

VOUS AVEZ DIT MICROMÉTASTASES GANGLIONNAIRES?...

RÉFLEXIONS À PROPOS DE LEUR DÉFINITION, DE LEUR MISE EN ÉVIDENCE, DE LEUR SIGNIFICATION ET DES CONCLUSIONS À EN TIRER

PAR CLAUDE Y. GENTON

INTRODUCTION

La présence ou l'absence de métastases ganglionnaires axillaires est et reste un élément déterminant, non seulement pour le pronostic mais également lors du choix du traitement adjuvant. Or ce ne sont pas moins de 15 à 20% des patientes nodo-négatives (pN0) au départ qui présentent une évolution défavorable, soit avec une récurrence locale, soit avec le développement de métastases à distance. Il importait donc d'analyser ce collectif de plus près, et en particulier, de vérifier l'absence réelle de métastases ganglionnaires.

En 1948 déjà, Saphir et Amromin avaient démontré sur une petite série de trente cas que, lorsqu'on effectuait des coupes histologiques sériées des ganglions, on n'identifiait pas moins de 33% de faux-négatifs. La même constatation fut faite par Pickren en 1961 qui, en examinant une coupe tous les 12 µm, mit en évidence une fausse négativité des ganglions dans 21 sur 97 cas (22%). Toutefois, lors d'une comparaison de la survie à cinq ans des deux

groupes, vrais et faux pN0, aucune différence n'avait pu être mise en évidence.

C'est en 1971 que Huvos et al. ont introduit la notion de micrométastase (celle-ci étant arbitrairement définie comme un dépôt métastatique de moins de 2 mm de diamètre maximum) tout en analysant les conséquences de leur présence sur la survie. Ces auteurs ont démontré une différence significative de la survie à 8 ans des patientes porteuses de micrométastases par rapport à celle des patientes qui présentaient des macrométastases (> 2 mm). Toutefois, la présence de micrométastases ne semblait pas aggraver le pronostic par rapport aux patientes nodo-négatives. Les études ultérieures de Rosen et al. ainsi que celles de Wilkinson et al. aboutirent aux mêmes conclusions (1).

La première étude prospective importante à ce sujet fut menée par l'International Breast Cancer Study Group (2). Elle a porté sur 921 patientes au stade I. Des coupes sériées sur les ganglions déclarés négatifs lors de l'examen standard

ont révélé des micrométastases dans 83 cas (9%). A 5 ans, le taux de «disease free survival» (DFS) se révélait être de 58% chez les patientes porteuses de micrométastases et de 74% chez les patientes nodo-négatives, la survie globale étant de 79% respectivement 88% dans ces deux groupes ($P = 0,002$). Ces auteurs en tirèrent la conclusion qu'il n'était probablement plus défendable d'évaluer un ganglion à l'aide d'une seule coupe histologique colorée à l'hématoxyline-éosine (H&E). Pour ce même collectif, Neville et al. (3) ont démontré qu'à 6 ans, la différence entre ces deux groupes de patientes était encore plus significative: DFS de 53% respectivement 71%; $P = 0,0008$, le taux de survie globale étant de 70% respectivement 86%, $P = 0,0009$. D'autres études ultérieures portant sur des séries plus restreintes sont venues confirmer l'importance pronostique des micrométastases (1).

L'avènement de l'immunohistochimie et son application à la recherche de telles micrométastases permirent de détecter des petits groupes de

cellules et/ou des cellules tumorales isolées qui n'avaient pas été reconnues par l'examen histologique classique. En cas de carcinome lobulaire invasif notamment, le taux de conversion de ganglion négatif à ganglion positif est de 10 à 20%. Toutefois l'impact de ces trouvailles sur le pronostic n'a pas été évalué (1, 4).

Cette situation interpelle aussi bien le pathologiste que le clinicien:

Comment définir une micrométastase?

Comment la rechercher?

Quelle en est la signification biologique?

En effet, le qualificatif de micrométastase a été arbitrairement appliqué à tout dépôt métastatique de moins de 2 mm de diamètre. Mais à partir de quelles dimensions un tel dépôt métastatique mérite-t-il cette dénomination? Qu'en est-il de la signification de petits groupes de cellules, voire de cellules tumorales isolées dans le sinus marginal d'un ganglion, découverte fréquemment due

uniquement à des examens immunohistochimiques?... Quel impact donner à de telles trouvailles dans la classification TNM?... dans le choix du traitement?...

Autant de questions auxquelles personne n'est en mesure d'apporter des réponses définitives mais qu'il est bon de discuter à la lumière des connaissances actuelles afin de se faire une opinion et de réfléchir aux diverses perspectives se dessinant pour l'avenir.

