

# CANCER DU SEIN :

## intérêt du bilan d'extension par imagerie lors du diagnostic initial et du suivi les trois premières années après le diagnostic

H. SCHROEDER (1), F. HANOCQ (2), J. COLLIGNON (3), P-E. COLIN (2), Z. DEPUIS (2), F. TRIFFAUX (2), A. RORIVE (3), G. JERUSALEM (4)

**RÉSUMÉ :** Dans nos régions, des bilans par imagerie sont régulièrement réalisés lors du diagnostic et dans le cadre du suivi d'un cancer du sein. Cependant, cette pratique est contraire aux recommandations internationales. Nous avons évalué l'intérêt d'un bilan d'extension au diagnostic et lors du suivi, jusqu'à 3 ans après le diagnostic, de 818 patients atteints de cancer du sein pris en charge au CHU de Liège entre 2005 et 2009. Vingt-six patients présentaient des métastases au diagnostic et 55 rechutes locorégionales ou systémiques ont été observées. Pour les patients asymptomatiques, l'imagerie seule a identifié la dissémination à distance et/ou la rechute locorégionale chez 9 patients au diagnostic et 10 patients dans le cadre du suivi. La découverte d'une rechute et/ou d'une dissémination métastatique asymptomatique n'a pas eu d'impact favorable sur la survie sans progression ou la survie globale. L'extension anatomique au diagnostic identifie les patients à risque de présenter une maladie directement métastatique tandis que l'agressivité biologique, évaluée par le Ki-67, est un facteur de risque important pour la rechute précoce. Suite aux résultats obtenus, nous déconseillons de réaliser un bilan d'extension à la recherche de métastases au moment du diagnostic pour les cancers du sein asymptomatiques à un stade précoce avec un Ki-67 peu élevé. Nous déconseillons également la réalisation régulière d'un bilan d'extension par imagerie à la recherche de métastases chez les patients asymptomatiques. Un bilan est à réaliser dans le cadre du suivi uniquement si une rechute est suspectée.

**MOTS-CLÉS :** Cancer du sein - Bilan - Imagerie - Suivi - Métastases

### INTRODUCTION

En Belgique, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme (35,3 % des cas) et représente la première cause de décès par néoplasie (20,2 % en 2008). En 2008, son incidence était de 178,2 cas par 100.000 femmes et par an. Son pronostic est relativement bon, avec des taux de survies relatives à 5 ans de 88 % chez les femmes et de 78,2 % chez les hommes (1).

Ces dernières années, de remarquables progrès au niveau du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique ont amélioré les taux et la

**BREAST CANCER : ROLE OF IMAGING PROCEDURES TO DETECT METASTASES AT INITIAL STAGING AND DURING ROUTINE FOLLOW-UP THE FIRST 3 YEARS AFTER DIAGNOSIS**

**SUMMARY :** In our region, repeated tumor staging by radiological procedures aiming to detect relapses and/or metastases from breast cancer is frequently performed. However, these procedures are not recommended by current international guidelines. We retrospectively analyzed the charts from 818 patients with a new diagnosis of breast cancer seen at CHU Liege between 2005 and 2009. We assessed the role of staging procedures at initial diagnosis and during follow-up the first 3 years after the diagnosis of breast cancer. Twenty-six patients presented with metastatic disease at diagnosis and 55 patients developed loco-regional relapses or metastases during follow-up. For asymptomatic patients, imaging procedures only detected tumor metastases or relapse without elevated tumor markers in 9 patients at initial diagnosis and 10 patients during follow-up. The diagnosis of an asymptomatic relapse and/or metastases had no positive impact on progression-free or overall survival. The anatomic extension identified patients at high risk for presenting distant metastases already at the time of initial diagnosis and the biological aggressiveness evaluated by Ki-67 was an important prognostic factor for early relapse. In view of these results, we do not recommend staging and searching for metastatic disease in asymptomatic patients presenting early stage breast cancer with low expression of the Ki-67 at the time of initial diagnosis. We also do not recommend repeated staging and searching for metastases by imaging in asymptomatic patients during routine follow-up. Staging should only be performed if a relapse is suspected during follow-up.

**KEYWORDS :** Breast cancer - Staging - Imaging - Follow-up - Metastases

qualité de survie. La mortalité a chuté de 30 à 40 % au cours des trente dernières années dans de nombreux pays européens (2). Ces observations justifient que l'on se penche sur les procédures de suivi et les bilans d'extension par imagerie initiés lors du diagnostic de ce cancer.

