

Les limites du traitement conservateur et l'information éclairée

Bilan d'extension à distance d'un cancer du sein nouvellement découvert chez la femme jeune : faut-il modifier les référentiels ?

*Imaging for metastatic disease in newly diagnosed breast cancer in young women:
do we need to change the guidelines?*

Mots-clés: Cancer du sein – Imagerie – Métastase.

Keywords: Breast cancer – Imaging – Metastatic disease.

L. Ceugnart*, P. Vennin*

L'annonce d'un cancer du sein, quel que soit l'âge de survenue, est un moment difficile pour la patiente, pour son entourage, mais également pour les médecins. Cela l'est encore plus si la femme est jeune, et ce pour de multiples motifs, notamment le contexte familial, la relative rareté de la situation, et, pour les cliniciens, la proposition de prise en charge. Pour déterminer celle-ci au mieux, des référentiels existent, depuis le diagnostic histologique jusqu'aux modalités des traitements médicaux ou chirurgicaux, la place des examens d'imagerie étant parfaitement définie, notamment pour le bilan d'extension à la recherche de localisations métastatiques à distance; cela n'implique cependant pas que les référentiels, qui ne font jamais mention de l'âge de survenue, soient appliqués. Mais, dans la pratique quotidienne, il semble que certaines équipes adaptent leurs pratiques à ce contexte particulier. Dans cette mise au point, nous nous intéresserons donc à la problématique du cancer du sein chez la femme jeune, qui, en fonction des études, correspond à des patientes de moins de 40 ans, voire moins de 35 ans.

* Centre régional de lutte contre le cancer Oscar-Lambret, Lille.

Recommandations actuelles dans le bilan d'extension à distance d'un cancer du sein

Les recommandations actuellement en vigueur concernent le bilan d'extension à distance. Les Standards, Options et Recommandations (SOR) actualisés en 2006 proposent de réaliser un bilan d'extension pour les lésions devant bénéficier d'une chimiothérapie néoadjuvante ou d'une chirurgie radicale d'emblée. Une radiographie de thorax, une échographie abdominale (remplacées dans certains référentiels par un scanner thoraco-abdominal) et une scintigraphie osseuse sont les examens habituellement préconisés. La place du TEP-scanner n'était pas retenue dans la dernière version.

En cas de tumeur pouvant bénéficier d'un traitement conservateur d'emblée, aucun bilan d'extension à distance n'est proposé, sauf en présence de symptômes cliniques évocateurs. Ces propositions étaient toujours valables dans les référentiels nord-américains de 2006 (ACS) et 2007 (NCCN).

Ces recommandations ont été établies grâce à plusieurs études montrant des taux de découverte globalement très faibles au diagnostic (autour de 1 %), que ce soit pour les lésions hépatiques (0,5 % dans l'étude de Bruneton) [1], pulmonaires (0,1 % pour une étude de Chen) [2] ou osseuses (1 % pour l'étude italienne de Ciatto) [3]. La réalisation d'un bilan complet retrouvait un taux très légèrement supérieur de métastases, estimé à 3,8 % (3,1 % au niveau osseux, 0,7 % au niveau pulmonaire et 0,8 % au niveau hépatique), mais avec un taux de faux positifs estimé autour de 10 % (4). Ce dernier point ne doit pas être sous-estimé lors de la décision de prescription d'un examen complémentaire, qui survient en effet dans un contexte d'anxiété majeur, avec tous les examens induits, la perte de temps et le risque de perte de confiance dans la prise en charge initiale.

Place de la TEP-tomodensitométrie (TEP-TDM)

La tomographie par émission de positron (TEP) au 18F-fluorodéoxyglucose (18F-FDG), aujourd'hui quasi systématiquement couplée à une exploration tomodensitométrique sans injection (TEP-CT), permet une exploration complète du corps (hormis les régions cérébrales et dans une moindre mesure la détection des localisations parenchymateuses pulmonaires infra-centimétriques).

Dans la dernière version des SOR et malgré des performances remarquables, la TEP-CT n'était recommandée ni dans le bilan de diagnostic du cancer du sein, ni dans le bilan d'extension local, ni dans le *staging* ganglionnaire, du fait sans doute de son manque de spécificité (5). En revanche, cet examen constituait une option dans le cadre du bilan d'évaluation à distance, avec un niveau de preuve B2. La toute récente mise au point publiée par l'équipe de l'hôpital Saint-Louis (5), reprenant notamment leur propre étude (6) ainsi que les travaux de Cermik et al. (7) et de Hogson et al. (8), montrait, au

moyen d'études prospectives, que la réalisation d'une TEP modifiait le *staging* initial dans près de 10 % des cas, en retrouvant entre 7 et 10 % de localisations extra-ganglionnaires à distance.

