

L'ATTEINTE DE LA CHAÎNE MAMMAIRE INTERNE
DANS LE CANCER DU SEIN : MYTHE OU RÉALITÉ ?

Mongi Maalej*, Walid Gargouri*, Lotfi Kochbati*, Chiraz Nasr*, Hatem Frikha*, Dalenda Hentati*, Noomène Elkadri**, Tarek Kraiem**, Ali Chebbi***, Amor Saadi***, Karima Mrad****, Abdelfattah Zakhama*****, Monia Hechiche***** , Khaled Ben Romdhane****

* Service de Radiothérapie Carcinologique - ** Service de Médecine Nucléaire, - *** Service de Radiologie - **** Service d'Anatomie Pathologique, Institut Salah Azaiz ***** Service d'Anatomie Pathologique, Faculté de médecine de Monastir, Monastir - ***** Service de Chirurgie Carcinologique, Institut Salah Azaiz

M. Maalej, W. Gargouri, L. Kochbati, C. Nasr, H. Frikha, D. Hentati, N. Elkadri, T. Kraiem, A. Chebbi, A. Saadi, K. Mrad, A. Zakhama, M. Hechiche, K. Ben Romdhane

M. Maalej, W. Gargouri, L. Kochbati, C. Nasr, H. Frikha, D. Hentati, N. Elkadri, T. Kraiem, A. Chebbi, A. Saadi, K. Mrad, A. Zakhama, M. Hechiche, K. Ben Romdhane

L'ATTEINTE DE LA CHAÎNE MAMMAIRE INTERNE DANS LE CANCER DU SEIN : MYTHE OU RÉALITÉ ?

INTERNAL MAMMARY LYMPH NODE INVASION IN BREAST CANCER : MYTH OR REALITY ?

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°05) : 319 - 322

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°05) : 319 - 322

RÉSUMÉ

La chaîne mammaire interne comme voie de drainage du cancer du sein est souvent méconnue. Il s'agit du premier site d'envahissement régional des cancers du sein de siège central ou interne, et du second site d'envahissement ganglionnaire pour les tumeurs de siège externe. La situation intra thoracique de la chaîne mammaire interne explique en partie, la difficulté de son exploration. L'estimation du risque d'envahissement de la chaîne mammaire interne est basée sur des facteurs prédictifs (grosse tumeur, siège interne ou central, atteinte axillaire, femme jeune) qui doivent être recherchés systématiquement. Le bilan d'extension locorégionale initial de la maladie reste incomplet en l'absence d'information concernant le statut ganglionnaire dans la classification TNM. Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique thoracique et surtout le la tomographie par émission de positron combinée au scanner et la technique du ganglion sentinelle, constituent des moyens de diagnostic utiles permettant d'adapter l'irradiation.

SUMMARY

The internal mammary nodes are often underestimated as breast cancer lymphatic pathway spread. It is yet the first site of lymphatic invasion in central or internal tumors and the second site in external tumors. The intra-thoracic situation of internal mammary nodes explains partly, the difficulty of its exploration. To evaluate the risk of internal mammary node invasion, some predictive factors are established (tumor size, internal or central tumor location, axillary node invasion and young age). Prognostic and therapeutic impact of invasion justifies its systematic research. Without exploring internal mammary nodes status, TNM classification remains incomplete. CT scanner, magnetic resonance imaging, positron emission tomography scanner and sentinel node exploration technique are helpful to explore this region and to adapt its irradiation.

MOTS - CLÉS

Chaîne mammaire interne, Cancer du sein, Exploration

KEY - WORDS

Breast cancer, internal mammary node, investigation

إصابة السلسلة الثديية الداخلية خلال سرطان الثدي هل هي حقيقة أم أسطورة -

الباحثون : معالج م - قرقوري و - كسباتي ل - ناصر ش - فريخا ح - هنتاتي د - الخذري ن - كريم ط - شابي ع - سعدي ع - مراد ك - زحمة ع - حشيشا م - بن رمضان خ.

