



HAL
open science

L'examen anatomopathologique du ganglion sentinelle: qu'en attendre?

M. Antoine, M. F. Teilhac, B. Poulet

► **To cite this version:**

M. Antoine, M. F. Teilhac, B. Poulet. L'examen anatomopathologique du ganglion sentinelle: qu'en attendre?. 31^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), Lyon, 2009. Un cancer du sein : aujourd' hui et demain, Nov 2009, Lyon, France. pp.29-34. hal-03575376

HAL Id: hal-03575376

<https://hal.science/hal-03575376>

Submitted on 15 Feb 2022

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.

Le ganglion sentinelle : quelles techniques diagnostiques pour demain ? L'examen anatomopathologique du ganglion sentinelle : qu'en attendre ?

Pathologic examination of sentinel node

Mots-clés : Ganglion sentinelle – Cancer du sein – Anatomie pathologique.

Keywords: *Sentinel node – Breast neoplasm – Pathology.*

M. Antoine*, M.F. Teilhac*, B. Poulet*

L'envahissement ganglionnaire axillaire est un facteur pronostic majeur dans le cancer du sein. La biopsie du ganglion sentinelle (GS) a prouvé son innocuité et sa validité pour l'évaluation initiale du statut ganglionnaire et a remplacé durant la dernière décennie la dissection axillaire dans les cancers du sein débutants, comme en témoigne la diffusion de la technique : taux d'utilisation passé de 26,8 % en 1998 à 65,5 % en 2005 (1, 2). Mais cette technique, du fait de l'examen anatomopathologique sélectif plus approfondi, a simultanément augmenté le taux d'envahissement ganglionnaire, sans que la signification pronostique de ces cellules, parfois en faible nombre dans le ganglion (15 % de micrométastases dans le ganglion sentinelle), soit parfaitement connue.

Gold standard : l'examen des ganglions du curage axillaire

L'envahissement ganglionnaire axillaire est estimé par dissection du curage axillaire pour isoler macroscopiquement tous les ganglions. Après avoir été sectionnés en tranches macroscopiques (de 2 à 3 mm d'épaisseur), ces ganglions sont inclus en totalité dans un ou plusieurs blocs selon leur taille, lesquels font l'objet d'une coupe (épaisseur 4 à 5 microns) et d'une coloration en hématoxyline-éosine-safran (HES). Le nombre de ganglions axillaires doit être au minimum de 10. La pratique de coupes sériées sensibilise cet

examen, avec la découverte de 7 à 20 % de métastases supplémentaires, de même que l'immunohistochimie (IHC) avec un anticorps pancytokératine : 7 à 32 % de métastases supplémentaires.

La fréquence d'envahissement des ganglions axillaires diffère selon la méthode d'investigation, plus élevée depuis l'estimation par le GS, et dépendante de la taille tumorale (3) et de la méthode utilisée (coupes sériées et IHC), avec une détection augmentée de 10 à 52 % (tableau).

L'examen préopératoire du ganglion sentinelle : "Docteur, quel est le risque que j'aie un ganglion sentinelle positif ?"

L'examen préopératoire du GS apporte, par la microbiopsie de la tumeur, la preuve du caractère invasif de la lésion clinique et/ou radiologique. Certains critères sont connus pour être prédictifs de l'envahissement ganglionnaire (curage ou GS) : critères cliniques (âge) ou histologiques (taille, multifocalité, type histologique, localisation, envahissement lymphovasculaire, grade histopronostique, positivité du récepteur aux œstrogènes [+ 2 %] et du récepteur à la progestérone [+ 4,6 %]) [3]. Ces critères ont permis l'établissement d'un nomogramme (3) évaluant ce risque. La précision du risque estimé par l'aire sous la courbe Roc (0,754) est de l'ordre de celle apportée par la mammographie pour la prédiction de cancer (0,61 à 0,82 si mammographie numérique). Certains de ces critères

Tableau. Fréquence comparée des métastases axillaires (période pré-ganglion sentinelle) et des métastases des ganglions sentinelles du cancer du sein (adapté de [3]).

| | T1mic | T1a | T1b | T1c | T2 ≤ 3 cm | T2 > 3 cm | T3 |
|----------------------------|--------|--------|---------|---------|-----------|-----------|---------|
| Curage axillaire | 10 % | 9-13 % | 13-19 % | 26-29 % | 39-50 % | 48-59 % | 71-80 % |
| Ganglion sentinelle | 10,7 % | 13,5 % | 21,8 % | 35,6 % | 54,7 % | 66,2 % | 88 % |

