

Tumeurs de moins de 1 cm : un groupe homogène ?

*Are tumors of less than 1 cm
an homogeneous group?*

F. Dalenc et M. Lacroix-Triki

Mots clés : hétérogénéité pronostique, classification immuno-histochimique

Keywords: heterogenous prognosis, immuno-histochemical classification

Homogénéité diagnostique ?

Ces tumeurs sont dans la très grande majorité des cas, non palpables. Le diagnostic se réalise quasi exclusivement par imagerie ; il est donc le plus souvent le fruit du dépistage, individuel ou organisé.

Homogénéité anatomopathologique ?

Les tumeurs infiltrantes du sein ≤ 10 mm (pT1ab) présentent toute la diversité des tumeurs plus volumineuses sur le plan anatomopathologique mais avec toutefois une répartition différente. Elles correspondent le plus souvent à des carcinomes de type canalaire (71 à 78 %) [1, 2-8], de bas grade (19 à 51 %) [1, 3, 6, 7], faiblement proliférants (52 à 95 %) [1-3] et sans embolies vasculaires (EV) (80 à 96 %) [1-3]. Les types histologiques spéciaux les plus fréquemment représentés sont les carcinomes de type lobulaire (3 à 9 %) ou mixte (0,6 à 12 %), tubuleux (2 à 9 %) et mucineux (1 à 15 %) [1, 2-4, 6, 7]. La grande majorité de ces cancers exprime les récepteurs hormonaux (RH) (de 76 à 98 % selon les séries), le plus souvent de façon forte et diffuse [1-3, 6-7]. Une surexpression de

HER2 est retrouvée en moyenne dans seulement 8 % des cas (de 6 à 14 % selon les séries) [1, 3, 7, 9-13]. Comparés aux cancers HER2-, les carcinomes surexprimant HER2 sont plus fréquemment des tumeurs T1mic/T1a, de haut grade et proliférantes (Ki-67 \geq 20 %), RH-, avec carcinome *in situ* étendu ou multifocal [1, 3, 11]. Concernant la répartition des sous-types moléculaires réalisée à l'aide de marqueurs immunohistochimiques [14, 15], plusieurs études ont montré la forte prévalence des tumeurs de type luminal A (de 52 à 86 %) et B (de 12 à 37 %) [1, 3]. Les sous-types HER2+ (de 1 à 5 %) et triple négatif (de 1 à 14 %) sont beaucoup moins fréquents [1, 3, 5, 8] que dans la population globale des tumeurs infiltrantes. De plus, une étude rapporte que 73 % des cancers du sein (CS) diagnostiqués lors des mammographies de dépistage (entre 50 et 69 ans) sont des tumeurs lumineuses A ; alors que les tumeurs HER2+/RE- et basales ne représentent que respectivement 5 % et 7 %. Dans la même tranche d'âge, les CS diagnostiqués hors dépistage sont dans 64 %, 14 % et 10 % des tumeurs lumineuses A, HER2+/RE- et basales respectivement [16].

Homogénéité pronostique ?

Tous cancers du sein (CS) confondus, le rôle pronostique de la taille ($>$ ou \leq 10 mm) est reconnu, au moins pour les 5 premières années suivant le diagnostic [17] et la taille histologique est un des paramètres principaux utilisés dans adjuvant Online.

S'il a été pendant un moment considéré qu'une tumeur mammaire acquérait son pouvoir métastatique au travers d'une accumulation de mutations géniques dont le nombre augmente avec la taille, plusieurs travaux viennent contredire cette théorie et démontrent que certains CS de petite taille peuvent avoir un potentiel métastatique fort : i) Wo *et al.* ont publié que des tumeurs pT1a pN+ avaient un pronostic moins bon que des tumeurs un peu plus volumineuses (pT1b) et de même extension lymphatique [18] ; ii) plusieurs travaux soutiennent fortement le fait que le potentiel métastatique des CS peut être un événement très précoce, présent alors même que la lésion primitive n'est pas détectable par imagerie [19, 20].