التركيز خلال سرطان الثدي على السلسلة الإبطية وفوق الترقية على حساب السلسلة الثديية الداخلية في تشخيص سرطان الثدي كثيرا ما يجعل هذه السبيل مجهولة ومهمشة ويبدو أن توضعها داخل الصدر هو الذي يفسر صعوبة التقصي لهذه السلسلة لذلك الصدر هو الذي يفسر صعوبة التقصي لهذه السلسلة لذلك فإننا نلجأ في تقييم إصابتها إلى عدة عوامل إنذارية مثل الورم كبير الحجم والتوضع الداخلي أو الوسطي للورم والمرضية الشابة. ونظرا للدور الإنذاري والعلاجي الهام لهذه السلسلة فإنه يتوجب البحث فيها بصورة آلية ويمثل المضاربي والتصوير بالرنين المغناطيسي الصدري وخاصة التصوير المقطعي مع بث البوسيترون المتزامن....

الكلمات الأساسية : السلسلة الثديية الداخلية - سرطان الثدي - تقصي

La chaîne mammaire interne (CMI) comme voie de drainage du cancer du sein est souvent méconnue sinon ignorée au profit de la chaîne axillaire et sus-claviculaire. Il s'agit le plus souvent du second site d'envahissement régional des cancers du sein siégeant dans les quadrants externes après l'atteinte axillaire et dans certains cas, il pourrait être le premier relais lorsque la tumeur siège dans les quadrants internes ou dans la zone centrale. La classification TNM reste jusqu'à maintenant incomplète en l'absence d'informations suffisantes concernant le statut « N » de la CMI, ce qui explique sa variabilité au cours des différentes classifications (1).

Le cancer du sein est de loin le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde et en Tunisie (2) et malgré le nombre impressionnant de publications sur cette pathologie, les publications relatives à la CMI sont peu nombreuses : dans Pub Med à la date du mi-mai de l'année 2006, on retrouve seulement 474 références bibliographiques où la CMI était citée contre 149 712 références sur le cancer du sein soit 0,3 %. Le tiers de ces références a été publié dans les trois dernières années, ce qui dénote un regain d'intérêt de ce sujet pendant les dernières années.

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'ENVAHISSEMENT DE LA CMI

Malgré la mise en évidence d'un nombre important de facteurs pronostiques du cancer du sein, son évolution reste très étroitement liée à l'envahissement ganglionnaire régional. Classiquement le traitement adjuvant est basé sur les données du curage axillaire mais plusieurs études ont prouvé l'intérêt pronostique de l'atteinte de la CMI. Ainsi dans l'étude de Veronesi et al (3), la survie à 10 ans est de 80,4 % en absence d'atteinte ganglionnaire, elle est de 54,6 % chez les patientes avec atteinte axillaire seule, de 53 % chez celles qui avaient une atteinte mammaire interne isolée et de 30 % s'il y avait un envahissement des deux sites ganglionnaires. Ces résultats sont confirmés par Handley (4) et Urban (5). Pour Noguchi et al (6) en analyse multifactorielle, l'atteinte de la CMI apparaît comme un facteur pronostique indépendant pour la survie globale et la survie sans récurrence. L'ensemble de ces données confirme que le statut de la CMI a une valeur pronostique équivalente à celui des ganglions axillaires.

Dans la classification TNM (qui prétend avoir une valeur pronostique), l'atteinte de la CMI n'a pas été individualisée en 1979, alors qu'elle a été considérée comme une atteinte péjorative (N3) en 1988 dépassant l'envahissement massif des ganglions axillaires (ganglions axillaires fixés ou N2). Tenant compte des différentes données publiées récemment, la dernière classification de 2002 a adopté une position intermédiaire en classant en N2 aussi bien l'atteinte des ganglions axillaires fixés (N2a), que l'atteinte isolée de la CMI (N2b). Le N3 dans cette dernière classification, regroupait l'atteinte simultanée des deux chaînes de drainage lymphatiques du sein (axillaire et CMI) en N3b. Alors que l'atteinte sus-claviculaire devenait N3c. Les années à venir nous diront si l'atteinte des ganglions axillaires fixés classés (N2a) dans la dernière classification aurait le même pronostic que l'atteinte de la CMI (N2b). Nous pensons pour notre part que, à traitement égal, l'atteinte des ganglions

axillaires fixés aurait un pronostic plus sombre.