Qu'est-ce qu'une micrométastase?

Si ses dimensions maximales sont actuellement arbitrairement définies (< 2 mm ou < 200 µm) personne n'est en mesure de dire quelles sont les dimensions minimales que doit avoir un dépôt métastatique pour avoir une signification pronostique, encore moins quel est l'impact clinique de la présence de cellules tumorales isolées dans la circulation ou dans le sinus marginal d'un ganglion! En effet, la formation d'une

métastase représente un processus complexe, et ce n'est qu'une très faible proportion des cellules tumorales circulantes (0,05%) qui va survivre et réussir à initier le développement d'un foyer métastatique (5).

C'est dans le but de faire un peu plus de lumière sur ce sujet que Hermanek et al. ont récemment proposé une classification distinguant micrométastases et cellules tumorales isolées (6). Pour ces auteurs, une micrométastase (dite aussi métastase occulte):

- ne dépasse pas 2 mm de diamètre maximum,
- est en contact avec la paroi vasculaire ou sinusoidale et envahit celle-ci, évoquant généralement une stroma-réaction extravasculaire,
- montre une prolifération extravasculaire.

Au contraire, les cellules tumorales isolées (CTI) sont définies comme petits groupes de cellules ou cellules isolées, sans contact avec la paroi vasculaire, sans invasion de celle-ci et ne montrant ni stroma-réaction ni prolifération extravasculaire.

Si ces définitions semblent clairement formulées, leur application dans la pratique se révèle parfois ardue, voire impossible. En effet, la distinction au microscope entre ces deux entités peut poser problème (fig. 1-4). Il est très rare qu'une métastase ganglionnaire évoque une réaction du stroma, un des éléments de ce diagnostic différentiel. De plus, la paroi des sinusoides est pratiquement invisible en microscopie optique. Comment alors démontrer une adhésion des cellules tumorales à celle-ci?... Malgré ces restrictions d'ordre morphologique et purement pratique, il est fortement recommandé non seulement de faire la distinction entre ces deux situations, micrométastase ou CTI, mais encore

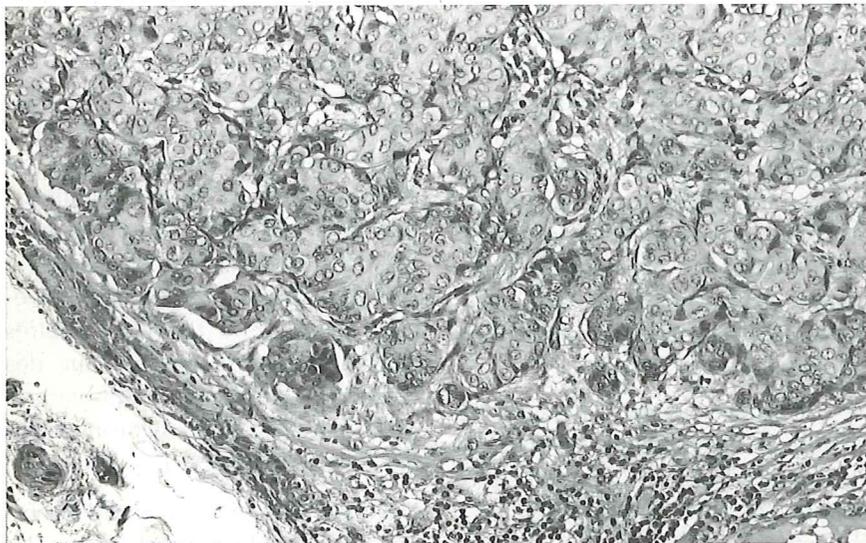


Fig. 1. — Micrométastase ganglionnaire. Dépôt métastatique de moins de 2 mm de diamètre maximum, les cellules tumorales groupées en nids étant solidement installées dans le parenchyme ganglionnaire. H&E, 130 X.

