



# Que reste-t-il du bilan d'extension systématique ? Le cancer du sein localisé

## *Localized breast cancer: which baseline staging tests?*

**Mots-clés :** Cancer du sein - Bilan d'extension.

**Keywords:** *Breast cancer - Work-out.*

**P. Kerbrat, E. Vauléon, E. Botton\***

Le libellé de cette question pourrait laisser penser que le bilan d'extension a vu, ces dernières années, ses indications ou ses modalités se modifier. Il est vrai que l'arrivée de nouveaux facteurs prédictifs et/ou pronostiques pourrait rejeter dans l'ombre ces multiples tests, qui figurent cependant dans les critères d'inclusion des grands essais prospectifs, en situation adjuvante ou néoadjuvante. Cela conduit certains à s'interroger sur le bénéfice réel de ce "parcours obligé" [1], surtout dans cette période d'économie financière et d'*Evidence Based Medicine*. Devons-nous encore rechercher chez toutes nos patientes une dissémination occulte ?

## Définition, objectifs

---

Le bilan d'extension ou *staging* consiste en la recherche systématique de localisations métastatiques asymptomatiques, afin de classer correctement la tumeur selon les règles du TNM [2].

Cette classification avait initialement plusieurs objectifs :

- aider le clinicien à planifier le traitement ;
- fournir des indications pronostiques ;

---

\* Département d'oncologie médicale, Centre Eugène-Marquis, Rennes.

- évaluer les résultats thérapeutiques ;
- faciliter les échanges d'informations ;
- contribuer à la poursuite de la recherche sur les cancers.

Actuellement, l'objectif du bilan d'extension paraît très différent : la patiente à traiter est-elle porteuse d'une maladie apparaissant localisée, justifiant un traitement curatif, locorégional et fréquemment adjuvant, ou bien d'une maladie disséminée dont le traitement ne sera que palliatif ?

## Comment ?

La recherche d'une extension métastatique occulte concerne habituellement les localisations les plus fréquemment observées lors de la dissémination métastatique [3] décrites dans le **tableau I**.

**TABLEAU I.** Premiers sites de métastases après cancer primitif du sein (d'après Weiss).

Sites	Nombre de patientes	Pourcentage
Os ou moelle osseuse	147	29
Récidive locale ou paroi ou peau	81	16
Multiple métastatique	64	12
Poumon ou plèvre	59	12
Ganglions	56	11
Foie	28	5
Local + métastatique	19	4
Système nerveux central	12	2

La littérature abonde donc en données concernant l'imagerie et/ou les données biologiques éventuelles concernant les principales localisations : os, poumon ou plèvre, foie. On dispose donc, pour la plupart des tests classiques, des critères habituels d'évaluation relatifs notamment aux méthodes d'imagerie – radiographie thoracique – échographie hépatique – scintigraphie osseuse –, mais également à certains éléments biologiques, en particulier le dosage des enzymes hépatiques et les marqueurs sériques : antigène carcinome embryonnaire et CA 15-3. L'intérêt du dosage de ce dernier est discuté ailleurs, tout comme celui de la tomographie d'émission de positons (TEP).

Le **tableau II** décrit les caractéristiques de ces différentes méthodes à partir, d'une part, d'une revue de la littérature [4], et d'autre part, de l'étude rétrospective récente de Ravaioi, reprenant 1 218 cas consécutifs [5]. Ces données sont globalement concordantes :

- les tests d'imagerie ont une spécificité élevée,
- leur sensibilité (souvent faible) varie selon les études,
- les tests biologiques possèdent une sensibilité trop faible pour être recommandés (voir notamment Kramer [4]).

Actuellement, on ne dispose pas de données fiables de grandes séries pour évaluer d'autres méthodes plus performantes, comme le scanner pour rechercher les métastases pulmonaires ou l'IRM pour la recherche de métastases osseuses.

**TABLEAU II.** Valeur des différents tests diagnostiques du bilan d'extension.

	Auteurs			
	R. Kramer/C.K. Osborne [4]		A. Ravaioli [5]	
	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité
<b>Scintigraphie osseuse</b>	0,48-0,92	0,55	0,92	0,96
<b>Radiographie thoracique</b>	0,31-0,75	0,99	0,75	0,99
<b>Échographie hépatique</b>	0,29	0,99	0,62	0,99
<b>Antigène carcinome embryonnaire</b>	Non recommandés		0,77	0,99
<b>Phosphatases alcalines</b>			0,80	0,98
<b>ASAT/ALAT</b>			0,38	0,54
<b>γGT</b>			0,60	0,98

## À qui ?

Poser cette question revient à s'interroger sur l'efficacité de cette recherche : doit-on appliquer cette procédure de façon uniforme ou doit-on l'adapter aux paramètres cliniques et éventuellement histologiques ?

Plusieurs études ont rapporté l'incidence des anomalies sur les différents tests d'imagerie, considérés isolément, pour la scintigraphie osseuse, l'échographie hépatique et la radiographie thoracique. Dans tous ces cas, cette incidence est faible ou très faible, notamment dans les stades cliniques limités.

