115 sites aux USA entre 1999 et 2004. 1900 patientes ont été incluses, avec comme critères d'inclusion des tumeurs invasives T1 T2, sans adénopathie palpable, avec un ou deux ganglions sentinelles métastatiques. Toutes les patientes ont eu une biopsie du ganglion sentinelle avec une irradiation tangentielle du sein. Celles ayant un à deux ganglions sentinelles métastatiques ont été randomisées en deux groupes: curage axillaire versus pas de traitement complémentaire de l'aisselle. La survie globale à 5 ans était de 91,8% (95%, 89.1%-94.5%) pour le groupe avec curage axillaire complémentaire et 92,5% (95% CI, 90.0%-95.1%) pour le groupe sans



curage. Ainsi les auteurs concluaient que la réalisation d'une biopsie du ganglion sentinelle sans curage chez les patientes ayant moins de 3 ganglions envahis (micro ou macrométastatiques), et ayant eu un traitement conservateur du sein avec irradiation associé à un traitement adjuvant systémique (chimio et/ou hormonothérapie), ne diminue pas la survie globale (33).

L'IBCSG 023 a montré les mêmes résultats en cas de ganglion sentinelle micrométastatique. Cet essai de non infériorité avait pour but l'évaluation de la biopsie du ganglion sentinelle versus le curage axillaire en cas de micro métastases sans rupture capsulaire et avec des tumeurs de moins de 5 cm. Les patientes étaient randomisées en deux groupes: curage axillaire ou non, avec pour critère principal la survie sans récurrence. 464 patientes ont été randomisées dans le groupe curage axillaire versus 467 dans le groupe sans curage. La survie sans récurrence à 5 ans était de 87,8% (95% CI 84.4-91.2) dans le premier groupe versus 84,4% (80.7-88.1) dans le deuxième groupe. Ainsi le curage axillaire pourrait donc être évité chez les patientes avec un cancer du sein de moins de 5 cm ayant un ou deux ganglions axillaires micros métastatiques sans rupture capsulaire, sans modification de la survie (29).

Malgré les nombreux biais de ces deux études parmi lesquels un nombre d'inclusions initialement prévues non atteint, un recul court pour des cancers du sein précoces, des volumes d'irradiation non décrits, elles ont entraîné des modifications substantielles des recommandations nationales et internationales.

Depuis la publication de l'essai de l'ACOSOG Z0011, les recommandations françaises et américaines ont changé mais sont différentes les unes des autres.

Plusieurs études ont confirmé la puissance de l'essai ACOSOG Z0011. Barranger et coll ont évalué l'exportabilité des critères ACOSOG sur une autre population, et ont

confirmé, avec environ 69% des patientes éligibles, que la survie n'était pas modifiée en cas d'absence de curage (66).

De plus, il a été récemment montré sur la population de l'essai AMAROS, que le statut ganglionnaire jouait finalement un rôle limité dans la décision de traitement adjuvant, confortant donc l'idée qu'une biopsie du GS pourrait être suffisante pour la stadification des patientes (67).

Une autre étude publiée par Barranger et coll en 2014 a comparé de manière rétrospective la prise en charge des patientes répondant aux critères ACOSOG Z011 avant et après l'application des nouvelles recommandations. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans les indications de chimiothérapie et de radiothérapie du sein et des aires ganglionnaires. L'absence d'information du CA complémentaire ne modifiait pas les indications de traitement adjuvant, avec plutôt une tendance globale à la désescalade thérapeutique (68).

Les résultats de l'étude AMAROS ont également montré la non infériorité de la radiothérapie par rapport au curage axillaire en cas de GS métastatique. Cet essai prospectif randomisé multicentrique, publié en 2014, a comparé la radiothérapie au curage axillaire chez des patientes T1T2N+. Quatre mille huit cent vingt trois patientes ont été incluses entre 2001 et 2010. Sept cent quarante quatre patientes avec GS positif ont été traitées par CA et six cent quatre vingt une par radiothérapie axillaire. La médiane de suivi était de 5 ans. Le taux de récurrence n'était pas différent entre les deux groupes. En revanche, on notait une morbidité plus importante dans le groupe CA avec significativement plus de lymphoedème à 1an, 3 ans et 5 ans. Les auteurs concluaient

donc à une efficacité comparable de la radiothérapie par rapport à la chirurgie, sans augmentation de la mortalité et avec une diminution de la morbidité (69).