* Anatomie pathologique, hôpital Tenon, Paris.

ne sont pas connus de façon précise en phase préopératoire (taille, multifocalité) mais sont appréciés par l'imagerie. L'examen du creux axillaire – clinique par la palpation, radiologique par l'échographie ou le scanner, isotopique par le TEP-scan et cytologique par la cytoponction (sous contrôle échographique) – peut faire récuser la procédure. Soixante pour cent des patientes avec ganglion palpable (N1a clinique) ont un GS envahi.

L'examen peropératoire du ganglion sentinelle

L'examen peropératoire du GS est justifié pour éviter la réintervention des patientes ayant un GS positif. Il est réalisé en Europe par plus de la moitié des équipes (détection peropératoire) [4], et le plus souvent par technique anatomopathologique : histologique (coupes au cryostat), ou cytologique (apposition, grattage) et histologique. L'examen par biologie moléculaire, seul ou combiné à l'histologie, est encore peu diffusé. Sa justification est liée aux critères de réintervention (métastase quelle qu'en soit la taille) pour curage axillaire ainsi qu'au taux de positivité du GS, tributaire de ses indications (taille tumorale). La méthodologie peropératoire conditionne l'examen histologique définitif.

L'examen histologique définitif

Le nombre moyen de GS isolés est de 2 ; 25 à 30 % des femmes ont un GS positif et la taille moyenne métastatique est de 6 mm ; 40 % des métastases n'intéressent qu'une moitié ganglionnaire ; 40 % des métastases sont des micrométastases ou des cellules isolées.

Nomenclature des métastases

La terminologie des métastases de petite taille est issue de celle des cellules métastatiques sanguines ou médullaires. Les cellules isolées (ITCs) sont des cellules circulantes dans le courant sanguin, n'adhérant pas à la paroi des vaisseaux ou des sinus lymphatiques, et ne s'accompagnant pas de prolifération des cellules tumorales ni de *stroma reaction*. La micrométastase (MICs, ou métastase occulte), définie par une taille inférieure ou égale à 0,2 cm, se distingue des cellules isolées par des critères initialement qualitatifs définis par Hermanek (5) : adhérence, *stroma reaction*, prolifération, et non par des critères quantitatifs (taille). Les ITCs et les MICs, initialement non différenciées par la taille, l'ont été secondairement par le type de détection : IHC et/ou biologie moléculaire pour les cellules isolées. La nomenclature actuelle des métastases est celle de la classification UICC TNM des tumeurs malignes (6), qui tient compte de critères quantitatifs (taille) et qualitatifs : cellules isolées (ITCs) ne dépassant pas 0,2 mm, sans prolifération ni *stroma reaction*, localisées dans le sinus lymphatique, nommées pN0(i+), détectées en HES et/ou en IHC ; micrométastases (MICs) si taille supérieure ou égale à 0,2 mm mais inférieure à 2 mm, ou aspect de ITCs mais localisées dans la pulpe lymphoïde et nommées pN1mi ; macrométastase supérieure à 2 mm. La classification de l'AJCC (7) tient compte des seuls critères quantitatifs et utilise les mêmes abréviations en référence à la taille, et non à la technique de détection. La valeur de 2 mm égale un diamètre de champ au faible grossissement (objectif 10) pour la plupart des microscopes, et la valeur de 0,2 mm égale un diamètre de champ à très fort grossissement

(objectif 100). Cette classification reste d'application difficile et peu reproductible (8), même après consensus initial (κ de 0,39 à 0,49), mais est améliorée par un apprentissage sur images numérisées : κ de 0,57 à 0,94 (9). Elle est difficile en cas de foyers multiples ou d'envahissement en cellules isolées, comme cela est habituellement observé dans les adénocarcinomes lobulaires infiltrants (10). La topographie de la métastase peut modifier la nomenclature dans l'UICC (sinus périphérique versus pulpe lymphoïde). Elle reste également de classification difficile pour les localisations intracapsulaires ou périganglionnaires dans le tissu adipeux.