L'étude prospective de Fuster et al. (9), portant sur des lésions de grande taille (plus de 3 cm), a comparé le bilan habituellement préconisé (radiographie de thorax, échographie hépatique et scintigraphie osseuse) pour la recherche de métastases à distance. Sur 60 femmes, la sensibilité et spécificité de la TEP-TDM étaient respectivement de 100 % et 98 % versus 60 % et 83 % pour le bilan conventionnel. Dans 13 % des cas, des métastases étaient retrouvées seulement en TEP, principalement osseuses (6 cas) mais aussi pulmonaires (2 cas) et hépatiques (2 cas).

Los étant le site métastatique de prédilection au stade initial de la maladie, la TEP-TDM présente, comparativement à la scintigraphie osseuse, une meilleure sensibilité (83 % versus 78 %) et une meilleure spécificité (93 % versus 79 %), notamment dans la détection des infiltrations de la moelle osseuse. La seule limite concerne les lésions condensantes, pour lesquelles la sensibilité est inférieure à la classique scintigraphie. Cependant, le couplage d'une TEP et de l'exploration TDM permet d'améliorer le taux de détection des métastases ostéoblastiques, facilement dépistées par l'exploration scanographique (10).

Par ailleurs, au vu d'études récentes (11, 12), la TEP-TDM semble constituer un examen très performant dans l'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante, notamment par le suivi de l'évolution de la SUVmax.

Cet examen est également reconnu comme une option de preuve A dans le cadre de la récurrence locale ou métastatique.

Enfin, la mise sur le marché de "nouveaux traceurs" tels la fluorothymidine ou le fluoroéthylœstradiol permet d'espérer une amélioration de la sensibilité de détection et de suivi des lésions en cours de traitement (5).

L'IRM corps entier

Cette technique d'imagerie par résonance magnétique qui permet une exploration complète du corps (*whole-body MRI*) est dorénavant accessible sur la plupart des installations récentes d'IRM. Nous ne détaillerons pas ici les différents protocoles utilisables, qui sont en perpétuelle évolution (habituellement la combinaison de séquences T1, T2 et STIR, souvent avec injection de gadolinium) [13]. L'évolution technique repose sur l'utilisation de séquences de diffusion permettant un repérage plus aisé et plus fiable des anomalies, et donc un gain de temps (14). En effet, la principale limite actuelle réside dans la durée d'acquisition des images (entre 45 et 60 minutes) et un temps de lecture quasi identique, ce qui rend difficile la mise en pratique quotidienne de cette technique dans le contexte économique et démographique actuel.

Cette technique ne permet pas de réaliser un bilan exhaustif au niveau loco-régional (bilan T et N) en pathologie mammaire, notamment du fait de l'insuffisante résolution

spatiale, mais présente des résultats intéressants pour l'évaluation de l'extension à distance. Dans ce cadre, l'IRM corps entier soutient parfaitement la comparaison avec la TEP-TDM, avec une fiabilité estimée entre 82 et 92 % pour le TEP versus 92-93 % pour l'IRM (15). Par ailleurs, si la TEP-TDM semble avoir une meilleure sensibilité pour les lésions pulmonaires (notamment grâce à la lecture des coupes TDM), l'IRM présente l'avantage de faire dans le même temps l'exploration encéphalique, ce que ne permet pas la TEP. De même, pour la recherche des localisations osseuses, l'IRM présente des résultats tout à fait satisfaisants, notamment grâce à sa capacité à détecter des envahissements médullaires sans atteinte osseuse. En pathologie mammaire, elle apparaît supérieure à la scintigraphie (fiabilité: 92 % versus 82 %) dans l'étude de Engelhard et al. (16), et même supérieure au TEP (94 % versus 90 %) dans l'étude de Schmidt et al. (15).

Quels arguments pourraient modifier les recommandations chez les femmes jeunes ?

Contexte de découverte

Le motif le plus fréquent de découverte dans cette classe d'âge est bien évidemment la palpation d'une masse mammaire par la patiente ou son clinicien, et beaucoup plus rarement la découverte d'une lésion infra-clinique (même si ce contexte augmente de façon similaire à l'abaissement régulier de l'âge de la première mammographie). Du fait du caractère exceptionnel du cancer dans cette catégorie de la population, il existe souvent un retard au diagnostic qui contribue à la mise en évidence de lésions de taille importante, engendrant fréquemment le recours à la chimiothérapie néoadjuvante (le critère de taille n'étant bien évidemment pas le seul facteur déterminant).

Fréquence des métastases à distance

À notre connaissance, aucun travail épidémiologique n'a été publié spécifiquement à ce jour pour les femmes jeunes. Cependant, les tumeurs de ces patientes étant souvent de plus grande taille et présentant fréquemment des critères histologiques péjoratifs (grade histopronostique élevé, tumeurs triple-négatives), le taux de métastases extra-ganglionnaires devrait être supérieur à celui décrit dans les travaux de référence concernant la population habituellement dépistée.

Nouveaux traitements généraux et amélioration du pronostic chez les patientes métastatiques

L'adage commun considérant la maladie métastatique mammaire comme incurable est peut-être en voie de disparition, en particulier depuis l'avènement de l'herceptine et des autres thérapeutiques ciblées. De ce fait, la recherche de localisations à distance pourrait avoir un intérêt dans la mise en place précoce de ces traitements spécifiques.