Une autre étude, parut en 2015, ayant pour but de comparer l'effet du CA versus la biopsie du GS seule sur la survie, chez des patientes ayant trois ganglions métastatiques ou plus dans les cancers du sein invasifs. Les données concernant 9521 patientes ayant un cancer du sein invasif T1-2 M0 avec ou sans biopsie du GS complétée ou non par un CA, ont été extraites de la database SEER. Il n'a pas été retrouvé de différence significative sur la survie globale et la survie spécifique entre les deux groupes de patientes (70).

## 7 Conclusion

Il faut garder à l'esprit que ces modèles mathématiques, c'est à dire le nomogramme du MSKCC pour le calcul du risque d'envahissement du ganglion sentinelle ainsi que le score de Tenon et le nomogramme du MSKCC pour la calcul du risque d'envahissement des ganglions non sentinelles ne sont qu'un outil parmi d'autres pour évaluer au mieux le diagnostic ou le pronostic d'une patiente. En aucun cas, ils ne peuvent se substituer à la clinique et surtout au bon sens du praticien. Ils ne peuvent se concevoir que comme une aide dans le raisonnement et la prise de décision permettant d'élaborer le « plan personnalisé de traitement et de suivi » d'une patiente.

D'autant plus que nos résultats montrent que la précision de ces modèles diagnostiques sur une autre population que celle où ils ont été conçus est peu concluante et donc difficilement utilisable en routine. Se posant aujourd'hui, la question de l'utilité de ces nomogrammes, à une époque où la tendance est à la désescalade thérapeutique avec des études montrant une survie non modifiée avec ou sans curage axillaire chez les patientes ayant une atteinte limitée du ganglion sentinelle.

## Annexes

Figure 1. Calculateur pour le risque d'envahissement du GS

**Enter Your Information** [Clear](#) [Calculate](#) ▶

---

**Current Age**  
Enter current age. Must be between 20 and 91.  years old (20 to 91)

**Breast Tumor Size**  
Size of the primary tumor (as measured either in imaging study or pathological exam), in centimeters.  (0.1 cm to 11.0 cm)

**Special Type?**  YES  
Check box if tumor has been pathologically defined as pure tubular, pure colloid (mucinous), or typical medullary carcinomas on the pathology report. Other histologies such as atypical medullary carcinoma or carcinoma with ductal and lobular features should be classified as ductal -- see Tumor Type and Grade section below for more details.

**Tumor is confined to UIQ?**  YES  
Check box if tumor is confined within the upper inner quadrant (UIQ) of the breast.

**Lymphatic or Vascular Structure Involvement (Lymphovascular Invasion)**  YES  
Select YES if one or more tumor cells found in the blood or lymphatic vessels.

**Multifocality?**  YES  
Select YES if breast cancer has cancer cells separated from the main tumor mass.

**Tumor Type and Grade**  ⌵  
Indicate if tumor type is ductal or lobular, as noted in the pathology report. If ductal, indicate the nuclear grade -- I: slight or no variation in the size and shape of the nucleus; II: moderate variation in the size and shape of the nucleus; III: marked variation in the size and shape of the nucleus.

**Estrogen-Receptor Status**  ⌵  
Select NEGATIVE if estrogen receptors stain positive in <10% of cells; select POSITIVE if estrogen receptors stain positive in ≥10% of cells.

**Progesterone-Receptor Status**  ⌵  
Select NEGATIVE if progesterone receptors stain positive in <10% of cells; select POSITIVE if progesterone receptors stain positive in ≥10% of cells.

**Figure 2.** Calculateur pour le risque d'envahissement des GNS

**Enter Your Information** [Clear](#) [Calculate ▶](#)

---

**Frozen Section Performed?**  **YES**  
Was a frozen section analysis performed during pathological examination? This does not have to be the method that detected the cancer in the sentinel lymph nodes, but it is necessary to know as a variable for this calculator.

