

Cancer du sein révélé par une adénopathie axillaire

Caroline Cuvier

XVIIèmes journées de sénologie
interactive

Septembre 2014

Mme N.



- 54 ans, ménopausée
- Adénopathie axillaire droite suspecte sur mammographie systématique
- Examen clinique: masse axillaire 25 mm
palpation seins normale
- Mammo et écho : normales (sauf ganglion)
- Biopsie ganglionnaire: adénocarcinome peu différencié, TTF1 -, RE+, RP-, Her2 ++

Cancer du sein révélé par une adénopathie axillaire

Définition

Adénopathie axillaire (palpable) métastatique d'un adénocarcinome «à priori mammaire»

+ Examen clinique mammaire, mammographie normaux

≈ *Cancer du sein occulte révélé par une adénopathie axillaire*

Selon auteurs: + écho voire IRM normales(s)

Selon études: patientes avec histologie positive sur pièce (mastectomie) exclues (*Montagna 2011..*) ou non.

= T0N+, T0N1-2

= T0-TxN1-2

Cancer du sein révélé par une adénopathie axillaire.....

Histoire
naturelle

Diagnostic

pronostic

Traitement
du sein





Épidémiologie

Jeanne Mazet : 1^{er} cas, décrit par Halsted en 1907.

- 0,1 à 1% des cancers du sein
- Diminution incidence avec + grande sensibilité examens para-cliniques mammaires
- pic = 55 ans
- âge médian = 49-65 (8 séries)
- pas de facteur de risque spécifique
- Histoire familiale de cancer du sein: 20-30%

(Baron 1990)

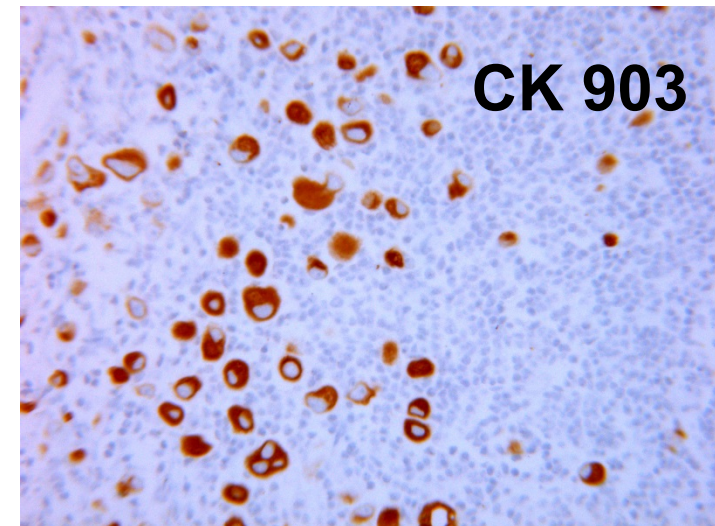
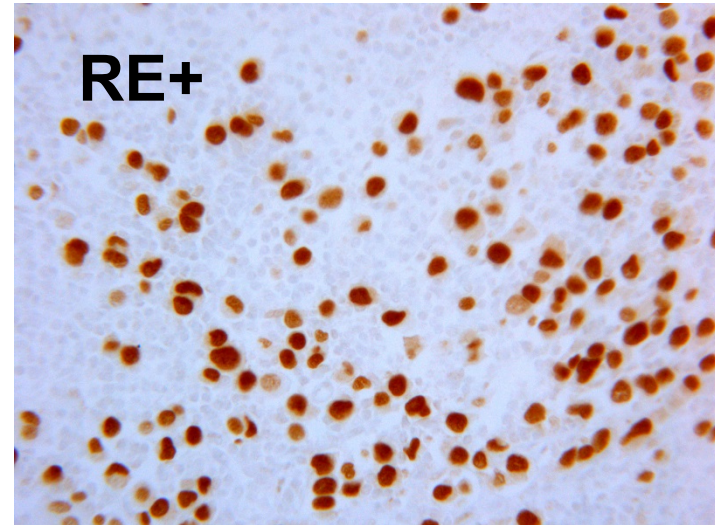
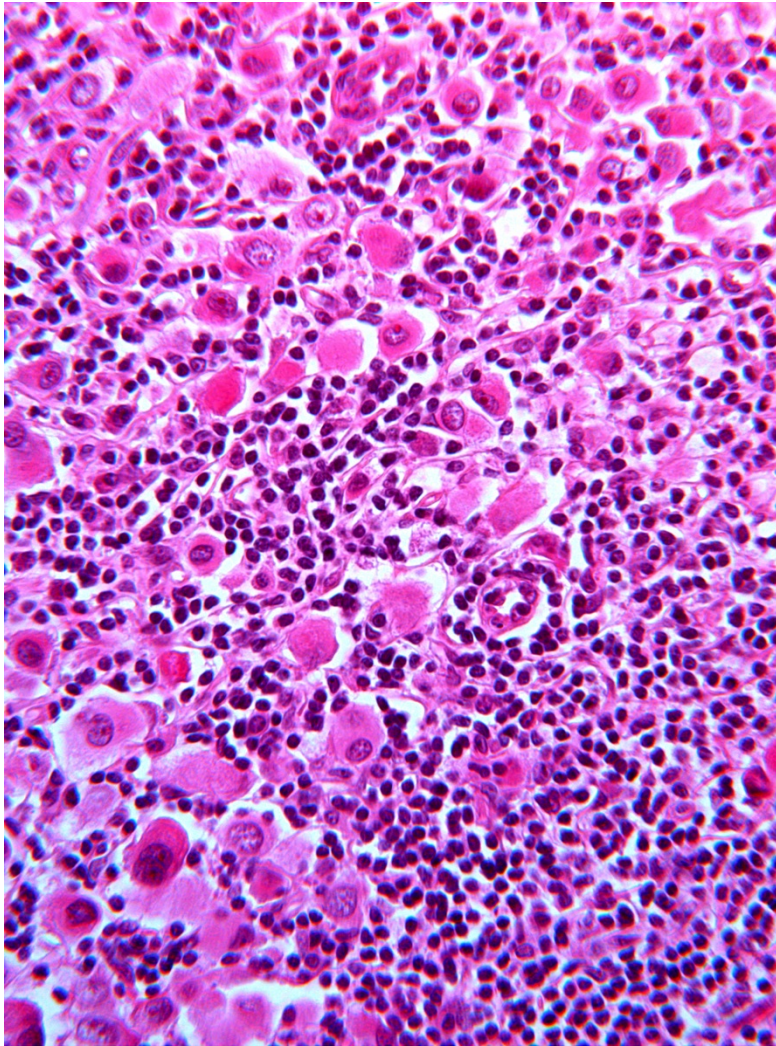
Diagnostic

