

LES AUTEURS NOUS EXPLIQUENT...

Cette rubrique est destinée aux auteurs qui, ayant publié un travail original dans une revue internationale, désirent le porter à la connaissance d'un public francophone. Un résumé et une analyse commentée des auteurs sont alors proposés.

Association entre un nombre élevé de ganglions isolés et le statut microsatellite instable en cas de cancer colorectal T1-4 NOMO

Association between a high number of isolated lymph nodes in T1 to T4 NOMO colorectal cancer and the microsatellite instability phenotype

Clarisse Eveno, Judith Nemeth, Hany Soliman, Françoise Praz, Hugues de The, Patrice Valleur, Ian C. Talbot, Marc Pocard

Arch Surg 2010 Jan;145(1):12-7.

marc.pocard@lrh.aphp.fr

■ Résumé

Hypothèse : Les carcinomes colorectaux de stade I ou II microsatellites instables (MSI) sont caractérisés par plus de ganglions lymphatiques isolés sur la pièce de résection par rapport à leurs homologues microsatellites stables (MSS).

Conception : Étude prospective.

Patients : Le statut MSI a été déterminé de façon prospective chez 135 patients opérables, par l'utilisation d'une PCR pentaplex. Puis, les défauts de réparation des mésappariements de l'ADN ont été étudiés par immunohistochimie.

Résultats : Parmi les 82 cancers colorectaux de stade I ou II, 11 étaient MSI et 71 MSS, avec une moyenne (écart-type) de 23,6 (3,1) et 13,7 (1,0) ganglions négatifs, respectivement

($p = .001$). Le nombre moyen de ganglions pour tous les cancers colorectaux de stade I ou II analysés dans notre hôpital était de 15. La prévalence des MSI dans les tumeurs avec plus de 15 ganglions prélevés était de 25 % (9 sur 36) et 82 % (9 sur 11) des tumeurs MSI appartenait à ce groupe.

Conclusions : Un nombre élevé de ganglions isolés en cas de cancer colorectal de stade I ou II est associé au phénotype MSI. Le bon pronostic qui est habituellement associé à des tumeurs ayant un nombre élevé de ganglions NO pourrait refléter la prévalence élevée des MSI chez ces tumeurs. Le nombre de ganglions examinés comme un critère de qualité doit être utilisé avec prudence. Limiter le phénotypage MSI aux tumeurs colorectales de stade I ou II ayant plus que le nombre moyen de ganglions identifie presque toutes les tumeurs MSI.

■ Introduction

Le statut ganglionnaire du cancer colorectal primitif est le facteur pronostic le plus important et est corrélé à la survie à long terme [1]. L'indication d'une chimiothérapie adjuvante n'est pas uniquement basée sur le statut ganglionnaire, mais sa présence représente une indication majeure [2]. De fait, identifier précisément les patients présentant un envahissement ganglionnaire a une très importante implication pronostique et thérapeutique.

Des études ont rapporté que, pour des patients ayant un cancer du côlon sans envahissement ganglionnaire, un nombre faible de ganglions retrouvés sur la pièce opératoire était corrélé à une survie plus faible [3-5]. Swanson RS *et al.* ont stratifié une cohorte de patients T3N0 en trois groupes selon le nombre de ganglions analysés : 1-7, 8-12, > 13 ganglions examinés (*Ann Surg Oncol* 2003) [6]. Ces groupes avaient une survie à 5 ans significativement différente : 49,8 %, 56,2 % et 63,4 % respectivement ($p < 0,001$). Une revue récente confirme le fait que le

nombre de ganglions évalués après résection chirurgicale est associé positivement à la survie des patients présentant une tumeur stade II [7]. Jusqu'à ce jour, il n'y a pas d'explication biologique claire à cette observation [3-6,8-12]. Il a souvent été suggéré que le mauvais pronostic était dû à une sous-stadification tumorale des patients ayant un envahissement ganglionnaire mais classés comme N0 par un mauvais curage ganglionnaire mésentérique lors de l'exérèse chirurgicale. Ces patients sous-classés seraient assignés par erreur à une catégorie de meilleur pronostic (du fait de leur statut N0) et présenteraient donc une survie moins bonne que les patients réellement N0. De ce fait, le nombre de ganglions examinés peut être considéré comme un critère de qualité. Par conséquent, dans un effort d'amélioration de la stadification des patients, les collègues nationaux et internationaux de chirurgiens et de pathologistes ont recommandé un nombre minimum de 12 ganglions à identifier sur la pièce opératoire [13,14].

