

Les cancers infiltrants de pronostic intermédiaire : trop ou pas assez ?

Quel équilibre thérapeutique en cas de micrométastases ganglionnaires ?
What therapeutic balance for node micrometastasis?

G. Houvenaeghel, M. Bannier, M. Cohen,
M. Buttarelli, E. Lambaudie et J. Jacquemier

Mots clés : ganglion sentinelle, micrométastase, curage axillaire, cancer du sein

Keywords: sentinel node, micrometastasis, axillary dissection, breast cancer

Les micrométastases ganglionnaires correspondent à des atteintes $> 0,2$ et ≤ 2 mm et les sub-micrométastases à des cellules isolées ou amas cellulaires $\leq 0,2$ mm. Leur fréquence (40 à 45 % des ganglions sentinelles GS envahis) [1] a augmenté du fait de leur recherche sur quelques GS, avec des méthodes d'analyse adaptées à la découverte d'atteintes de petite taille (coupes sériées et immunohistochimie ou IHC). La reproductibilité de distinction entre micro- ou sub-micrométastase est médiocre, même auprès de pathologistes spécialisés. Les métastases dites « occultes » peuvent correspondre essentiellement à ces catégories d'atteinte, mises en évidence sur des coupes sériées et analyses avec IHC [2].

Notes



Afin de déterminer les implications thérapeutiques, il est nécessaire de préciser la valeur pronostique de micrométastases et le risque d'atteinte d'autres ganglions non sentinelles (GNS).

Valeur pronostique

Une revue systématique [3] conclut à une survie diminuée en cas d'atteinte < 2 mm par rapport à l'absence d'atteinte. Cependant, les études ayant porté sur le GS ne permettaient pas de conclure du fait de faibles effectifs et de délai court de suivi.

Une étude hollandaise, sur un effectif important, a mis en évidence des différences significatives de survie sans récurrence à 5 ans entre les pN0(i+) et pN0(i-) d'une part, et pN1mi *vs* pN0(i-) d'autre part sans différence entre pN1mi et pN0(i+) [4].

Dans une étude [5] sur 6 803 patientes (suivi médian 50 mois), aucune différence significative de survie n'a été observée entre les patientes pN1mi et pN0i+ en comparaison aux patientes pN0 sur les GS, y compris après ajustement sur les autres facteurs.

L'essai ACOSOG Z0010 a mis en évidence un effet significatif sur la survie de la présence de métastases médullaires détectées en IHC, alors qu'une atteinte des GS uniquement en IHC (10,5 % des cas) n'avait pas d'impact sur la survie globale.

Ainsi, les études portant sur de larges effectifs apportent des résultats sensiblement convergents avec des survies équivalentes ou intermédiaires chez les patientes pN1mi *vs* pN0 d'une part et pN1a d'autre part. Les survies apparaissent équivalentes entre les pN0 (i+) et (i-).

Taux d'atteinte de GNS

Le taux de GNS envahis en cas de micrométastase du GS était de 13 à 18 % [1, 6-7]. La détection par IHC seule semble contributive puisque 10 % des patientes présentent un ou plusieurs GNS envahis. Le nombre de GNS envahis

Notes

en cas de micrométastase du GS était de : 2,1 à 5,6 % des patientes avec ≥ 3 GNS envahis et 1,5 % avec ≥ 4 GNS envahis (5 % : essai AMAROS).

Les modèles prédictifs de l'atteinte des GNS sont fiables en cas de macrométastases des GS, mais non en cas de micrométastases. Les modèles publiés ont été comparés en cas d'atteinte des GS, quel que soit le type d'atteinte et en cas de micrométastase [8] où seul le nomogramme du MSKCC (non spécifique des micrométastases) répondait aux critères déterminants. Un nomogramme spécifique a été établi [7] puis complété avec le ratio du nombre de GS envahis sur le nombre prélevé (F3Mn) et a fait l'objet d'une validation sur une série indépendante.

Implications thérapeutiques

Faut-il réaliser un *curage axillaire* (CA) en cas de micrométastase des GS ?

Quel que soit l'envahissement ou non du GS, le taux de récurrence axillaire en l'absence de CA apparaît très inférieur au taux attendu d'atteinte des GNS (*i.e.* NSABP B-32): les taux en cas de GS envahis sans CA sont faibles : 0 à 1,8 %. L'essai ACOSOG Z0011, comparant les patientes avec GS envahis avec ou non un CA, a été fermé en raison d'une faible participation, mais les résultats des 856 patientes incluses ont été rapportés. L'envahissement des GS correspondait à une micro métastase dans 35,1 % des cas. Aucune différence significative de récurrence locale et régionale n'a été mise en évidence (suivi médian de 6,3 ans). Dans l'étude du « National Cancer Data Base » sur 97 314 patientes avec un GS envahi, 20,8 % ont eu un GS sans CA [9]. Le taux de récurrence axillaire (suivi médian : 63 mois), était de 0,6 % après GS seul *vs* 0,2 % en cas de CA après GS chez les patientes avec une ou plusieurs micrométastases.