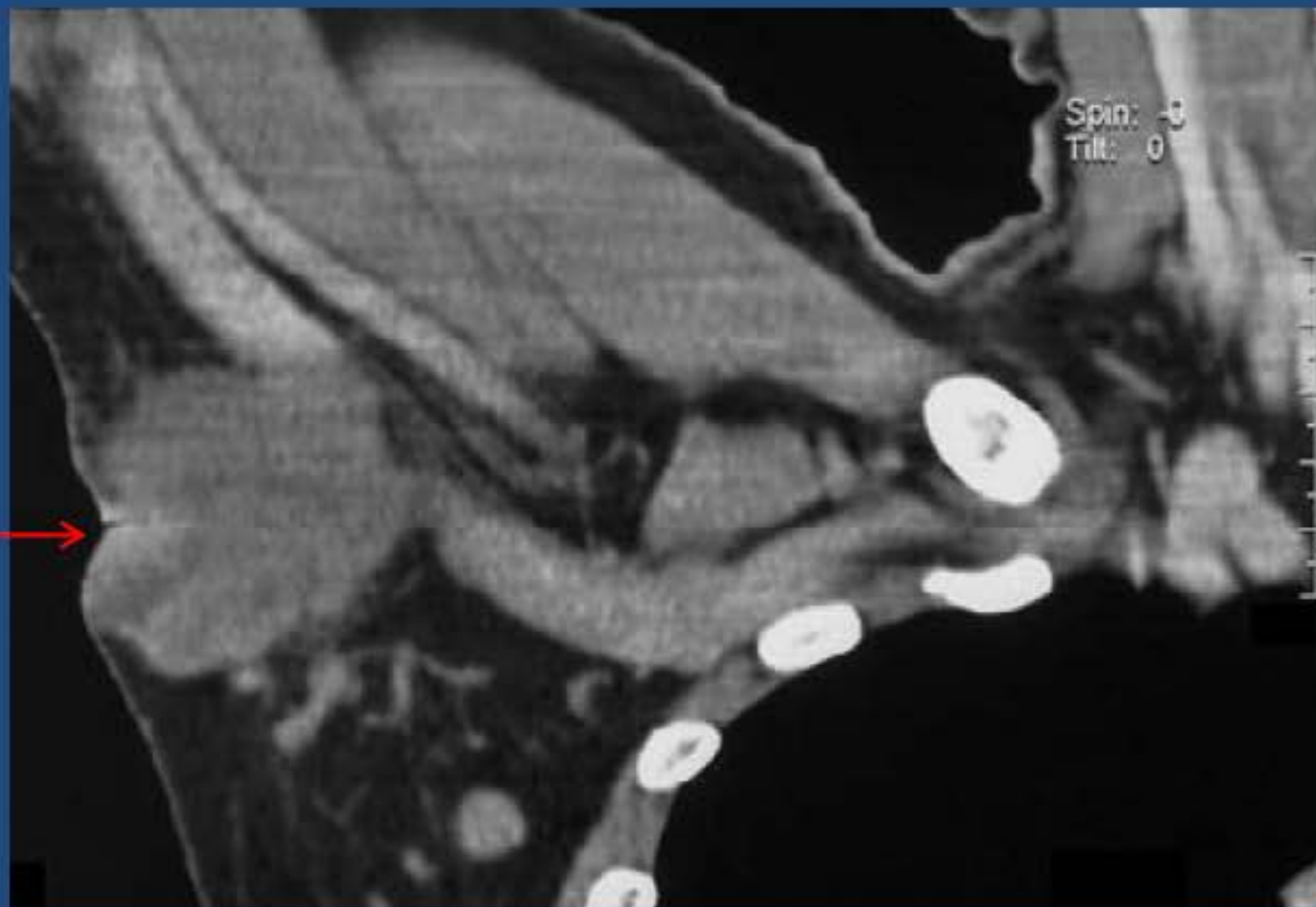


- Micro-biopsie: adénocarcinome
- **RH+** en faveur origine mammaire
 - RE+ : 50% des cas pour Baron (1990)*
 - 62,7 % des cas pour Wang (2010)*
 - sensibilité = 0,63 et*
 - spécificité = 0,90 pour Kaufman (1996)*
- Mammographie et échographie normales (ici)

Cancer du sein = 1er pourvoyeur ganglion
type adénocarcinome chez la femme

histologie





Métastases d'un ADK du sein

« Histoire naturelle »

- Mastectomie-curage d'emblée (mammographie et écho nég.):
primitif mammaire dans **45-80 %** (sans IRM)

Patel J 1981, Merson M 1992, Abbruzzese JL 1995, Kemeny MM 1986, Baron 1990

- Si IRM négative: primitif mammaire retrouvé
dans **20- 35%** des cas

Vlastos 2001, Shannon 2002, Woo 2010, Olson 2000, Buchanan 2005

- Taille tumorale intra-mammaire / type histologique

- Wang 2010: 38 patientes dont 15 avec aussi IRM négative

= 74% des pièces de mastectomie 1re **positives** (28 sur 38)

≤ 1 cm: 9 cas

> 2 cm: 8 cas

24 CCI et 4 CIC

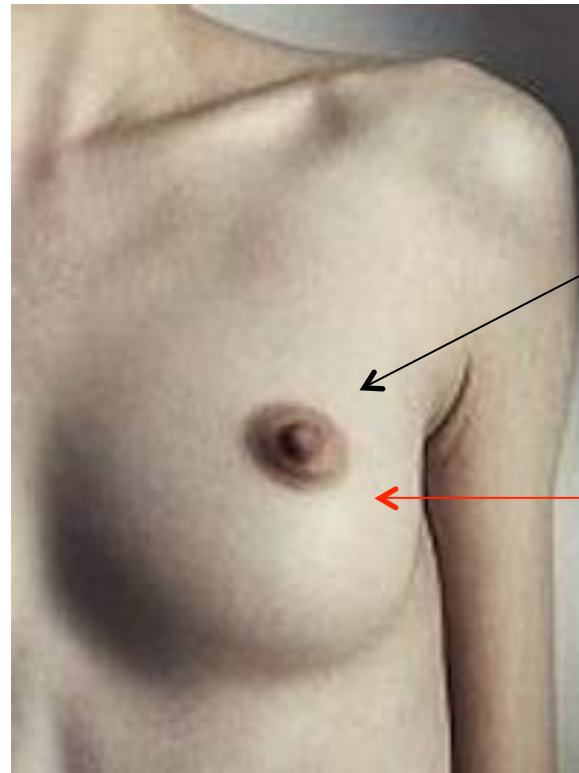
- Orel 1999: 17 patientes opérées

Taille histo moyenne = 17 mm

15 CCI

2 CLI (multicentriques)

Localisation dans le sein



QSE: 50%

QIE: 20%

Kyokane T 1995

Diagnostic différentiel

- Bénin: cause infectieuse ou inflammatoire réactionnelle, fréquent
- Malin:
 - lymphome ++
 - métastase de cancer: poumon, ovaire, thyroïde, pancréas, mélanome, tractus urinaire, (TEP ++)
Mais: cancer du sein = 1^{ère} cause pour les adénopathies malignes chez la femme.
 - cancer du prolongement axillaire
 - cancer sur tissu ectopique creux axillaire ou ganglion

Diagnostic différentiel

Brézin 2004:

72 femmes avec ganglion axillaire unilatéral
augmenté de volume

bénin : 76,4%

malin : 23,6% lymphome = 13,6%

métastase = 9,7%



Bilan

- TDM abdomen-pelvis ++ (recommandation NCCN)
- écho abdomen-pelvis ±
- (Coloscopie)
- (Fibroskopie haute)
- (UIV)

Lanitis 2009, Shanon 2002, Masinghe 2011, Galimberti 2004

Sein controlatéral ++

Longtemps: pas de bilan extensif à distance préconisé
mais: **TEP....**

IRM?

Buchanan 2005

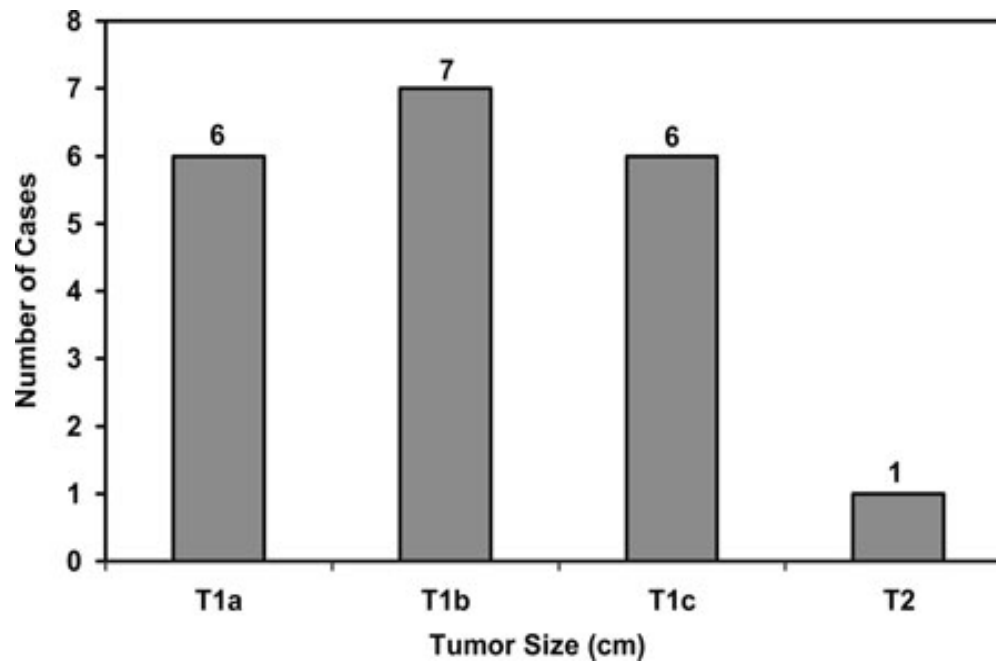
- 55 patientes N+M0, examen clinique et mammo normaux, RH+ 49%
- IRM: masse suspecte = 42/55 (76%)
 - Biopsie + ou histo pièce chir + = 26/42
 - même quadrant IRM et pièce quand histo +
 - ⇒ 20 CCI
 - 2 CLI
 - 2 mixtes
 - 2 CIC
- IRM normale = 13
- IRM + mais **biopsie** guidée négative = 12

12 mastectomies: 4
cancers primitifs

IRM

Buchanan 2005

- Taille tumorale médiane = 1 cm (1-2,5)



