

# Imagerie de la métastase métabolique dans le cancer du sein

P. Taourel, C. Cyteval, C. Granier, M. Devaux et A. Suau

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans les pays développés avec plus de 40 000 nouveaux cas par an en France et environ 10 000 morts chaque année. La très grande majorité des décès en rapport avec un cancer du sein est due à des métastases, en particulier osseuses, pulmonaires, hépatiques et cérébrales. Le processus métastatique est un processus complexe comprenant l'invasion de cellules tumorales à travers la membrane basale, leur passage dans le système vasculaire, la survie de ces cellules tumorales dans la circulation sanguine, la colonisation de la paroi vasculaire et l'extravasation des cellules tumorales dans les organes cibles et, enfin, la croissance tumorale au sein des organes cibles pour former une métastase (1).

L'objectif de cette mise au point est de rappeler l'épidémiologie et la fréquence des métastases dans les différents organes cibles, de décrire la séméiologie en imagerie des métastases du cancer du sein, et de proposer des stratégies diagnostiques tant au moment du diagnostic de cancer du sein que dans le suivi d'une patiente traitée pour un cancer du sein.

## Épidémiologie des métastases d'un cancer du sein

Les métastases d'un cancer du sein sont plus fréquentes dans les grosses tumeurs, dans les tumeurs de grade III (2) et chez les femmes jeunes. Cependant, il existe un certain nombre de critères biologiques intrinsèques à la tumeur expliquant la survenue possible de métastases même dans des cancers du sein invasifs de taille infra-centimétrique. Les métastases de cancer du sein siègent de façon préférentielle au niveau de l'os, du foie, du poumon et du cerveau.

La fréquence exacte des métastases de cancers du sein est difficile à évaluer car elle dépend d'une part du stade du cancer et, d'autre part, du mode de recherche de la métastase avec, par exemple, une proportion élevée de métastases dans les séries autopsiques qui ne répertorient, le plus souvent, que des patientes décédées d'atteintes néoplasiques. Cela explique, par exemple, le taux atteignant 20 % de métastases ovariennes de cancer du sein classiquement rapportées dans la littérature (2). De façon plus fiable, peuvent être évaluées les fréquences relatives des métastases de cancer du sein. Dans une série incluant 784 patients présentant des cancers du sein dits avancés, il a été retrouvé un taux de métastases osseuses de 48 %, de métastases hépatiques de 30 %, de métastases pulmonaires de 26 %, de métastases cérébrales de 7 % et de métastases pleurales de 7 %. Chez ces patientes présentant un cancer du sein avancé, deux tiers présentaient une métastase ganglionnaire (4).

Les métastases cérébrales sont en augmentation chez les patientes sous Herceptin® car cette chimiothérapie ne franchit pas la barrière hémato-méningée. Un certain nombre de métastases plus rares sont classiques dans les cancers du sein. Il s'agit, d'une part, des métastases ovariennes, près d'un tiers des métastases ovariennes sont d'origine mammaire et, d'autre part, des métastases choroïdiennes. Les métastases aux autres organes tels que le rein, la rate ou l'utérus sont relativement rares. Les cancers du sein présentent classiquement des métastases dans environ 15 à 20 % des cas, au moment du diagnostic et chez environ 60 % des patientes au moment de l'autopsie (1).

## Sémiologie des métastases en imagerie

### Métastases osseuses

L'os constitue donc le site métastatique le plus fréquent et représente le premier site métastatique chez près de la moitié des patientes (5). Les signes cliniques des métastases osseuses sont les douleurs osseuses, les fractures pathologiques, l'hypercalcémie et ses signes fonctionnels et les signes de compression médullaire. Les métastases osseuses siègent préférentiellement là où existe de la moelle hématopoïétique, c'est-à-dire au niveau du squelette axial, et affectent en première intention le rachis pour le cancer du sein.

Les métastases osseuses du cancer du sein sont le plus souvent ostéolytiques ou mixtes, plus rarement ostéocondensantes. Elles sont plus souvent multiples qu'uniques.