Topographie des métastases et relation avec le type histologique

Le tissu lymphoïde ganglionnaire est limité par une capsule fibreuse entourée de tissu adipeux. Les métastases sont localisées à la périphérie du ganglion, sous la capsule à la jonction des lymphatiques afférents et des sinus sous-capsulaires, se regroupant aux points d'entrée des lymphatiques. Selon une classification décrite pour les GS drainant le mélanome, van Deurzen (11), appliquant les mêmes critères pour le GS du sein, montre que la localisation tumorale comporte l'atteinte sous-capsulaire dans 97 % des cas (47 %), parfois combinée à l'atteinte parenchymateuse (11 %) ou extensive (39 %), alors que la localisation parenchymateuse profonde isolée est beaucoup plus rare (3 %). De plus, les ITCs et MICs sont presque exclusivement localisées dans ces zones sous-capsulaires : respectivement 96 % et 81 %, justifiant un examen électif de ces zones dans les GS. La topographie de cet envahissement apporte des données prédictives de l'envahissement des ganglions du curage, plus probable lors de localisation parenchymateuse, et corrélée non seulement à la taille de la métastase mais aussi à la profondeur de l'envahissement. Cette topographie élective périphérique décrite (12, 13) par rapport aux vaisseaux afférents lymphatiques a également été mise en évidence par des études tridimensionnelles (14). La localisation sinusale est plus fréquente pour les carcinomes canauxaires invasifs de haut grade avec envahissement vasculaire (14). Les carcinomes tubuleux s'accompagnent plus souvent d'une extension extracapsulaire indépendante de la masse tumorale (12). L'extension extranodale a toutefois été décrite comme témoin d'obstruction lymphatique et associée à un défaut d'incorporation isotopique (15). Les ITCs sont plus fréquentes dans les carcinomes lobulaires invasifs (inactivation de la E-cadhérine intervenant dans le système d'adhésion cellulaire) et le mode d'envahissement n'est pas corrélé pour ce type histologique à la masse tumorale (16). Il est de ce fait important que le chirurgien respecte l'intégrité de la capsule lors de la dissection (éviter les artéfacts de coagulation liés au bistouri électrique). Il faut aussi privilégier, en particulier en peropératoire, l'examen de la moitié ganglionnaire colorée, ou de la moitié ganglionnaire correspondant aux lymphatiques afférents repérés (17).

Un débat persiste sur la façon de couper le ganglion, certains favorisant une coupe perpendiculaire au grand axe pour permettre la visualisation optimale de la capsule sur les différentes tranches, d'autres favorisant une coupe longitudinale. Cela dépendra de la méthode d'examen peropératoire, le ganglion frais non fixé étant plus difficile à couper que le ganglion fixé ; il est souvent plus facile de couper le GS en deux moitiés longitudinales lors de l'examen peropératoire pour les appositions et l'examen extemporané. Les métastases sont préférentiellement localisées dans la zone ganglionnaire colorée ou radioactive.

Coupes sériées et immunohistochimie

L'examen anatomopathologique du GS a deux objectifs :

- distinguer avec précision les métastases supérieures à 2 mm pour la décision de chimiothérapie (consensus) ;
 - détecter avec des moyens raisonnables les MICs et ITCs, ce qui conditionne encore la pratique du curage axillaire complémentaire.
- La possibilité de découvrir des cellules tumorales dans un ganglion dépend du volume tumoral examiné. Puisque les coupes préparées ont une épaisseur de 4 à 5 microns, il faudrait 2000 coupes pour examiner en totalité un ganglion de 1 cm (18). La technique d'une section HES par ganglion ne permet d'explorer que moins de 1 % du ganglion. Des choix doivent être faits, balançant entre une pratique clinique acceptable et une sensibilité suffisante.