- IRM: lésions multicentriques ou étendues:
11 cas (27%) → mastectomie

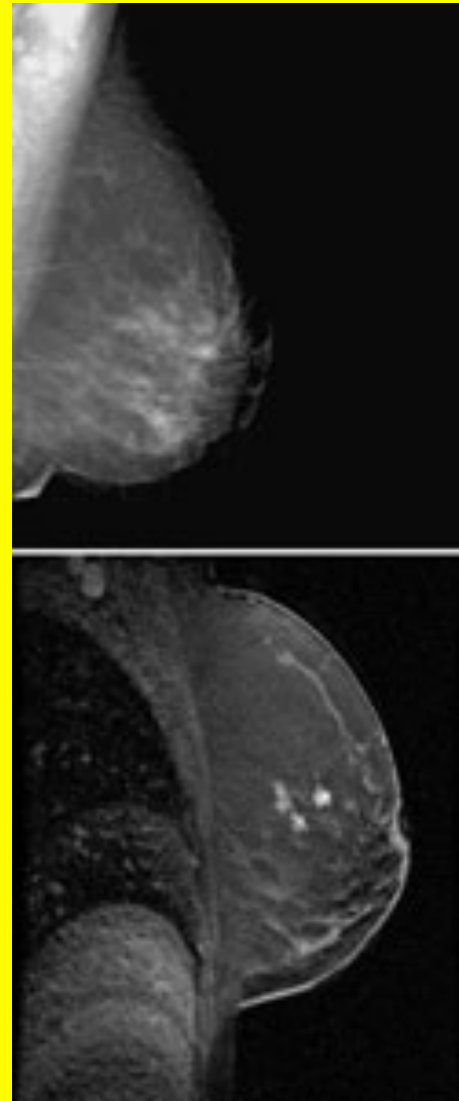
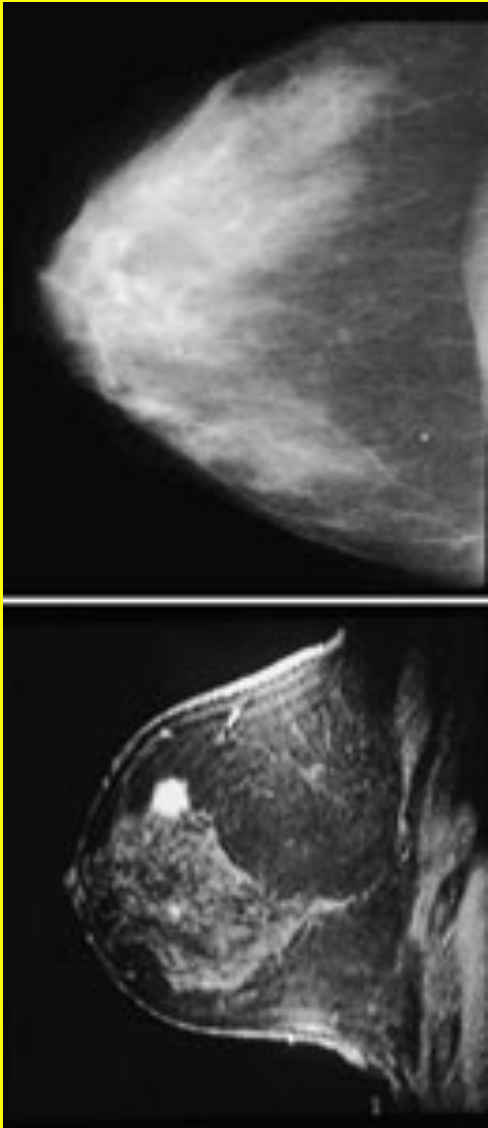
+ 10 patientes avec IRM normale traitées par radiothérapie et curage:

au total: 22 conservations sein
0 récidence locale à 4,5 ans RC = 72% à 4 ans

IRM: revue 2009 (*De Bresser*)

8 séries rétrospectives: 220 patientes
(mammographie normale)

- IRM: 36-86% lésions suspectes intra-mammaires
- Biopsie (écho ou IRM-guidée):
 - positive dans 85-100% (K primitif)
 - sensibilité = 90%
 - spécificité = 22-50% ⇒ biopsie ++



Buchanan 2005

IRM: revue 2009 (De Bresser)

- Taille lésion: IRM: 5-30 mm
 histologique: 1-50 mm
- Très bonne corrélation taille et localisation entre IRM et pièce histologique

IRM + → traitement conservateur dans
21 -60% des cas

- Histologie: CCI: 70-90%
 CLI: 8-20%
 CIC: 8-11%

Revue de Bresser (suite)

Table 3

Extracted data from the studies.

Author	N	MRI				Pathology								Treatment
		Patients with a suspect lesion(s) on MRI (n)	Successful MRI guided US localization (n)	Loss to follow-up (n)	TP (nl)	FP (nl)	TN (nl)	FN (nl)	InfD (nl)	InfL (nl)	DCIS (nl)	Other (nl)	BCS (n)	
Morris EA, et al.	12	10 of 12	6 of 10	–	9	2	2	0	7	1	1	–	3 of 10	
Obdeijn IM, et al.	31	11 of 31	11 of 11	–	–	–	–	–	9	2	–	–	–	
Olson JA, et al.	40	28 of 40	–	–	–	–	–	–	19	3	–	–	9 of 28	
McMahon K, et al.	18	14 of 18	11 of 14	–	–	–	–	–	7	2	1	–	3 of 14	
Ko EY, et al.	12	10 of 12	8 of 10	–	–	–	–	–	8	–	1	1 Tubular	6 of 10	
Orel SG, et al.	22	19 of 22	–	4	17	7	2	3	18	2	–	–	7 of 19	
Buchanan CL, et al.	69	54 of 69	–	12	–	–	–	–	20	2	2	2 Mixed type	9 of 26	
Chen C, et al.	16	–	–	–	–	–	–	–	12	2	–	–	6 of 16	
Pooled data	220	146 of 204	36 of 45	–	26	9	4	3	100	14	5	3	43 of 123	

All extracted data from the individual studies is shown. This information is subdivided in data associated with MRI, pathology and treatment. Data were pooled only for the studies in which it could be extracted. Information on pathology was not available for all patients in all studies.

US: Ultrasound, N: Number of patients with occult breast cancer included in study, n: Number of patients in subgroups, nl: Number of lesions in subgroups, TP: True positives, FP: False positives, TN: True negatives, FN: False negatives, InfD: Infiltrating ductal carcinoma, InfL: Infiltrating lobular carcinoma, DCIS: Ductal carcinoma in situ, BCS: Breast conserving surgery.

IRM

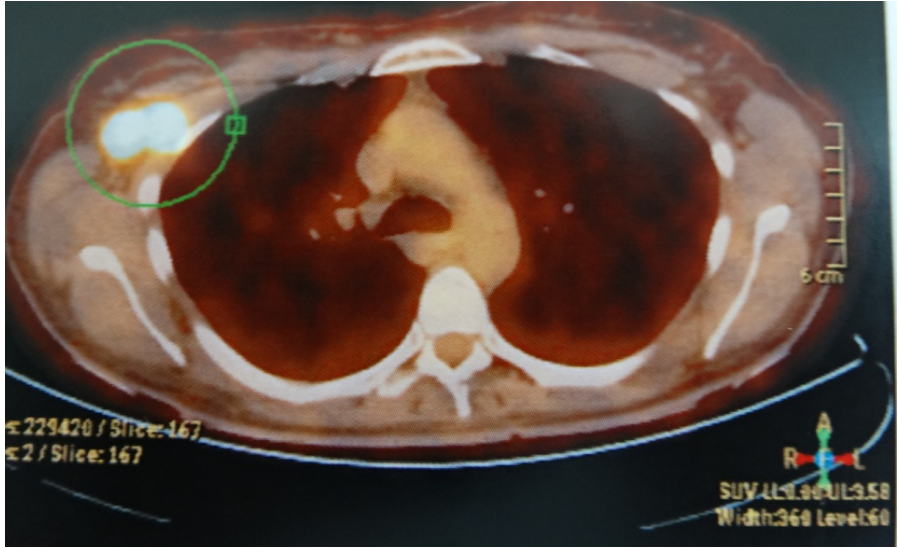
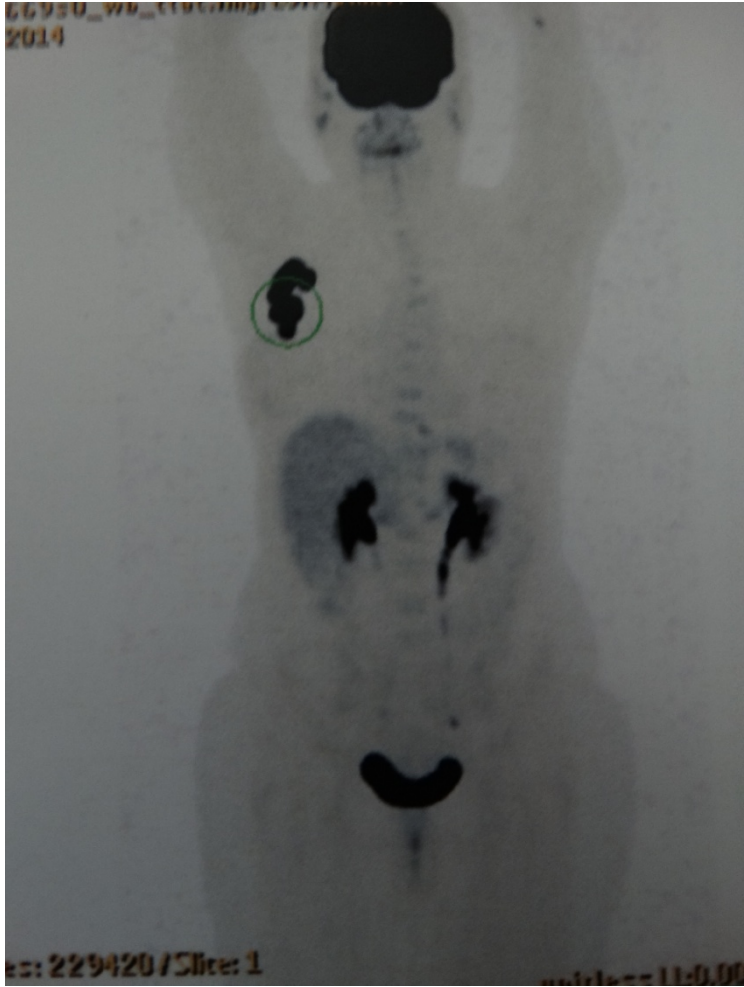
- Pas d'IRM: histologie positive dans pièce de mastectomie = 45-82%
- Avec IRM négative: histologie positive dans pièce de mastectomie = 20-33%
- Permet d'identifier les patientes nécessitant une mastectomie (lésions multicentriques ou étendues) et celles pouvant bénéficier d'une irradiation mammaire seule ou d'un traitement conservateur.