La littérature suggère de réaliser un bilan par imagerie au moment du diagnostic d'un cancer du sein uniquement chez les patients avec une maladie avancée : atteinte ganglionnaire, taille tumorale  $\geq$  à 5 cm, signes cliniques, anamnèse ou biologie suggérant la présence de métastases (3-5). Cependant, ces recommandations ne tiennent pas compte des facteurs pronostiques tels que le grade tumoral, la surexpression du HER-2, la présence ou non des récepteurs

(1) Datamanager, (2) Elève-chercheur, (3) Chef de Clinique, (4) Chef de Service, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège.

hormonaux ainsi que les taux d'expression du Ki-67. Ces facteurs étant corrélés avec un risque accru de métastases au diagnostic et/ou de rechute précoce, même chez les patients sans maladie avancée, il est nécessaire d'adapter ces recommandations sur base de nos critères actuels de prise en charge du cancer du sein (les anciens critères sont basés essentiellement sur l'extension anatomique du cancer). Il est aujourd'hui bien admis qu'une petite tumeur biologiquement agressive peut avoir un pronostic nettement moins favorable qu'une tumeur de volume plus important, mais bien différenciée et hautement hormonosensible. Les recommandations actuelles ne tiennent également pas compte d'une élévation éventuelle du marqueur tumoral CA 15-3 pour sélectionner au mieux les patients à risque de présenter des métastases. L'identification des patients présentant un cancer métastatique au diagnostic reste cependant importante afin d'adapter l'approche thérapeutique, qui sera palliative indépendamment du sous-type histologique, lequel permet de définir le type de traitement à administrer.

Le but de cette étude est de réaliser une analyse rétrospective afin de déterminer le rôle et l'intérêt de l'imagerie (radiographie thoracique, échographie abdominale, scintigraphie osseuse) et du CA 15-3 dans la recherche de métastases asymptomatiques au moment du diagnostic d'un cancer du sein et dans le cadre du suivi. Sur base des résultats obtenus, nous aimerions établir une politique de suivi en fonction du type de cancer du sein.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Sur base du registre des concertations oncologiques multidisciplinaires du CHU de Liège, nous avons identifié 905 patients qui ont présenté un diagnostic de nouveau cancer du sein entre juin 2005 et décembre 2009. Les patients avec un carcinome non invasif, deux tumeurs synchrones, ainsi que les patients pour lesquels nous n'avions pas de suivi clinique ont ensuite été exclus de cette base de données ( $n = 87$ ).

Pour l'ensemble de ces patients, nous avons collecté la date de diagnostic, les données tumorales cliniques (AJCC staging, 2012) et anatomo-pathologiques, les sites anatomiques de rechute et la survie. Des marquages immunohistochimiques ont été réalisés pour les récepteurs aux œstrogènes (RO), à la progestérone (RP), l'HER-2 et le Ki-67. La positivité pour les récepteurs hormonaux est définie par un marquage nucléaire positif ( $\geq 10\%$ ) tandis

que les tumeurs HER-2 positives sont définies par une amplification du gène par hybridation *in situ* fluorescente (FISH) positive. Les sous-types moléculaires du cancer du sein ont été classés suivant le profil d'expression des récepteurs hormonaux, HER-2 et Ki-67, et répartis comme suit : luminal A (RO positif et/ou RP positif et Ki-67  $< 14\%$ , HER-2 négatif), luminal B (RO et/ou RP positif(s) et Ki-67  $\geq 14\%$ , HER-2 négatif), luminal/HER-2 (RO et/ou RP positif(s) et HER-2 positif), HER-2 enrichi (RO et RP négatifs, HER-2 positif) et les triples négatifs (RO, RP et HER-2 négatifs).

Un bilan sénologique complet (examen clinique, mammographie, échographie, cytoponction et/ou biopsie), un dosage du CA15-3 et un bilan d'extension (radiographie du thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse) ont été réalisés préalablement à la prise en charge thérapeutique. Les patients ont ensuite été suivis cliniquement et par biologie (comprenant le CA 15-3) tous les 3 mois pendant les 2 premières années, puis tous les 6 mois les 3 années suivantes. Parallèlement, une mammographie fut effectuée tous les 6 mois durant les 3 premières années chez les patients avec une chirurgie conservatrice et annuellement chez les patients ayant subi une mastectomie. Le suivi par imagerie est, quant à lui, réalisé annuellement pendant 5 ans. En cas de doute, un PET scan a parfois été nécessaire. Les patients ont été traités conformément aux recommandations de l'époque.