METHODE D'EXPLORATION DE LA CMI

La situation intra thoracique de la CMI la rend inaccessible à l'examen clinique. La biopsie de ce site ganglionnaire peut être fiable (3), mais en pratique, elle est non réalisée pour des raisons techniques.

Le curage mammaire interne a été abandonné à la suite d'essais qui démontraient que sa réalisation non seulement ne modifiait pas la survie mais ajoutait de nombreuses complications (7,8,9,10).

En ce qui concerne l'évaluation non invasive, la sensibilité de la radiographie standard du thorax est très faible (11,12). Scatarige et al (13) ont étudié l'intérêt de l'échographie dans la détection des ganglions de la CMI chez un groupe de malades ayant une atteinte de la CMI objectivée par la tomодensitométrie (TDM). L'échographie a retrouvé cette atteinte dans 100% des cas! . Cette méthode est plus disponible, moins agressive et moins coûteuse (14). Ces résultats nécessitent confirmation sur des séries plus importantes . La TDM et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) constituent un moyen de diagnostic approprié pour détecter les atteintes de la CMI(15) et également le meilleur moyen pour adapter l'irradiation de cette région (16,17) mais elles nous semblent insuffisantes pour détecter un envahissement précoce. Récemment, l'exploration de la CMI a retrouvé un nouvel intérêt par la technique du ganglion sentinelle. Ainsi dans l'étude prospective menée par Harlow et al (18), 34 patientes sur 680, présentaient un ganglion sentinelle correspondant au ganglion de la CMI soit 5% et celui-ci était métastatique chez seulement trois patientes soit 9% et 0,45% de l'ensemble des malades ! Ce taux paraît plus faible que prévu mais il faut signaler que la technique du ganglion sentinelle a intéressé des tumeurs de très petites tailles. Sur une série de 35 patientes explorées à l'ISA, trois patientes avaient un drainage lymphatique vers la CMI. L'exploration par la tomographie par émission de positron combinée à la TDM ou PET SCAN (19,20,21,22,23,24,25) dernier-né des techniques d'exploration semble être actuellement un moyen performant dans la détection des métastases ganglionnaires vers la CMI.

FACTEURS PREDICTIFS D'ATTEINTE DE LA CMI

L'estimation du risque d'envahissement de la CMI est souvent basée sur des facteurs prédictifs devant la difficulté d'exploration clinique et para-clinique. L'atteinte était estimée à partir des séries rétrospectives ayant porté sur des constatations anatomo-cliniques en se basant sur le curage de la CMI. Ainsi le risque d'atteinte de la CMI est estimé globalement à 19% pour Veronesi et al (26) mais ce risque est corrélé à l'atteinte axillaire (29 % en cas de N+ axillaire versus 9 % si N), à la taille tumorale (24% versus 16% pour les tumeurs supérieures ou inférieures à 2 cm) et à l'âge jeune (28% pour les femmes âgées de moins de 40 ans contre 16% pour les femmes plus âgées). Pour Bobin et al (27), le risque d'atteinte de la CMI est surtout corrélé à l'atteinte axillaire et à la taille tumorale quel que soit le siège de la tumeur. Ainsi on peut définir une population à haut risque d'atteinte de la CMI comportant une

atteinte ganglionnaire axillaire histologique, un siège interne ou central de la tumeur, une taille tumorale de l'ordre de 50 mm ou un âge jeune.