Il n'y a pas donc pas d'accord sur la meilleure méthode anatomopathologique d'examen des GS. Certains (19) défendent une exploitation totale du ganglion en sections espacées de 50 microns, d'autres préconisent des coupes espacées de 150 à 200 microns. Le modèle de Cserni (20) montre que la pratique de coupe tous les millimètres évite de laisser passer les macrométastases et permet également de les identifier comme telles. Des sections plus espacées, en particulier le modèle d'une section par tranche macroscopique de 2 mm, évite de laisser passer les macrométastases, mais celles-ci ne sont pas pour autant toujours identifiées comme telles et peuvent apparaître comme des MICs ou des ITCs. Si le pathologiste veut retrouver des métastases de l'ordre de 0,2 mm, il doit couper le ganglion de façon progressive tous les 0,2 mm (200 µ) jusqu'à épuisement du bloc. Chaque tranche de 2 mm nécessite 20 sections de 10 µ (taille minimale de cellules tumorales) pour éliminer la présence d'ITCs. L'épaisseur du tissu examiné détermine la taille maximale de la métastase occulte potentielle. Ces recommandations justifient une coupe macroscopique soignée du GS en tranches de 2 mm d'épaisseur. La méthode utilisée en paraffine dépend de la méthode utilisée en peropératoire : moléculaire (combinée ou exclusive), cytologique ou histologique, avec consommation de la totalité ou d'une partie du GS. Le choix de la méthode utilisée en peropératoire doit donc être réfléchi, non seulement par rapport à l'option immédiate de la technique chirurgicale (complément par dissection axillaire), mais aussi par rapport à sa pertinence pour la signification pronostique et thérapeutique (décision de chimiothérapie).

L'étude immunohistochimique (IHC) ne permet pas d'estimer par sa positivité la taille de la métastase. Elle sensibilise la lecture histologique en améliorant le signal visuel, du fait de la technique chromogène utilisée. Il est vrai que cette amélioration est surtout efficace pour les amas de petite taille comme les MICs et les ITCs, difficilement visibles en HES. Cette technique permet au pathologiste de lire rapidement les lames quelle que soit la taille de la métastase. L'anticorps le plus fréquemment utilisé est un cocktail de cytokératines (ck) ou de pancytokératines de type AE1-AE3, dirigé contre plusieurs sous-types de ck ciblant les différents types moléculaires de tumeurs mammaires luminales (ck 8 et 19) et basales (ck 5, 6 et 14), ou d'autres types de ck (Cam5-2, MNF116, KL1), voire, selon les indications, des anticorps d'autres spécificités.

Les métastases sont retrouvées dans les quatre premiers GS. Il est donc nécessaire de faire préciser par le chirurgien l'ordre de détection et ne pas examiner en peropératoire et/ou en méthode sériée et/ou IHC les ganglions au-delà de 4.

La diversité de la méthodologie anatomopathologique a été démontrée dans une enquête réalisée dans 382 institutions européennes avec la description de 123 protocoles différents (4). Quatre-vingt-huit pour cent des institutions utilisaient la pratique de coupes sériées, pour la plupart (50 %) espacées de 100 à 250 µ, et 70 % pratiquaient une détection IHC. Cette variabilité s'explique selon le but de l'examen du GS : si le but principal est la détermination du pronostic, la limite inférieure pour découvrir une métastase doit être la plus petite taille ayant une signification considérée comme pronostique. Si le ganglion sentinelle est utilisé pour recommander le traitement de l'aisselle (réduction du nombre de faux négatifs), la limite inférieure de détection doit être à un niveau où le taux de faux négatif (ou risque d'invasion des ganglions non sentinelles) est à un niveau acceptable, inférieur à 5 %.

Choix des pratiques

Les calculs exposés par Rutgers (18) à partir des chiffres retrouvés par la méta-analyse de Cserni montrent que, pour 100 femmes explorées par le GS (tumeur T1/T2 < 3 cm), l'absence de coupe sériée et d'IHC, et donc la perte de chance de retrouver des cellules isolées, risque de ne pas diagnostiquer une seule patiente avec micrométastase dans le curage axillaire, soit 1 % des patientes, ce qui est inférieur au taux de faux négatif de la technique elle-même. Ces résultats sont à comparer aux pratiques habituelles d'exploitation du curage axillaire, dont la limite de définition est la MICs en l'absence de coupe sériée et d'IHC. Ils sont également à mettre en parallèle avec le pronostic des MICs et du taux de récurrence axillaire dans les séries de patientes avec GS négatif (0,3 % ; médiane : 19 mois) [18] ou chez les patientes avec GS positif ayant refusé un curage axillaire : 0 à 1,4 % (risque évalué à 2-3 ans), mais dans une population à bas risque avec effet de la chimiothérapie adjuvante.

La pratique du GS induit un phénomène de Will Rogers, ou surstadiation, ou migration de stade (21, 22), avec une augmentation des N+, qui restent de meilleur pronostic.