NCCN: IRM recommandée pour K occultes

TEP

- Lanitis 2009: 6 cas avec mammo, écho, IRM, TAP négatifs
TEP négatif (hors ganglion) dans 6 cas sur 6
- Takabataki 2008: 2 cas
1 – mammo, écho, TDM normaux
TEP+ sein \Rightarrow chirurgie sein + = CIC 4 cm
2 - mammo normale
TEP + sein UQE \Rightarrow écho (masse < 1cm)+ biopsie \Rightarrow CCI
- Scoggins 1996:
mammo normale
TEP + sein \Rightarrow mastectomie \Rightarrow tumeur primitive =
CCI 0,9 cm QSI, 1 N+/41

TEP



TEP

Cancers du sein:

- Sensibilité TEP = 63%
- Spécificité = 91%

Walter C 2003

peut participer à la conservation mammaire

Pronostic

Survie à 5ans = 59,4 à 100% selon les séries

Occult Breast Cancer-SEER Analysis/Walker et al

Table 4. Previous Retrospective Series of Patients With Occult Breast Cancer and Axillary Metastasis

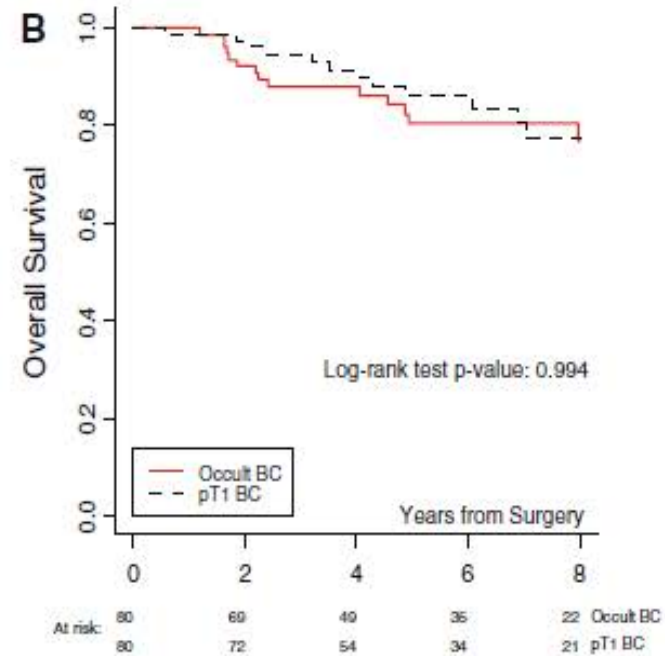
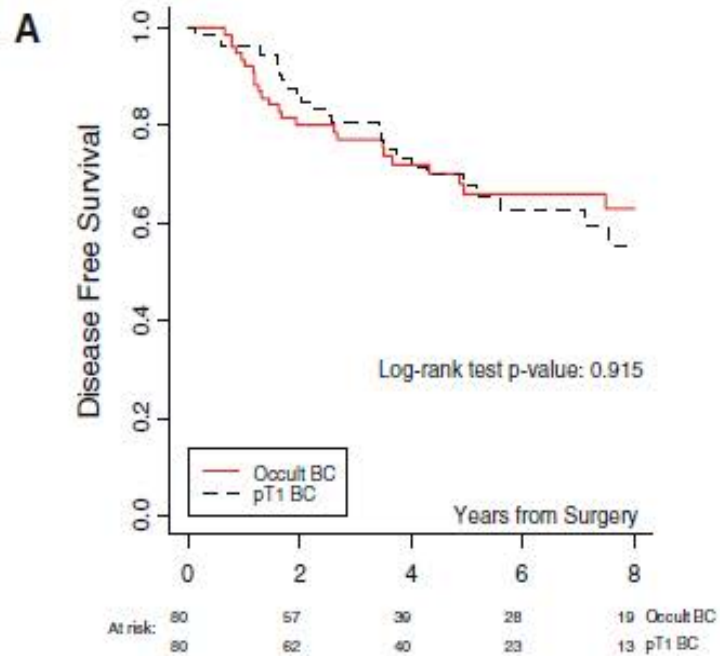
Reference	Median Follow-Up, y	Mast		BCT With RT		No Mast or BCT With RT		5-Year LRR, %	5-Year OS, %	
		No.	%	No.	%	No.	%			
Vilcoq 1982 ²⁰	>5	11	0	0	100	11	0	0	9.1	90.9
Campana 1989 ¹⁹	9	31	3	1	97	30	0	0	12.9	76
Merson 1991 ¹⁸	6	60	48	29	10	6	28	17	NA	76.6
Foroudi & Tiver 2000 ³	Mean, 6.1	20	10	2	60	12	30	6	45	NA
Vlastos 2001 ²	7	45	29	13	56	25	22	10	13-15	NA
Shannon 2002 ⁴	3.7	29	0	0	55	16	38	11	NA	88
Blanchard & Farley 2004 ¹²	3.4	35	51	18	NA		23	8	58	NA
Galimberti 2004 ²²	Mean, 3.4	27	0	0	100	27	0	0	16	NA
Varadarajan 2006 ²¹	4.8	10	10	1	80	8	0	0	0	100
Montagna E 2011	6,1	80	5	4	38	30	58	46	-	75
Woo S 2013	6	40	30	12	40	17	30	11	7	80
Masinghe SP 2011	9	53	0	0	0	0	84	41	26	69

PRONOSTIC

Idem stades II ? (T0Tx / T1-3)

- **Moins bon pronostic:** Svastics E 1993, Jackson B 1991
= séries anciennes (traitement systémique?)
- **Même pronostic:** Rosen 1990, Kyokane T 1995, Blanchard DK 2004, Vezzoni 1979, Merson 1992, Montagna E 2011, Carlson 2001 (séries avec appariement)
- **Meilleur pronostic:** Newman LA 2007, Sohn G 2014 pour les 1 à 9N+ (série avec appariement)

Montagna E 2011 : 80 T0N+ versus 80 pT1N+ appariés



Sohn 2014: 140 T0/Tx versus 140 T1 appariés

4 Sohn et al.

TABLE III. Survival Analysis Between T0/Tx and T1 Disease

pT0/Tx vs. T1 (ref)	HR	95% CI	P-value
N1 group	0.253	0.104–0.618	0.003
N2 group	0.557	0.234–1.324	0.186
N3 group	1.104	0.465–2.622	0.822

HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Since it was one on one matched pair, there were 142 patients in control group (96 for N1, 23 for N2, and 23 for N3). ER status and age group was same as study group.