Il faut rappeler qu'en Tunisie, la taille moyenne des tumeurs du sein diagnostiquées avoisine 50 mm en 1994 (2) et dépasse les 40 mm en 2004 selon une récente étude tunisienne que nous avons mené et non encore publiée. D'un autre côté, plus de 57% de l'ensemble des malades opérées qui sont relativement de bon pronostic - par rapport aux non opérées - avaient un envahissement axillaire. Tous ces facteurs de haut risque d'atteinte de la CMI sont réunis chez nos malades ceci contraste avec le nombre extrêmement faible de cas de CMI diagnostiqués ne serait-ce qu'à l'ISA.

Il nous semble que les raisons des sous diagnostic sont multiples et peuvent être résumées en 3 facteurs :

- Une méconnaissance pratique de ce mode d'envahissement ganglionnaire
- Une sous exploration de ce site d'autant plus qu'il est inaccessible à l'examen clinique.
- Diversité des tableaux cliniques dont certains sont déroutants observés lors de l'évolution de cette atteinte.

CONSEQUENCES SUR LE TRAITEMENT

L'atteinte de la CMI expose à un risque de récurrence locorégionale avec un risque de dissémination métastatique, d'où l'intérêt de son traitement (28).

La connaissance du statut de ce site par curage mammaire interne permet outre la stadification correcte du cancer, un traitement adjuvant adéquat. Cependant, cet acte ne modifie pas la survie globale par rapport à une irradiation de ce volume. L'irradiation de la CMI semble donner les mêmes résultats que le curage chirurgical (29). Actuellement le curage est abandonné au profit d'une irradiation bien menée (6,7).

La radiothérapie seule de la CMI est utilisée pour le contrôle local de la maladie. Les patientes ayant eu une irradiation de la CMI ont eu un taux de récurrence pratiquement nul au niveau de

ce site : une seule récurrence sur les 3 353 malades analysées par le groupe européen de curiethérapie (30). Dans l'expérience du M.D Anderson Hospital (31), parmi 1 279 patientes traitées, deux récurrences mammaires internes ont été observées. Dans l'étude de l'IGR (32,33), le traitement de la CMI a permis pour les patientes avec envahissement axillaire et une tumeur centrale ou interne une augmentation significative de la survie. Dans une étude suédoise (34), le traitement de la CMI a amélioré significativement la survie à 5 ans par rapport au groupe contrôle (82% VS 76%) alors que le groupe dont la CMI a été sous dosée avait une survie moindre (79% à 5 ans).

Par ailleurs, l'atteinte de la CMI quelle soit isolée ou associée devrait être une indication à une chimiothérapie (35,36). Pour notre part, nous pensons que les atteintes macroscopiques de la CMI peuvent être irradiées à une dose de 45 à 50 Gy puis opérées.

CONCLUSIONS

La situation intra thoracique de la CMI explique en partie, la difficulté de son exploration systématique. Le polymorphisme des formes de présentation de la CMI doit être présent à l'esprit devant tout cancer du sein. D'ailleurs, sa découverte se fait souvent lors de l'évolution de la maladie mais également sous forme inaugurale et parfois trompeuse. Son impact pronostique doit justifier sa recherche systématique chez les patientes à haut risque (grosse tumeur, siège interne ou central, atteinte axillaire, femme jeune). Il faut évoquer aussi la possibilité d'une atteinte de la CMI devant toute déformation sternale récente, toute hyperfixation sternale suspecte à la scintigraphie osseuse et toute tumeur rétro sternale ou du médiastin antérieur.

Dans tous les cas, le bilan d'extension locorégional initial de la maladie reste incomplet en l'absence de TDM ou d'IRM thoracique qui restent parfois insuffisamment performants, du fait de l'absence d'information concernant le statut de N dans la classification TNM. Ils constituent également le meilleur moyen pour adapter l'irradiation de cette région.