La scintigraphie osseuse constitue l'examen le plus souvent employé dans la détection des métastases osseuses. La fixation scintigraphique dépend de l'activité ostéoblastique locale en première intention et du flux sanguin local. La scintigraphie est sensible pour détecter les métastases osseuses du cancer du sein. Les faux négatifs sont rares, rencontrés dans les métastases ostéolytiques pures, de croissance rapide ou lorsque le site métastatique est avasculaire. En revanche, la spécificité est moyenne avec des faux positifs en rapport avec des processus traumatiques ou inflammatoires. Il est classiquement admis que même chez une patiente présentant un cancer ostéophile, environ un tiers des fixations sont bénignes et ce taux est encore plus élevé si l'hyperfixation est costale et isolée. En dehors des faux négatifs rares et des faux positifs plus fréquents, la scintigraphie osseuse rencontre d'autres problèmes. Le suivi de la réponse tumorale est difficile en particulier dans les premiers mois puisque la réponse tumorale s'accompagne d'une augmentation de la fixation en scintigraphie du fait de la néoformation osseuse formée par le processus de réparation. Aussi, la différenciation entre un phénomène de réparation et une aggravation des lésions est difficile pendant les 6 mois qui suivent la fin du traitement.

En radiologie conventionnelle, les lésions osseuses secondaires dans le cancer du sein sont de type ostéolytique ou mixte plus souvent que condensant. Les lésions ostéolytiques sont bien limitées ou bien présentent un aspect mité ou perméatif, elles sont plus souvent de siège intramédullaire mais peuvent être de siège intracortical se traduisant par une ostéolyse corticale excentrée, ou par une destruction complète de la corticale. Les lésions mixtes s'accompagnent souvent d'une réaction périphérique condensante. Les métastases rachidiennes se traduisent par une disparition d'un contour cortical et par un tassement vertébral. Les disques intervertébraux sont classiquement épargnés par ces métastases. Tout tassement situé au-dessus de D4 en dehors d'un contexte traumatique très franc doit être considéré comme suspect jusqu'à preuve du contraire. La radiologie conventionnelle est moins sensible (sensibilité autour de 50 %) que la scintigraphie pour le diagnostic de métastases osseuses. Aussi, les indications de radio conventionnelle sont réservées aux patientes présentant une symptomatologie clinique qui oriente le siège de la radiographie et aux patientes présentant une lésion possible mais non certaine en scintigraphie. La réponse tumorale est difficile à évaluer en radiologie conventionnelle.

La tomодensitométrie est nettement supérieure à la radiologie conventionnelle en particulier pour l'étude du rachis; sa sensibilité est supérieure à 80 %. Elle permet de dépister des lésions métastatiques au sein de la moelle avant

que la destruction osseuse soit visualisée en radiologie. Elle permet une évaluation fiable de la réponse tumorale dans les lésions lytiques bien limitées.

L'IRM est vraisemblablement la technique la plus sensible pour dépister l'infiltration tumorale de la moelle osseuse. Elle dépiste cette infiltration avant la détection scintigraphique de la réaction ostéoblastique associée aux métastases. L'utilisation des séquences en diffusion peut être utile pour des bilans corps entiers de métastases, et l'injection de produit de contraste peut permettre de différencier une tumeur viable de tissu nécrotique et donc de mieux évaluer la réponse tumorale.

## Métastases hépatiques

Les métastases hépatiques de cancer du sein sont le plus souvent métachrones et plus rarement synchrones. Elles sont en général hypoéchogènes sous forme de nodules multiples ou de plages infiltrantes et exceptionnellement hyperéchogènes. En tomодensitométrie, les lésions sont le plus souvent hypodenses au temps portal ; dans moins d'un quart des cas, elles ont une hypervascularisation individualisable à leur phase artérielle. Cependant, dans une série de 300 patientes où 26 % avaient des métastases hépatiques (6), la phase artérielle n'a dépisté des lésions supplémentaires que chez moins de 5 % des patientes, patientes pour lesquelles la phase portale avait déjà permis de visualiser d'autres lésions hépatiques et de faire le diagnostic de maladie métastatique. Or, dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein métastatique, pour lequel un geste de réduction hépatique n'est pas recommandé, l'individualisation de l'ensemble des lésions hépatiques chez une patiente qui a déjà une métastase hépatique a peu d'impact thérapeutique.