Survie meilleure pour le groupe pT0 /Tx N1

Facteurs pronostiques

Nombre N+, RE, RP, Her2.. rarement rapportés dans les études:

- RE+ : 45-60% des cas

Varadjan 2004, Clark 1984, Masinghe 2011, Shannon 2002, Montagna 2011, Woo 2013

- Her2 +++ : 25-60% des cas

Varadjan 2004, Montagna 2011, Woo 2013

Très bonne corrélation IHC sein et ganglions axillaires
(78-90%)

Bassarova 2005,, Tanner 2001, Iguchi 2003, Kamb 1989

- Nombre médian N+: 3 (30-50% 1 à 3 N+)

Woo 2013, Shannon 2002, Montagna 2011, Sohn 2014, Barton 2011

Facteurs pronostiques

- 1^{er} facteur pronostique = nombre ganglions +
1 à 3 versus 4 à 9 versus ≥ 10

*(Wang X 2010, Vlastos G 2001, Walker G 2010, Woo SM 2013,
Sohn G 2014, Montagna E 2011)*

- \pm Grade *(Woo SM 2010)*
- \pm Profil IHC Triple négatif *(Montagna E 2011, p=0,01)*
- \pm RH *(Walker G 2010, He M 2012)*
- Nombre ganglions réséqués *(Walker G 2010: HR = 2,9,
Montagna E 2011)*

Mais: petites séries

Facteurs pronostiques: nombre

N+

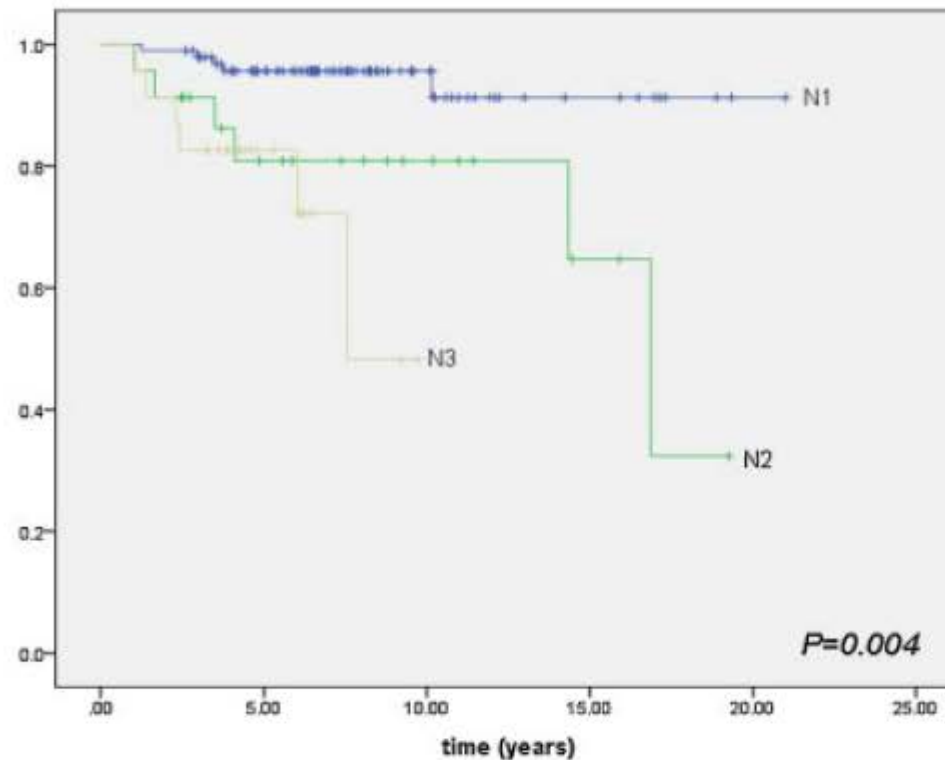
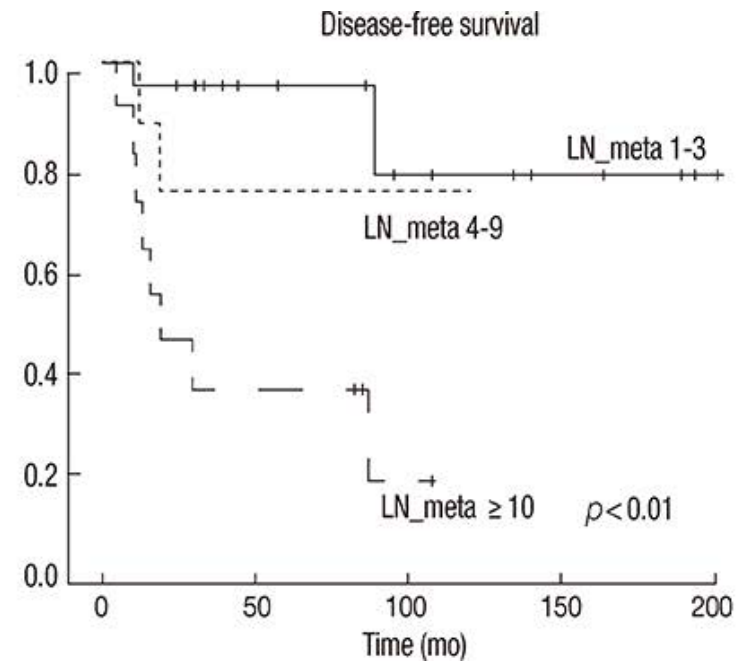
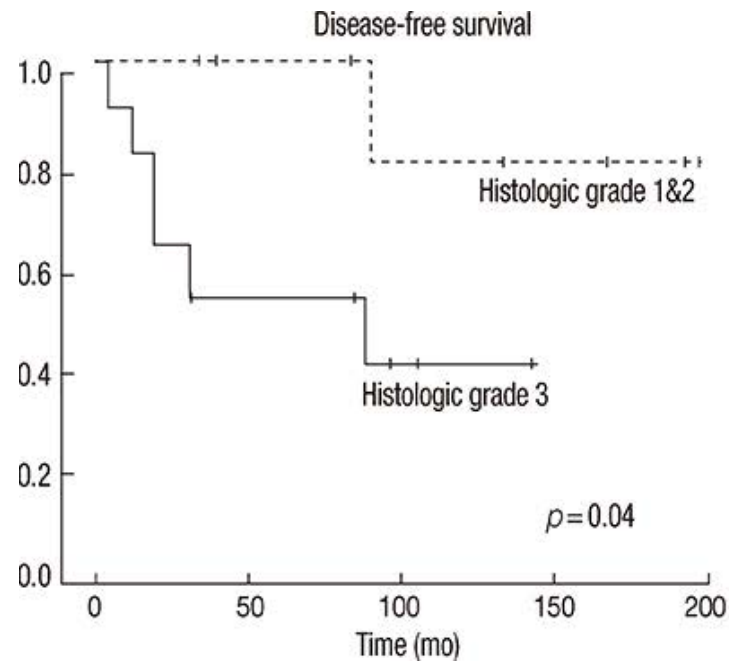


Fig. 2. Kaplan–Meier analysis of overall survival according to nodal status.

Sohn G 2014, 142 patientes

Facteurs pronostiques; Woo SM 2013



40 patientes; curage et traitement sein par chirurgie et/ou radiothérapie
suivi médian = 6 ans

