

Récidive locorégionale Traitement et pronostic de la récidive locorégionale du cancer du sein

Locoregional breast cancer recurrence: prognosis and treatment

Mots-clés: Cancer du sein – Récidive locorégionale – Pronostic.

Keywords: Breast cancer – Locoregional recurrence – Prognosis.

M.A. Bollet*, F. Reyal*, C. Le Tourneau*, R. Le Scodan*, Y.M. Kirova*,
F. Campana*, R. Dendale*, A. Fourquet*

La récidive locorégionale du cancer du sein est, comme toute récidive, un épisode douloureux dans la vie d'une patiente, qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Cet article aborde dans un premier temps les éléments à prendre en compte dans l'appréciation du pronostic des récidives locorégionales du cancer du sein, en distinguant selon que le sein a été initialement conservé ou non. Nous discuterons ensuite des possibilités thérapeutiques, locorégionales et systémiques.

Pronostic

La méta-analyse d'Oxford (1) a permis de mesurer l'impact du traitement locorégional du cancer du sein sur la survie, non seulement spécifique, mais aussi globale. La règle "une vie sauvée pour 4 récidives locorégionales évitées" s'est imposée dans la communauté médicale. Cet adage provient de l'observation que lorsqu'on diminue de 20 % le risque de récidive locorégionale à 5 ans, la survie globale à 15 ans est améliorée en moyenne de 5 %. Il traduit le fait que ce bénéfice en survie s'applique quel que soit le type de récidive évitée: récidive mammaire après traitement conservateur du sein, récidive ganglionnaire ou récidive pariétale après mastectomie. Cette loi probabiliste dérive cependant des situations où le bénéfice en contrôle locorégional est important, supérieur à 10 % à 5 ans; sa généralisation aux situations où ce bénéfice est moindre est une extrapolation relevant de la spéculation mais ne peut pas être vérifiée pour l'instant.

*Institut Curie, Paris.

Le diagnostic de récurrence locorégionale d'un cancer du sein impose la réalisation d'un bilan d'extension pour vérifier l'absence de métastases infracliniques. Le pronostic des récurrences locorégionales associées à des métastases est dominé par l'existence de ces dernières. Celui des récurrences locorégionales isolées est surtout lié à ses caractéristiques propres mais aussi à ceux du cancer primitif (stade TNM, grade histologique, absence de récepteurs hormonaux ou surexpression de HER2) [2], voire aux caractéristiques de la patiente (jeune âge). De nouveaux facteurs biologiques tels que l'élévation de la lactate déshydrogénase (LDH) sont en cours d'évaluation (3).

Pronostic de la récurrence locorégionale dans un sein conservé

À l'instar de la maladie primitive, la taille de la récurrence mammaire isolée semble être un facteur pronostique de risque de métastase (4). Cette notion justifie la surveillance mammaire bilatérale annuelle, par mammographie et par échographie et, dans les cas particuliers de prédisposition génétique au cancer du sein ou de difficultés particulières de diagnostic, par IRM afin de favoriser l'identification de ces récurrences à un stade infraclinique. Les autres facteurs pronostiques péjoratifs sont la précocité de la récurrence (5-7), une récurrence ganglionnaire (5, 6), l'absence de récepteurs hormonaux (5) et l'âge jeune au moment de la prise en charge initiale (5). Un argument biologique peut entrer en jeu : la nature du cancer diagnostiqué au niveau du sein traité. Il faut distinguer, parmi les récurrences des cancers du sein, celles qui sont une poursuite évolutive du cancer initialement traité (vraies récurrences, dont une minorité pourrait même contenir le fruit d'un réensemencement à partir de cellules circulantes ou *homing* [8]), et celles qui correspondent à des cancers du sein d'apparition de novo (nouveaux primitifs), dont une minorité peut avoir été induite par la radiothérapie adjuvante du premier cancer (9, 10). La proximité spatiale et temporelle, l'identité du type histologique et biologique de la récurrence par rapport à la tumeur princeps sont les éléments permettant l'identification d'une vraie récurrence, dont le diagnostic est associé à un risque majoré de développer des métastases (11). L'explication proposée est que la vraie récurrence traduit une résistance des cellules cancéreuses aux traitements adjuvants qui lui ont été opposés et peut ne représenter que la "partie émergée de l'iceberg" des cellules cancéreuses résiduelles, localement mais aussi à distance.