La rechute à distance a été définie par une récurrence en dehors du sein ipsilatéral (rechute locale), de la paroi thoracique au site de mastectomie ou des ganglions régionaux (rechute régionale). Les sites de rechute à distance sont répartis en fonction du premier site de découverte : foie, poumon, os, cerveau, cutané et autres (ganglions à distance, rein, plèvre).

Les analyses de survie ont été réalisées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et le log-rank test a été utilisé pour comparer les courbes. La survie globale (OS) est définie par la durée entre le diagnostic et le décès, toutes causes confondues. La survie sans progression (PFS) est définie par la durée entre le diagnostic et la rechute ou le décès, toutes causes confondues. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du programme GraphPad Prism pour Windows (GraphPad Software Inc, v5, 2007).

Le projet a reçu l'accord du comité d'éthique local.

## RÉSULTATS

Notre analyse porte sur une série de 818 patients qui présentaient un diagnostic de premier cancer du sein et satisfaisaient aux critères d'inclusion. Parmi ces patients, 26 (3,18 %) étaient porteurs de métastases au diagnostic, 39 (4,76 %) ont présenté une rechute à distance et 16 (1,96 %), une rechute locorégionale dans les 3 ans suivant le diagnostic.

### CARACTÉRISTIQUES CLINICO-PATHOLOGIQUES

Les patients ont été séparés en 2 groupes. Le premier est constitué par les patients présentant des métastases au diagnostic (MD). Au deuxième groupe, appartiennent les patients souffrant d'une rechute locorégionale ou à distance dans les 3 ans après le diagnostic (R3D).

Dans les 2 groupes, la majorité des tumeurs est représentée par des carcinomes canaux (94,5 % et 73 % respectivement pour les groupes R3D et MD) et des tumeurs T2 (60 % et 42,3 %, respectivement pour les groupes R3D et MD). Dans les groupes de tumeurs T3-T4, nous retrouvons 1 seul patient avec un sein inflammatoire pour le groupe MD, mais 6 patients pour le groupe R3D. Le statut ganglionnaire est représenté en majorité par des N1 (53,8 %) pour le groupe MD, alors que 45,5 % des patients souffrant d'une rechute dans les 3 ans ne présentaient pas de ganglions envahis.

La majorité des patients directement métastatiques présentaient une maladie anatomiquement avancée au diagnostic (53,8 %), tandis que, dans le groupe R3D, 50,9 % des patients présentaient un stade II et 25,5 % un stade III au moment du diagnostic du cancer du sein. Le Ki-67 était élevé ( $\geq 14$  %) pour la majorité des patients des 2 groupes. Le grade histologique était quant à lui élevé (grade 3) chez 47,3 % des patients du groupe R3D et moyen (grade

2) chez 69,1 % des patients directement métastatiques.

Dans les 2 groupes de patients, le sous-type moléculaire retrouvé majoritairement est le luminal B (31 % et 46 %, respectivement pour les groupes R3D et MD) et les tumeurs triples négatives représentent 31 % des patients du groupe R3D (12 % dans le groupe MD). L'amplification du gène HER-2, avec ou sans expression des récepteurs hormonaux, est retrouvée chez 19 % des patients du groupe MD et chez 22 % des patients du groupe R3D.

Les caractéristiques cliniques et pathologiques observées au moment du diagnostic sont reprises dans le tableau I.

### MODES DE PRÉSENTATION DE LA MALADIE MÉTASTATIQUE

Les sites métastatiques ayant permis de poser le diagnostic de rechute ou de maladie d'emblée métastatique sont repris dans la figure 1.

Le premier site est l'os. En effet, 77 % (n = 20) des patients du groupe MD avaient des métastases au niveau des os qui soit étaient symptomatiques (n = 7), soit ont été révélées par l'élévation du CA 15-3 (n = 5) ou par l'imagerie (n = 8). Chez les patients du groupe R3D, l'os était également le site premier de découverte des métastases pour 31 % de cas (n = 17). Parmi ces patients, 11 étaient symptomatiques, 2 présentaient une élévation du CA 15-3 et, chez 4, le bilan par imagerie a mis en évidence ces métastases. Le second organe ayant permis la découverte des métastases est le foie dans le groupe MD (n = 4, 15,4 %) et les rechutes locales dans le groupe R3D (n = 10, 18,2 %).