**Pathological Size**  (0.1 to 9.0 cm)  
Size of the primary tumor, in centimeters.

**Tumor Type and Grade**  ⌵  
Indicate if tumor type is ductal or lobular, as noted in the pathology report. If ductal, indicate the nuclear grade -- I: slight or no variation in the size and shape of the nucleus; II: moderate variation in the size and shape of the nucleus; III: marked variation in the size and shape of the nucleus.

**Number of Positive Sentinel Lymph Nodes**  (1 to 7 nodes)  
Indicate the number of sentinel lymph nodes found to have cancer when biopsied.

**SLN Method of Detection**  ⌵  
Select the method used to detect cancer spread to the sentinel lymph nodes.

**Number of Negative Sentinel Lymph Nodes**  (0 to 14 nodes)  
Indicate the number of sentinel lymph nodes that were found not to have cancer when biopsied.

**Lymphatic or Vascular Structure Involvement (Lymphovascular Invasion)**  **YES**  
Check box if one or more tumor cells were found in blood or lymphatic vessels.

**Multifocality?**  **YES**  
Check box if patient has cancer cells that have separated from the main tumor mass.

**Estrogen Receptor Positive?**  **YES**  
Select YES if breast cancer cells tested positive for estrogen receptors.

## **Bibliographie**

1. Binder Foucard F, Belot Aurélie, Delafosse P, Remontet L, Woronoff Anne Sophie, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Etude à partir des registres des cancers du réseau francim. INCa 2013
2. Lastier D, Salines E, Danzon A. Programme de dépistage du cancer du sein en France : résultats 2007-2008, évolutions depuis 2004. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011, 12 p.
3. Molinié F et al. Incidence et facteurs pronostiques des cancers du sein découverts au cours et en dehors du programme de dépistage organisé en Loire-Atlantique (1992-2002), *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 56, 2008 : 41-49
4. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton D (1994), Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* Warmuth M.A., Bowen G., Prosnitz L.R., Chu L. Broadwater G. Peterson B et al.
5. Warmuth M.A., Bowen G. Prosnitz L.R. Chu L. Broadwater G. Peterson B. et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer* 1998; 83: 1362-1368
6. Ververs J.M.M.A., Roumen R.M.H., Vingerhoets A.J.J.M., Vreugdenhil G., Coebergh J.W.W., Crommelin M.A. , et al. Risk, severity and predictors of physical and psychological morbidity after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 991-999
7. Carter C.L., Allen C., Henson D.E. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 ; 63 : 181-187
8. Fisher B, Montague E, Redmond C, Deutsch M, Brown GR, Zauber A, Hanson WF, Wong A. Findings from NSABP Protocol No. B-04-comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer*. 1980 Jul 1; 46(1):1-13.
9. Cabanas R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977 ; 39 : 456-466
10. Giuliano A.E., Kirgan D.M. Guenther J.M. Morton D.L. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994 ; 220 : 391-401
11. Goyal A, Newcombe RG, Chhabra A, Mansel RE. Factors affecting failed localisation and false-negative rates of sentinel node biopsy in breast cancer--results of the ALMANAC validation phase. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99:203-8.
12. Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, Mignotte H, Bremond A, Classe JM, Dravet F, Routiot T, de Lara CT, Avril A, Lorimier G, Fondrinier E, Houvenaeghel G, Avigdor S. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:3664-9.
13. Harlow SP, Krag DN, Julian TB, et al. Prerandomization surgical training for the NSABP-B32 trial—a randomization phase III clinical trial to compare sentinel node resection to conventional axillary dissection in clinically node negative breast cancer. *Ann Surg* 2005. 48-54

14. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD, Nguyen K, Reintgen DS. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001; 193:593-600.
15. Taфра L. The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2001; 182:347-50.
16. Layfield DM1, Agrawal A, Roche H, Cutress RI. Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer *Br J surg* 2011.4-17
17. Tew K1, Irwig L, Matthews A, Crowe P, Macaskill P. Meta-analysis of sentinel node imprint cytology in breast cancer *Br J Surg* 2005.1068-80
18. Groupe de travail: Barranger E, Houvenaeghel G, Classe JM. Exploration et traitement de la région axillaire des tumeurs infiltrantes du sein. *RCP Nice St Paul de Vence* 2013. *Oncologie* 2013; 571-578.
19. Lyman G, Temin S, Edge S, Newman L, Turner R, Weaver D, Benson Al, Bosserman L, Burstein H, Cody H, Hayman J, Perkins C, Podoloff D, Guiliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2014
20. Giuliano, A.E., K.K. Hunt, K.V. Ballman, P.D. Beitsch, et al., Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2011. 305(6): p. 569-75.
21. Goldhirsch A, Winer E, Coates AS, Gelber RD, Piccart Gebhart M, Thurlimann B, Senn HJ Pannel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus of primary Therapy of Early breast Cancer 2013. *Annals of oncology* 2013; 2206-2223.
22. K.J. Van Zee, D.M. Manasseh, J.L. Bevilacqua, S.K. Boolbol, J.V. Fey, L.K. Tan, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*, 10. 2003 ; 1140-1151
23. A.C. Degnim, C. Reynolds, G. Pantvaidya, S. Zakaria, T. Hoskin, S. Barnes, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg*, 190. 2005. 543-550
24. H.E. Kohrt, R.A. Olshen, H.R. Bermas, W.H. Goodson, D.J. Wood, S. Henry, et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer*, 8. 2008 ; 8
25. A. Pal, E. Provenzano, S.W. Duffy, S.E. Pinder, A.D. Purushotham. A model for predicting non-sentinel lymph node metastatic disease when the sentinel lymph node is positive; *Br J Surg*, 95 ; 2008 ; 302-309
26. E. Barranger, C. Coutant, A. Flahault, Y. Delpech, E. Darai, S. Uzan. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat*, 91. 2005 ; 113-119
27. R.F. Hwang, S. Krishnamurthy, K.K. Hunt, N. Mirza, F.C. Ames, B. Feig, et al. Clinicopathologic factors predicting involvement of nonsentinel axillary nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 10. 2003 ; 248-254
28. R.F. Saidi, P.S. Dudrick, S.G. Remine, V.K. Mittal. Nonsentinel lymph node status after positive sentinel lymph node biopsy in early breast cancer. *Am Surg*, 70, 2004 ; 101\_105
29. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, Baratella P, Chifu C, Sargenti M, Intra M, Gentilini O, Mastropasqua MG, Mazzarol G, Massarut S, Garbay JR, Zgajnar J, Galatius H, Recalcati A, Littlejohn D, Bamert M, Colleoni M, Price KN, Regan MM, Goldhirsch A, Coates AS, Gelber RD, Veronesi U; Axillary



- dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. *Lancet Oncol.* 2013 Apr; 14(4): 297-305.
30. José Luiz B. Bevilacqua, Michael W. Kattan, Jane V. Fey, Hiram S. Cody III, Patrick I. Borgen, and Kimberly J. Van Zee. Doctor, What Are My Chances of Having a Positive Sentinel Node? A Validated Nomogram for Risk Estimation. *Journal of clinical oncology* 2007
  31. Bi X, Wang Y, Li M, Chen P, Zhou Z, Liu Y, Zhao T, Zhang Z, Wang C, Sun X, Qiu P. Validation of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center nomogram for predicting non-sentinel lymph node metastasis in sentinel lymph node-positive breast-cancer patients *Onco Targets Ther.* 2015 Feb 23; 8:487-93
  32. Barranger E, Coutant C, Flahault A, Delpech Y, Darai E, et al. (2005) An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 91: 113-119
  33. Boland MR, Prichard RS, Daskalova I, Lowery AJ, Evoy D, Geraghty J, Rothwell J, Quinn CM, O'Doherty A, McDermott EW. Axillary nodal burden in primary breast cancer patients with positive pre-operative ultrasound guided fine needle aspiration cytology: management in the era of ACOSOG Z011. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Apr; 41(4):559-65.
  34. Fehr MK, Kochli OR, Helfenstein U, et al: Multivariate analysis of clinico-pathologic predictors of axillary lymph node metastasis in invasive breast carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 55:1995 ; 182-188.
  35. Jackson JS, Olivotto IA, Wai MDE, et al. A decision analysis of the effect of avoiding axillary lymph node dissection in low risk women with invasive breast carcinoma. *Cancer* 88, 2000. 1852-1863
  36. Maibenco DC, Weiss LK, Pawlish KS, et al. Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinomas. *Cancer* 85 1999; 1530-1536
  37. Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ, et al; The impact of histopathology on nodal metastases in minimal breast cancer. *Arch surg* 132,1997; 384-390
  38. Olivotto IA, Jackson JS, Mates D, et al. Prediction of axillary lymph node involvement of women with invasive breast carcinoma: A multivariate analysis. *Cancer* 83,1998; 948-955
  39. Port ER, Tan LK, Borgen PI, et al. Incidence of axillary lymph node metastases in T1a and T1b breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 5, 1998. 23-27
  40. Voogd AC, Coebergh JW, Repelaer van Driel OJ, et al. The risk of nodal metastases in breast cancer patients with clinically negative lymph nodes: A population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat* 62, 2000; 63-69
  41. Ravdin PM, De Laurentiis M, Vendely T, et al. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patients by use of prognostic indicators. *J Natl Cancer Inst* 86. 1994; 1771-1775
  42. Gann PH, Colilla SA, Gapstur SM et al. Factors associated with axillary lymph node metastasis from breast carcinoma: Descriptive and predictive analyses. *Cancer* 86, 1999. 1511-1519
  43. Reyal F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, et al. The Molecular Subtype Classification Is a Determinant of Sentinel Node Positivity in Early Breast Carcinoma. *PLoS ONE* 2011.6:e20297

44. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al; Diagnostic performance of digital versus film mam- mography for breast cancer screening. *N Engl J Med* 353:2005. 1773-1783
45. Lambert LA, Ayers GD, Meric-Bernstam F. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.*2007; !:2422-3
46. Cripe MH, Beran LC, Liang WC, Sickle-Santanello BJ. The likelihood of additional nodal disease following a positive sen- tinel lymph node biopsy in breast cancer patients: validation of a nomogram. *Am J Surg* 2006. 4:484-7
47. G, Cserni. Evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology* 2005.46:697-706
48. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, et al. Discrepancies in current practice of pathological evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer. Results of questionnaire-based survey by the European Working Gourp for Breast Screening Pathology. *J Clin Pathol.* 2004.57:695–701.
49. Martelli G, Miceli R, Daidone MG, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in elderly patients with breast cancer and no palpa- ble axillary nodes: results after 15 years of follow-up. *Ann Surg Oncol*2011, 18:125–33.
50. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, et al. Randomized trial compar- ing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial *J Clin Oncol*, 24:337–44.
51. 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. 347:567–575.
52. Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol.* 2005.16:383–388
53. Degnim AC, Griffith KA, Sabel MS, et al. Clinicopathological fea- tures of metastasis in nonsentinel lymph nodes of breast carcinoma patients: a meta analysis. *Cancer* 2003.2307-15
54. Stitzenberg KB, Meyer AA, Stern LS, et al. Extracapsular extension of the sentinel lymph node metastasis: a predictor of nonsentinel node tumor burden. *Ann Surg* 2003; 607-13
55. Goyal A, Douglas-Jones A, Newcombe RG, et al. Predictors of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2004.1731-7
56. Farshid G, Pradhan M, Kollias J, et al. A decision for predicting non sentinel node involvement in women with breast cancer and at least one positive sentinel node. *Breast* 2004; 494-501
57. Degnim A, Reynolds C, Newman LA, et al. Non sentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am j Surg* 2005; 543-50
58. Coutant C, Morel O, Antoine M, Uzan S, Barranger E. Is axillary lymph node dissection always necessary in breast cancer patients with a positive sentinel node? *J Chir (Paris)* 2007;144:492–501.
59. Francz M1, Egervari K, Szollosi Z. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in breast cancer: comparison of frozen sections, imprint cytology and immunocytochemistry. *Cytopathology* 2011 36-42
60. Stovgaard ES1, Tvedskov TF, Lænkholm AV, Balslev E. Cytokeratin on frozen sections of sentinel node may spare breast cancer patients secondary axillary surgery. *Patholog Res Int.*2012

