



HAL
open science

Le grand débat : cancers du sein pN1mi – pour l’irradiation des aires ganglionnaires

Céline Bourgier, Claire Lemanski, Pascal Fenoglietto, David Azria

► To cite this version:

Céline Bourgier, Claire Lemanski, Pascal Fenoglietto, David Azria. Le grand débat : cancers du sein pN1mi – pour l’irradiation des aires ganglionnaires. *Cancer/Radiothérapie*, 2018, 22 (6-7), pp.478-480. 10.1016/j.canrad.2018.07.129 . hal-02284987

HAL Id: hal-02284987

<https://hal.umontpellier.fr/hal-02284987v1>

Submitted on 4 Nov 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Le grand débat : cancers du sein pN1mi – pour l’irradiation des aires ganglionnaires

The major debate: Micrometastases and breast cancer – To be for nodal irradiation

C. Bourgier^{a,b,*,c}, C. Lemanski^b, P. Fenoglietto^b, D. Azria^{a,b,c}

^a Inserm U1194, institut de recherche en cancérologie de Montpellier (IRCM), université de Montpellier, Montpellier, France

^b Institut régional du cancer de Montpellier (ICM)-Val D'Aurelle, 208, avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier, France

^c Faculté de médecine, Montpellier, France

R É S U M É

Les standards thérapeutiques de la prise en charge du cancer du sein sont clairement définis. Il reste cependant quelques zones de gris, en particulier dans l'indication d'une radiothérapie ganglionnaire adjuvante en cas d'atteinte ganglionnaire de stade pN1mi. Dans cette revue, nous étudions le pronostic, l'apport des traitements adjuvants et le risque de lymphœdème du membre supérieur (principal effet secondaire tardif des traitements locorégionaux).

A B S T R A C T

Standard of care in breast cancer management is well-defined. However, some gray zones still exist, in particular adjuvant radiotherapy indications in case of pN1mi breast cancer. Here we propose to define their prognosis, to underpin the benefit of adjuvant treatments in such patients' management and to define lymphedema risk, which is the most common late side effect of locoregional treatments.

1. Ère de la désescalade thérapeutique

Les standards thérapeutiques évoluent au cours du temps, avec une volonté affichée de désescalade thérapeutique [1]. La première désescalade est chirurgicale avec l'avènement du ganglion sentinelle dans les formes précoces de cancer du sein. L'étude princeps a mis en évidence, outre l'équivalence de la technique du ganglion sentinelle au curage axillaire en termes de survie globale, une nette réduction de lymphœdème du membre supérieur et des douleurs post-chirurgicales après ganglion sentinelle par rapport au standard thérapeutique (curage axillaire) [2].

Plus récemment, en oncologie médicale, l'avènement de la génomique a permis d'identifier différents sous-types moléculaires de cancer du sein, avec comme corollaire différents pronostics [3].

Sur cette base, deux grands essais randomisés ont évalué prospectivement la désescalade thérapeutique en chimiothérapie chez les patientes à faible risque de récurrence génomique (MINDACT, [Microarray In Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy]) [4] ou à risque intermédiaire de récurrence (TAILOR-X [Trial Assigning Individualized Options for Treatment]) [5]. L'étude MINDACT consistait à déterminer le risque de récurrence en fonction des facteurs de risque cliniques (haut/bas risque clinique) et en fonction du risque génomique (haut/bas). Les patientes atteintes de cancer à bas risque clinique et génomique ne recevaient pas de chimiothérapie, alors que celles atteintes de cancer à haut risque clinique et génomique ont toutes reçu de la chimiothérapie adjuvante. Seules les patientes chez lesquelles les résultats étaient discordants (bas risque clinique/haut risque génomique ou haut risque clinique/bas risque génomique) étaient randomisées entre une chimiothérapie adjuvante et l'absence de chimiothérapie adjuvante. Les résultats de cette étude ne montrent aucune différence significative en termes de probabilités de survie sans récurrence et de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : celine.bourgier@montpellier.unicancer.fr (C. Bourgier).

survie globale à 5 ans, suggérant qu'une désescalade thérapeutique pourrait peut-être être envisageable. L'étude TAILOR-X repose sur l'utilisation d'ONCOTYPE DX (*21-gene Recurrence Score*; RS), qui permet de prédire les cancers du sein à faible et haut risques de récurrence [4]. Dans cette étude, un total de 10 273 patientes atteintes d'un cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux mais non Her2et et de stade pN0 a été inclus. Parmi ces patientes, 6711 patientes qui avaient un *21-gene RS* intermédiaire (entre 11 et 25) et ont été randomisées dans le bras standard (chimiothérapie) ou le bras expérimental (hormonothérapie exclusive). Au sein de cette population, l'hormonothérapie exclusive n'était pas statistiquement inférieure à la chimiothérapie en termes de probabilités de survie sans récurrence (83,3 % contre 84,3 %) et globale (93,9 % contre 93,8 %).

Dans la prise en charge des cancers du sein par radiothérapie, il existe des zones décisionnelles « de gris » au sein desquelles peut se poser la question de la désescalade thérapeutique. Tel est le cas en cas d'atteinte ganglionnaire de stade pN1mi des ganglions sentinelles.

