

# A PROPOS D'UN CAS DE RECHUTE TARDIVE DE CANCER DU SEIN APRÈS TRAITEMENT ADJUVANT

L. LOUSBERG (1), J. SOMJA (2), J. COLLIGNON (3), CH. GILLES (4), G. JERUSALEM (5)

**RESUME :** Les rechutes tardives du cancer du sein concernent les tumeurs hormonosensibles. Le risque de rechute reste de 0,5% par an au-delà de dix ans. Ainsi, un nombre significatif de patientes atteintes d'une tumeur hormonosensible présente une rechute tardive et ce, malgré l'administration de traitements adjuvants. Il semble donc capital d'améliorer ces traitements adjuvants. Ceci doit impérativement passer par une meilleure compréhension du processus métastatique. Nous présentons, dans cet article, un cas de rechute métastatique tardive de cancer du sein hormonosensible. Nous exposons ensuite de façon concise les dernières connaissances relatives au déroulement du processus métastatique et à la survenue des rechutes tardives. Nous insistons particulièrement sur les notions de cellules tumorales circulantes et disséminées ainsi que sur les hypothèses de la latence tumorale et de la cellule initiatrice de tumeur.  
**MOTS-CLÉS :** *Cancer du sein - Rechutes tardives - Cellules tumorales circulantes et disséminées - Latence tumorale - Cellules initiateuses de tumeur - Cellules souches tumorales*

**LATE RELAPSES OF BREAST CANCER AFTER ADJUVANT CHEMOTHERAPY SUMMARY :** Late relapses (> 10 years) of breast cancer are mainly observed in ER positive tumors. The yearly relapse rate is still 0.5 % after 10 years. These relapses occurred even if adjuvant chemotherapy was given. Consequently, a better knowledge of the metastatic process is warranted in order to define better treatment options. We will discuss here a case of hormone sensitive breast cancer relapsing 20 years after the initial treatment. We will discuss the most recent data concerning late relapses. New hypotheses concerning disseminated tumoral cells and circulating cells will be reported. We will also review data about stem cells, tumor initiating cells and dormancy state.

**KEYWORDS :** *Breast cancer - Late relapses - Disseminated tumor cells and circulating tumor cells - Dormancy - Cancer stem cell - Tumor initiating cell*

## INTRODUCTION

Dans le cancer du sein, il existe deux patterns différents de rechute en fonction de l'hormonosensibilité de la tumeur :

1) dans les tumeurs hormonoinsensibles, le risque de rechute est élevé durant les cinq premières années, mais la rechute est exceptionnelle au-delà de 10 ans;

2) dans le cas des tumeurs hormonosensibles, le risque de rechute reste significatif au-delà de dix ans d'évolution; on estime que les rechutes tardives sont responsables de la moitié des rechutes et de 50 % des décès chez les patientes ER positives et HER2 négatives. Ces patientes peuvent donc présenter une rechute tardive et ce, malgré l'administration de traitements adjuvants. Il est donc crucial d'optimiser les traitements adjuvants actuellement administrés. Cette optimisation thérapeutique doit impérativement passer par une meilleure compréhension du déroulement du processus métastatique.

## PRÉSENTATION CLINIQUE

Une patiente âgée de 65 ans consulte pour une toux sèche en aggravation progressive depuis quatre à cinq mois. Cette toux s'accompagne d'une légère dyspnée d'effort sans orthopnée, ne suit aucun horaire particulier et aucune cause déclenchante, ni pic fébrile n'y sont associés. Notons enfin un bon état général.

L'anamnèse révèle, parmi ses antécédents, une hypertension artérielle, une œsophagite de grade I, un tabagisme stoppé il y a 23 ans de l'ordre de 12 paquets/année ainsi qu'une néoplasie mammaire maligne gauche à l'âge de 38 ans (1983), traitée par mastectomie radicale modifiée selon Patey. Il s'agissait d'un adénocarcinome canalaire infiltrant de 2,5 cm de diamètre, de grade histologique III selon Bloom-Richardson, de stade pT2N0M0 avec expression des récepteurs aux oestrogènes pour lequel la patiente a reçu un traitement adjuvant constitué d'une radiochimiothérapie suivie d'une hormonothérapie par tamoxifène pour une durée de 5 ans.