61. De Mascarel, Mc Grogan G. Les stratégies de prise en charge des ganglions sentinelles dans le cancer du sein *Ann Pathol* 23 2003. 518-33
62. Grabau D, Ryden L, Ferno M, Ingvar C, Analysis of sentinel lymph node biopsy, a single institution experience supporting the use of serial sectioning and immunohistochemistry for detection for the micrometastases by comparing four different histopathological laboratory protocols. *Histopathology* 2011;129-38
63. M Orsoni, J Clerc, F Golfier, M Cortet, D Raudrant, JS Krauth. Axillary lymph node dissection in the case of sentinel lymph node micrometastatic invasion: evaluation of three predictive models. *Eur J of Obs and G* 2011. 334-337
64. Alran S, De Rycke, Fourchotte V. Validation and limitations of use of a breast cancer nomogram predicting the likelihood of non sentinel node involvement after positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2007;2195-201
65. Houvenaeghel G, Nos C, Giard S et al. Nomogram predictive non sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a sentinel lymph node micrometastasis. *Eur J Surg oncol* 2009. 690-5
66. Delpech Y1, Bricou A, Lousquy R, Hudry D, Jankowski C, Willecocq C, Thoury A, Loustalot C, Coutant C, Barranger E. The exportability of the ACOSOG Z0011 criteria for omitting axillary lymph node dissection after positive sentinel lymph node biopsy findings: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2013 Aug;20(8):2556-61.
67. Straver ME1, Meijnen P, van Tienhoven G, van de Velde CJ, Mansel RE, Bogaerts J, Demonty G, Duez N, Cataliotti L, Klinkenbijn J, Westenberg HA, van der Mijle H, Hurkmans C, Rutgers EJ. Role of axillary clearance after a tumor-positive sentinel node in the administration of adjuvant therapy in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 10;28(5):731-7.
68. Roosen A, Lousquy R, Bricou A, Delpech Y, Selz J, Le Maignan C, Bousquet G, Winterman S, Zelek L, Barranger E. [Impact of omission of axillary dissection on adjuvant therapy in patients with metastatic sentinel lymph nodes according to the ACOSOG Z0011 criteria]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2014 Jun;42(6):409-14.
69. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, Cataliotti L, Westenberg AH, Klinkenbijn JH, Orzalesi L, Bouma WH, van der Mijle HC, Nieuwenhuijzen GA, Veltkamp SC, Slaets L, Duez NJ, de Graaf PW, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JW, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagel DA, Coens C, Messina CG, Bogaerts J, Rutgers EJ. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1303-10.
70. Bonneau C, Hequet D, Estevez JP, Pouget N, Rouzier. Impact of axillary dissection in women with invasive breast cancer who do not fit the Z0011 ACOSOG trial because of three or more metastatic sentinel lymph nodes. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Aug;41(8):998-1004.

## Evaluation des nomogrammes dans la prise en charge des cancers du sein à un stade précoce

**Résumé Introduction** Depuis l'introduction de la biopsie du ganglion sentinelle (BGS) dans le traitement du cancer du sein précoce, le curage axillaire complémentaire (CA) est devenu la norme en cas de ganglion sentinelle métastatique. Bien que celui-ci soit associé à un risque important de complications nerveuses du membre supérieur ainsi que de lymphoedème. L'utilisation de scores ou d'abaques, a permis la suppression du curage axillaire chez les patientes de bon pronostic. Scores et abaques ont été développés pour estimer le risque d'envahissement des ganglions sentinelles et non sentinelles, en accord avec les caractéristiques biologiques ou histologiques de la tumeur ou du ganglion sentinelle. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la précision diagnostique de trois scores: le nomogramme du MSKCC pour la prédiction d'envahissement des ganglions sentinelles et un second nomogramme du MSKCC ainsi que le score de Tenon pour l'envahissement des ganglions non sentinelles.