Traçabilité de l'information

La pratique du GS dans un centre doit être codifiée et accompagnée d'une procédure d'assurance qualité, avec traçabilité de l'information entre le chirurgien et le pathologiste, et analyse des résultats.

Performances

Les 9,8 % de faux négatifs retrouvés dans l'étude NSABP 32 (23) sont majorés dans les tumeurs latérales, pour les petites tumeurs, en cas de GS unique, en cas d'invasion majeur du creux axillaire (> 3), de chimiothérapie néoadjuvante, de multifocalité, de chirurgie antérieure, ou de localisation interne. L'exérèse des ganglions mammaires internes n'apporte aucun avantage de survie par rapport à la chirurgie conventionnelle, et le ganglion mammaire interne est rarement à l'origine d'une récurrence dans les cancers mammaires débutants. Le taux d'invasion unique du ganglion mammaire interne est faible : de 0,2 à 4,9 % (2).

Coût

L'étude histologique du ganglion sentinelle n'est actuellement pas correctement codifiée par la CNAM lors d'examen extemporanés multiples, de coupes sériées ou d'études IHC. La cotation admise est de P200 pour une lame avec un AC, alors que

la technique la plus répandue est la réalisation de 3 à 4 coupes avec étude IHC. La pratique de coupes sériées en HES n'est pas cotée. L'examen extemporané sur le ganglion sentinelle est cotée P300 pour l'étude histologique, quel que soit le nombre de ganglions examinés.

Pièges

Il existe des pièges morphologiques à l'origine de faux positifs et des pièges liés à l'existence de situations de drainage particulières : ganglion intramammaire et ganglion non sentinelle.

Les pièges morphologiques. Le ganglion inflammatoire post-biopsique (après cytoponction, microbiopsie, macrobiopsie ou chirurgie mammaire, ou cytoponction ganglionnaire) est surtout de diagnostic difficile en peropératoire sur apposition, du fait de nombreux macrophages et de cellules lymphoïdes stimulées. Chez les patientes obèses ou diabétiques, le ganglion adipeux peut prendre un faux aspect macroscopique induré et être augmenté de taille (24). L'inclusion de cellules naïves est bénigne, présente dans la capsule, organisée en thèques, et sera éventuellement confirmée par l'examen immunohistochimique (PS 100 positives, ck négatives). La migration de cellules épithéliales, bénignes ou malignes, et l'inclusion de cellules glandulaires bénignes sont le diagnostic le plus difficile. La migration de cellules épithéliales est favorisée par le massage de la glande mammaire et par les manœuvres instrumentales comme les ponctions, les biopsies, ou la chirurgie (25-27). Sa réalité a été démontrée après mastectomie prophylactique et exérèse de lésions bénignes. La comparaison entre la morphologie et le phénotype des cellules épithéliales dans le ganglion et des cellules mammaires permet, dans certains cas, de distinguer le mécanisme métastatique du phénomène passif de déplacement des cellules glandulaires (28).

Le GS peut aussi être le siège de pathologies associées : lymphome, sarcoïdose, phénomène dysimmunitaire lié à la séro-positivité VIH. L'étude morphologique reste indispensable dans toutes ces situations. Le diagnostic de ces pathologies associées peut avoir son importance dans le suivi et la surveillance de la patiente.

Le ganglion intramammaire serait présent dans 28 à 48 % des glandes mammaires (29-31). Il siège dans 55 % des cas dans le même quadrant. Il est de découverte lymphoscintigraphique dans 0,2 % des cas (32), ou de révélation mammographique ou échographique (33), ou de découverte histologique. Il est plus souvent détecté lors de l'injection périaréolaire. Il est envahi dans 10 % des cas, dans 5 % des cas de façon isolée, et constitue pour certains un facteur de mauvais pronostic indépendant (34, 35), non confirmé par d'autres études (32, 36, 37). Moins de 30 cas d'envahissement isolé avec GS négatif ont été décrits (36-38).

Le ganglion non sentinelle est découvert lors de l'exploration d'un GS et est défini par son caractère non chaud et non bleu mais palpable. Il est présent dans 3,9 % des cas, et métastatique dans 23,1 % des cas, justifiant la palpation de l'aisselle et l'exérèse systématique de tout ganglion palpable. Il est de pronostic plus péjoratif, est plus souvent détecté lors d'une injection péri-tumorale (23) et est à l'origine de faux négatifs du GS. Il peut être en situation anatomique anormale.