Des éléments de réponse concernant le pronostic hétérogène de ces tumeurs pT1ab pN0, nous sont d'abord apportés par les plus anciennes séries rétrospectives relatant l'histoire naturelle de ces cancers. Malgré tous les biais que comportent ces séries, il en ressort que les facteurs histologiques « classiques » jouent également un rôle dans le pronostic, le plus souvent en tant que paramètres indépendants, pour ces

tumeurs : haut grade et prolifération élevée, absence d'expression des récepteurs hormonaux (RH), présence d'emboles veineux (EV) [21-24]. Par ailleurs, si dans une large cohorte multicentrique regroupant plus de 50 000 patientes présentant un pT1ab pN0, la probabilité de décéder du CS est inférieure à celle de décéder d'une autre cause (4 % vs 24 %), en particulier chez les femmes de plus de 50 ans avec une tumeur récepteur estrogène positif (RE+), l'âge < 50 ans, le grade 3 et l'absence d'expression des RH sont des facteurs de mauvais pronostic en analyse multivariée (statut HER2 non disponible) [6].

Homogénéité pronostique des tumeurs ≤ 10 mm RH+ et HER2- ?

Ce sont assurément *parmi les pT1ab pN0 celles qui ont globalement le meilleur pronostic*. Par exemple, dans la série du MD-Anderson, la survie sans rechute (SSR) à 5 ans est de 95,2 % pour ces tumeurs vs 85,2 % et 77,1 % respectivement pour les tumeurs triples négatives (TTN) et HER2+ ; la survie sans rechute à distance (DFRS) à 5 ans est très élevée : 97,5 % vs 95,6 % et 86,4 % pour les TTN et HER2+ [5]. *Cependant, la guérison n'est pas garantie*. Il existe notamment un risque de rechute tardif (à 10 ans et plus) non négligeable et le pronostic apparaît hétérogène dans ce sous-groupe. Au travers des séries les plus anciennes, 3 paramètres pronostiques se détachent : âge jeune < 35 ans, l'index de prolifération élevé et la présence d'EV ; mais un biais important vient du fait que les femmes non ménopausées ne recevaient pas à l'époque de tamoxifène. Par exemple, Joensuu *et al.* rapportent une survie spécifique seulement de 81 % à 20 ans pour les tumeurs RE+, de grade 3 avec des EV [24] et Hanrahan *et al.* une SSR à 10 ans de 75 % pour des tumeurs ayant les mêmes caractéristiques [6]. De plus, les signatures génomiques (OncotypeDx[®] ou Mammaprint) appliquées à ces petites tumeurs RH+ et HER2 négatif démontrent un pourcentage non négligeable de tumeurs de mauvais pronostic dans ce sous-groupe (16 à 40 %) [25-26].

Homogénéité pronostique des tumeurs ≤ 10 mm HER2+ ?

Ces tumeurs sont associées à une SSR à 5 ans de l'ordre de 90 % [1, 5, 8, 10-11, 13, 27] avec une variabilité importante entre les différentes études rétrospectives allant de 67 % [13] à 95 % [27]. S'il existe une très forte

hétérogénéité méthodologique de ces études, la surexpression de HER2 apparaît néanmoins fréquemment comme un facteur pronostique péjoratif indépendant. La méta-analyse, réalisée à partir des données publiées ou présentées en congrès, de la valeur pronostique de la surexpression de HER2 dans les CS de taille ≤ 10 mm et pN0 retient 7 séries de cancers non traités par trastuzumab (TTZ) [28]. S'il est certes hasardeux de conclure de façon définitive, ces auteurs retrouvent un *pronostic péjoratif de l'expression d'HER2 sur le risque de récurrence globale et à distance ainsi que sur la survie globale*. De plus, une analyse détaillée d'une étude rétrospective française regroupant des patientes (n = 252) traitées (n = 129) ou non (n = 123) par chimiothérapie (CT) + TTZ montre qu'au cours du suivi, 16 récurrences et 4 décès liés à l'évolution tumorale ont eu lieu [29]. Deux récurrences ont eu lieu dans le groupe traité et 13 dans le groupe non traité. La SSR à 40 mois est de 93 % pour les patientes non traitées. Les facteurs associés aux récurrences ont été explorés grâce à un modèle multivarié de Cox. Dans ce modèle, trois variables sont significativement associées à un risque réduit de récurrence : l'administration d'une CT + TTZ, le statut RH+ et l'absence d'EV. Si le risque de récurrence, en particulier à distance, est sûrement le plus élevé pour les tumeurs HER2+, il pourrait exister une hétérogénéité pronostique en tenant compte de deux autres paramètres que sont le statut RH et la présence ou pas d'EV.