RÉFÉRENCES

- 1-Sobin Lh, Hermanek P, Hutter Rv. Tnm Classification Of Malignant Tumors.A Comparison Between The New (1987) And The Old Editions. Cancer 1988; 61:2310-4.
- 2-Maalej M, Frikha H, Ben Salem S, Daoud J, Bouaouina N, Ben Abdallah M, Ben Romdhane K. Le Cancer Du Sein En Tunisie : Etude Clinique Et Epidémiologique. Bull Cancer 1999; 86:302-6.
- 3-Veronesi U, Cascinelli N, Greco M Et Al.Prognosis Of Breast Cancer Patients After Mastectomy And Dissection Of The Internal Mammary Nodes. Ann Surg. 1985;202:702-7.
- 4-Handley Rs. Carcinoma Of The Breast. Ann R Coll Surg Of England 1954;37:59-66.
- 5-Urban J. Management Of Operable Breast Cancer. The Surgeon's View. Cancer 1978 ; 42 : 2066-77.
- 6-Noguchi M, Koyasaki N, Ohta Net Al. C-ErbB-2- Oncoprotein Expression Versus Internal Mammary Lymph Node Metastases As Additional Prognostic Factors In Patients With Axillary Lymph Node-Positive Breast Cancer. Cancer 1992 ; 69:2953-60.
- 7-Bobin Jy. Intérêt Du Curage Mammaire Interne Dans Le Cancer Du Sein. La Lettre Du Gynécologue 1990; 129(Suppl.): 1-4.
- 8-Lacour J, Le Mg, Caceres E, Koszarowski T, Veronesi U, Hill C. Radical Mastectomy Versus Radical Mastectomy + Internal Mammary Dissection. Ten Years Results Of An International Co-Operative Trial In Breast Cancer. Cancer 1983; 51:1941-3.
- 9-Lacour J, Le Mg, Hill C, Kramar A Contesso G, Sarrazin D. Is It Useful To Remove Internal Mammary Nodes Inoperable Breast Cancer? Eur J Surg Oncol 1987 ; 13:309-14.
- 10-Veronesi U., Valagussa P.Inefficacy Of Internal Mammary Nodes Dissection In Breast Cancer Surgery. Cancer 1981 ; 47:170-5.
- 11-Scott Ww Jr, Fishman Ek. Detection Of Internal Mammary Lymph Node Enlargement: Comparison Of Ct Scans And Conventional Roentgenograms. Clin Imaging 1991; 15:268-72.
- 12-Scatarige Jc, Boxen I , Smathers Rl. Internal Mammary Lymphadenopathy : Imaging Of A Vital Lymphatic Pathway In Breast Cancer .Radiographics 1990 ;10:857-70.