Montagna E 2011

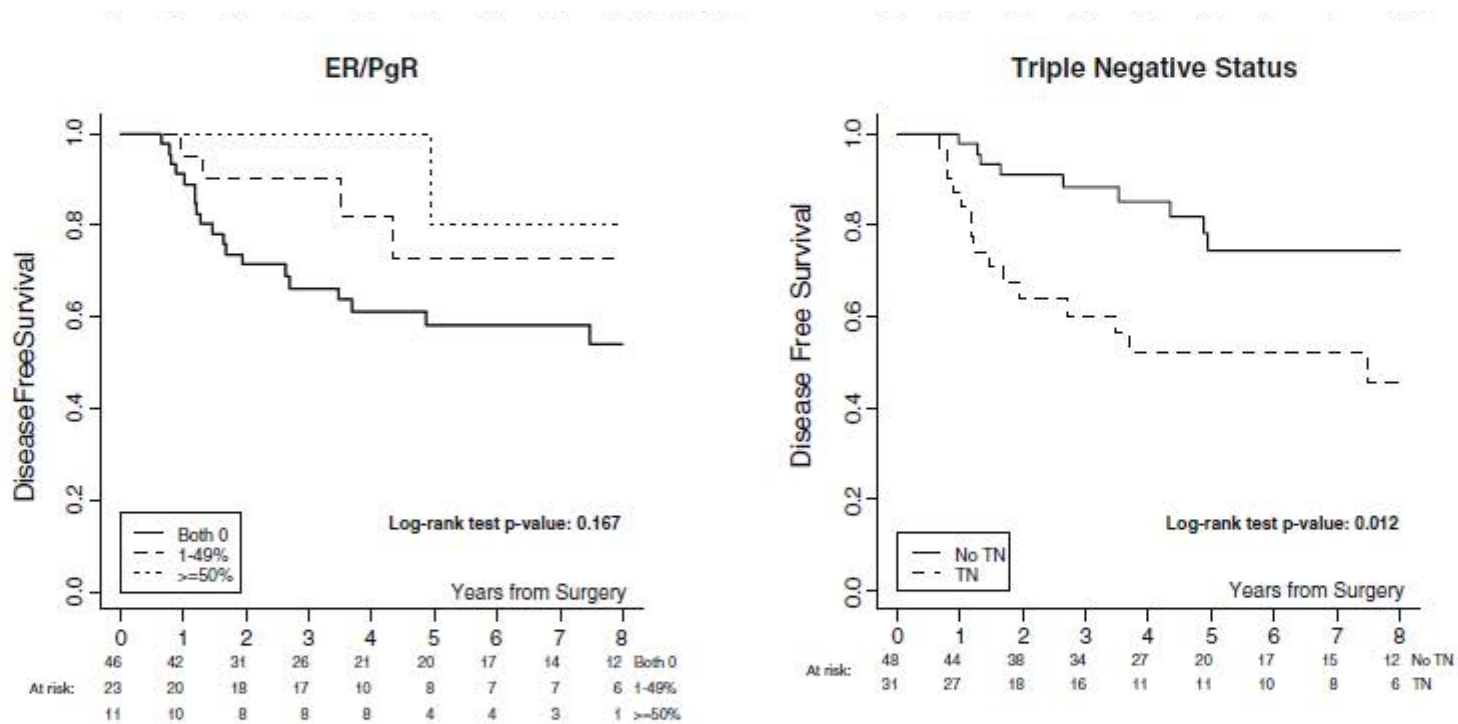


Fig. 2 Disease-free survival by patients' characteristics. Occult BC group

Traitement

Cas rares: pas d'études randomisées

- Aire(s) ganglionnaire (s)
- Sein homolatéral (mammo, écho, IRM normales)
- Traitement systémique

Traitement région axillaire

- (Éxérèse ganglion palpable)
- **Curage** = idem stades II
 - pas de sentinelle car ganglion palpable / N+
 - nombre médian ganglions envahis : 3-5

Traitement région axillaire

Irradiation axillaire?

Masinghe SP 2011:

53 patientes dont 7 avec IRM négative

- exérèse ganglion: 28
- curage: 25
- radiothérapie axillaire: 27 \Rightarrow 2 récurrences axillaires
- pas de radiothérapie 26 \Rightarrow 7 récurrences axillaires

NCCN: \pm radiothérapie axillaire si 1 à 3 N+
radiothérapie axillaire si $>$ 3 N+

Traitement du sein

Mammo, écho, IRM, TEP négatifs

- ⇒ «observation »
- ⇒ mastectomie
- ⇒ tumorectomie supéro-externe
- ⇒ radiothérapie seule

1.Observation

- Pas de traitement du sein: 40 à 57 % récidives
intra-mammaires: délai = 5 mois à 5 ans

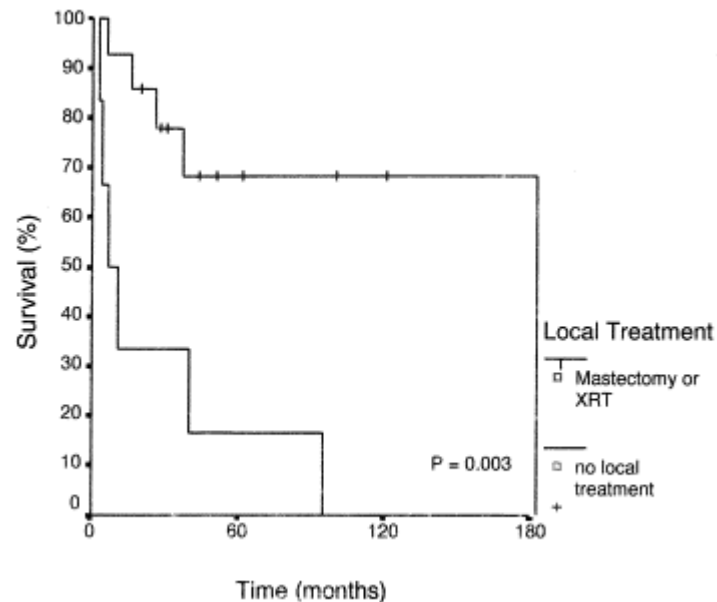
Baron 1990, Fitts 1963, Shannon 2002, Ellerbroek 1990, Van Ooijen 1993, Campana 1989, Foroudi 2000, Jackson 1995, Merson 1992

- Pièce mastectomie positive dans 60-70% des cas

Pentheroudakis 2010, Baron 1990, Bochanan 2005, Rosen 1990, Ashikari 1976, Patel 1981

⇒ observation sein non recommandée

Foroudi F, 2000 : 20 cas



Pas de traitement local: DFS médiane = 7 mois
Traitement local = 182 mois

2. Mastectomie

= longtemps traitement de référence

Blanchard DK 2004: 35 patientes, mammog négative

- 18 mastectomies : 6 réc = 35% 4 décès = 24%
- 17 pas de mastectomie (mais ± radiothérapie):
12 récurrences = 75% 11 décès = 69%
p = 0,047

mastectomie > pas de mastectomie ± radiothérapie

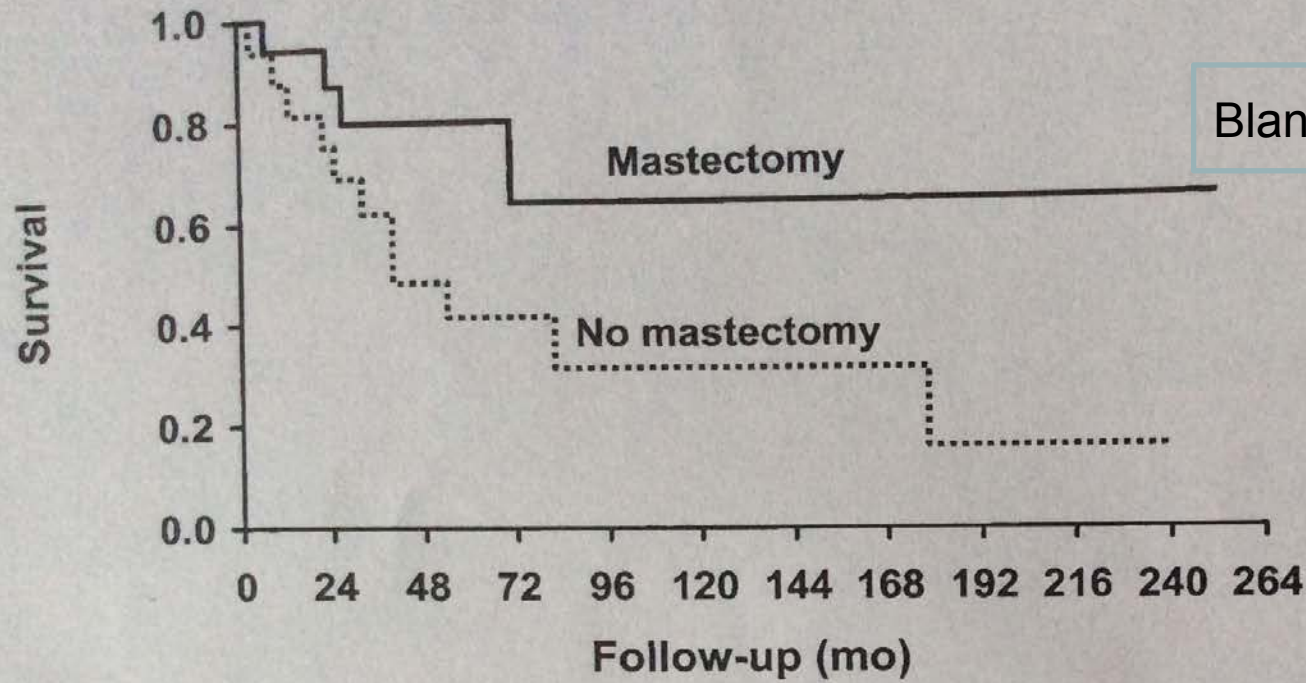


Fig. 1. Survival of patients presenting with axillary metastases from an occult primary tumor. Mastectomy ($n = 17$) versus no mastectomy ($n = 16$): $p = 0.047$.