Conséquences postopératoires

“Docteur, le curage axillaire est-il indispensable si le GS est positif?”

Il reste à déterminer si le curage axillaire est toujours indiqué lorsque le GS est positif sur l'histologie définitive car, chez 40 % à 70 % des patientes, le GS est le seul ganglion positif, sans atteinte du ganglion non sentinelle (non-GS). La probabilité d'atteinte du non-GS dépend de plusieurs facteurs histologiques (39) liés à la tumeur (taille tumorale et envahissement lymphovasculaire, voire type histologique) [40], ou liés au GS (taille de la métastase du GS, nombre de GS positifs, ratio de GS positifs sur nombre de GS prélevés, extension extracapsulaire des GS positifs). Plusieurs modèles mathématiques (39) incorporant ces différents facteurs ont été développés pour prédire le statut du ganglion non-GS chez les patientes avec GS positif. Il s'agit de nomogrammes basés sur une analyse de régression logistique multivariée (certains sont disponibles sur site Web dédié), de scores avec attribution de points aux différentes variables informatives avec *cut-off* entre populations à bas risque et à haut risque, ou d'outils de partition récursive avec des algorithmes de répartition à chaque étape pour séparer les patientes. Ceux-ci doivent faire l'objet de validation dans des populations indépendantes (39, 40) avant d'être incorporés dans nos pratiques afin de définir l'utilité clinique, c'est-à-dire l'identification du groupe de patientes le plus important ayant un faible risque d'envahissement du ganglion non-GS. Ces outils peuvent être comparés à l'aide de différents critères, en particulier la discrimination par l'aire sous la courbe ROC et le taux de faux négatif, comparé au taux de faux négatif < 5 % du curage axillaire. Ces outils sont d'importance majeure pour le groupe des patientes avec MICs ou ITCs du fait de la fréquence de non-envahissement du non-GS chez elles, et certains d'entre eux seraient plus pertinents dans ce groupe : nomogramme du MSKCC (41), nomogramme de Stanford (42), score de Tenon (43). L'absence de curage axillaire peut être proposée aux patientes à faible probabilité d'envahissement du non-GS, inférieure à 5 %, voire à 10 %, comparé au risque de récurrence axillaire. Le risque de sous-traitement est à comparer au risque de faux négatif de détection. Toutefois, un curage axillaire peut être proposé aux patientes pour lesquelles la décision de chimiothérapie serait modifiée par la découverte d'une métastase dans le curage axillaire.

Une étude récente montre que la survie n'est pas modifiée chez les patientes n'ayant pas eu de curage axillaire, malgré la présence de MICs dans le GS (44).

Quelle est la signification des cellules isolées et des micrométastases ?

La signification des micrométastases ganglionnaires a toujours été très controversée. Toutefois, plusieurs revues de la littérature ou méta-analyses ont montré que les séries les plus récentes portant sur de grandes populations et à suivi prolongé établissaient le mauvais pronostic des MICs ganglionnaires axillaires avec des différences significatives de survie (45-49), ce qui est également rapporté pour les MICs identifiées dans les GS (50, 51). La signification pronostique des ITCs est plus difficile à établir, bien que l'étude MIRROR montre une réduction de la survie sans récurrence à 5 ans chez les patientes non traitées (51).

Conclusion

Si la pratique du ganglion sentinelle est adoptée pour les cancers de petite taille, il faut rester prudent dans la diffusion de cette technique dans les tumeurs de plus grande taille, compte tenu du risque majoré de ganglion sentinelle positif et du surrisque de réintervention lors d'une éventuelle sous-évaluation peropératoire. Des ambiguïtés persistent dans la terminologie des ITCs et des MICs, en particulier lors de la présence de plusieurs foyers. Leur

identification est dépendante de la technique anatomopathologique employée. Il faut également rester prudent dans les décisions prises chez les patientes avec MICs et a fortiori ITCs, car leur pronostic reste incertain en comparaison des caractéristiques pronostiques de la tumeur elle-même, décisionnelles pour la chimiothérapie adjuvante. La prédiction des ITCs reste mineure pour l'envahissement du ganglion non sentinelle, et le risque de récurrence axillaire après GS négatif, ou même après GS avec envahissement limité, demeure très faible (< 2%) après un suivi de 2 à 3 ans. ■