Sa thérapeutique est composée d'Isoten mitis<sup>®</sup>, de Lansoprazole EG<sup>®</sup>, de Riopan<sup>®</sup>, de carbonate calcique ainsi que de D-Cure<sup>®</sup>.

L'examen clinique est sans particularité.

Une radiographie thoracique démontre la présence d'un nodule pulmonaire apical gauche. Un scanner thoracique avec injection de produit de contraste met en évidence une adénopathie sus-hilaire gauche de 10 mm de grand axe, un

(1) Etudiante, 4<sup>ème</sup> Master, Université de Liège.

(2) Assistante, Service d'Anatomopathologie, CHU de Liège.

(3) Chef de Clinique, (5) Chef du Service d'Oncologie Médicale, Université de Liège, CHU de Liège.

(4) Laboratoire de Biologie des Tumeurs et du Développement, GIGA-Cancer, Université de Liège, CHU de Liège.

nodule parenchymateux apical gauche à raccord pleural de 19 mm de grand axe et la présence de quelques micronodules périphériques du poumon gauche de moins de 5 mm de diamètre (Fig. 1). Le PET-scanner met en évidence de multiples foyers intensément hypermétaboliques, à savoir un foyer apical gauche, un foyer supra-hilaire gauche, des foyers médiastinaux gauches, un foyer hépatique ainsi que de multiples foyers pleuraux gauches modérément hypermétaboliques. Un diagnostic de néoplasie est évoqué et un bilan complémentaire est programmé : scanner cérébral, scanner abdomino-pelvien, biologie

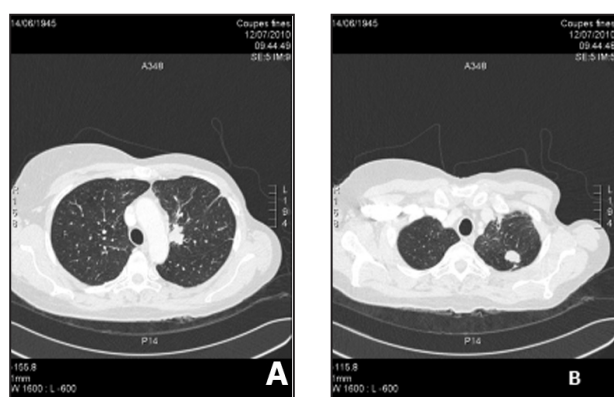


Figure 1. Scanner thoracique avec injection de produit de contraste. A. Adénopathie sus-hilaire gauche. B. Nodule parenchymateux apical gauche.

sanguine et fibroscopie bronchique. Ces examens ne démontrent aucune anomalie. Le foyer hépatique visualisé au PET-scanner n'a pas de traduction radiologique en tomodensitométrie. Afin d'obtenir un diagnostic histologique, une ponction transthoracique du nodule apical gauche est réalisée sous contrôle scanographique. L'examen histologique démontre une infiltration par un carcinome peu différencié, probablement de type glandulaire, et compatible avec une origine mammaire. L'immunohistochimie démontre une immunoréactivité importante (3+) dans 95% des cellules tumorales pour le récepteur aux oestrogènes ainsi qu'une immunoréactivité faible dans 50% des cellules tumorales pour le récepteur à la progestérone. L'indice de prolifération KI-67 est de 5% (faible activité mitotique), l'HER2 est négatif (Fig. 2). Le diagnostic est donc celui d'un cancer en rechute tardive, ce qui a été confirmé par la confrontation anatomopathologique des lésions de 1983 et de 2010.