Quels sont les arguments contre un bilan systématique chez la femme jeune ?

L'absence de travaux spécifiques dans cette classe d'âge ne permet pas d'extrapoler sur ce paramètre comme étant un facteur de risque de métastase au diagnostic, qui semble davantage lié au stade de la tumeur. Le fait que la majorité des patientes soit destinée à recevoir une chimiothérapie néoadjuvante sur des critères cliniques et histologiques rend ce bilan finalement peu contributif dans l'immédiat, les métastases bénéficiant de cette thérapeutique. Par ailleurs, des travaux récents (certes rétrospectifs) laissent entrevoir un potentiel impact positif de la chirurgie dans ces situations métastatiques.

Enfin, chaque examen d'imagerie fournit son lot de faux positifs, entraînant des examens complémentaires à réaliser dans des temps contraints, exacerbant l'angoisse des patientes et contribuant souvent à un retard dans la mise en route du traitement.

Conclusion

Si aucune étude n'a été réalisée sur le bilan d'extension initial dans le cancer du sein chez la femme jeune, cela est peut-être dû au fait que, actuellement, l'âge n'est pas retenu comme un facteur spécifique de risque métastatique au diagnostic. De ce fait, les recommandations en vigueur peuvent s'adapter à ces patientes de moins de 35 ans. Si une étude devait être mise en place (prospective et multicentrique, évidemment), il conviendrait dans un premier temps de définir la ou les modalités d'exploration (sans doute le TEP-TDM comparé à l'IRM corps entier, mais aussi à un classique scanner thoraco-abdomino-pelvien avec étude en fenêtre osseuse), afin d'évaluer le taux de localisations secondaires détectées, et l'impact de ces résultats sur la décision thérapeutique. Il faudra également connaître le taux de faux positifs et son impact sur les délais de mise en route des traitements ainsi que sur le vécu des patientes. En cas de maladie métastatique d'emblée, ces examens pourraient ensuite servir pour le suivi et l'évaluation de la réponse aux thérapeutiques, avec dans ce cas la possibilité de suivre les patientes par une IRM de diffusion, examen de réalisation rapide (20 à 30 minutes), non irradiant et sans injection de produit de contraste, des éléments non négligeables dans le cas spécifique de la femme jeune. Ce travail pourrait de fait être actualisé sur toutes les catégories de patientes en fonction des critères de gravité définis actuellement.

Références bibliographiques

- [1] Bruneton JN, Balu-Maestro C, Raffaelli C, Mourou MY, Cambon P, Granon C. Indications for hepatic ultrasonography in breast cancer staging and follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 1996;37:115-21.
- [2] Chen EA, Carlons GA, Coughlin BF et al. Routine Chest R xis unnecessary in the work up if stage I and II breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;3:503-6.
- [3] Ciatto S, Pacini P, Azzini V et al. Preoperative staging of primary breast cancer: a multicentric study. *Cancer* 1988;61:1038-40.

- [4] Ravaioli A, Pasini G, Poselli A et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:53-60.
- [5] Groheux D, Moretti JL, Giachetti S et al. Différents rôles de la TEP-TDM en sénologie: mise au point. *Bull Cancer* 2009;96:1053-70.
- [6] Groheux D, Moretti JL, Baillet G et al. Effect of (18)FDG PET/CT imaging in patient with clinical stage II and III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:695-704.
- [7] Cermik TE, Mavi A, Basu S, Alavi A. Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer. *Eur J Med Mol Imaging* 2008;35:475-83.
- [8] Hogson NC, Gulenchyn KY. Is there a role for positron emission tomography in breast cancer staging? *J Clin Oncol* 2008;5:712-20.
- [9] Fuster D, Duch J, Paredes P et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18 F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedure. *J Clin Oncol* 2008;26:4746-51.
- [10] Costelloe CM, Rohren EW, Madewell JE et al. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. *Lancet Oncol* 2009;10:606-14.
- [11] Rousseau C, Devillers A, Sagan C et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18 F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2006;24:5366-72.
- [12] Schwartz-Dose J, Untch M, Tilling R et al. Monitoring primary therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18 F]fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 2009;27:535-41.
- [13] Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body MRI for staging and follow-up of patient with metastasis. *Eur J Radiol* 2009;70:393-400.
- [14] Kwee TC, Takahara T, Ochiai R et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2009;70:409-17.
- [15] Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A et al. Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patient using whole-body MRI at 1,5 and 3T compared to FDG-PET-CT. *Eur J Radiol* 2008;65:47-58.
- [16] Engelhard K, Hollenbach HP, Wolhfarth K, von Imhoff E, Fellner FA. Comparison of whole-body MRI with moving table technique and bone scintigraphy for screening for bone metastases in patient with breast cancer. *Eur Radiol* 2004;14:90-105.