De façon classique mais rare, une infiltration diffuse avec des remaniements vasculaires et fibreux et une dysmorphie hépatique donnant un aspect de cirrhose hépatique peuvent être rencontrées dans les métastases de cancer du sein, en particulier si une chimiothérapie est associée. Par ailleurs, une augmentation ou une diminution de la taille des métastases hépatiques au cours de l'évolution sous traitement s'accompagnent souvent d'une rétraction hépatique (7).

Les patientes sous Tamoxifène® vont développer dans plus de 40 % des cas une stéatose hépatique (8) qui, lorsqu'elle est nodulaire, ne devra pas être confondue avec des métastases hépatiques. Cette stéatose régresse le plus souvent à l'arrêt du traitement.

En pratique clinique, chez une patiente qui présente un cancer pour lequel des lésions hépatiques sont découvertes, la caractérisation de petites lésions

(inférieures à 1,5 cm de diamètre) est un problème fréquent et difficile. Elles correspondent dans la majorité des cas à des lésions bénignes (kyste biliaire, angiome ou hamartome), et dans le cas contraire seule l'augmentation de taille de la lésion permettra d'affirmer sa nature métastatique (9, 10).

## Métastases pulmonaires

Les métastases pulmonaires des cancers du sein surviennent à la fois par voie hémotogène et lymphatique. Tous les aspects radiologiques des métastases pulmonaires sont observés (11), isolément ou en association avec d'autres atteintes comme l'atteinte musculaire pariétale, médiastinale ou ganglionnaire.

Les métastases pulmonaires se présentent typiquement sous la forme de nodules parenchymateux, multiples, prédominant à la périphérie des parenchymes, parfois excavés, en particulier chez les patientes sous chimiothérapie.

La deuxième forme de présentation des lésions secondaires pulmonaires est celle d'une lymphangite carcinomateuse qui, bien que classiquement bilatérale, peut être unilatérale dans le cadre du cancer du sein. La tomographie retrouve des épaissements nodulaires et irréguliers des septa interlobaires et du tissu interstitiel péribronchovasculaire.

Les métastases pulmonaires se présentent plus rarement sous la forme d'un nodule parenchymateux unique. La découverte d'un nodule parenchymateux unique chez une patiente présentant un cancer du sein n'est pas toujours en rapport avec une métastase pulmonaire. Dans une série incluant 1 416 patientes avec un cancer du sein (12), 3 % avaient une lésion parenchymateuse pulmonaire unique vue à la radiographie du thorax. Cette lésion correspondait dans 52 % des cas à un cancer primitif du poumon, dans 5 % des cas à une lésion bénigne et dans 43 % des cas à une lésion métastatique.

En dehors du parenchyme pulmonaire et des ganglions médiastinaux, le cancer du sein peut diffuser à la plèvre avec un aspect de métastases pleurales associant un épanchement pleural et un épaissement de la plèvre pariétale ou viscérale, ou au péricarde et de façon beaucoup plus exceptionnelle au myocarde.

## Métastases cérébrales

Bien que donnant plus rarement des métastases cérébrales que des métastases osseuses ou hépatiques, le cancer du sein constitue la deuxième cause de méta-

stases cérébrales. Les métastases cérébrales sont rarement isolées et le plus souvent associées à des métastases pulmonaires ou hépatiques. La symptomatologie, lors du diagnostic des métastases cérébrales, comporte principalement des céphalées, des crises comitiales, des troubles cognitifs, un syndrome déficitaire, plus rarement une paralysie des nerfs crâniens ou un syndrome cérébelleux. Les métastases cérébrales sont diagnostiquées par la tomodensitométrie et l'IRM. En tomodensitométrie, les métastases se présentent comme des lésions souvent arrondies, spontanément hypodenses, rehaussées par le produit de contraste et entourées d'une hypodensité correspondant à de l'œdème périlésionnel.