Homogénéité pronostique des tumeurs ≤ 10 mm triples négatives (TTN) ?

Plusieurs séries rétrospectives permettent de se faire une idée du pronostic de ces TTN [1-2, 5, 8, 11, 13, 27, 30-31]. *Globalement, elles ont un pronostic plus défavorable que les tumeurs RH+ et HER2- mais meilleur que les tumeurs HER2+ et ce en particulier, si l'on considère le risque à distance [6-9, 30].* L'âge < 35 ans et le grade 3 sont très sûrement des paramètres de mauvais pronostic supplémentaire [8]. Une incertitude plus grande porte néanmoins sur le pronostic des TTN pT1a, du fait en particulier du faible effectif dans chacune de ces séries. Toutefois, un bon nombre de ces séries rapportent l'absence ou le peu d'événements à distance dans les années suivant le diagnostic ; mais essentiellement des événements qui sont des rechutes locorégionales. La DDFS à 5 ans varie de 84 % (pour T1b uniquement) [2] à 95,6 % à 5 ans [5] dans ces séries avec toutefois une valeur, souvent proche de 95 %. La SSR à 5 ans varie de 85,2 % à 94 % [1, 5, 8, 11, 13, 27, 30-31]. *Dans ces séries rétrospectives, il manque une caractérisation précise de ces TTN, qui,*

on le sait, forment un groupe très hétérogène. Une relecture pour détermination du sous-type histologique précis serait souhaitable de même qu'une caractérisation plus précise du profil biologique de ces tumeurs. L'association à un carcinome *in situ* n'est pas toujours décrite ; or cela apporterait peut-être une information supplémentaire.

Conclusion

Il existe donc une hétérogénéité biologique et pronostique des CS de petite taille (≤ 10 mm) identique à celle des tumeurs de plus grande taille. Les paramètres pronostiques habituels tels que le grade, la prolifération, l'absence d'expression des RH, la surexpression/amplification de HER2 et la présence d'EV s'appliquent aussi à ces petites lésions pN0. La valeur pronostique de la taille histologique (pT) passe au second plan par rapport aux critères biologiques ; mais il existe toutefois, une part d'incertitude pour les pT1a, compte tenu surtout du manque de données publiées. De plus, les données des signatures pronostiques moléculaires acquises essentiellement sur des tumeurs de taille > 10 mm pourraient s'appliquer à ces tumeurs ≤ 10 mm. L'impact thérapeutique de ces données est potentiellement majeur.

Références

1. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N *et al.* (2011) Prognosis in women with small (T1mic,T1a,T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes. *Breast Cancer Res Treat* 127: 713-20
2. Park YH, Im SA, Cho EY *et al.* (2012) Small node-negative (T1b-cN0) invasive hormone receptor-positive breast cancers: is there a subpopulation that might have benefit from adjuvant chemotherapy? *Breast Cancer Res Treat* 133: 247-55
3. Dalenc F, Penault-Llorca FM, Cohen M *et al.* (2011) PT1a,bN0M0 breast carcinoma characteristics and management: The French ODISSEE cohort. *J Clin Oncol* 29 (Suppl; abstr e 11084)
4. Garasino I, Gullo G, Orefice S *et al.* (2009) Outcome of T1N0M0 breast cancer in relation to St. Gallen risk assignment criteria for adjuvant therapy. *Breast* 18: 263-6
5. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR *et al.* (2009) High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 27: 5700-6
6. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH *et al.* (2007) Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 25: 4952-60
7. Sanchez-Munoz A, Pérez-Ruiz E, Jurado JM *et al.* (2010) Outcome of small invasive breast cancer with no axillary lymph node involvement. *Breast J* 17: 32-8