### MOYENS DE DÉCOUVERTE DE LA MALADIE MÉTASTATIQUE

(fig. 2)

Parmi les patients du groupe MD, plus de la moitié étaient asymptomatiques (53,8 %, n = 14) et c'est le CA 15-3 et/ou l'imagerie qui

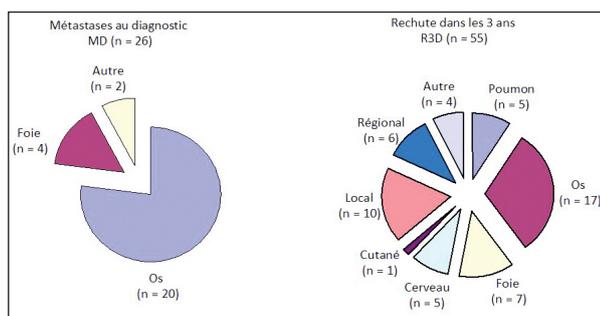


Figure 1. Sites ayant suggéré une maladie métastatique ou une rechute locorégionale

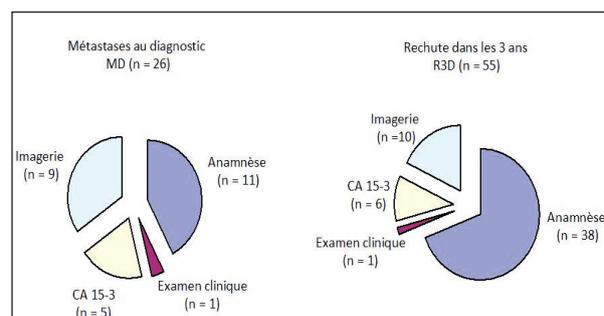


Figure 2. Moyens de découverte de la rechute locorégionale et/ou de la maladie métastatique.

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET PATHOLOGIQUES LORS DU DIAGNOSTIC

Caractéristiques	Métastases au diagnostic - MD (n = 26)		Rechute dans les 3 ans - R3D (n = 55)	
	n	%	n	%
<b>Age au diagnostic, années</b>				
Médiane	71,8		64,5	
Ecart	33,2 - 84,8		30,9 - 84,6	
< 40	3	11,5	4	7,2
40-55	1	3,9	14	25,5
> 55	22	84,6	37	67,3
<b>Sexe</b>				
Homme	0	0	3	5,5
Femme	26	100	52	94,5
<b>Type histologique</b>				
Canalaire	19	73	52	94,5
Lobulaire	5	19	3	5,5
Mixte	2	8	0	0
<b>Taille tumorale clinique</b>				
T0	0	0	1	1,8
T1	3	11,5	11	20
T2	11	42,3	33	60
T3-4	10	38,5	9	16,4
Tx	2	7,7	1	1,8
<b>Statut ganglionnaire clinique</b>				
N0	5	19,2	25	45,5
N1	14	53,8	20	36,4
N2	3	11,5	6	10,9
N3	1	4	2	3,6
Nx	3	11,5	2	3,6
<b>Stade au diagnostic (AJCC staging, 2012)</b>				
I			11	20
II			28	50,9
III			14	25,5
inconnu			2	3,6
<b>Ki-67</b>				
< 14	9	34,6	14	25,5
≥ 14	17	65,4	41	74,5
<b>Grade histologique</b>				
1	1	4	6	10,9
2	18	69,1	23	41,8
3	7	26,923	26	47,3
<b>Sous-types moléculaires</b>				
Luminal A	6	23	9	16
Luminal B	12	46	17	31
Luminal / HER-2	4	15	7	13
HER-2 enrichi	1	4	5	9
Triple négatif	3	12	17	31

TABLEAU II. MOYENS DE DÉCOUVERTE DE LA MALADIE MÉTASTATIQUE CHEZ LES PATIENTS MD ASYMPTOMATIQUES

CA 15-3 et imagerie (n = 5)			
Site métastatique	cTN au diagnostic	Sous-type moléculaire	Examen
Os	cT1N0	Luminal B	Scintigraphie osseuse
	cT1N1	Luminal B	
	cT2N0	Luminal A	
	cT2Nx	Luminal A	
	cT3N1	Luminal B	
Imagerie (n = 9)			
Site métastatique	cTN au diagnostic	Sous-type moléculaire	Examen
Os	cT1N1	HER-2 enrichi	Scintigraphie osseuse
	cT2N1	Luminal B	
	cT2N0	Luminal B	
	cT2N2	Luminal B	
	cT3N1	Luminal B	
	cT4N1	Luminal B	
	cT4N1	Luminal A	
	cT4N0	Lum / HER-2	PET scanner
Foie	cT3N1	Lum / HER-2	Echographie abdominale