2. Pronostic des cancers du sein avec une atteinte ganglionnaire de stade pN1mi

Une atteinte de stade pN1mi correspond à une analyse du ganglion sentinelle mettant en évidence des micrométastases, c'est-à-dire des métastases ganglionnaires de plus d 0,2 mm et de moins de 2 mm. Le pronostic d'une atteinte ganglionnaire microscopique a été étudié au sein d'une grande cohorte prospective suédoise ($n=3369$ patientes) [6]. Cette étude a clairement montré que le pronostic d'une atteinte ganglionnaire par la présence de cellules isolées pN0(i+) était identique à celui du stade pN0 (probabilité de survie spécifique à 5 ans de 97 %), alors qu'en cas d'atteinte de stade pN1mi, il est comparable à celui d'une atteinte pN1 (probabilités de survie spécifique à 5 ans de 94 et 92 %). La probabilité de survie sans récurrence à 5 ans des patientes atteintes de cancer de stades pN1mi et pN1 était de 80 %.

En fonction des études rapportées dans la littérature, il est essentiel de distinguer deux populations de patientes distinctes.

2.1. Patientes atteintes de cancer de stade pN1mi à faible risque de récurrence

L'essai randomisé de phase III de l'*International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) 23-01 a évalué l'absence de curage axillaire chez les patientes atteintes d'un cancer de stade pN1mi par comparaison au curage axillaire [7]. Les patientes ayant participé cette étude avaient un âge médian de 53 ans, étaient ménopausées dans 56 % des cas, étaient atteintes d'un cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux (88–91 %) de grade 1–2 (71–72 %) et ont été traitées par chirurgie conservatrice (91 %) et irradiation adjuvante (97–98 %). Les volumes d'irradiation n'ont pas été détaillés lors de la publication des résultats de cet essai. Toutefois, celle-ci pouvait être peropératoire par électrons (selon les modalités décrites dans l'essai ELIOT [*Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer*]) ou postopératoire ou per et postopératoire. Seules 7–9 % des patientes ont reçu une chimiothérapie exclusive dans cet essai. Une hormonothérapie exclusive ou après chimiothérapie adjuvante a été délivrée dans respectivement 63–67 % et 22–23 % des cas. Au sein de cette population, les probabilités à 5 ans de survie sans récurrence et globale étaient identiques, quelle que soit la chirurgie axillaire (84,4 contre 87,4 % et 97,5 contre 97,6 %).

2.2. Cancers de stade pN1mi à haut risque de récurrence

L'essai randomisé de phase III de non-infériorité de l'*American College of Surgeons Oncology Group* (ACOSOG) Z0011 a également évalué l'absence de curage axillaire à comparaison au curage axillaire en cas d'atteinte du ganglion sentinelle [8]. Cet essai a été interrompu prématurément faute d'inclusions. Les patientes avaient un âge médian de 56 et 54 ans, étaient atteintes d'un cancer du sein de stade T1 (68 % et 71 %), exprimant les récepteurs des estrogènes et de la progestérone (62 % et 61 %). Certaines patientes atteintes de cancer à haut risque de récurrence ont également participé à cette étude : cancer du sein n'exprimant pas les récepteurs hormonaux (16 %), invasion lymphovasculaire (41 % et 35 %), grade III (49 % et 47 %). Par ailleurs, comparativement à l'étude de l'IBCSG 23-01, la proportion de patientes ayant reçu de la chimiothérapie était plus importante (58 % dans les deux bras de traitement) [7]. Dans cette étude, environ 15 % des patientes ont reçu une radiothérapie axillaire complémentaire couvrant l'aire axillaire III et 51 % une irradiation par des grands faisceaux tangentiels couvrant l'aire axillaire I/II. En ce qui concerne l'extension ganglionnaire, le bras expérimental (absence de curage axillaire) comprenait significativement moins de patientes avec une atteinte ganglionnaire (deux ou trois ganglions atteinte) et plus de patientes avec une atteinte de stade pN1mi (45 % contre 37 %) [9]. Après un suivi médian de 6,3 ans, la probabilité de survie sans récurrence à 5 ans était de 82,2 % dans le bras curage axillaire et 83,9 % dans le bras expérimental et celle de survie globale de 91,8 % après curage axillaire et de 92,5 % en l'absence de curage.

3. Apport des traitements systémiques

De Boer et al. ont été les premiers à rapporter d'une part, le caractère péjoratif de l'atteinte microscopique des ganglions sentinelles (stade pN1mi) et, d'autre part, l'importance des traitements systémiques chez ces dernières. En effet, la probabilité de survie sans récurrence à 5 ans en l'absence de traitement systémique chez des patientes atteintes de cancer de stade pN1mi a été estimée à 75,9 % contre 87,9 % après un traitement systémique. Les facteurs de risque de récurrence identifiés au sein de cette population étaient : le grade III (*hazard ratio* = 2,31 ; $p=0,006$) et l'absence de curage axillaire et/ou de radiothérapie axillaire complémentaire (*hazard ratio* = 1,63 ; $p=0,02$).