8. Theriault RL, Litton JK, Mittendorf EA *et al.* (2011) Age and survival estimates in patients who have node-negative T1ab breast cancer by breast cancer subtype. *Clin Breast Cancer* 11: 325-31
9. Banerjee S, Smith IE (2010) Management of small HER2-positive breast cancers. *Lancet Oncol* 11: 1193-9
10. Chia S, Norris B, Speers C *et al.* (2008) Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 26: 5697-704
11. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V *et al.* (2009) Clinical relevance of HER2 overexpression/ amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 5693-9
12. Groenwold RH, Hak E, Hoes AW (2009) Quantitative assessment of unobserved confounding is mandatory in nonrandomized intervention studies. *J Clin Epidemiol* 62: 22-8
13. Joensuu H, Isola J, Lundin M *et al.* (2003) Amplification of erbB2 and erbB2 expression are superior to estrogen receptor status as risk factors for distant recurrence in pT1N0M0 breast cancer: a nationwide population-based study. *Clin Cancer Res* 9: 923-30
14. Cheang MC, Chia SK, Voduc D *et al.* (2009) Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 101: 736-50
15. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K *et al.* (2004) Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 10: 5367-74
16. Sihto H, Lundin J, Lehtimäki T *et al.* (2008) Molecular subtypes of breast cancers detected in mammography screening and outside of screening. *Clin Cancer Res* 14: 4103-10
17. Saphner T, Tormey DC, Gray R (1996) Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after therapy. *J Clin Oncol* 27: 46
18. Wo JY, Chen K, Neville BA *et al.* (2011) Effect of very small tumor size on cancer-specific mortality in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 2619-27
19. Husemann Y, Geigl JB, Schubert F *et al.* (2008) Systemic spread is an early step in breast cancer. *Cancer Cell* 13: 58-68
20. Schmidt-Kittler O, Ragg T, Daskalakis A *et al.* (2003) From latent disseminated cells to overt metastasis: genetic analysis of systemic breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 7737-42
21. Lee AK, Loda M, Mackarem G *et al.* (1997) Lymph node negative invasive breast carcinoma 1 centimeter or less in size (T1a,bN0M0): clinicopathologic features and outcome. *Cancer* 79: 761-71
22. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, Duncan LJ, Hutter RV (1995) Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a,b N0 M0). *Cancer* 76: 2266-74
23. Podsypanina K, Du YC, Jechlinger M *et al.* (2008) Seeding and propagation of untransformed mouse mammary cells in the lung. *Science* 321: 1841-4
24. Joensuu H, Pylkkanen L, Toikkanen S (1999) Late mortality from pT1N0M0 breast carcinoma. *Cancer* 85: 2183-9
25. Paik S, Tang G, Shak S *et al.* (2006) Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 24: 3726-34

26. Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita JM *et al.* (2010) Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol* 17: 1406-13
27. Kwon JH, Kim YJ, Lee KW *et al.* (2010) Triple negativity and young age as prognostic factors in lymph node-negative invasive ductal carcinoma of 1 cm or less. *BMC Cancer* 10: 557
28. Petrelli F, Barni S (2012) Role of HER2-neu as a prognostic factor for survival and relapse in pT1a-bN0M0 breast cancer: a systematic review of the literature with a pooled-analysis. *Med Oncol* 29: 2586-93
29. Rodrigues MJ, Peron J, Frénel JS *et al.* (2012) Benefit of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy in T1ab node-negative HER2-overexpressing breast carcinomas: a multicenter retrospective series. *Ann Oncol* 24: 916-24
30. Rouanet P, Daures JP, Roger P *et al.* (2011) HER2 Expression Is the Major Risk Factor for Recurrence in pT1a-b,N0 Breast Cancer: A French Regional Population-Based Study of 671 Patients. *Cancer Res* 71 (Suppl): p28s
31. Ho AY, Gupta G, King TA *et al.* (2012) Favorable prognosis in patients with T1a/T1bN0 triple-negative breast cancers treated with multimodality therapy. *Cancer* 118: 4944-52