Deux voies majeures de la carcinogenèse colorectale ont été identifiées ; l'instabilité microsatellite (MSI) et l'instabilité chromosomique (CIN [15]). Le statut microsatellite stable (MSS) a été associé à un meilleur pronostic pour chaque stade tumoral spécifique, en comparaison au statut microsatellite instable (MSI). Dans une étude française incluant 142 patients, Parc *et al.* rapportaient une meilleure survie globale et sans récurrence chez les patients MSI ($p = 0,002$) [16]. Dans une étude récente analysant des cancers du rectum de stade II, une infiltration lymphocytaire Crohn's-like était associée à un nombre de ganglions analysés de 14,7 contre 11 en cas d'absence ($p < 0,0001$) [17]. La description de cette infiltration a été rapportée comme un critère anatomopathologique associé à un statut MSI [18].

Nous avons postulé que ces constatations pouvaient être reliées entre elles et que les cancers colorectaux stade I ou II MSI pourraient être caractérisés par un nombre plus élevé de ganglions que les cancers MSS.

Méthodes : Nous avons étudié, de façon prospective, une population de 135 patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale pour un cancer colorectal sur une période de 3 ans de janvier 2003 à décembre 2005 à l'Hôpital Lariboisière. Les patients opérés en urgence étaient exclus. Tous les patients ont été opérés par la même équipe chirurgicale et ont eu la même procédure chirurgicale, incluant une exérèse totale du mésorectum pour les cancers du bas-rectum comme décrite précédemment [14-19]. Aucune tumeur du rectum n'a été irradiée avant la chirurgie. Seuls les patients sans envahissement ganglionnaire ont été inclus ($n = 82$), soit 52 cancers du côlon et 30 du rectum. Les tumeurs ont été classées comme T1 ($n = 6$), T2 ($n = 21$), T3 ($n = 54$) ou T4 ($n = 1$), en accord avec la classification TNM.

L'analyse pathologique a été pratiquée par le même pathologiste selon une technique standard sur une pièce opératoire fraîche et orientée sur un liège ; les ganglions ont été coupés en coupes de moins d'un millimètre.

L'analyse de l'instabilité microsatellite a été pratiquée sur du tissu tumoral (confirmé en anatomopathologie) selon les

recommandations révisées de Bethesda, utilisant une PCR pentaplex avec un panel de 5 marqueurs faits de répétition de mono-nucléotides quasi-monomorphiques ; puis confirmée en immunohistochimie par une analyse des protéines MMR MLH1 et MSH2 sur des coupes fixées en paraffine.

Résultats : Onze (11), soit 13 % des 82 patients, étaient MSI. Les patients MSI avaient plus fréquemment une tumeur du côlon proximal ($p < 0,0001$) ; aucune corrélation n'était rapportée entre l'âge, le sexe, ou l'invasion périnerveuse ou vasculaire et le statut MSI. L'analyse du nombre de ganglions en fonction du statut MSI montrait que, pour les patients N0, le statut MSI est associé à un nombre plus élevé de ganglions analysés : $23,6 (\pm 3,11)$ pour MSI *versus* $13,7 (\pm 1,04)$ pour MSS, ($p = 0,0011$) (Fig. 1).

Notre but a alors été de développer un score permettant une sélection de patients présentant une forte probabilité d'être MSI, utilisant seulement le nombre de ganglions retrouvés sur la pièce de résection. Pour tous les cancers colorectaux réséqués à l'Hôpital Lariboisière, le nombre moyen de ganglions analysés (NMG) pour les stades I ou II était de 15. Pour les tumeurs ayant un nombre de ganglions supérieur à $1 \times$ NMG (i.e. 15), le taux de MSI était de 25 % avec 9 MSI et 27 MSS. Ce score ($1 \times$ NMG) était associé à un fort taux de détection des patients MSI (82 %).