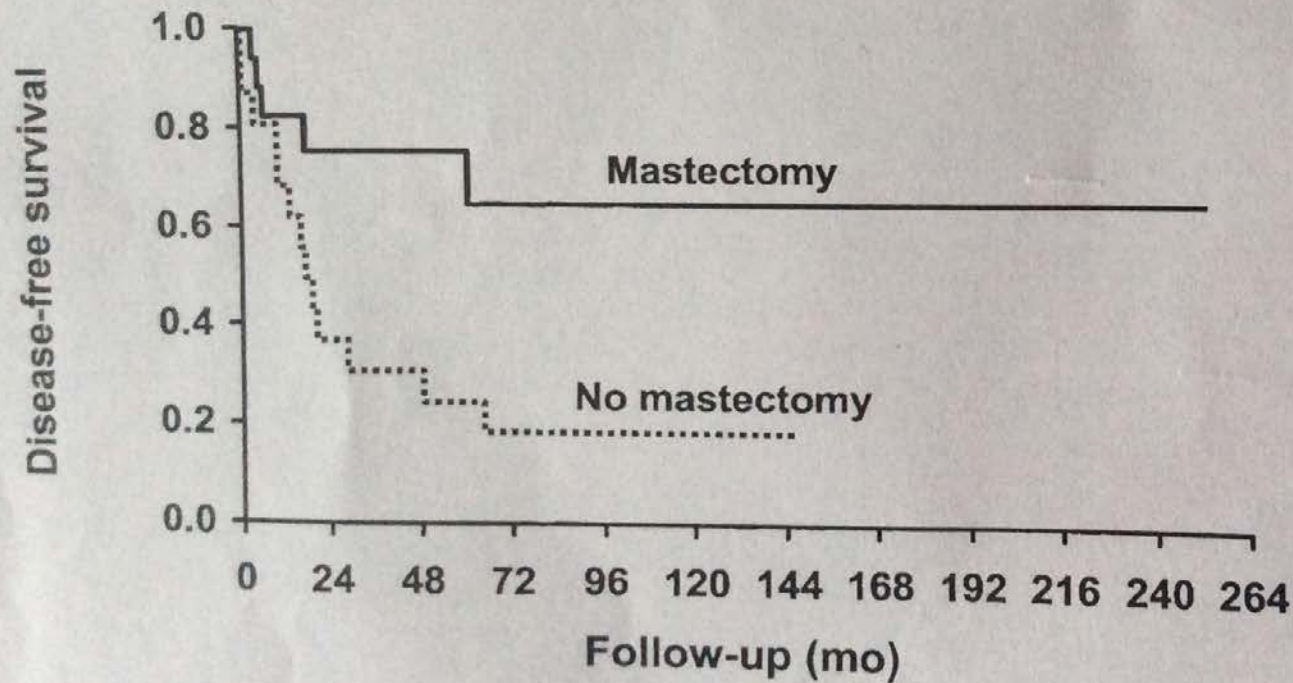


Fig. 2. Disease-free survival of patients presenting with axillary metastases from an occult primary tumor. Mastectomy ($n = 17$) versus no mastectomy ($n = 16$): $p = 0.016$.

Wang X 2010: 51 cas mammo écho – et 15 avec IRM -
FU médian > 4 ans; curage = 100%

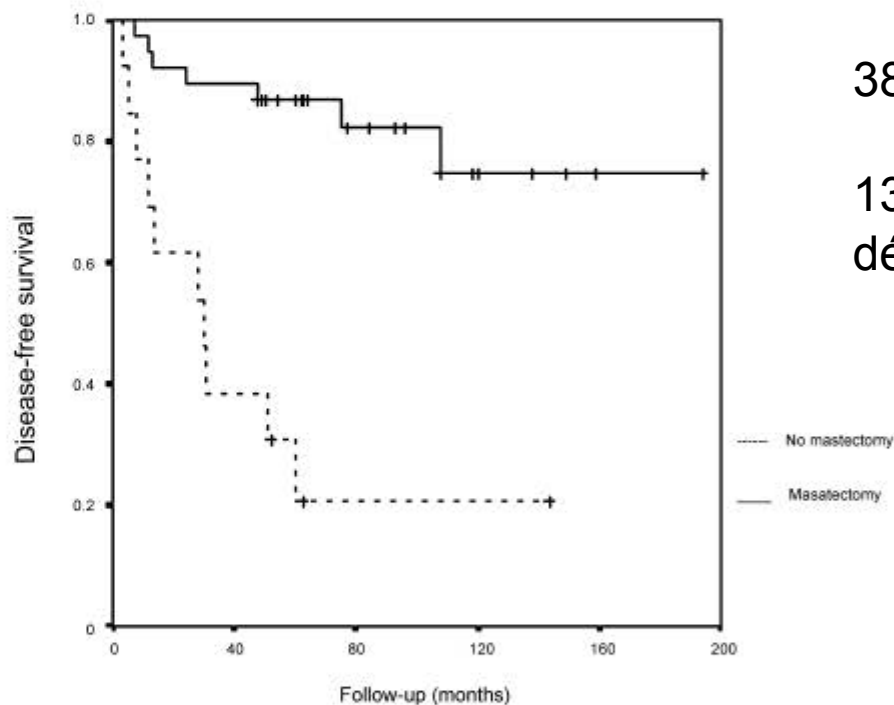


Figure 1. Disease-free survival of patients presenting with axillary metastases from an occult primary tumor. Mastectomy ($n = 38$) versus no mastectomy ($n = 13$): $p < 0.001$.

38 mastectomies (histologie + = 28):
26 % réc (loc loco rég et méta) + 7 décès
13 pas de traitement local: 77 % réc et 8 décès

without Mastectomy Treatment

No. LN metastasis	Mastectomy		No mastectomy	
	No. cases	No. died cases	No. cases	No. died cases
1-3	23	2	6	2
4-9	7	1	3	2
≥10	8	4	4	4
Total	38	7 (18.4%)	13	8 (61.5%)

OBC, occult breast carcinoma; LN, lymph node.

2. Mastectomie (suite)

Mastectomie = sur-traitement

(Pierkarski 2003).

IRM → localisation tumeur primitive dans + de
50 % des cas
→ traitement conservateur souvent possible

Donc: traitement idem stade II
 selon taille tumorale
 caractère uni/multicentrique

3. Tumorectomie « à l'aveugle »

= quadrantectomie supéro-externe:

Histologie négative dans + de 50 % des cas

Pas d'augmentation DFS et Survie par rapport à l'abstention chirurgie du sein

*Khandelwal AK 2005, Vlastos G 2001,
Varadarajan R 2006*

Tumorectomie (suite)

Sohn G 2014:

142 patientes ; ana-path toujours **négative** sur pièce
suivi médian = 78 mois

traitement chirurgical:

- **Curage seul** : 22% (+ radiothérapie: 53%)
- **Curage + tumorectomie** (exérèse zone suspecte
mais pas de lésion maligne retrouvée)
39,4% (+ radiothérapie: 84%)
- **Mastectomie**: 38% (+ radiothérapie: 88%)

Survie globale 10 ans = 88%

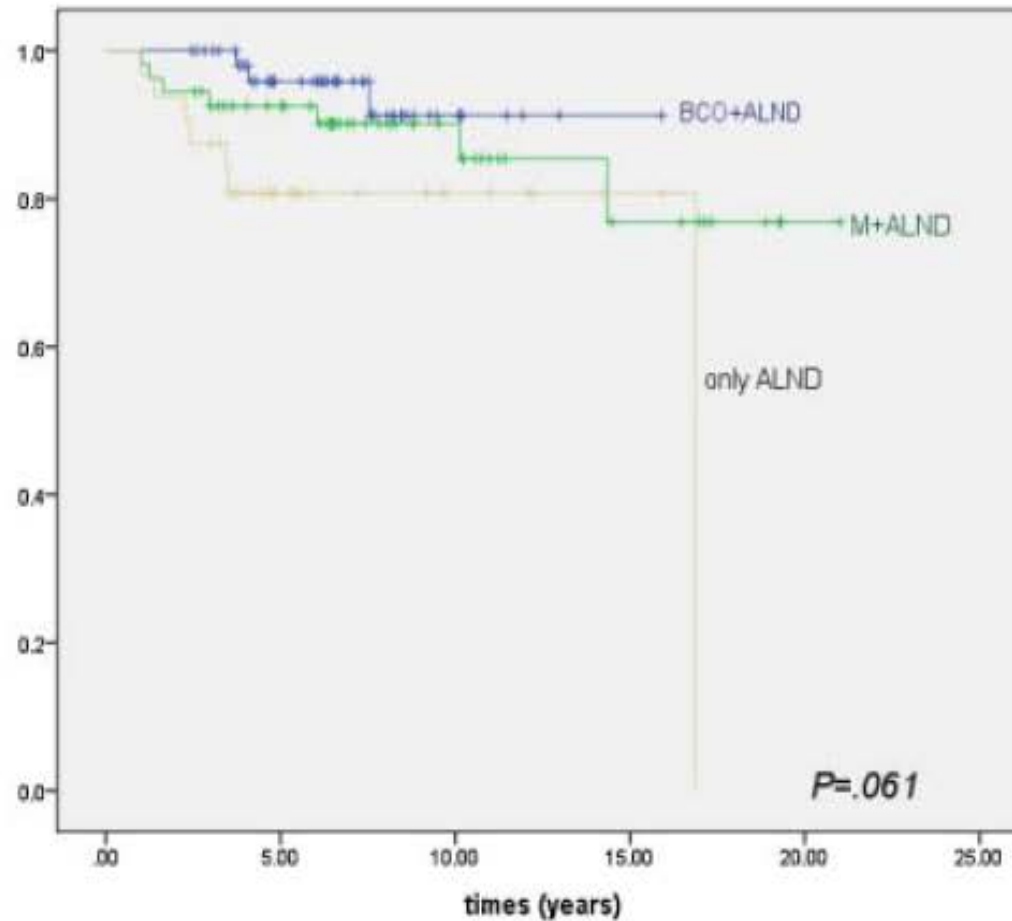


Fig. 1. Kaplan–Meier analysis of overall survival in patients who underwent axillary lymph node dissection (ALND) only, breast conservation surgery (BCS) with ALND, and mastectomy (M) with ALND.