En IRM, l'aspect est habituellement hypo- ou iso-intense en séquence pondérée en T1 sans injection, en hypersignal sur les séquences pondérées en T2. Après injection de gadolinium, le rehaussement des métastases est souvent de forme arrondie, et peut prendre un aspect homogène, hétérogène ou en cocarde. Les métastases uniques sont difficiles à différencier d'un gliome. L'IRM est plus sensible que la tomodensitométrie dans le dépistage de métastases cérébrales et devra être réalisée préférentiellement à cette tomodensitométrie en cas de suspicion clinique de métastases cérébrales (13).

En dehors des métastases cérébrales, les métastases méningées constituent une complication métastatique en augmentation dans le cancer du sein (14). Elles se manifestent le plus souvent par une faiblesse des membres inférieurs accompagnée de paresthésies, auxquelles peuvent être associés d'autres signes neurologiques témoignant de lésions secondaires du système nerveux central. L'IRM recherchera un rehaussement anormal méningé.

## Métastases plus rares

Les métastases osseuses, hépatiques, pulmonaires ou cérébrales constituent plus de 95 % des métastases de cancer du sein. Néanmoins, les métastases d'un cancer du sein peuvent toucher d'autres organes comme le péritoine ou les muscles. Citons comme cause classique de métastases de cancer du sein la choroïde et les ovaires.

La choroïde représente le site le plus fréquent des métastases oculaires et les cancers du sein, et constitue la cause la plus fréquente de métastases oculaires (15).

Le cancer du sein constitue après le tube digestif la deuxième cause de métastases ovariennes. Devant une lésion tumorale tissulaire ovarienne, chez une patiente présentant un cancer du sein, le problème posé reste celui de différencier une métastase d'un cancer primitif ovarien associé, d'autant plus que les cancers du sein et de l'ovaire ont la même épidémiologie.

## **Stratégie diagnostique : quelle imagerie utiliser et dans quelles situations ?**

Les indications et le rôle de l'imagerie dans le diagnostic et le suivi de métastases de cancer du sein dépendent de la situation clinique de la patiente et trois situations doivent être individualisées :

- la recherche de métastases chez une patiente asymptomatique ;
- la recherche de métastases chez une patiente symptomatique ;
- le suivi d'une métastase diagnostiquée et traitée.

### **Recherche d'une métastase chez une patiente asymptomatique**

Dans la pratique clinique, la stratégie d'imagerie chez une patiente, présentant un cancer du sein récemment diagnostiqué et sans symptôme clinique en faveur d'une métastase, incluait dans un certain nombre de pays des bilans d'imagerie systématique. Ainsi, le registre italien retrouve 81 % de scintigraphies osseuses réalisées dans le bilan d'extension des cancers du sein jusqu'à l'an 2000 (16). Une imagerie systématique dans le bilan d'extension à distance d'un cancer pourrait être défendue par le fait que près de 25 % des patientes présentant un cancer opérable vont développer des métastases métachromes dans le suivi de leur maladie. Cette donnée plaide pour l'existence d'une maladie microscopique ou passée inaperçue au moment du diagnostic de cancer du sein.

Un certain nombre de travaux ont évalué l'efficacité de la recherche de métastases chez une patiente asymptomatique au moment du diagnostic de cancer du sein. Les tests évalués ont été la scintigraphie osseuse pour la recherche de métastases osseuses, l'échographie pour la recherche de métastases hépatiques et la radiographie du thorax pour la recherche de métastases pulmonaires.

Dans la recherche de métastases hépatiques, une étude rétrospective française conduite par Bruneton *et al.* (17) incluant 6 649 patientes avec un cancer du sein opérable a démontré un taux de détection de métastases hépatiques de seulement 0,51 %, ne justifiant pas du fait des faux positifs associés l'échographie systématique dans le dépistage de métastases hépatiques.

