



HAL
open science

Facteurs pronostiques et cancer du sein sans envahissement ganglionnaire : dépassera-t-on le TNM ?

M. Espié

► To cite this version:

M. Espié. Facteurs pronostiques et cancer du sein sans envahissement ganglionnaire : dépassera-t-on le TNM?. 27^e Journées de la Société française de sénologie et de pathologie mammaire (SFSPM), Deauville, 2005. Dogmes et doutes, Nov 2005, Deauville, France. pp.176-179. hal-03574971

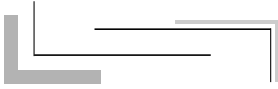
HAL Id: hal-03574971

<https://hal.science/hal-03574971v1>

Submitted on 15 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Facteurs pronostiques et cancer du sein sans envahissement ganglionnaire : dépassera-t-on le TNM ?

Prognostic factors of breast cancer without nodal involvement: can we go beyond TNM classification?

Mots-clés : Cancer du sein, Pronostic, Extension ganglionnaire.

Keywords: Breast cancer, Prognosis factor, Nodal involvement.

M. Espié⁽¹⁾

Il est important, concernant le cancer du sein, d'avoir des facteurs pronostiques fiables afin d'adapter au mieux la thérapeutique. On note, actuellement, une élévation de l'incidence du cancer du sein, ainsi qu'une modification du stade lors de la découverte, grâce à la mammographie systématique. Nous sommes donc confrontés, de plus en plus fréquemment, à des cancers sans envahissement ganglionnaire et si environ 70 % d'entre eux seront guéris par les traitements locorégionaux, 30 % rechuteront dans les 10 ans qui suivent le diagnostic.

Ces cancers du sein sans envahissement ganglionnaire correspondent donc à une maladie hétérogène avec des tumeurs à temps de doublement différent, des pouvoirs infiltrants et des aptitudes à métastaser différentes.

Les traitements complémentaires (chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie) ont démontré leur efficacité pour améliorer la survie sans rechute et la survie globale, mais la grande majorité des maladies N (-) sont traitées pour rien, faute de facteurs pronostiques discriminants.

Les questions qui se posent sont donc : qui traiter ? tout le monde ? des sous-groupes en fonction de facteurs pronostiques ? lesquels ? et quel est le niveau de risque acceptable pour ne pas faire une chimiothérapie ?

1. Centre des maladies du sein, hôpital Saint-Louis, Paris.

Actuellement, un consensus existe pour ne pas traiter les cancers in situ, les cancers micro-invasifs ainsi que les cancers de moins de 1 ou 2 cm sans facteur de mauvais pronostic. Pour tous les autres cancers sans envahissement ganglionnaire, les attitudes varient suivant les écoles, certains prônant une surveillance et d'autres, une chimiothérapie systématique suivie d'une hormonothérapie, si les récepteurs hormonaux sont positifs.

En 2005, pour les cancers N (-), les facteurs prédictifs les plus importants de la rechute ultérieure restent la taille tumorale, le grade histopronostique de Scarff et Bloom et la présence ou l'absence de récepteurs aux estrogènes et à la progestérone. Les embolies vasculaires et l'âge de la patiente sont également des facteurs prédictifs importants. La surexpression de *CerbB2* est prise en compte depuis peu.

L'activateur du plasminogène de type urokinase (uPA) et son inhibiteur PAI-1 sont également des facteurs pronostiques semblant tout à fait opérants pour définir, parmi les malades dont la tumeur est N (-), un sous-groupe ne nécessitant pas de traitement, en raison d'un très faible risque de récurrence [1].

Cependant, ce facteur pronostique n'est toujours pas pris en compte, ni en pratique courante, ni par les conférences de consensus, probablement en raison de problèmes techniques de détermination et parce qu'il a été développé essentiellement en Europe [2, 3].

Les critères anatomocliniques classiques sont donc insuffisants pour prévoir l'évolution clinique d'un cancer du sein.

Malheureusement, la grande majorité des nouveaux facteurs pronostiques en notre possession n'ont pas démontré, à ce jour et dans la plupart des cas, une valeur indépendante des facteurs mentionnés ci-dessus, et ne sont donc pas opérants en pratique clinique quotidienne.

Il semble que seule l'étude globale d'un grand nombre de paramètres moléculaires puisse rendre compte du phénotype et de l'évolutivité de chaque tumeur. Ces dernières années, les techniques utilisant des puces à ADN se sont développées. Elles permettent l'étude de milliers de gènes au niveau d'un échantillon tumoral et l'obtention d'un profil d'expression génique devrait permettre la sélection de traitements adaptés pour chaque tumeur.