Pronostic de la récurrence locorégionale après mastectomie

Les récurrences ganglionnaires semblent être associées à un pronostic plus péjoratif que les récurrences purement pariétales (2, 3). Un court délai d'apparition de la récurrence est un élément péjoratif (2) mais qui n'est pas retrouvé par tous (12). La question du bénéfice particulier d'un diagnostic précoce, notamment par échographie, de la récurrence pariétale est ainsi débattue (13). Son évaluation rendrait nécessaires des études randomisées pour éviter les multiples biais des analyses rétrospectives : surdiagnostic (diagnostic de récurrences qui n'auraient pas fait parler d'elles), devancement (*lead-time bias*) ou encore sélection des récurrences les plus indolentes (*length-time bias*). La vraie

question n'étant pas de savoir si les patientes dépistées ont une survie plus longue que celles qui ne le sont pas, mais plutôt de savoir si cette différence est liée à l'histoire naturelle de la récurrence ou si une prise en charge thérapeutique plus précoce a pu modifier son cours. Par ailleurs, ici, en l'absence de tissu mammaire résiduel, toute récurrence locorégionale ne devrait être qu'une "vraie récurrence" et non pas un "nouveau primitif". Le pronostic des récurrences locorégionales isolées après mastectomie est lui-même assez médiocre, qu'elles surviennent après radiothérapie adjuvante ou non, avec un risque d'évolution métastatique à 5 ans de 73 % et un risque de deuxième récurrence locorégionale de 53 % (2).

Traitement

Le traitement d'une récurrence locorégionale isolée d'un cancer du sein repose sur son traitement locorégional, avec adjonction éventuelle d'un traitement systémique selon l'appréciation du risque métastatique. La prise en charge d'une patiente ayant une récurrence à la fois locorégionale et métastatique relève avant tout des traitements habituellement proposés en phase métastatique. En cas de bonne réponse de la maladie métastatique, un traitement locorégional pourra être proposé.

Traitement locorégional

En cas de récurrence chez une patiente présentant simultanément des métastases, le traitement locorégional est proposé seulement en cas de maladie métastatique contrôlée. Il doit être adapté à l'état général de la patiente et à l'extension de la maladie. Les solutions les moins traumatisantes possibles doivent être privilégiées, tout en gardant à l'esprit – ce qui est relativement nouveau pour le cancer du sein – que, même en situation métastatique, le contrôle locorégional de la maladie peut avoir un bénéfice en termes de survie globale (14). La suite de l'article décrit les situations de récurrence locorégionale isolée.

Traitement locorégional chez les patientes avec sein conservé

Compte tenu du risque important de nouvelle récurrence locale auquel la patiente s'expose en cas de nouvelle chirurgie conservatrice du sein (15, 16) et considérant la difficulté d'obtenir un résultat esthétique satisfaisant et le recours impossible à une ré-irradiation du sein, la règle générale est de proposer en priorité une mastectomie. Le risque de récurrence après mastectomie de rattrapage dépend avant tout des caractéristiques de la récurrence elle-même (récurrence sur un mode infiltrant, berges chirurgicales envahies, présence d'embolies vasculaires, taille de la récurrence, grade histologique élevé, absence de récepteurs hormonaux ou surexpression de HER2) [17] et peut justifier le recours à une radiothérapie adjuvante, pariétale, voire des aires ganglionnaires si celles-ci n'ont pas déjà été irradiées. L'exception à la règle du traitement de rattrapage par mastectomie pourrait être une patiente informée du caractère non standard de

cette option thérapeutique et chez laquelle la récurrence se situe en périphérie de la glande mammaire dans une région non ou peu irradiée au cours du traitement initial. Cette option ne serait proposée qu'après s'être assuré :

- de l'absence de signes de multicentricité à l'IRM ;
- de la possibilité d'une chirurgie conservatrice avec un bon résultat esthétique prévisible ;
- de la possibilité d'une irradiation partielle du sein (radiothérapie externe ou curiethérapie) [18].