Ainsi, Yeh et al. [6] décrivent une série de 316 patientes au stade T1 et T2 ayant subi une scintigraphie osseuse : 7 présentaient des métastases osseuses, 6 étaient symptomatiques et une seule ne l'était pas. Le coût de l'ensemble des scintigraphies et des examens pratiqués après découverte d'une anomalie s'élevait à près de 280 000 dollars en 1995 [7]. Dans les formes précoces, la positivité de cet examen se situe pour Lagrange à 1,7 %, et pour Ciatto à 0,59 % [8]. Également pour les métastases osseuses, Brar signale que les phosphatases alcalines ne constituent pas un bon facteur prédictif d'extension osseuse ou hépatique [9].

Le même travail a été effectué en ce qui concerne les métastases hépatiques : sur une série de 250 malades, Samant ne découvre aucune métastase hépatique à l'échographie [10]. Bruneton, à partir d'une série de 6649 patientes atteintes de cancer du sein, a retrouvé 6,6 % de métastases hépatiques et 6,5 % de lésions bénignes [11]. Sur 133 patientes, Brar ne retrouve aucun scanner suggérant des métastases hépatiques. Il évalue à 27 000 dollars le coût de ces examens en 1993, pour un seul résultat possiblement positif [9].

Enfin, la radiographie thoracique a été réétudiée récemment par Chen, qui, sur une série de 1 494 patientes aux stades I et II, a retrouvé une seule malade présentant une extension asymptomatique pour une incidence d'environ 0,1 %, alors que dans la même

série, il a découvert deux cancers primitifs. Le coût total de ces examens pour ce groupe s'élevait en 2000 à 180 000 dollars [12].

Plusieurs compilations ont étudié l'ensemble des bilans d'extension : l'une des premières était celle de Ciatto en 1988 [8], la dernière, celle de Puglisi en 2005 [13]. Les résultats des principales études sont décrits dans le **tableau III**. Ils concordent pour souligner la très faible incidence des métastases détectées ; d'autre part, ils rappellent que cette incidence est étroitement corrélée à l'extension locorégionale de la maladie. Même dans les stades III, la découverte de la maladie métastatique asymptomatique est observée chez seulement 5 à 14 % des patientes [13].

**TABLEAU III.** Incidence des métastases découvertes lors du bilan d'extension en fonction du stade UICC.

Auteurs	Stade (n)	Scintigraphie osseuse (%)	Radiographie thoracique (%)	Échographie hépatique (%)
Ciatto [8] (1988)	I	<sup>n</sup> 550	<sup>n</sup> 873	<sup>n</sup> 132
	II A	0,18	0,11	0
	II B	771	1 226	236
	III A	0,78	0,24	0,42
	III B	546	717	226
		208	265	76
		300	417	118
		1,33	1,20	0,85
Ravaoli [5] (2002)	I (T <sub>1</sub> , N <sub>0</sub> )	0,6	0	0,6
	II (T <sub>2</sub> et T <sub>3</sub> , N <sub>0</sub> et N <sub>1</sub> ≤ 3+)	1,4	0,7	0,7
	III (T <sub>4</sub> , N <sub>1</sub> , N <sub>2</sub> ≥ 3+)	13,6	2,9	3,9
Myers [17] (2001)	I	1307	3884	1625
	II	0,5	0,1	0
Compilation	III	2,4	0,2	0,4
		(9 études)	(2 études)	(4 études)
		8,3	1,7	2

Une dernière méthode est apparue plus récemment sous la forme de la recherche d'une extension métastatique microscopique, notamment au niveau de la moelle osseuse, par la mise en évidence de cellules présentant une réaction positive avec des anticorps anticytokératines. L'incidence de cette anomalie apparaît relativement élevée, jusqu'à 36 % dans l'étude de Braun, et cette anomalie semble constituer un élément de pronostic défavorable. Cependant, la valeur réelle de cette présence reste à déterminer et actuellement, cette recherche n'est pas devenue un standard : la présence de cellules épithéliales médullaires ne suffit pas à classer la tumeur comme un stade métastatique [14].

Rappelons qu'aujourd'hui l'usage de la TEP n'est pas recommandé, comme cela sera rappelé ailleurs.

## Recommandations

Plusieurs recommandations ont été élaborées ces dernières années tant en France qu'à l'étranger. Toutes préconisent d'effectuer les examens, s'il doit y en avoir, après le

traitement chirurgical, permettant de fixer les éléments pronostiques. Toutes également recommandent d'adapter ces examens à l'extension clinique.

En France, sous la direction de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES), un guide a été publié en 2005 confirmant, mais avec un faible niveau de preuves – grade C –, l'absence d'indication à réaliser un plan d'extension avant la confirmation du diagnostic de carcinome infiltrant. En cas de forme évoluée de mauvais pronostic, il existe une présomption scientifique en faveur d'un bilan comportant radiographie thoracique, échographie hépatique et scintigraphie osseuse. En l'absence de signes d'appel, il ne doit être réalisé qu'après évaluation des facteurs de risque métastatique. Cependant, si une mammectomie est envisagée, ce bilan pourra être effectué en préopératoire pour éviter une mutilation devant une forme étendue [15].