a suggéré la présence des métastases (tableau II). L'imagerie à elle seule a évoqué le stade métastatique chez 9 patients. Chez ces 14 patients asymptomatiques, treize présentaient des métastases osseuses (mises en évidence principalement par scintigraphie osseuse) et un seul présentait des métastases hépatiques (mises en évidence par échographie abdominale). Le sous-type moléculaire luminal B est largement représenté dans ce sous-groupe. L'analyse plus détaillée des caractéristiques cliniques de ces patients asymptomatiques montre que 3 présentaient une taille tumorale < 5 cm sans atteinte ganglionnaire.

A l'inverse, parmi les patients du groupe R3D, une minorité seulement était asymptomatique (29,1 %, n = 16). En effet, 70,9 % (n = 39) se sont présentés chez leur médecin avec une anamnèse et/ou un examen clinique indiquant un envahissement métastatique. Chez les 16 patients pour qui la rechute locorégionale ou à distance fut suggérée par le CA 15-3 et/ou l'imagerie, les localisations métastatiques étaient plus variées (localisation osseuse, pulmonaire, hépatique, rénale ou encore rechute locorégionale). Les caractéristiques principales de ces patients asymptomatiques (tableau III)

TABLEAU III. MOYENS DE DÉCOUVERTE DE LA MALADIE MÉTASTATIQUE CHEZ LES PATIENTS R3D ASYMPTOMATIQUES

CA 15-3 et imagerie (n = 6)				
Site métastatique	Stade clinique au diagnostic	cTN au diagnostic	Sous-type moléculaire	Examen
Os	I	cT1N0	Lum / HER-2	Scintigraphie osseuse
	II	cT2N0	Luminal B	
Poumon	II	cT2N0	Luminal A	Radiographie thoracique
	II	cT2N0	Triple négatif	
Foie	II	cT2N0	Luminal B	Echographie abdominale
Rein	II	cT2N0	HER-2 enrichi	Scanner thoraco-abdominal
Imagerie (n = 10)				
Site métastatique	Stade clinique au diagnostic	cTN au diagnostic	Sous-type moléculaire	Examen
Os	I	cT1N0	Luminal B	Scintigraphie osseuse
	II	cT2Nx	Luminal B	
	II	cT2N0	Luminal B	
	III	cT2N2	Luminal A	
Poumon	I	cT1N0	Triple négatif	Radiographie thoracique
Foie	II	cT2N0	Luminal A	Echographie abdominale
	III	cT3N1	Luminal B	
Régional (ganglions)	III	cT0N3	Luminal A	PET scanner
	I	cT1N0	Luminal B	Echographie
Local	II	cT2N0	Triple négatif	PET scanner

montrent que douze présentaient, lors du diagnostic, une taille tumorale < 5 cm sans atteinte ganglionnaire.

#### SURVIE GLOBALE ET SURVIE SANS PROGRESSION EN FONCTION DU MOYEN DE DÉCOUVERTE DES MÉTASTASES

Pour les analyses statistiques, les 2 groupes de patients ont été séparés chacun en 2 sous-groupes : symptomatiques (rechute ou métastases suggérées par l'examen clinique et/ou l'anamnèse) et asymptomatiques (rechute ou métastases suggérées par le CA 15-3 et/ou l'imagerie).

Les courbes de survie globale des patients du groupe MD sont illustrées à la figure 3. Malgré des médianes de survie de 21,2 et 33,9 mois pour les patients symptomatiques et asymptomatiques, respectivement, ces courbes ne sont pas statistiquement différentes. Les courbes de survie globale et de survie sans progression pour les patients du groupe R3D sont illustrées aux figures 4a et 4b, en fonction des sous-groupes. Ces courbes ne sont pas significativement différentes selon que les patients sont symptomatiques ou non (médianes de 38,4 et 64 mois, respectivement pour la survie globale et de 17,4 et 26,9 mois, respectivement pour la survie sans progression).

#### DISCUSSION

Le bilan par imagerie au moment du diagnostic d'un cancer du sein ainsi que son suivi sont des sujets importants, à la fois au niveau clinique et économique. Les recommandations actuelles de l'ESMO et de la société américaine d'oncologie clinique (ASCO) ne préconisent ni la réalisation de tests d'imagerie ou de laboratoire lors du diagnostic chez les patients qui ne présentent pas une maladie avancée, ni le suivi des patients atteints d'un cancer du sein (3, 6).