Traitement locorégional chez les patientes avec mastectomie

Une récurrence locorégionale isolée (sans métastase) après mastectomie doit bénéficier autant que possible d'un traitement locorégional associant chirurgie et radiothérapie (en dehors des localisations précédemment irradiées) [2]. Le recours à une chirurgie avec large résection (19, 20) doit se discuter au cas par cas : réalisation de lambeaux de couverture, parietomie.

Les récurrences mammaires localement avancées ou hémorragiques peuvent parfois bénéficier d'une ré-irradiation (seule ou avec chimiothérapie ou hyperthermie [21]) à visée symptomatique, mais d'une efficacité assez limitée en termes de contrôle locorégional (12, 22).

Traitement systémique

Comme nous l'avons déjà dit, en cas de rechute à la fois locorégionale et métastatique, la priorité va au traitement systémique habituellement proposé en phase métastatique. Ce paragraphe n'aborde donc que les situations de récurrence locorégionale isolée du cancer du sein. La décision d'administrer un traitement systémique dépend ici, comme pour celle d'un cancer primitif du sein, de l'appréciation à la fois :

- du risque de récurrence métastatique en l'absence de traitement adjuvant ;
- de la probabilité de réponse tumorale au traitement proposé ;
- de la toxicité iatrogène encourue, compte tenu notamment des traitements précédents.

Une hormonothérapie adjuvante est ainsi proposée après récurrence infiltrante (23), adaptée au statut métastatique et aux antécédents de la patiente. Un changement de ligne d'hormonothérapie sera décidé en cas de progression tumorale sous hormonothérapie. La place de la chimiothérapie est en revanche plus débattue. L'absence de conclusion probante issue des essais randomisés réalisés jusqu'à présent (24) doit nous encourager à proposer à nos patientes de participer à l'étude randomisée collaborative actuellement en cours (BIG 1-02 / IBCSG 27-02 / NSABP B-37) [25]. Pour les patientes hors essai, les arguments suivants motivent la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante :

- récurrence non exclusivement mammaire (pariétale et/ou ganglionnaire) ;
- récurrence précoce (dans les 2 ans qui suivent le traitement du premier cancer) ;
- récurrence proliférante ;

- récidive sans récepteurs hormonaux ;
- récidive de grande taille histologique ;
- récidive avec surexpression de HER2, soulevant la question d'une association chimiothérapie + trastuzumab.

Conclusion

La survenue d'une récidive locorégionale justifie la réalisation d'un bilan d'extension et d'un bilan préthérapeutique complet permettant l'adaptation du traitement à l'appréciation du pronostic de la maladie. Dans ces situations très particulières, la règle générale est appliquée avec difficulté et les notions de pluridisciplinarité et de décision partagée prennent, peut-être plus qu'ailleurs, tout leur sens. Les perspectives d'amélioration sont :

- une meilleure appréciation du pronostic (bilan d'extension plus performant ; comparaison entre le profil biologique de la tumeur princeps et celui de sa récidive pour distinguer les poursuites évolutives et les nouveaux primitifs ; cellules tumorales circulantes ou disséminées) et une meilleure appréciation des facteurs prédictifs tumoraux de réponse (ou d'évaluation précoce par imagerie ou par biologie) aux traitements et des facteurs individuels de toxicité iatrogène ;
- l'amélioration des traitements locorégionaux (chirurgie et radiothérapie) et des traitements systémiques ;
- l'appréciation de la place et du bénéfice attendu de ces traitements grâce à des études prospectives, voire randomisées.