Le même type de résultat a été retrouvé pour la radiographie pulmonaire, avec dans une étude incluant 1 493 patientes présentant un cancer du sein de stade I ou II, un taux de détection de cancer du poumon de seulement 0,1 % au moment du diagnostic du cancer (18). Des résultats négatifs ont été également rapportés dans la recherche de métastases osseuses avec, dans une étude rétrospective incluant 3 627 patientes (19), un taux de détection de seulement 0,9 % de métastases osseuses sur la scintigraphie osseuse, variant entre 0,18 % et 1,46 % en fonction du stade de la maladie. Cependant, l'efficacité de la scintigraphie osseuse, chez les patientes présentant une maladie de stade III, a été réévaluée et atteindrait jusqu'à 16 % (20).

Un certain nombre d'études a évalué l'efficacité d'une stratégie diagnostique associant de façon conjointe une radiographie du thorax, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse au moment du diagnostic de métastases de cancer du sein.

L'étude allemande de Gerber (21) inclut 1 198 patientes avec un cancer du sein dont 28 % sont de stade IIb ou de stade III. Les examens d'imagerie retrouvent des lésions métastatiques chez 2,8 % des patientes de siège le plus souvent osseux, puis hépatique. Ils montrent d'autre part des lésions classées comme suspectes chez 12,1 % des patientes. Parmi les patientes ayant des lésions suspectes, seules 5,4 % auront une lésion métastatique. L'imagerie n'aura donc dépisté une maladie métastatique que chez 3,4 % des patientes et aura induit les faux positifs chez plus de 10 % des patientes. Les métastases étaient le plus souvent rencontrées chez des patientes présentant une tumeur volumineuse ou des ganglions axillaires envahis d'autant plus qu'ils étaient nombreux. Dans l'étude italienne de Ravaioli (22) incluant 1 218 patientes, dont 27 % avec un cancer de stade IIb ou III, une métastase a été dépistée par l'imagerie chez 4,6 % des patientes. Une taille importante de la tumeur et des ganglions envahis d'autant plus qu'ils sont nombreux représentait un facteur de risque significatif de métastases. Les recommandations nord-américaines proposées en 2006 (23) tiennent compte de ces données et ne recommandent pas une imagerie systématique dans le bilan d'extension métastatique d'un cancer du sein. Cette imagerie doit être réalisée s'il existe des signes fonctionnels évocateurs de maladie métastatique, en cas de perturbations du bilan biologique hépatique et dans les tumeurs de stade III. Dans les tumeurs de stade IIa ou IIb, le dépistage par imagerie d'une maladie métastatique est optionnel, mais de nombreuses équipes réalisent des scintigraphies osseuses, en particulier dans les stades IIb.

Étant donné la fréquence (30 %) des maladies métastatiques métachrones dans le cancer du sein, il était normal que la place de l'imagerie en suivi pour



le diagnostic précoce de métastases soit évaluée. Deux études de référence largement citées, italiennes, multicentriques, randomisées publiées dans le JAMA en 1994 (24, 25), ont évalué l'impact sur la survie d'une stratégie incluant un suivi clinique et mammographique, *versus* une stratégie incluant en plus une imagerie à la recherche de métastase avec scintigraphie osseuse, échographie hépatique et radiographie du thorax. Chez les patientes ayant un suivi par imagerie, il a été détecté un taux plus élevé de métastases isolées thoraciques, osseuses ou hépatiques. En revanche, en termes de mortalité à 5 ans, il n'y avait aucune différence significative entre les patientes suivies par examen clinique et mammographie et les patientes ayant en plus un suivi par imagerie pour le dépistage précoce de métastases.

