

Les tumeurs multifocales, multicentriques

Multifocal/multicentric breast cancers

S. Alran¹ et R. Rouzier^{1,2}

Mots clés : cancer du sein multifocal, multicentrique, IRM mammaire, chirurgie oncoplastique, ganglion sentinelle

Keywords: multifocal/multicentric breast cancer, oncoplastic surgery, sentinel lymph node

Le traitement chirurgical standard des tumeurs multifocales, multicentriques n'a pas été établi par des essais contrôlés randomisés. La règle est la mastectomie. Avec l'augmentation du nombre d'IRM, la découverte de lésions additionnelles est de l'ordre de 15-34 %, conduisant de fait à une augmentation du taux de mastectomie qui n'a pas de justification scientifique [1].

Évolution de la définition au regard de l'histoire médicale

Les tumeurs multifocales sont définies par la présence d'au moins deux lésions séparées par du tissu « sain » dans un même quadrant, les tumeurs multicentriques sont, quant à elles, définies par la présence d'au moins deux lésions dont une dans un autre quadrant. C'est une définition vaste et peu précise reposant sur des notions cliniques et/ou radiologiques et/ou histologiques. Selon les études, le bilan initial comporte une mammographie et/ou échographie, et pour les articles les plus récents une IRM. L'examen histologique des pièces de mastectomie n'est, lui non plus, pas standardisé. En 1975, l'analyse histologique issue du NSABP-04 [2] révèle une incidence des cancers multifocaux de 13,4 %, après analyse du quadrant où était localisée la lésion principale. Des cancers multicentriques ont

1 Département de chirurgie oncologique, Institut Curie, 75005 Paris

2 Service de sénologie, Hôpital René-Huguenin, 92210 Saint-Cloud

été retrouvés dans le même sein dans 2 et 3 quadrants dans 11,6 % et 5,8 % des cas respectivement. Les lésions additionnelles étaient non invasives (carcinomes lobulaires et/ou canaux *in situ*) dans un peu plus de deux tiers des cas ; et invasives pour le reste. Une étude plus récente retrouve un taux de lésions additionnelles de 35 % [3]. Dès 1986, les résultats du NSABP-06 [4] montrent que la multicentricité, tant dans les traitements conservateurs que radicaux, n'est pas un facteur de risque de récurrences locorégionales (RLR), et identifient les premiers facteurs de récurrence locorégionale (berges positives, tumeur ≥ 2 cm ayant un haut grade nucléaire, ou des embolies lymphatiques). Les traitements systémiques sont peu utilisés et la recherche des récepteurs œstrogène et progestérone est réalisée seulement dans 70 % et 60 % des cas. Les résultats à 20 ans de cet essai confirmeront l'importance de la biologie sur l'impact pronostique par rapport à la multicentricité [5]. Dans une série plus récente de 1 458 patientes dont 16 % avaient une tumeur multifocale/multicentrique, il a été démontré que les facteurs associés à la multifocalité/multicentricité étaient un âge plus jeune des patientes (54,7 ans *versus* 58,4 ans, $p < 0,0001$), une proportion supérieure de CLI (20,5 % *versus* 13,7 %, $p = 0,01$), un grade SBR plus élevé (28,6 % en cas de grade 1 ou 2 *versus* 22,8 % en cas de grade 3, $p = 0,03$) [6]. La biologie standard et la biologie moléculaire suggèrent une clonalité des tumeurs multifocales/multicentriques dans près de 90 % des cas [7].

Bilan sénologique en 2013 en cas de diagnostic d'un cancer du sein

Il comporte :

- un examen clinique mammaire et ganglionnaire axillo-sus- et sous-claviculaire ;
- une mammographie 3 incidences avec axillographie associée à une échographie.

Les indications de l'IRM, recommandations INCA/HAS* sont :

- en dépistage – patientes mutées BRCA1 et 2, patientes à risque familial sans mutation identifiée – antécédent d'irradiation thoracique (maladie de Hodgkin) – en cas de discordance clinique et radiologique et en cas de classification ACR0 écho-mammographique ;
- dans les cas de diagnostic de cancer du sein – adénopathie axillaire sans lésion primitive intramammaire (T0N1) – en cas de traitement néoadjuvant pour le suivi de la réponse histologique au traitement ;

- recherche de récurrence locale après traitement conservateur, quand l'interprétation des examens cliniques et écho-mammographiques est difficile ;
- vérification de l'intégrité d'un implant mammaire.