Plusieurs études ont été publiées [4-13] pour corrélérer le profil moléculaire de cancers du sein à la survie sans récurrence et à la survie globale. Il faut tout d'abord noter qu'il s'agit de petites séries regroupant des malades N (-) et N+, certaines patientes ayant été traitées, d'autres pas ; il y a donc de nombreux biais possibles. Il existe également une grande hétérogénéité dans les gènes retenus. Ces premiers résultats sont cependant prometteurs, car la valeur pronostique observée est plus pertinente que les critères définis à Saint-Gallen ou par le NIH. Des essais prospectifs restent cependant indispensables.

Un facteur pronostique idéal devrait ainsi :

- refléter biologiquement l'agressivité de chaque cancer ;
- être détectable facilement de manière reproductible et sensible ;
- avoir une valeur pronostique importante, indépendante des paramètres anatomocliniques connus ;

- permettre d'identifier les malades à traiter en raison de leur risque de rechute ;
- permettre, grâce à son utilisation, d'augmenter le pourcentage de patients guéris par la thérapeutique.

Un tel facteur n'existe pas actuellement. Nous nous heurtons à de nombreux problèmes méthodologiques dans l'évaluation de ces nouveaux facteurs pronostiques, et beaucoup d'études publiées ne permettent pas de conclure sur la valeur réelle du paramètre proposé.

Lorsqu'on teste un nouveau facteur pronostique, il faudrait tout d'abord construire des études pilotes qui pourraient être rétrospectives, comportant au minimum 150 patients non sélectionnés, N+ ou N (-), avec un suivi d'au moins trois ans. Il faudrait tester les différentes techniques de dosage concernant le paramètre en question, décrire la corrélation entre ce facteur pronostique et la survie sans rechute ainsi que la survie globale en analyse univariée, puis identifier les patients présumés à risques pour différentes valeurs seuils et tester en analyse multivariée si ce paramètre est indépendant de l'envahissement ganglionnaire. Dans un second temps, des études de confirmation sont nécessaires, prenant en compte les patients N (-) non sélectionnés et avec un suivi minimum de 5 ans sur des études rétrospectives comportant au moins 250 patients.

Dans ces conditions, il serait possible d'effectuer une étude multivariée comparant le nouveau facteur pronostique aux autres facteurs connus en incluant, de manière systématique, la taille tumorale, le grade tumoral, l'âge, les récepteurs hormonaux et le statut ménopausique. Il convient, bien sûr, d'identifier également la valeur seuil discriminante.

Suite à de ces études de confirmation, la valeur du facteur pronostique serait alors confirmée dans des essais comparatifs prospectifs randomisés.

Se surajoutent des problèmes méthodologiques liés aux méthodes de dosage : problèmes de reproductibilité, de la valeur seuil (cut-off), de corrélation entre les différentes méthodes (biochimique, immunocytochimique, cytométrie de flux, blot...) ainsi que de nécessaires contrôles de qualité. Avec les puces se greffent actuellement des problèmes d'analyse informatique et statistique des données.

Il est donc urgent que les études à venir respectent ces données méthodologiques pour adapter au mieux, pour les cancers du sein sans envahissement ganglionnaire, la thérapeutique.

Références bibliographiques

- [1] Harbeck N, Dettmar P, Thomssen C et al. Risk-group discrimination in node-negative breast cancer using invasion and proliferation markers: 6-year median follow-up. *Br J Cancer* 1999; 80(3-4):419-26.
- [2] Look M, van Putten W, Duffy M et al. Pooled analysis of prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in 8377 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(2): 116-28.
- [3] Look M, van Putten W, Duffy M et al. Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in breast cancer patients. *Thromb Haemost* 2003; 90(3):538-48.

- [4] Bertucci F, Houlgatte R, Benziane A et al. Gene expression profiling of primary breast carcinomas using arrays of candidate genes. *Hum Mol Genet* 2000; 12(9 (20)):2981-91.
- [5] Van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415:530-6.
- [6] Ahr A, Karn T, Solbach C et al. Identification of high risk breast-cancer patients by gene expression profiling. *Lancet* 2002; 359(9301):131-2.
- [7] Bertucci F, Nasser V, Granjeaud S et al. Gene expression profiles of poor-prognosis primary breast cancer correlate with survival. *Hum Mol Genet.* 2002; 11(8):863-72.
- [8] Van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(25):1999-2009.
- [9] Huang E, Cheng SH, Dressman H et al. Gene expression predictors of breast cancer outcomes. *Lancet* 2003; 361(9369):1590-6.
- [10] Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(19):10869-70.
- [11] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(14):8418-23.
- [12] Sotiriou C, Neo SY, McShane LM et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(18):10393-8.
- [13] Wang Y, Klijn JG, Zhang Y et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9460):671-9.