A l'heure actuelle, aucune étude ne démontre la nécessité de réaliser des examens d'imagerie lors du diagnostic d'un cancer du sein. A l'opposé, nombreuses sont celles qui attribuent une valeur limitée du bilan par imagerie au diagnostic initial, s'alignant ainsi aux recommandations internationales et suggérant de réaliser ces bilans uniquement chez les patients à haut risque (4, 5). En particulier, il a été démontré que la prévalence d'une maladie métastatique détectable chez les patients asymptomatiques est faible lors du premier diagnostic du cancer du sein, mais que ces taux augmentent graduellement avec l'extension anatomique (4, 7). Dans

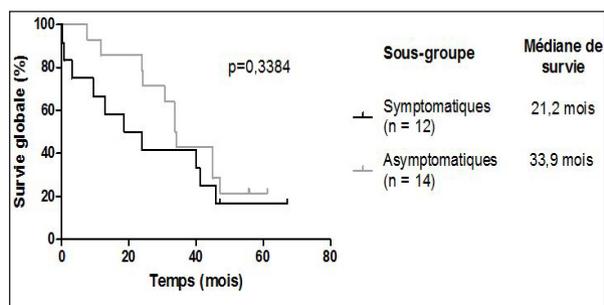


Figure 3. Survie globale des patients avec une maladie d'emblée métastatique

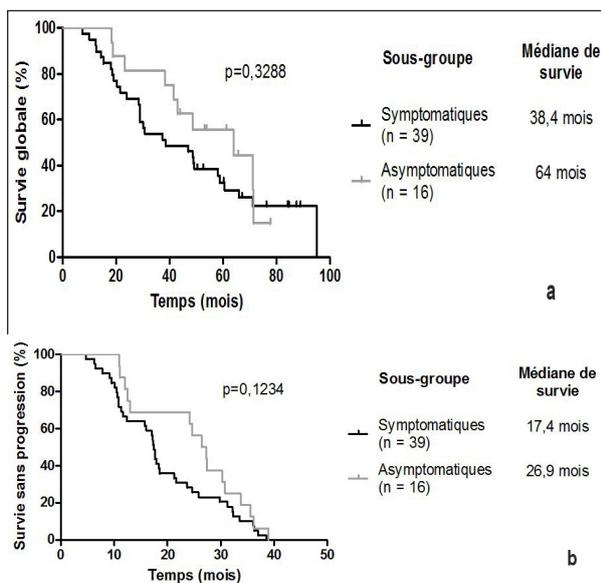


Figure 4. Survie globale et survie sans progression des patients rechutant dans les 3 ans suivant le diagnostic. 4a) Survie globale. 4b) Survie sans progression.

notre étude, nous avons, en effet, observé une faible prévalence de patients métastatiques au moment du diagnostic, mais plus de la moitié de ces patients étaient asymptomatiques. Brennan et Housami, rapportent des taux similaires chez les patients asymptomatiques lorsque la mise au point est réalisée par imagerie conventionnelle (7). Nos résultats montrent que 50 % des patients asymptomatiques présentent un stade localement peu avancé. Nous avons également observé que chez ceux-ci, le sous-type moléculaire luminal B est largement représenté et que la scintigraphie osseuse aura permis de suggérer la présence d'une maladie métastatique dans 85 % des cas.

En comparant le groupe de patients MD et R3D, on observe que l'extension anatomique indique le risque de présenter des métastases au diagnostic alors que le Ki-67 représente un facteur de risque majeur pour la rechute précoce. Sur base de la taille tumorale et du statut gan-

glionnaire, 53,8 % des patients MD présentent une maladie localement avancée, ce qui est le cas pour uniquement 25,5 % des patients R3D. L'âge médian est également plus élevé chez les patients MD comparé aux patients R3D. La proportion de patients avec un Ki-67 élevé (74,5 % versus 65,4 %) ou un grade 3 (47,3 % versus 26,9 %) est plus élevée chez les patients R3D. Ces données suggèrent que le risque d'une maladie métastatique au diagnostic est en rapport avec un diagnostic plus tardif alors que le risque de développer des métastases précocement est d'abord lié à un sous-type de cancer du sein plus défavorable, bien que le risque soit évidemment encore augmenté si la maladie est anatomiquement plus avancée.