Sohn G 2014

Journal of Surgical Oncology

Seul facteur pronostique:
nombre ganglions +

4. Radiothérapie (sein)

Pas de radiothérapie du sein:

récidive locale = 14-83%

Radiothérapie du sein:

récidive locale = 12-33%

Campana 1989, Ellerbroek 1990, Merson 1992, Van Oijen 1999 Foroudi 2000, Vlastos 2001, Shannon 2002 Khandelwall 2005, Yang 2010, Masinghe 2011



La radiothérapie diminue le taux de récidive locale (et probablement améliore la survie)

Radiothérapie versus mastectomie

Walker G 2010 (MD Anderson)

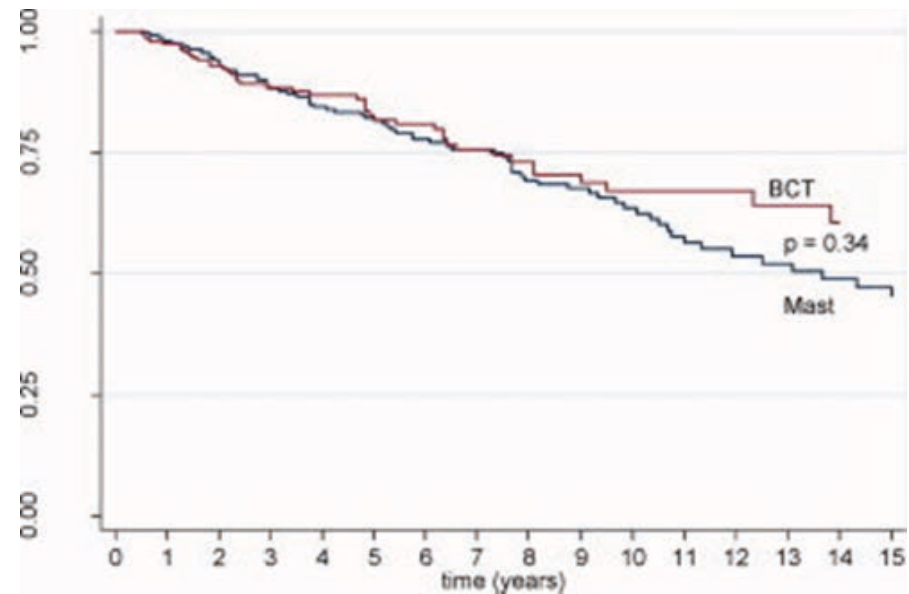
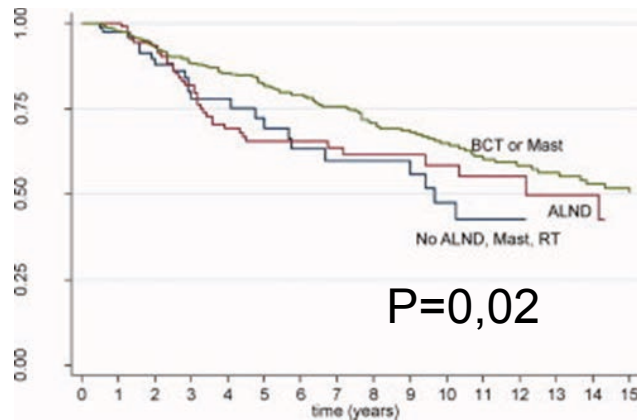
750 patientes T0N+; suivi médian = 4 ans

- **Observation** = pas de chirurgie du sein, pas de curage, pas de radiothérapie : 94
- Curage seul: 126
- Mastectomie + curage: 188
- Mastectomie + curage +radiothérapie: 80
- Radiothérapie sein + curage: 202
- + 6: mastectomie seule, 52: radiothérapie seule

Radiothérapie versus mastectomie

Walker G 2010

Suivi médian = 4 ans
201 décès; 128 décès de cancer du sein



Survie globale

BCT = pas de chirurgie du sein, curage + radiothérapie

Mastectomie: + curage ± radiothérapie

Radiothérapie vs mastectomie vs pas de ttt loc

étude	N	FU méd	mastectomie			radiothérapie			Ttt local = 0			p
			N	Réc L	%	N	Réc L	%	N	Réc L	%	
Ellerbroek	29	10 ans	-	-	-	16	-	19	13	-	54	0,06
Fourquet	59	8 ans	3	0	0	54	9	17	2	2	100	
Vlastos	45	7 ans	13	<i>Loc rég</i>	15	32	<i>loc-rég</i>	13	-	-	-	NS
Shannon	29	4 ans	-	-	-	16	0	0	13	7	49	0,001
Galimerti	27	3,5 ans	-	-	-	27	0	0	-	-	-	-
Buchanan IRM nég	25	4,5 ans	12	0	0	13	0	0	-	-	-	NS
Varadajan 7 IRM nég	10	5 ans	-	-	-	8	0	0	-	-	-	-
Masinghe	53	5 ans	-	-	-	41	9	22	12	5	41	NS
Barton IRM nég	48	5,5 ans	-	-	-	35	-	16	13	-	66	<0,001
Woo	40	6 ans	11	0	0	11	2	18	-	-	-	NS

Radiothérapie versus mastectomie

Radiothérapie du sein + curage
=
Mastectomie + curage

Feuerman 1962, Campana 1989, Ellerbroek 1990, Foroudi 2000, Vlastos 2001, Shannon 2002, Sohn 2014



Traitement systémique

Pas d'étude randomisée

Galimberti 2004: 50 patientes



traitement local: radiothérapie = 100% ± tum

chimio et/ou hormono adjuvantes: 100%

suivi = 41 mois

Rémission complète = 84%

5 décès / méta sans récurrence locale

Traitement systémique

- Chen 2004: 16 patientes
10 mastectomies et 6 tumorectomies (IRM +)
chimio adj ou néo-adj: 16 = 100 %
SSR 5 ans = 74%
SG 5 ans = 87 % :
- Shannon 2002: 29 patientes dont 11 sans ttt
local
Chimio: 16 Hormono: 21
à 44 mois: 7 décès/méta

Traitement systémique

- Pas d'étude randomisée
- Petites séries



Traitement systémique

- Montagna 2011: 80 patientes

traitement sein = 100%

Chimio: 52%

Hormono: 9 %

Chimio + Hormono: 34%

DFS 5 ans = 66% SG 5 ans = 88 %

= idem groupe contrôle apparié (T1- 3)

Traitement adjuvant: idem stades II-III

RECOMMANDATIONS NCCN

chirurgie: mastectomie-curage
curage (+radiothérapie)

+ aires ganglionnaires:

N1: ± radiothérapie axillo-sus-clav

N2-3: radiothérapie axillo-sus-clav

RECOMMANDATIONS NCCN

Traitement systémique:

N1: chimiothérapie

+ hormonothérapie si RH+

+ trastuzumab si :Her2+

N2-3: traitement néo-adjuvant

Conclusion

- Rare
- Avec IRM et TEP, lésion primitive mammaire souvent retrouvée (moins de cancer «occulte »)
→ prise en charge = stades 2-3

Rq: peu de carcinome lobulaire

- Cas IRM et TEP négatifs dans le sein:
pas d'étude randomisée ni prospective
petites séries, souvent anciennes avec
traitements très hétérogènes.

Traitement: curage, radiothérapie sein et aires ganglionnaires, chimiothérapie ± hormono ± trastu.

Mme N. (ganglion axillaire droit isolé)

- IRM mammaire normale
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien normal
- TEP scann: hypermétabolisme isolé axillaire droit.

Traitement:

- AC-TH
- Curage axillaire droit: 8N+/11
- Trastuzumab (18)
- Radiothérapie sein + aires ganglionnaires
- Hormonothérapie (anti-aromatase)

À 8 ans: lymphome de bas grade (ganglion basi-cervical gauche)