La méta-analyse récente conduite par la Librairie Cochrane (26) reprend quatre études randomisées comparatives, bien conduites, parmi lesquelles les deux sus-citées sont largement dominantes, elle conclut que le simple suivi local par un examen clinique et une mammographie est aussi performant (en termes de survie globale et de qualité de la survie) qu'une stratégie incluant en plus une surveillance biologique, une radiographie du thorax, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse.

Il faut néanmoins noter que ces conclusions sont basées sur des travaux incluant des patientes traitées par chimiothérapie il y a 15 à 20 ans et que ces attitudes devraient impérativement être évaluées avec les chimiothérapies données aujourd'hui, plus efficaces et mieux tolérées.

## **Stratégie diagnostique chez une patiente présentant des signes cliniques compatibles avec une métastase**

Devant une suspicion de métastases osseuses, sera réalisée une radiologie conventionnelle localisée sur le site douloureux ou fracturaire et un scanner ou une IRM, le scanner étant plus souvent proposé pour les lésions des membres et de la paroi thoracique et l'IRM pour les lésions du rachis.

Devant une suspicion de métastases hépatiques, le couple échographie-scanner est certainement le plus performant, en termes de coût-efficacité, et la place de l'IRM dans le dépistage de métastase hépatique reste à démontrer.

Pour une suspicion clinique de lésions pulmonaires, une radiographie du thorax et surtout un scanner thoracique devront être réalisés.

Pour une suspicion clinique de lésions secondaires cérébrales, l'IRM est plus performante que la tomodensitométrie.

## Suivi d'une métastase connue

Le suivi d'une métastase connue de cancer du sein est aujourd'hui encore principalement basé sur l'imagerie morphologique afin de déceler des modifications de taille de la tumeur définissant une réponse ou une progression. Les critères les plus souvent utilisés pour cette évaluation qui doit toujours être faite avec la même technique sont les critères RECIST. Les critères RECIST se basent uniquement sur la mesure unidimensionnelle des lésions et ont pour objectif de simplifier et d'uniformiser les critères d'évaluation des essais cliniques. Ils nécessitent des lésions dites mesurables qui sont des lésions dont le plus grand axe est supérieur ou égal à 10 mm pour le scanner spirale ou dont le plus grand axe est supérieur ou égal à 20 mm pour la radiographie pulmonaire. Les lésions non mesurables sont les lésions infra-centimétriques ou les lésions dont la mesure est considérée comme non fiable car les limites sont difficiles à définir : lésions osseuses, leptoméningées, péritonéales. Dans le cadre du suivi du cancer du sein métastatique, les métastases sont le plus souvent osseuses et dans ce cas considérées dans près des deux tiers des cas comme non mesurables (27).

Un certain nombre de critiques peuvent être logiquement apportées à la mesure unidimensionnelle utilisée dans le système RECIST. Elle n'est pas représentative pour des lésions ayant des formes irrégulières et elle n'échantillonne pas une modification hétérogène du volume tumorale dans les trois plans de l'espace. La facilité des reconstructions développées par le scanner volumique amène à discuter l'intérêt de la mesure volumique en termes d'une part de reproductibilité et d'autre part de facteur prédictif de réponse au traitement. Les résultats des premières études sont encore contradictoires mais donnent à penser que la mesure volumique des lésions paraît très prometteuse mais doit bénéficier d'amélioration technique afin de pouvoir être utilisée dans la routine clinique, elle paraît pouvoir d'abord être mise en place de manière automatique ou semi-automatique dans les lésions parenchymateuses pulmonaires, qui ne représentent pas le mode d'extension métastatique le plus fréquent des lésions mammaires.