Nos résultats montrent que les patients rechutant précocement dans les 3 ans suivant le diagnostic (6,72 % de la population étudiée), sont majoritairement symptomatiques (70,9 %). Cela signifie qu'il faut faire de nombreux examens à répétition pour identifier un nombre très limité de maladies métastatiques asymptomatiques. Dans cette population, nous retrouvons majoritairement les sous-types moléculaires luminal B et triple négatif, tous deux connus pour leur agressivité et rechute plutôt précoce (8-10). Bien qu'également agressif, le sous-type HER-2 est peu retrouvé dans cette population, d'une part, parce qu'il est moins fréquent que le luminal B dans la population générale (18 à 30 % des cancers du sein (11)), et d'autre part, probablement suite à l'introduction des thérapies ciblant l'HER-2, lesquelles ont permis de diminuer le nombre de rechutes pour ce sous-type moléculaire (9). Les sites où furent découvertes des métastases lors du suivi chez les patients asymptomatiques sont plus variés que pour les patients du groupe MD, mais correspondent néanmoins aux sites de prédilection en fonction du sous-type moléculaire (12).

Le marqueur CA 15-3 étant moins onéreux que les examens d'imagerie, celui-ci pourrait être utilisé en complément des examens cliniques lors du bilan d'extension et du suivi. La seule utilisation du CA 15-3 en complément de l'anamnèse et de l'examen clinique aurait permis de diagnostiquer 17 patients (dont 5 asymptomatiques) sur les 26 d'emblée métastatiques, et 45 patients (dont 6 asymptomatiques) sur les 55 rechutant précocement. Le développement rapide et les avancées récentes de la biologie moléculaire ont permis d'identifier des biomarqueurs prédictifs et pronostiques présentant une bonne spécificité pour le cancer du sein et un bon niveau de sensibilité. Parmi ceux-ci, les

micro-ARN et l'ADN tumoral circulant pourraient, dans les années à venir, être utilisés à plus large échelle dans ce but (13, 14).

Les suivis de routine chez les patients qui ont eu un cancer du sein ont pour objectif principal d'augmenter la survie et d'assurer le bien-être des patients. Des études cliniques randomisées ont démontré que le suivi intensif n'améliore ni le devenir ni la qualité de vie, par comparaison à un suivi ne comportant qu'un simple examen clinique associé à l'éducation du patient (15, 16).

Nos données de survie ne suggèrent pas qu'un bénéfice puisse être obtenu en débutant un traitement plus tôt, lorsque la maladie est asymptomatique. Ces données sont largement retrouvées dans la littérature (15, 17) et suggèrent donc d'attendre l'apparition des symptômes pour réaliser un bilan par imagerie. La différence de survie (non statistiquement significative) s'explique facilement par le fait qu'on commence le traitement plus tôt avant que la maladie ait donné des symptômes. Pour faire une comparaison correcte, il faudrait connaître l'intervalle de temps pendant lequel la maladie est restée asymptomatique. De plus, nous comparons potentiellement des maladies biologiquement différentes avec la probabilité de découvrir une maladie métastatique au stade asymptomatique qui est plus grande lorsque l'évolution est plus lente.

À côté de ces considérations médicales et biologiques, la littérature traitant de l'économie ne préconise pas non plus la réalisation de ces bilans par imagerie, le coût des bilans par imagerie réalisés lors du suivi d'un cancer du sein (hors mammographie) étant jusqu'à 3,6 fois plus élevés qu'un suivi par examen clinique et mammographie (18). Le mode de financement actuel de la médecine en Belgique encourage malheureusement la poursuite de cette pratique qui est malgré tout très répandue. Outre l'aspect économique, il ne faut pas oublier que ces patients sont exposés ainsi à des irradiations à répétition potentiellement à l'origine de complications à long terme. Il est de notre devoir de tenter d'appliquer les recommandations internationales malgré une attente différente de la part des patients qui pensent, à tort, améliorer ainsi leurs chances de guérison (19).

Cette étude rétrospective porte sur une série de patients ayant rechuté précocement, dans les 3 ans suivant le diagnostic. Une analyse à plus long terme permettrait d'augmenter le nombre de patients et d'avoir des groupes plus homogènes et plus représentatifs des différents

sous-types moléculaires tels qu'ils sont rencontrés dans une large population. En effet, les profils de rechute sont différents en fonction des sous-types moléculaires, ce qui suggère que des mécanismes différents sont impliqués dans les rechutes précoces et tardives (20). Ceci a comme conséquence que la fréquence et l'intensité des suivis pourraient être adaptées en fonction des sous-types. De plus, nous avons connu ces dernières années au CHU de Liège l'introduction d'un nombre considérable de nouvelles molécules qui sont à l'étude et actuellement utilisées comme traitement néo-adjuvant ou adjuvant chez les patients à haut risque de rechute, comme par exemple les thérapies ciblées pour les patients avec amplification du gène HER-2. Il est fort probable que les taux de rechutes précoces et tardives suite à l'utilisation de ces nouvelles thérapies seront prochainement revus à la baisse.