- 13-Scatarige Jc, Hamper Um, Sheth S, Allen Ha 3rd. Parasternal Sonography Of The Internal Mammary Vessels: Technique, Normal Anatomy, And Lymphadenopathy. *Radiology* 1989; 172:453-7.
- 14-Bruneton Jn, Maestro C, Marcy Py, Padovani B. Echography Of The Superficial Lymph Nodes. *J Radiol* 1994 ;75: 373-81.
- 15-Turoglu Ht, Janjan Na, Thorsen Mk Et Al.. Imaging Of Regional Spread Of Breast Cancer By Internal Mammary Lymphoscintigraphy, Ct, And Mri. *Clin Nucl Med* 1992; 17:482-4.
- 16-Bentel G, Marks Lb, Hardenbergh P, Prosnitz L. Variability Of The Location Of Internal Mammary Vessels And Glandular Breast Tissue In Breast Cancer Patients Undergoing Routine Ct-Based Treatment Planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 15;44:1017-25.
- 17-Severin D, Connors S, Thompson H, Rathee S, Stavrev P, Hanson J. Breast Radiotherapy With Inclusion Of Internal Mammary Nodes: A Comparison Of Techniques With Three - Dimensional Planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55:633-44.
- 18-Harlow S, Krag D, Weaver D, Ashykaya N, Extra Cxiliary Sentinel Lymph Nodes In Breast Cancer : *Breast Cancer* 1999 ; 6: 159-165.
- 19-Mansel Re, Goyal A, Newcombe Rg; Almanac Trialists Group. Internal Mammary Node Drainage And Its Role In Sentinel Lymph Node Biopsy: The Initial Almanac Experience. *Clin Breast Cancer* 2004;5:279-84.
- 20-Farrus B, Vidal-Sicart S, Velasco M Et Al.. Incidence Of Internal Mammary Node Metastases After A Sentinel Lymph Node Technique In Breast Cancer And Its Implication In The Radiotherapy Plan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 60:715-21.
- 21-Collier Bd, Palmer Dw, Wilson Jf Et Al.. Internal Mammary Lymphoscintigraphy In Patients With Breast Cancer. Correlation With Computed Tomography And Impact On Radiation Therapy Planning. *Radiology*. 1983;147:845-8.
- 22-Ege Gn, Clark Rm. Internal Mammary Lymphoscintigraphy In The Conservative Management Of Breast Carcinoma: An Update And Recommendations For A New Tnm Staging. *Clin Radiol* 1985; 36:469-72.
- 23-Paredes P, Vidal-Sicart S, Zanon G Et Al.. Clinical Relevance Of Sentinel Lymph Nodes In The Internal Mammary Chain In Breast Cancer Patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:1283-7.
- 24-Park C, Seid P, Morita E, Et Al.. Internal Mammary Sentinel Lymph Node Mapping For Invasive Breast Cancer Implications For Staging And Treatment. *Breast J*. 2005; 11:29-33.
- 25-Flanagan Fl, Dehdashti F, Siegel Ba. Pet In Breast Cancer. *Semin Nucl Med* 1998;28:290-302.
- 26-Veronisi U, Cascinelli N, Bufalino R Et Al.. Risk Of Internal Mammary Lymph Node Metastases And Its Relevance On Prognosis Of Breast Cancer Patients. *Ann Surg*. 1983; 198:681-684.
- 27-Bobin Jy, Mignotte H, Catimel G Et Al.. Le Pronostic Des Cancers Du Sein Opérables Des Femmes De Moins De 40 Ans. *Bull Cancer* 1991; 78:819-29.
- 28-Noguchi M, Ohta N, Koyasaki N, Taniya T, Miyasaki L, Mizukami Y. Reappraisal Of Internal Mammary Node Metastases As A Prognostic Factor In Patients With Breast Cancer. *Cancer* 1991; 68:1918-25.
- 29-Tubiana M, Koscielny S. Histoire Naturelle Des Cancers Humains Et Facteurs Pronostiques. L'exemple Du Cancer Du Sein. *Bull Cancer* 1987; 74:43-57.
- 30-Pierquin B., Mazon Jj, Glaubige. Conservative Treatment Of Breast Cancer In Europe : Report Of The Groupe Européen De Curiethérapie. *Radiother Oncol* 1986; 6:187-98.
- 31-Fletcher Gh, Montague Ed. Does Adequate Irradiation Of The Internal Mammary Chain And Supraclavicular Nodes Improve Survival Rates? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978; 4:481-92.
- 32-Arriadaga R, Le Mg, Mouriesse H Et Al.. Long Term Effect Of Internal Mammary Chain Treatment. Results Of Multivariate Analysis Of 1195 Patients With Operable Breast Cancer And Positive Axillary Nodes. *Radiother Oncol* .1988; 11:213-22.
- 33-Le Mg, Arriagada R, De Vathaire F Et Al.. Can International Mammary Chain Treatment Decrease The Risk Of Death For Patients With Medial Breast Cancers And Positive Axillary Lymph Nodes ? *Cancer*, 1990; 66:2313-8.
- 34-Strender L.E., Wallgren A., Arnd T. Et Al.: Adjuvant Radiotherapy In Operable Breast Cancer : Correlation Between Dose In Internal Mammary Nodes And Prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7:1319-25.
- 35-Donegan Wl. The Influence Of Untreated Internal Mammary Metastases Upon The Course Of Mammary Cancer. *Cancer* 1977; 39:533-8.
- 36-Morrow M, Foster Rs. Staging Of Breast. A New Rationale For Internal Mammary Node Biopsy. *Arch Surg*. 1981; 116:748-51.