Dans les autres cas, en particulier les carcinomes lobulaires infiltrants, il n'y a pas d'indication formelle à réaliser une IRM tant qu'un essai clinique n'a pas démontré que l'IRM préopératoire améliorerait les soins chirurgicaux, le nombre de reprise chirurgicale, ou (le plus important) réduirait le risque de récurrence locorégionale, à défaut la maladie métastatique et améliorerait la survie globale [8, 9, 11].

Prise en charge chirurgicale mammaire des cancers multifocaux, multicentriques

Il n'existe pas d'étude randomisée comparant un traitement radical *versus* conservateur dans les cancers multifocaux, multicentriques. Les revues de la littérature compilent des séries rétrospectives et prospectives rendant les informations hétérogènes avec un risque de biais. Il n'y a pas d'argument scientifique formel oncologique à réaliser une mastectomie en cas de cancer du sein multifocal/multicentrique. Celle-ci relève pour Fisher [1] du raisonnement empirique, anecdotique et activiste ; et non de l'utilisation de méthode scientifique. Dans les faits, de nombreux chirurgiens proposent des mastectomies en cas de lésions multifocales/multicentriques en se basant sur des études anciennes qui avaient montré des risques élevés de récurrences locales suite à des traitements conservateurs [12, 13]. D'autres séries rétrospectives de traitements conservateurs pour lésions multifocales/multicentriques montrent des résultats en termes de risques de récurrence locale comparables à ceux pour lésion unifocale [14-19]. Dans tous les cas, ces séries ont des biais et des effectifs réduits allant de 15 à 80 patients.

Les cancers multifocaux : la majorité des équipes s'accorde pour autoriser un traitement conservateur dans les lésions multifocales de proximité quand celui-ci est compatible avec un résultat cosmétique et des marges saines. L'oncoplastie trouve toute sa place dans cette indication. Gentilini [20] rapporte une série de 476 cancers du sein multifocaux (88 %)/multicentriques (12 %) traités par chirurgie conservatrice et conclut que chez des patientes sélectionnées, une chirurgie conservatrice au large n'est pas associée à un moins bon contrôle locorégional (risque cumulé de récurrence locale de 5,1 % à 5 ans dans cette série) et peut être considérée comme faisable si un bon résultat esthétique prévisible est possible.

Les cancers multicentriques : ce sont des séries anecdotiques de 15 à 55 patientes pour lesquelles il est délicat de conclure à l'efficacité d'un traitement conservateur [20, 21].

En cas de chimiothérapie néoadjuvante : Oh *et al.* [22] rapportent dans une série rétrospective que les patientes ayant un traitement locorégional, malgré le caractère multifocal initial, ont une survie sans récurrence et une survie globale identique aux patientes, traitées d'un cancer unifocal. La multifocalité/multicentricité ne semble pas être un facteur prédictif péjoratif.

Prise en charge chirurgicale axillaire des cancers multifocaux, multicentriques

Classiquement, le curage axillaire est recommandé, sur la base d'un risque de faux négatif estimé à 13,6 % en cas de ganglion sentinelle (GS), révélé par une étude prospective multicentrique [23]. Dans cette même étude, le taux d'identification était évalué à 93,4 %. Néanmoins, une revue récente de la littérature des articles concernant GS et cancers du sein multifocaux multicentriques entre 2000 et 2010, retrouve un taux global de faux négatif à 7,7 % et un taux d'identification à 96 % [24]. On note cependant un sur-risque d'atteinte axillaire plus important dans les cancers multifocaux multicentriques de 20 % [7]. Ainsi, en l'absence d'une autre contre-indication relative telle une chimiothérapie néoadjuvante ou une tumeur > 5 cm qui augmente le risque de faux négatif, et sous réserve d'une imagerie axillaire négative, la technique du GS peut être proposée à ces patientes ayant un cancer multifocal, multicentrique.

Pour conclure, l'approche « *fisherienne* » semble se vérifier, et ainsi la multifocalité/multicentricité devient davantage un problème biologique qu'un problème chirurgical, comme le laissait supposer l'approche « *halstedienne* ».

La difficulté de mettre en place une étude randomisée prospective comparant le traitement radical *versus* le traitement conservateur dans ces cancers multifocaux, multicentriques est en premier lieu liée aux définitions multiples et en second lieu liée à l'école chirurgicale de chacun de nous, associée à la culture et à l'histoire de chaque patiente.