Les conseils des Standards, Options et Recommandations (SOR) sont extrêmement voisins. Il est rappelé que l'étendue du bilan doit être adaptée aux facteurs de risque métastatique. À l'inverse, le dosage de marqueurs est déconseillé, tout comme le bilan biologique général et hépatique [16].

Les recommandations étrangères paraissent plus précises. Pour l'Association médicale canadienne, les examens d'imagerie ne sont pas conseillés au stade I. Pour les stades II, une scintigraphie osseuse peut être effectuée initialement ; les autres examens tels qu'une échographie mammaire ou une radiographie thoracique peuvent être envisagés en cas d'envahissement d'au moins 4 ganglions. Seuls les stades III doivent bénéficier du bilan d'imagerie complet [17]. Ces données sont assez voisines de celles de Puglisi [13] et ont été encore récemment confortées dans la version 2006 du National Comprehensive Cancer Network [18] : si un bilan biologique est recommandé au départ, incluant l'hémogramme et le bilan hépatique, la scintigraphie osseuse ne doit être effectuée qu'en cas de symptômes ou d'élévation des phosphatases alcalines. Elle peut également être envisagée devant une tumeur classée T3 N1. Les autres examens d'imagerie – scanner, échographie hépatique et IRM – sont optionnels pour les stades II B, ou indiqués en cas d'anomalie biologique hépatique. Comme dans les études précédentes, l'imagerie complète n'est proposée qu'au stade III, notamment pour les malades présentant un envahissement ganglionnaire sévère de 4 à 9 ganglions, classés N<sub>2</sub>, ou plus de 10 ganglions, classé N<sub>3</sub>.

Hormis le cas des essais thérapeutiques, où un bilan d'extension est indispensable pour limiter les inclusions erronées, il paraît tout à fait possible, devant les formes limitées et de très bon pronostic, d'éviter la réalisation de tous ces tests, qui seront réservés aux formes les plus évoluées et de mauvais pronostic.

## Conclusion

---

Que reste-t-il du bilan d'extension systématique ? Si l'on n'a pas vu apparaître de méthode révolutionnaire, l'accumulation d'études et de recommandations doit conduire à en limiter les indications.

## Références bibliographiques

- [1] Veronesi U, Viale G, Romentz N et al. Rethinking TNM: Breast cancer TNM classification for treatment decision making and research. *The Breast* 2006;15:3-8.
- [2] Morrow M. What is the purpose of cancer staging? *The Breast* 2006;15:1-2.
- [3] Weiss RB, WoolfSH, Demakos E et al. Natural history of more than 20 years of node positive primary breast carcinoma treated with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil based adjuvant chemotherapy: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2003;21:1825-35.
- [4] Kramer R, Osborne CK. Evaluation of patients for metastasis prior to primary therapy. In: Harris JR. *Breast diseases*. Lippincott, Williams and Wilkins, 2004;chap. 39:669-74.
- [5] Ravaoli A, Pasini G, Polselli A et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedures. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:53-60.
- [6] Yeh KA, Fortunato L, Ridge JA et al. Routine bone scanning in patients with T1 and T2 breast cancer: a waste of money. *Ann Surg Oncol* 1995;2(4):319-24.
- [7] Lagrange JL, Frenay M, Darcourt J et al. Faut-il faire des scintigraphies osseuses systématiques chez les patientes porteuses de cancer du sein de petite taille ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990;19:701-8.
- [8] Ciatto S, Pacini P, Azini V et al. Preoperative staging of primary breast cancer. *Cancer* 1988;61:1038-40.
- [9] Brar HS, Sisley JF, Johnson RH. Value of preoperative bone and liver scans and alkaline phosphatase in the evaluation of breast cancer patients. *Ann J Surg* 1993;165:221-4.
- [10] Samant R, Ganguly P. Staging investigations in patients with breast cancer. *Arch Surg* 1999;134:551-3.
- [11] Bruneton JN, Balu-Maestro C, Raffaelli C et al. Indications for hepatic ultrasonography in breast cancer staging and follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 1996;37:115-21.
- [12] Chen EA, Carlson GA, Coughlin BF et al. Routine chest roentgenography is unnecessary in the work-up of stage I and II breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3503-6.
- [13] Puglisi F, Follador A, Minisini AM et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16:263-6.
- [14] Braun S, Pantel K, Müller P et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000;342(8):525-33.
- [15] DGSN-ANAES. Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale. *Cancer du sein* 2005;65.
- [16] Standards, Options et Recommandations. *Cancers du sein infiltrants non métastatiques*, FNCLCC/LCC eds, 2<sup>e</sup> édition, Paris 2001:80-90.
- [17] Myers RE, Johnston M, Pritchard K et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *Can Med Assoc Journal* 2001;164(10):1439-44.
- [18] National Comprehensive Cancer Network: Practice guidelines in oncology. *Breast Cancer version 1*, 2006.