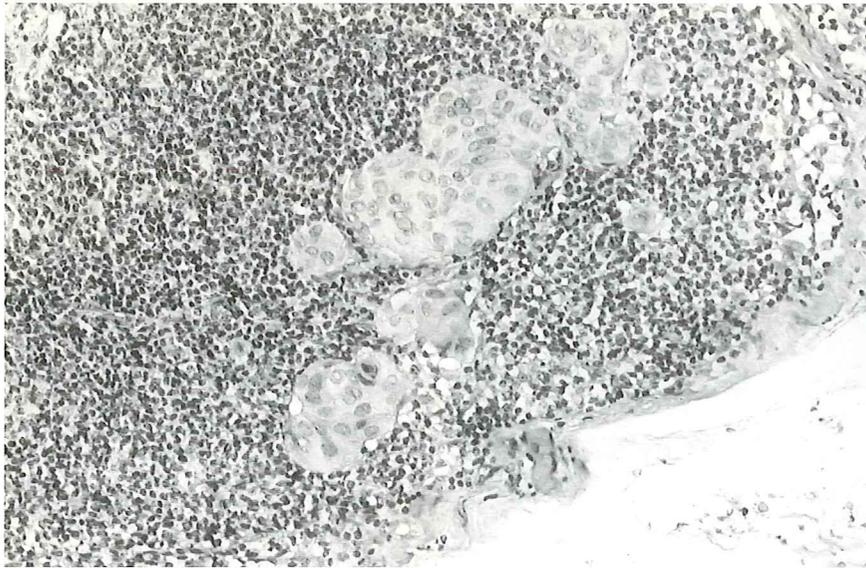


Fig. 2. — Micrométastase ou cellules tumorales isolées?... Ilots de cellules tumorales semblant être solidaires avec le parenchyme du ganglion. Absence de réaction du stroma. H&E, 165 X.

d'enregistrer la présence de ces CTI et de les caractériser. En effet, seule une telle standardisation de la nomenclature peut permettre d'acquérir plus de connaissances quant à leur signification pronostique. A noter enfin que souvent seul un examen immunohistochimique pourra permettre l'identification des micrométastases, en particulier dans les cas de carcinome lobulaire invasif alors que la mise en évidence des CTI nécessite pratiquement toujours le recours à l'immunohistochimie.

La classification TNM pour le carcinome du sein prend en compte la présence de micrométastases (pN1a). Pour les autres tumeurs, la présence de micrométastases est signalée par la mention pN1(mi). Faut-il également inclure la présence ou non de CTI dans ce système de «staging»? La question a été posée. Toutefois, comme discuté ci-dessus, personne ne connaissant l'importance pronostique réelle de ces CTI et les résultats publiés à leur sujet étant très contradictoires (7), il serait prématuré à l'heure actuelle d'en tenir compte

dans la détermination du stade, même si leur présence doit être impérativement enregistrée, comme l'ont suggéré Hermanek et al.:

- pN0: pas de métastase ni de micrométastase, pas de recherche de CTI effectuée,
- pN0(i-): pas de métastase ni de micrométastase, recherche de CTI négative,
- pN0(i+): pas de métastase ni de micrométastase, mais présence de CTI.

Dans le cas d'un ganglion sentinelle, le symbole «(sn)» peut être ajouté, comme proposé par l'UICC, par exemple: pN0(i+) (sn).

La présence de CTI dans le sinus marginal d'un ganglion doit-elle influencer le choix thérapeutique? Pourrait-elle justifier à elle seule un curage axillaire si elle concerne un ganglion sentinelle? Il est clairement impossible, dans l'état actuel des connaissances, de se prononcer à ce sujet.

Quelles sont les conclusions à tirer de ces diverses constatations?

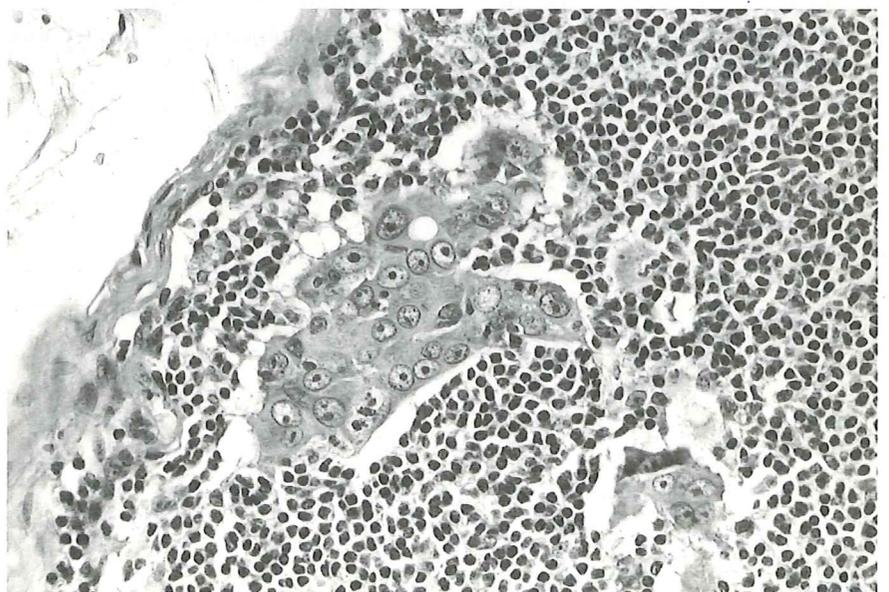


Fig. 3. — Micrométastase ou cellules tumorales isolées?... Ilots de cellules tumorales semblant flotter à l'intérieur des sinusoides du ganglion. Pas de réaction du stroma ni d'image suggestive d'une adhérence aux parois des sinusoides. H&E, 260 X.