**DISCUSSION**

La compréhension du phénomène des rechutes tardives du cancer du sein après traitement adjuvant est actuellement au cœur des discussions d'experts. Pour tenter de l'expliquer, il est utile de développer plusieurs éléments essentiels.

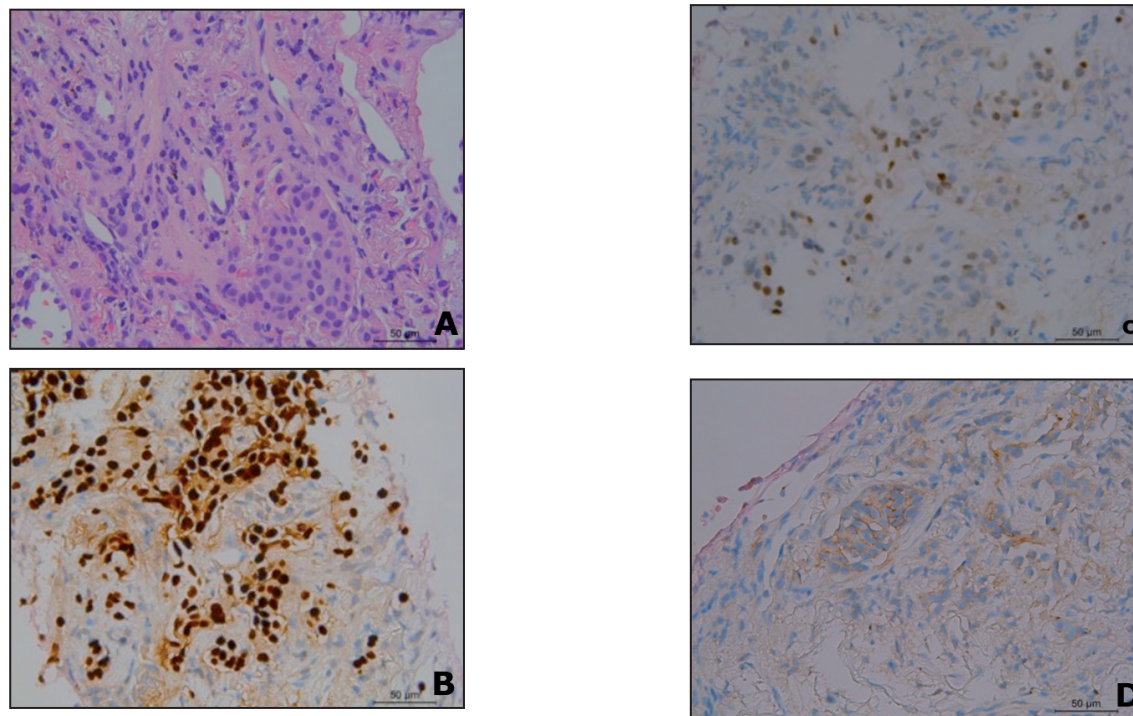


Figure 2. (A) Nodule parenchymateux apical gauche : infiltration du parenchyme pulmonaire par de multiples amas et/ou glandes constitués de cellules néoplasiques modérément pléiomorphes. (H&E, 400X); (B) Nodule parenchymateux apical gauche : immunoréactivité importante de type 3+ pour les récepteurs aux oestrogènes (IHC, R.OE, 400X); (C) Nodule parenchymateux apical gauche : immunoréactivité faible de type 1+ pour les récepteurs à la progestérone (IHC, R.PR, 400x); (D) Nodule parenchymateux apical gauche: Absence de surexpression d'HER2 mise en évidence par immunohistochimie (IHC, HER2, 400X).

*DÉROULEMENT DU PROCESSUS MÉTASTATIQUE*

Le processus métastatique correspond à la dissémination de cellules cancéreuses provenant d'un site primitif et résultant dans la formation de tumeurs secondaires localisées à distance de la tumeur primitive (voir article de Noël et al. dans ce numéro thématique).