4. Risque de lymphœdème

Après chirurgie axillaire (ganglion sentinelle/curage axillaire) : l'étude de l'ACOSOG Z0011 a montré un risque de lymphœdème réduit après ganglion sentinelle à 1 an de suivi (3 %) comparativement au curage axillaire (13 %) [8].

Après curage axillaire et radiothérapie sus-claviculaire : Warren et al. ont étudié prospectivement le risque de survenue de lymphœdème du membre supérieur, défini par une augmentation de volume de plus de 10 % de la circonférence du membre supérieur, chez 1476 patientes [10]. Parmi celles-ci, 73 % avaient reçu de la radiothérapie. L'incidence cumulative de lymphœdème à 2 ans était de 3 % en l'absence de radiothérapie, et de 21,9 % après radiothérapie sus-claviculaire. Les facteurs de risque associés étaient un indice de masse corporelle élevé, le curage axillaire et un nombre important de ganglions retirés. Une étude plus ancienne retrouvait un risque plus faible de lymphœdème après curage axillaire et radiothérapie locorégionale, estimé à 8,9 % à 10 ans [11]. Ce risque était comparable dans l'étude prospective de phase III de Whelan et al., qui a montré un risque de lymphœdème après curage axillaire et radiothérapie locorégionale estimé à 8,4 % à 10 ans contre 4,5 % en l'absence d'irradiation ganglionnaire [12].

Après ganglion sentinelle et radiothérapie axillaire : l'étude AMAROS de l'European Organization For Research and Treatment of Cancer (EORTC) 10981-22023 est un essai de non-infériorité multicentrique intéressant les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade T1-2N0 randomisées entre curage axillaire ou radiothérapie axillaire en cas d'atteinte du ganglion sentinelle [13]. L'objectif principal était la non-infériorité à 5 ans du taux de récurrence axillaire. L'âge médian des patientes était de 56-55 ans, elles étaient ménopausées dans 60 % et 56 % des cas et atteintes d'un cancer du sein de stade T1N0 (82 % et 78 %), de grade 1-2 (72 % et 69 %), de stade pN1mi (29%). Les résultats de cette étude ne montrent aucune différence significative entre les deux schémas thérapeutiques en termes de survie sans récurrence ou de survie globale. En revanche, cette étude a mis en évidence une nette réduction de lymphœdème après radiothérapie comparativement au curage axillaire : à 5 ans, 11 % de lymphœdèmes après radiothérapie contre 23 % après curage axillaire.

5. Conclusions

L'indication de radiothérapie est un équilibre entre le bénéfice escompté et celui de survenue d'effets secondaires tardifs. Dans la population de patientes atteintes d'un cancer du sein de stade pN1mi traitées par chirurgie conservatrice, ganglion sentinelle, puis une irradiation mammaire et axillaire, le risque de lymphœdème est acceptable (estimé à 11 %). Ce risque est comparable à celui estimé après curage axillaire et irradiation sus-claviculaire (8,5 %).

En cas de faible risque métastatique (patientes relevant uniquement d'une hormonothérapie), le risque de récurrence des cancers de stade pN1mi semble être relativement faible. Par conséquent, il semble être licite de ne proposer qu'une irradiation mammaire exclusive. En revanche, les cancers du sein de stade pN1mi associés à des facteurs de risque de récurrence à distance (grade III, stade pT3, absence d'expression des récepteurs hormonaux, invasion lymphovasculaire), motivant l'indication de chimiothérapie, ont un pronostic comparable à celui des cancers de stade pN1. Or, récemment, T. Whelan et al. ont montré que l'irradiation locorégionale augmentait la probabilité de survie sans récurrence à 10 ans (82 %) comparativement à l'absence de radiothérapie ganglionnaire (77 %; $p=0,01$) [12]. Par conséquent, il semblerait légitime de proposer à ces patientes atteintes d'un cancer du sein de stade pN1mi à haut risque de récurrence métastatique une irradiation locorégionale

(ganglionnaire) compte-tenu du risque acceptable de lymphœdème du membre supérieur.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Hennequin C, Barillot I, Azria D, Belkacémi Y, Bollet M, Chauvet B, et al. Radiothérapie du cancer du sein. *Cancer Radiother* 2016;20:S139-46.
- [2] Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-53.
- [3] Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-52.
- [4] Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:717-29.
- [5] Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379:111-21, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1804710>. [Epub 2018 Jun 3. PubMed PMID: 29860917].
- [6] Andersson Y, Frisell J, Sylvan M, e Boniface J, Bergkvist L. Breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes. *J Clin Oncol* 2010;28:2868-73.
- [7] Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micro-metastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013;14:297-305.
- [8] Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252:426-32 [discussion 432-3].
- [9] Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2016;264:413-20.
- [10] Warren LE, Miller CL, Horick N, Kolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, et al. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:565-71.
- [11] Coen JJ, Taghian AG, Kachnic LA, Skolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, et al. Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1209-15.
- [12] Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:307-16.
- [13] Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-10.