Dans tous les cas, le traitement radical n'a pas démontré de supériorité sur le traitement conservateur en particulier dans les formes multifocales. La technique du GS peut être proposée dans des cas sélectionnés (N0 radiologique et absence d'autre contre-indication telle la chimiothérapie néoadjuvante ou T > 5 cm).

Références

1. Fisher B (2011) Role of science in the treatment of breast cancer when tumor multicentricity is present. *J Natl Cancer Inst* 103: 1292-8
2. Fisher ER, Gregorio R, Redmond C *et al.* (1975) Pathologic findings from the NSABP-04. *Cancer* 35: 247-54
3. Tot T (2007) Clinical relevance of the distribution of the lesions in 500 consecutive breast cancer cases documented in large-format histologic sections. *Cancer* 110: 2551e60
4. Fisher ER, Sass R, Fisher B (1986) Pathologic findings from the NSABP-06. *Cancer* 57: 1717-24
5. Fisher B, Anderson S, Bryant J *et al.* (2002) Twenty year follow up of a randomized study comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1233-41
6. Moutafoff C, Coutant C, Bézu C *et al.* (2011) Facteurs prédictifs et pronostiques des cancers du sein multifocaux. *Gynecol Obstet Fertil* 39: 425-32
7. Bendifallah S, Werkoff G, Borie-Moutafoff *et al.* (2010) Multiple synchronous (multifocal and multicentric) breast cancer: clinical implications. *Surg Oncol* 19: 115-23
8. Turnbull L, Brown S, Harvey I *et al.* (2010) Comparative effectiveness of MRI in BREASTcancer (COMICE) trial: randomized controlled trial. *Lancet* 375: 563-71
9. Peters NH, van ES, van den bosh MA *et al.* (2011) Preoperative MRI and surgical management in patients with non palpable BREASTcancer: the MONET randomized controlled trial. *Eur J Cancer* 47: 879-86
10. Morrow M, Waters J, Morris E (2011) MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet* 378: 1804-11
11. Houssami N, Turner R, Morrow (2013) Preoperative MRI in breast cancer, meta-analysis of surgical outcomes. *Ann Surg* 257: 249-55
12. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R *et al.* (1990) Breast conserving therapy for macroscopically multiple cancer. *Ann Surg* 212: 38-44
13. Wilson LD, Beinfeld M, Mc Khan CF *et al.* (1993) Conservative surgery and radiation in treatment of synchronous ipsilateral breast cancer. *Cancer* 72: 137-42
14. Nos C, Bourgeois D, Darles C *et al.* (1999) Conservative treatment of multifocal BREAST cancer: a comparative study. *Bull Cancer* 86: 84-8
15. Leopold KA, Recht A, Schnitt S *et al.* (1989) Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one BREAST *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 11-6
16. Fowble B, Yeh IT, Schult *et al.* (1993) The role of mastectomy in patients with stage I-II BREASTcancer presenting with gross multifocal or multicentric disease or diffuse microcalcifications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 567-73
17. Cho LC, Senzer N, Peters GN (2002) Conservative surgery and radiation therapy for macroscopically multiple ipsilateral invasive breast cancers. *Am J Surg* 183: 650-4
18. Kaplan J, Giron G, Tartter PL *et al.* (2003) Breast conservation in patients with multiple ipsilateral synchronous cancers. *J Am Coll Surg* 197: 726-9
19. Okumura S, Mitsumori M, Yamauchi C *et al.* (2004) Feasibility of breast-conserving therapy for macroscopically multiple ipsilateral breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 146-51

20. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N *et al.* (2009) Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric BREAST cancer. *Breast Cancer Res Treat* 113: 577-83
21. Kappor N, Chung A, Huynh K, Giuliano A (2012) Preliminary results: double lumpectomies for multicentric BREAST carcinoma. *Am Surg* 78: 1345-8
22. Oh JL, Dryden M, Woodward WA, Yu TK (2006) Locoregional control of clinically diagnosed multifocal or multicentric breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and locoregional therapy. *J Clin Oncol* 24: 4971-75
23. Giard S, Chauvet MP, Penel N *et al.* (2010) Feasibility of SNB in multiple unilateral synchronous breast cancer: results of a French prospective multi-institutional study (IGASSU0502). *Ann Oncol* 21: 1630-35
24. Moody L, Wen X, McKnight T *et al.* (2012) Indications for SNB in multifocal and multicentric breast cancer. *Surgery* 152: 389-96