Références bibliographiques

- [1] Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-106.
- [2] Nielsen HM, Overgaard M, Grau C et al. Loco-regional recurrence after mastectomy in high-risk breast cancer-risk and prognosis: an analysis of patients from the DBCG 82 b&c randomization trials. *Radiother Oncol* 2006;79(2):147-55.
- [3] Kamby C, Sengelov L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer: a prospective study with more than 10 years of follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45(2):181-92.
- [4] Lu WL, Jansen L, Post WJ et al. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(3):403-12.
- [5] Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2466-73.
- [6] Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2028-37.

- [7] Haffty BG, Reiss M, Beinfeld M et al. Ipsilateral breast tumor recurrence as a predictor of distant disease: implications for systemic therapy at the time of local relapse. *J Clin Oncol* 1996;14(1):52-7.
- [8] Bidard FC, Kirova YM, Vincent-Salomon A et al. Disseminated tumor cells and the risk of locoregional recurrence in non-metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20(11):1836-41.
- [9] Cutuli B, Borel C, Dhermain F et al. Breast cancer occurred after treatment for Hodgkin's disease: analysis of 133 cases. *Radiother Oncol* 2001;59(3):247-55.
- [10] Haffty BG, Carter D, Flynn SD et al. Local recurrence versus new primary: clinical analysis of 82 breast relapses and potential applications for genetic fingerprinting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(3):575-83.
- [11] Bollet MA, Servant N, Neuvial P et al. High-Resolution Mapping of DNA breakpoints to define true recurrences among ipsilateral breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(1):48-58.
- [12] Kim K, Chie EK, Han W et al. Prognostic factors affecting the outcome of salvage radiotherapy for isolated locoregional recurrence after mastectomy. *Am J Clin Oncol* 2010;33(1):23-7.
- [13] Kim HJ, Kwak JY, Choi JW et al. Impact of US surveillance on detection of clinically occult locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2010 [Epub ahead of print].
- [14] Ali D, Le Scodan R. Treatment of the primary tumor in breast cancer patients with synchronous metastases. *Ann Oncol* 2010 [Epub ahead of print].
- [15] Fisher ER, Sass R, Fisher B et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6) - II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986;57(9):1717-24.
- [16] Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ et al. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis and pathologic findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(4):833-42.
- [17] Abner AL, Recht A, Eberlein T et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(1):44-8.
- [18] Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation. *Cancer* 2004;100(11):2269-80.
- [19] Aukema TS, Russell NS, Wesseling J et al. Extensive soft tissue resection with autologous tissue closure for locally recurrent breast cancer: lasting local control and acceptable morbidity. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(5):469-74.
- [20] van der Pol CC, van Geel AN, Menke-Puymers MB et al. Prognostic factors in 77 curative chest wall resections for isolated breast cancer recurrence. *Ann Surg Oncol* 2009;16(12):3414-21.
- [21] Oldenborg S, van Os RM, van Rij CM et al. Elective re-irradiation and hyperthermia following resection of persistent locoregional recurrent breast cancer: a retrospective study. *Int J Hyperthermia* 2010;26(2):136-44.
- [22] Würschmidt F, Dahle J, Petersen C et al. Reirradiation of recurrent breast cancer with and without concurrent chemotherapy. *Radiat Oncol* 2008;3:28.
- [23] Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol* 2003;14(8):1215-21.
- [24] Rauschecker H, Clarke M, Gatzemeier W et al. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4):CD002195.
- [25] Wapnir IL, Aebi S, Gelber S et al. Progress on BIG 1-02/IBCSG 27-02/NSABP B-37, a prospective randomized trial evaluating chemotherapy after local therapy for isolated locoregional recurrences of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(11):3227-31.