Références bibliographiques

- [1] Chen AY, Halpern MT, Shrag NM, Stewart A, Leitch M, Ward E. Disparities and trends among early stage breast cancer patients (1998-2005). *J Natl Cancer Inst* 2008;100:462-74.
- [2] Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield ER et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel node biopsy in early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.
- [3] Bevilacqua JLB, Katan MW, Fey JV, Cody IIIHS, Borgen PI, van Zee KJ. Doctor, what are my chances of having a positive sentinel node ? A validated nomogram for risk estimation. *J Clin Oncol* 2007;25:3670-9.
- [4] Cserni G, Bianchi S, Vezzosi V et al. Sentinel node biopsy in staging small (up to 15 mm) breast carcinomas. Results from a european multi-institutional study. *Pathol Oncol Res* 2007;13:5-14.
- [5] Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wittekind C. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668-73.
- [6] Sobin LH, Wittekind C, eds. TNM classification of malignant tumors, 6th ed. New York: John Wiley 2002.
- [7] Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. eds. American Joint Committee on Cancer Staging Manual; 6th ed Philadelphia:Springer;2002.
- [8] Cserni G, Bianchi S, Boecker W et al. Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumor cells. *Cancer* 2005;103:358-67.
- [9] Turner RR, Weaver DL, Cserni G et al. Nodal stage classification for breast carcinoma: improving interobserver reproducibility through standardized histologic criteria and image-based training. *J Clin Oncol* 2008;26:258-63.
- [10] De Mascarel I, MacGrogan G, Debled M, Brouste V, Mauriac L. Distinction between isolated tumor cells and micrometastases in breast cancer. *Cancer* 2008;112:1672-8.
- [11] Van Deurzen CHM, Seldenrijk CA, Koelmeij R, van Hillegersberg R, Hobbelenk MGG, van Diest PJ. The microanatomic location of metastatic breast cancer in sentinel lymph node involvement. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1309-15.
- [12] Cserni G. Axillary lymph node micrometastases with extracapsular extension: a distinct pattern of breast cancer metastasis? *Clin Pathol* 2008;61:115-8.
- [13] Diaz LK, Hunt K, Ames F et al. Histologic localization of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Am J Surg Pathol* 2003;27:385-9.
- [14] Paish EC, Green AR, Rakha EA, Macmillan RD, Maddison JR, Ellis IO. Three dimensional reconstruction of sentinel lymph nodes with metastatic breast cancer indicates three distinct patterns of tumor growth. *J Clin Pathol* 2009;62:617-23.
- [15] Goyal A, Douglas-Jones AG, Newcombe RG et al. Effect of lymphatic tumor burden on sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Breast J* 2005;11:188-94.
- [16] Vincent-Salomon A, Caly M, De Rique Y et al. Lobular phenotype related to occult-metastatic spread in axillary lymph node and/or bone marrow in breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2009;45:1979-86.
- [17] Cserni G. Mapping metastases in sentinel lymph nodes of breast cancer. *Am J Clin Pathol* 2000;113:351-4.
- [18] Rutgers EJT. Sentinel node biopsy: interpretation and management of patients with immunohistochemistry-positive sentinel nodes and those with micrometastases. *J Clin Oncol* 2008;26:698-702.
- [19] Viale G, Maiorano E, Mazzarol G et al. Histologic detection and clinical implications of micrometastases in axillary sentinel lymph nodes for patients with breast carcinoma. *Cancer* 2001;15:1378-84.
- [20] Cserni G. A model for determining the optimum histology of sentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Pathol* 2004;57:467-71.
- [21] Weaver DL. Sentinel lymph nodes and breast carcinoma: which micrometastases are clinically significant? *Am J Surg Pathol* 2003;27:842-5.
- [22] Van Rijk MC, Petersee JL, Nieweg OE, OldenbergHS, Rutgers EJ, Kroon BB. Additionnal axillary metastases and stage migration in breast cancer patients with micrometastases or submicrometastases in sentinel lymph nodes. *Cancer* 2006;107:467-71.
- [23] Krag DN, Anderson ST, Julian TB et al. Technical outcomes of sentinel lymph node resection and conventional axillary lymph node dissection in patients with clinically node negative breast cancer: results from the NSABP-32 randomized phase III trial. *Lancet Oncology* 2007;8:881-8.
- [24] Giovagnorio F, Drudi FM, Fanelli G et al. Fatty changes as a misleading factor in the evaluation with ultrasound of superficial lymph nodes. *Ultrasound Med Biol* 2005;31:1017-22.
- [25] Hansen NM, Ye X, Grube BJ et al. Manipulation of the primary breast tumor and the incidence of sentinel node metastases from invasive breast cancer. *Arch Surg* 2004;139:634-40.
- [26] Moore KH, Thaler HT, Tan LK et al. Immunohistochemically detected tumor cells in the sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:929-34.
- [27] Newman EL, Kahn A, Diel KM et al. Does the method of biopsy affect the incidence of sentinel lymph node metastases? *Breast J* 2006;12:53-7.
- [28] Bleiweiss IJ, Nagi CS, Jaffer S. Axillary sentinel lymph nodes can be falsely positive due to iatrogenic displacement and transport of benign epithelial cells in patients with breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2013-8.
- [29] Egan RL, Mc Sweeney MB. Intramammary lymph node metastases are an independent predictor of poor outcome in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1983;51:1838-42.
- [30] Spillane AJ, Donnellan M, Matthews AR. Clinical significance of intramammary lymph nodes. *Breast* 1999;8:143-6.