## Références

1. Lu X, Kang Y (2007) Organotropism of breast cancer metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* (in press)
2. Porter GJR, Evans AJ, Pinder SE *et al.* (2004) Patterns of metastatic breast carcinoma: influence of tumour histological grade. *Clin Radiol* 59: 1094-8

3. Perrotin F, Marret H, Bouquin R *et al.* (2001) Incidence, diagnostic et pronostic des métastases ovariennes du cancer du sein. *Gynecol Obstet Fertil* 29: 308-15
4. Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH *et al.* (2006) Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 106: 1624-33
5. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA *et al.* (2004) Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 22: 2942-53
6. Sheafor DH, Frederick MG, Paulson EK *et al.* (1999) Comparison of unenhanced, hepatic arterial-dominant and portal venous-dominant phase helical CT for the detection of liver metastases in women with breast carcinoma. *AJR* 172: 961-8
7. Fennessy FM, Mortelet KJ, Kluckert T *et al.* (2004) Hepatic capsular retraction in metastatic carcinoma of the breast occurring with increase or decrease in size of subjacent metastasis. *AJR* 182: 651-5
8. Nishino M, Hayakawa K, Nakamura Y *et al.* (2003) Effects of tamoxifen on hepatic fat content and the development of hepatic steatosis in patients with breast cancer: high frequency of involvement and rapid reversal after completion of tamoxifen therapy. *AJR* 180: 129-34
9. Khalil HI, Patterson SA, Panicek DM (2005) Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer. *Radiology* 235: 872-8
10. Patterson SA, Khalil HI, Panicek DM (2006) MRI evaluation of small hepatic lesions in women with breast cancer. *AJR* 187: 307-12
11. Jung JI, Kim HH, Park SH *et al.* (2004) Thoracic manifestations of breast cancer and its therapy. *Radiographics* 24: 1269-85
12. Casey JJ, Stempel BG, Scanlon EF *et al.* (1984) The solitary pulmonary nodule in the patient with breast cancer. *Surgery* 96: 801-5
13. Chinot O (2006) Métastases cérébrales. *Rev Prat* 56: 1799-804
14. Lin NU, Bellon JR, Winer EP (2004) CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 22: 3608-17
15. Kreusel KM, Wiegel T, Stange M *et al.* (2000) Intraocular metastases of metastatic breast carcinoma in the woman. Incidence, risk factors and therapy. *Ophthalmology* 97: 342-6
16. Sant M (2001) Differences in stage and therapy for breast cancer across Europe. *Int J Cancer* 93: 894-901
17. Bruneton JN, Balu-Maestro C, Raffaelli C *et al.* (1996) Indications for hepatic ultrasonography in breast cancer staging and follow up. *Breast Cancer Res Treat* 37: 121-65
18. Chen EA, Carlson GA, Coughlin BF *et al.* (2000) Routine chest roentgenography in unnecessary in the work-up of stage I et II breast cancer. *J Clin Oncol* 18: 3503-6
19. Ciatto S, Pacini P, Azzini V *et al.* (1988) Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. *Cancer* 61: 1038-40
20. Cox M, Gilliland R, Odling Smee GW *et al.* (1992) An evaluation of radionuclide scanning and liver ultrasonography for staging breast cancer. *Austr NZ J Surg* 32: 550-5
21. Gerber B, Seitz E, Müller H *et al.* (2003) Perioperative screening for metastatic disease is not indicated in patients with primary breast cancer and no clinical signs of tumor spread. *Breast Cancer Res Treat* 82: 29-37
22. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A *et al.* (2002) Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 72: 53-60
23. Khatcheressian JL, Wolff AC, Smith TJ *et al.* (2006) American Society of clinical oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 24: 5091-7

24. The GIVIO Investigators (1994) Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 271: 1587-92
25. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi *et al.* (1994) Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer: A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 271: 1593-7
26. Rojas MP, Telaro E, Russo A *et al.* (2005) Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD001768
27. Whitlock JP, Evans AJ, Jackson L *et al.* (2001) Imaging of metastatic breast cancer: distribution and radiological assessment at presentation. *Clin Oncol* 13: 181-6

### **Déclaration de conflits d'intérêts**

Auteur	Aucune situation d'intérêt particulière	Participation financière dans le capital d'une entreprise	Contrat consultant, interventions ponctuelles, expertises, conférences, formation	Activité donnant lieu à versement au budget d'une structure	Autres liens Sans rémunération	Sans réponse
Patrice Taourel						<b>X</b>