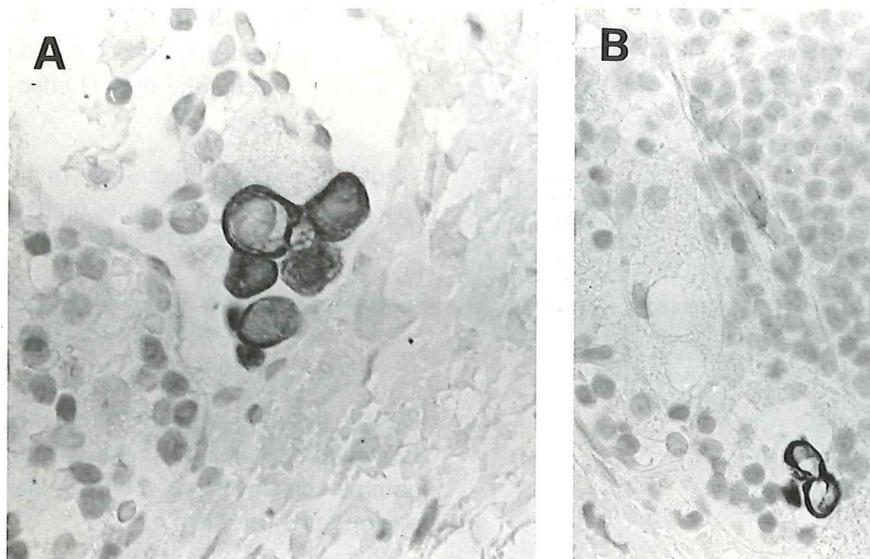


Fig. 4. — Cellules tumorales isolées, identifiées par marquage immunohistochimique (C11).

- A) Petit groupe de cellules tumorales dans le sinus marginal du ganglion. 530 X.
 B) Deux ou trois cellules tumorales flottant librement dans le sinus marginal. 400 X.

- 1) Contrairement à ce qu'on a longtemps cru, la présence de micrométastases a une influence sur le pronostic. Il est donc important de les rechercher avec un maximum d'attention.
- 2) L'immunohistochimie représente un outil très sensible pour la mise en évidence de petits groupes cellulaires, voire des cellules tumorales isolées (CTI)

- 3) Si la présence de CTI doit être dûment enregistrée, elle ne devrait avoir, pour l'instant, aucune répercussion sur le choix thérapeutique.

Mots-clés

Cancer du sein • micrométastases: définition, pronostic • ganglion sentinelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dowlatshahi K., Fan M., Snider H.C., Habib F.A.: *Lymph node micrometastases from breast carcinoma. Reviewing the dilemma.* Cancer, 80: 1188-1197, 1997.
2. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group: *Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancer.* Lancet, 335: 1565-1568, 1990.
3. Neville A.M., Price K., Gelber R.D., Goldhirsch A.: *Axillary node micrometastases and breast cancer.* Lancet, 337: 1110, 1991.
4. Cote R.J., Peterson H.F., Chaiwung B., Gelber R.D., Goldhirsch A., Castiglione-Gertsch M., Gusterson B., Neville A.M.: *Role of immunohistochemical detection of lymph node metastases in management of breast cancer.* Lancet, 354: 896-900, 1999.
5. Abati A., Liotta L.A.: *Looking forward in diagnostic pathology. The molecular superhighway.* Cancer, 78: 1-3, 1996.
6. Hermanek P., Hutter R.V.P., Sobin L.H., Wittekind C.: *Classification of isolated tumor cells and micrometastasis.* Cancer, 86: 2668-2673, 1999.
7. Page D.L., Anderson T.J., Carter B.A.: *Minimal solid tumor involvement of regional and distant sites. When is a metastasis not a metastasis?* Cancer, 86: 2589-2592, 1999.

Adresse:

Dr C.Y. Genton, Professeur associé, Institut universitaire de pathologie, rue du Bugnon 25, CH-1011 Lausanne, tél. +41 21 314 71 20, fax +41 21 314 71 15, e-mail: Claude.Genton@chuv.hospvd.ch