- [31] Rampaul RS, Dale OT, Mitchell M et al. Incidence of intramammary lymph nodes in completion mastectomy specimens after axillary node sampling: implications for breast conserving surgery. *Breast* 2008;17:195-8.
- [32] Intra M, Garcia-Etienne CA, Renne EG et al. When sentinel node is intramammary. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1304-8.
- [33] Edeiken-Moro BS, Monroe DP, Monroe BJ et al. Metastases to intramammary lymph nodes in patients with breast cancer: sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 2008;36:279-85.
- [34] Shen J, Hunt KK, Mirza NX et al. Intramammary lymph node metastases are an independent predictor of poor outcome in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2004;101:1330-7.
- [35] Guth AA, Mercado C, Roses DF et al. Intramammary lymph nodes and breast cancer: a marker for disease severity or just another lymph node? *Am J Surg* 2006;192:502-5.
- [36] Nassar A, Cohen C, Cotsonis G, Carlson G. Significance of intramammary lymph nodes in the staging of breast cancer: correlation with tumor characteristics and outcome. *Breast J* 2008;14:147-52.
- [37] Cox CE, Cox JM, Ramos D, Meade TL. Intramammary lymph nodes: what is the clinical significance? *Ann Surg Oncol* 2009;15:1273-4.
- [38] Bats AS, Coutant C, Antoine M et al. Intramammary lymph nodes metastasis of breast cancer after sentinel node biopsy: two cases and review of the literature. *EJSO* 2009;35:331-2.
- [39] Coutant C, Olivier C, Lambaudie E et al. Comparison of models to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:2800-8.
- [40] Houvenaeghel G, Nos C, Giard S et al. A nomogram predictive of non-sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a sentinel lymph node metastasis. *EJSO* 2009;35:690-5.
- [41] Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1140-51.
- [42] Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR et al. New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008;8:66.
- [43] Barranger E, Coutant C, Flahault A et al. An axilla scoring system to predict non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with sentinel lymph node involvement. *Breast Cancer Res Treat* 2005;91:113-9.
- [44] Bilimoria KY, Bentrem JB, Hansen NM et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2946-53.
- [45] Dowlatshahi K, Fan M, Snider H, Habib F. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: review the dilemma. *Cancer* 1997;80:1188-97.
- [46] Sakorafas GH, Ceraghty J, Pavalakis G. The clinical significance of axillary lymph nodes micrometastases in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:807-16.
- [47] Maibenco DC, Dombi GW, Kau TY, Sebersson RK. Significance of micrometastases on the survival of women with T1 breast cancer. *Cancer* 2006;107:1234-9.
- [48] Chen SL, Hoehne FM, Giulano AE. The prognostic significance of micrometastases in breast cancer: a SEER population based analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3378-84.
- [49] Kuit GP, Voogd AC, van de Poll-France LV et al. The prognostic significance of axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:500-5.
- [50] Cox CE, Kiluk JV, Riker AI et al. Significance of sentinel lymph node micrometastases in human breast cancer. *J Am Coll Surg* 2008;206:261-8.
- [51] De Boer M, Van Deurzen CHM, van Dijck JAAM et al. Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Eng J Med* 2009;361:653-63.