Impact sur la survie : les données sur des cohortes de patientes non prospectives, ne mettent pas en évidence de différence de survie avec ou sans CA en cas de GS envahi, et ce quelle que soit la taille de la métastase. La seule étude randomisée, fermée prématurément, n'a pas mis en évidence de différence significative de survie avec ou sans CA [10].

Notes

Au total, les données actuelles sont insuffisantes pour étayer de nouvelles pratiques « standard » d'omission du CA en cas de GS envahi. Même en cas de métastases occultes des GS, des différences significatives à 5 ans chez des patientes qui n'ont pas eu de CA sont observées [2]. Un essai prospectif randomisé apparaît donc indispensable pour répondre à cette question, avant que des pratiques d'omission du CA ne s'installent sans preuve scientifique suffisante.

Radiothérapie des aires ganglionnaires

Axillaire : un essai randomisé de l'Institut Curie comparant radiothérapie axillaire *vs* CA avait mis en évidence un taux plus élevé de récidives axillaires en cas de radiothérapie. La réalisation d'une radiothérapie axillaire *vs* CA après GS envahi fait l'objet d'un essai actuellement en cours.

Chaîne mammaire interne (CMI) et claviculaire : en cas de tumeur des quadrants externes, cette irradiation n'est indiquée qu'en cas d'envahissement ganglionnaire axillaire. Les pN0 i+ sont considérés comme des pN0 et donc sans indication d'irradiation. En revanche, en cas de micrométastase, il n'y a pas de consensus : les risques de récurrence de CMI ou claviculaire sont faibles et ne plaident pas en faveur d'une irradiation systématique de ces aires ganglionnaires en cas pN1mi. Certains proposent une irradiation en fonction de la lympho-scintigraphie couplée à une tomодensitométrie.

Chimiothérapie et hormonothérapie adjuvantes

L'indication d'une *chimiothérapie adjuvante* sur le seul facteur pN1mi reste controversée et il n'y a pas d'indication en cas d'atteinte par des pN0i+. La valeur pronostique indépendante des micrométastases des GS n'étant pas établie, il n'y a pas de rationnel pour recommander la réalisation d'une chimiothérapie sur ce seul critère. Dans l'étude de Straver *et al.*, la non-connaissance de l'importance de l'envahissement ganglionnaire n'a pas modifié le taux de chimiothérapie. La

Notes

réalisation d'un traitement systémique avait en revanche un effet significatif [4], en cas de pN0i+ ou de pN1mi, avec dans cette étude un traitement qui correspondait dans deux tiers des cas environ à une *hormonothérapie*.

Références

1. Houvenaeghel G, Nos C, Giard S *et al.* (2006) Micrometastases in sentinel lymph node in a multicentric study: predictive factors of nonsentinel lymph node involvement – Groupe des Chirurgiens de la Fédération des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 24: 1814-22
2. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN *et al.* (2011) Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 364: 412-21
3. De Boer M, van Dijck JA, Bult P *et al.* (2010) Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst* 102: 410-25
4. De Boer M, Van Deurzen CH, Van Dijck *et al.* (2009) Micrometastases or isolated tumor cells and the outcome of breast cancer. *N Engl J Med* 361: 653-63
5. Maaskant-Braat AJ, van de Poll-Franse LV, Voogd AC *et al.* (2010) Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 127: 195-203
6. Cserni G, Gregori D, Merletti F *et al.* (2004) Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg* 91: 1245-52
7. Houvenaeghel G, Nos C, Giard S *et al.* (2009) A nomogram predictive of non sentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a sentinel lymph node micrometastasis. *Eur J Surg Oncol* 35: 690-5.
8. Coutant C, Olivier C, Lambaudie E *et al.* (2009) Comparison of models to predict nonsentinel lymph node status in breast cancer patients with metastatic sentinel lymph nodes: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 27: 2800-8
9. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM *et al.* (2009) Comparison of sentinel lymph node biopsy alone complex axillary lymph node dissection for node positive breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 2946-53
10. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV *et al.* (2011) Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 305: 569-75

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun lien d'intérêt.

Notes