## CONCLUSION

Notre étude corrobore les recommandations actuelles de l'ESMO et de l'ASCO concernant la limitation des bilans d'extension et de suivi chez les patients atteints d'un cancer du sein. Sur base de nos résultats, nous recommandons de ne plus réaliser un bilan par imagerie lors du bilan initial chez les patients présentant un cancer du sein au stade précoce sans Ki-67 élevé, car la probabilité de détecter des métastases asymptomatiques est extrêmement faible, à l'exception des tumeurs triples négatives. Nous décourageons la réalisation des bilans à distance à intervalles réguliers chez les patients asymptomatiques, mais un suivi clinique régulier est indiqué et tout signe d'appel justifiera la réalisation rapide d'un bilan centré sur les plaintes. Par contre, il est largement admis, et même recommandé par l'ESMO, qu'il est raisonnable de réaliser une mammographie annuelle pour détecter les rechutes locales et/ou un second cancer primitif (21, 22). L'éducation des patients est également importante pour mettre fin à la pratique de bilans d'extension à répétition dans nos régions.

## REMERCIEMENTS

Nous remercions le Fonds Léon Fredericq pour le financement des mandats des élèves-chercheurs.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer survival in Belgium. Belgian Cancer Registry, 2008,
2. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al.— European cancer mortality predictions for the year 2014. *Ann Oncol*, 2014, **25**, 1650-1656.
3. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al.— Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013, **24**, vi7-vi23.
4. Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et al.— Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications. *Ann Oncol*, 2005, **16**, 263-266.
5. Barrett T, Bowden DJ, Greenberg DC, et al.— Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. *Br J Cancer*, 2009, **101**, 1522-1528.
6. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al.— Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2013, **31**, 961-965.
7. Brennan ME, Houssami N.— Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. *Breast*, 2012, **21**, 112-123.
8. Park S, Koo JS, Kim MS, et al.— Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four biomarkers using immunohistochemistry. *Breast*, 2012, **21**, 50-57.
9. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, et al.— Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol*, 2009, **20**, 628-635.
10. Freres P, Collignon J, Gennigens C, et al.— Triple negative breast cancer. *Rev Méd Liège*, 2010, **65**, 120-126.
11. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al.— Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 1987, **235**, 177-182.
12. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, et al.— Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 3271-3277.
13. Shah NR, Chen H.— MicroRNAs in pathogenesis of breast cancer : implications in diagnosis and treatment. *World J Clin Oncol*, 2014, **5**, 48-60.
14. De Mattos-Arruda L, Cortes J, Santarpia L, et al.— Circulating tumour cells and cell-free DNA as tools for managing breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, **10**, 377-389.
15. Rojas MP, Telaro E, Russo A, et al.— Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, CD001768.
16. Sperduti I, Vici P, Tinari N, et al.— Breast cancer follow-up strategies in randomized phase III adjuvant clinical trials : a systematic review. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, **32**, 89.
17. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al.— Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA*, 1994, **271**, 1593-1597.
18. Mille D, Roy T, Carrère M-O, et al.— Economic Impact of Harmonizing Medical Practices: Compliance With Clinical Practice Guidelines in the Follow-Up of Breast Cancer in a French Comprehensive Cancer Center. *J Clin Oncol*, 2000, **18**, 1718-1724.
19. Simos D, Hutton B, Graham ID, et al.— Patient perceptions and expectations regarding imaging for metastatic disease in early stage breast cancer. *SpringerPlus*, 2014, **3**, 176.
20. Jatoi I, Anderson WF, Jeong J-H, et al.— Breast Cancer Adjuvant Therapy : Time to Consider Its Time-Dependent Effects. *J Clin Oncol*, 2011, **29**, 2301-2304.
21. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG.— Follow-up in breast cancer : does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *Br J Cancer*, 2007, **97**, 1632-1641.
22. 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 Canc Res Treat*, 2009, **114**, 403-412.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr G. Jerusalem, Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique. Email : g.jerusalem@chu.ulg.ac.be.