Conclusion

- Il existe une association entre un nombre élevé de ganglions isolés en cas de cancers du côlon T1-T4 N0 M0 et le

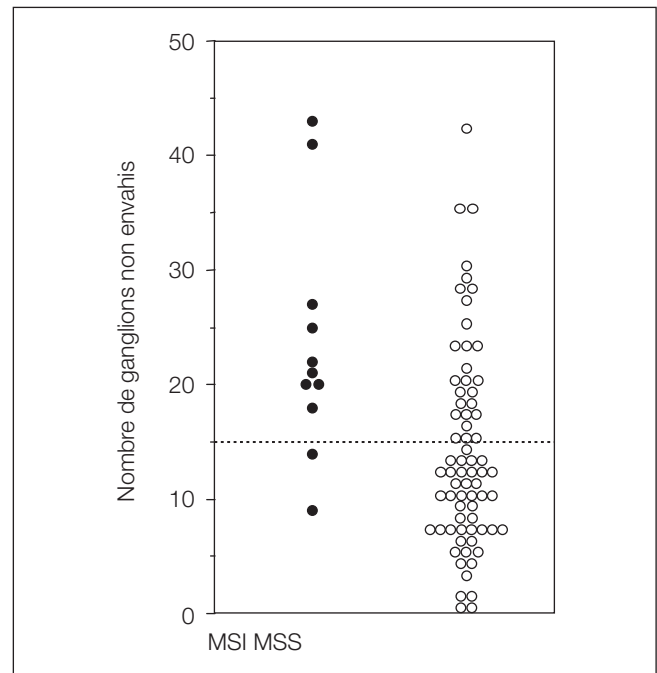


Figure 1
Distribution du nombre de ganglions détectés en fonction du statut microsatellite

phénotype tumoral Microsatellite Instable. Ces cancers MSI ayant un meilleur pronostic global, cela peut rendre compte du meilleur pronostic des stades I ou II ayant un nombre élevé de ganglions analysés.

- Utiliser le nombre de ganglions comme un critère absolu de qualité devrait être considéré avec prudence puisque ce nombre est lié au patient (moins chez les sujets âgés) mais aussi à la génétique tumorale.
- Le nombre moyen de ganglions retrouvés pourrait être utilisé pour sélectionner les patients chez qui une analyse du statut microsatellite devrait être réalisée.

■ Références

1. AJCC cancer staging manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. American Joint Committee on Cancer 1997;83-90.
2. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
3. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Bossola M, Vecchio FM, et al. Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum* 1999;42:143-54; discussion 154-58.
4. Law CH, Wright FC, Rapanos T, Alzahrani M, Hanna SS, Khalifa M, et al. Impact of lymph node retrieval and pathological ultra-staging on the prognosis of stage II colon cancer. *J Surg Oncol* 2003;84:120-26.
5. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-72.
6. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10:65-71.
7. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systemic review. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:433-41.
8. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol* 2002;81:63-69.
9. Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002;26:179-89.
10. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-19.
11. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Francioni G, Accarpio G, Anfossi A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg* 2002;235:458-63.
12. Wong JH, Bowles BJ, Bueno R, Shimizu D. Impact of the number of negative nodes on disease-free survival in colorectal cancer patients. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1341-48.
13. Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, Gignoux M, Arveux P, Mathieu-Daude H, et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel: a French population-based study. *Cancer* 1998;82:1482-6.
14. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-96.
15. Soreide K, Janssen EA, Soiland H, Korner H, Baak JP. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:395-406.
16. Parc Y, Gueroult S, Mourra N, Serfaty L, Flejou JF, Tiret E, et al. Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut* 2004;53:371-5.
17. Murphy J, Pocard M, Jass JR, O'Sullivan GC, Lee G, Talbot IC. Number and size of lymph nodes recovered from dukes B rectal cancers: correlation with prognosis and histologic antitumor immune response. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1526-34.
18. Alexander J, Watanabe T, Wu TT, Rashid A, Li S, Hamilton SR. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. *Am J Pathol* 2001;158:527-35.
19. Pocard M, Panis Y, Malassagne B, Nemeth J, Hautefeuille P, Valleur P. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer: prognostic value of the number of lymph nodes found in resected specimens. *Dis Colon Rectum* 1998;41:839-45.