**Patientes et méthode** Nous avons réalisé une étude prospective, bicentrique, non interventionnelle, qui s'est déroulée entre janvier et décembre 2014, dans deux centres de la région parisienne. Nous avons inclus toutes les patientes atteintes d'un carcinome canalaire ou lobulaire infiltrant, ayant eu une mastectomie totale ou partielle associée à une biopsie du ganglion sentinelle. La référence diagnostique était l'examen histologique définitif. Les valeurs des différents items ont été attribuées à chaque patiente incluse dans l'étude, selon les critères recueillis qui permettaient le calcul de chaque score pour chaque patiente.

**Résultats** Cent soixante dix neuf patientes ont été incluses. Pour le calcul du risque d'envahissement du ganglion sentinelle à l'aide du nomogramme du MSKCC, l'aire sous la courbe ROC obtenue était de 0,65 (IC95%0,57-0,73) et la valeur prédictive négative (VPN) de 83,9% (IC95%76,7-89,7). Pour le calcul du risque d'envahissement des ganglions non sentinelles ; avec le score de Tenon l'aire sous la courbe ROC était de 0,49 (IC95%0,31-0,68) et la VPN de 75% (IC95%(47,6-92,7)). A l'aide du score du MSKCC, l'aire sous la courbe ROC était de 0,52 (IC95%0,41-0,625) et la VPN de 76,3% (IC95%55,8-89,6).

**Conclusion** Nos résultats montrent que la précision de ces modèles diagnostiques sur une autre population que celle où ils ont été conçus est non satisfaisante pour être utilisée en routine sur notre population de patientes. Se posant aujourd'hui, la question de l'utilité de ces nomogrammes, à une époque où la tendance est à la désescalade thérapeutique avec des études montrant une survie non modifiée avec ou sans curage axillaire chez les patientes ayant une atteinte limitée du ganglion sentinelle.

**Mots clés** Cancer du sein, nomogramme, score, ganglion sentinelle, ganglions non sentinelles

## Evaluation of nomograms in early breast cancer

**Abstract Background and aims** Since the introduction of the sentinel node biopsy in the treatment of early breast cancer, the axillary lymph node dissection became the norm in case of sentinel node metastatic. Although it is associated with an important risk of nervous complications of the upper limb and lymphoedema. The use of scores or abacuses, allowed the deletion of axillary lymph node dissection on patients with good prognosis. Scores and abacuses were developed to estimate the risk of invasion of sentinel and non sentinel lymph node, in agreement with the biological or histological characteristics of the tumor or the sentinel lymph node. The main objective of this study was to estimate the diagnostic precision of three scores: the nomogram of the MSKCC for the prediction of invasion of sentinel lymph node and the second nomogram of the MSKCC and finally the score of Tenon for the invasion of non sentinel lymph node.

**Patients and method** We realized a forward-looking study, bicentric, non-interventional, which took place between January and December, 2014, in two hospitals of Paris area. We included all patients with an infiltrating carcinoma, having a total or partial mastectomy associated with a biopsy of the sentinel lymph node. The diagnostic reference was the definitive histological examination. The values of the various items were attributed to every patient included in the study, according to the meditative criteria which allowed the calculation of every score for every patient.

**Results** One hundred and seventy-nine patients were included. For the calculation of the risk of invasion of the sentinel lymph node with the nomogram of MSKCC, the area under the curve ROC was 0,65 (IC95%0,57-0,73) and the negative predictive value (VPN) of 83,9 % (IC95%76,7-89,7). For the calculation of the risk of invasion of non sentinel lymph nodes; with the score of Tenon the area under the curve ROC was 0,49 (IC95%0,31-0,68) and VPN of 75 % (IC95 % 47,6-92,7). With the score of MSKCC, the area under the curve ROC was 0,52 (IC95%0,41-0,625) and VPN of 76,3 % (IC95%55,8-89,6).

**Conclusion** Our results show that the precision of these nomograms on another population than the one where they were conceived is not very conclusive to be used in routine on our population. This raises a question concerning the utility of these nomograms, at a moment when the tendency is in therapeutic de-escalation, with studies showing a survival not changed, with or without lymph node dissection on the patients with limited attack of the sentinel lymph node.

**Key words :** breast cancer, nomograms, scores, sentinel lymph node, non sentinel lymph node

Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'Ecole de Médecine  
75270 Paris cedex 06