Pour aboutir à la formation d'une métastase, plusieurs étapes successives doivent être franchies par les cellules cancéreuses :

- l'intravasation (les cellules s'échappent de la tumeur primitive);
- la dissémination des cellules tumorales dans la circulation sanguine ou lymphatique;
- la survie des cellules tumorales dans la circulation sanguine;
- l'arrêt et l'extravasation des cellules dans le site secondaire;
- le début de croissance en micrométastases (4 à 16 cellules);
- la poursuite de la croissance avec la formation de macrométastases (1).

Des études expérimentales ont démontré que, parmi les cellules disséminées, seule une très faible proportion est capable d'initier la formation de micrométastases et une infime fraction de ces micrométastases peut se transformer en macrométastases. On parle de processus métastatique inefficace. Ces études expérimentales démontrent bien que les étapes critiques dans l'établissement de macrométastases sont la formation de micrométastases et la transformation des micrométastases en macrométastases (2).

Nous savons maintenant que les cellules cancéreuses peuvent se disséminer de façon précoce (3). L'administration d'un traitement adjuvant repose donc sur l'élimination de ces cellules disséminées afin d'éviter la survenue de rechutes. Actuellement, nous ne disposons d'aucune méthode diagnostique permettant d'affirmer si, oui ou non, la patiente souffre déjà d'une maladie disséminée au stade de micrométastase qui donnera naissance à des métastases macroscopiques. La sélection des patientes est donc basée sur leur risque statistique de développer une rechute en fonction de la présence ou de l'absence de facteurs pronostiques. Le choix du traitement adjuvant est basé sur la présence ou l'absence de facteurs prédictifs de réponse aux traitements.

Cette approche est régulièrement responsable d'un surtraitement à base d'agents toxiques: alors que seules 20 à 25% des patientes atteintes d'un cancer du sein sans infiltration ganglionnaire vont développer une rechute métastatique,

90% de ces patientes reçoivent un traitement adjuvant selon les critères initialement établis (3). Il est donc essentiel de mieux sélectionner ces patientes. L'identification des cellules tumorales circulantes ou disséminées est une approche potentiellement intéressante pour mieux sélectionner les patientes qui nécessitent un traitement adjuvant (voir autre article de Gilles et al. dans ce numéro thématique).

*CELLULES TUMORALES CIRCULANTES ET DISSÉMINÉES*

La mise au point de techniques d'identification précoce de ces cellules tumorales métastatiques «ocultes», même au stade de cellule isolée, pourrait aider à mieux identifier les patients candidats à une thérapie adjuvante systémique. La caractérisation de ces cellules est également importante pour découvrir des cibles thérapeutiques spécifiques de ces cellules et optimiser les traitements adjuvants. En effet, rappelons-le, un nombre significatif de patientes rechute malgré l'administration de traitements adjuvants.

Nous parlerons de cellules tumorales circulantes pour définir des cellules tumorales en circulation et de cellules tumorales disséminées pour désigner des cellules tumorales arrêtées dans des sites secondaires. L'identification des cellules tumorales disséminées peut se faire au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique car la moelle constitue un réservoir pour les cellules tumorales dérivées de divers cancers d'origine épithéliale dont le cancer du sein (4).

La concentration des cellules tumorales circulantes et disséminées est extrêmement faible (entre  $1/10^5$  et  $1/10^6$ ). Ainsi, les méthodes de détection de ces cellules doivent être très sensibles. Il est également important que ces méthodes soient très spécifiques (4-8).

*CETTE DÉTECTION A-T-ELLE UN INTÉRÊT DANS LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES PATIENTES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN ?*

La détection de cellules tumorales disséminées dans la moelle au moment de la réalisation du traitement locorégional optimal d'un cancer, avec bilan d'extension conventionnel négatif, constitue un facteur indépendant de mauvais pronostic (9). La détection de ces cellules repose sur un échantillonnage par aspiration de moelle osseuse hématopoïétique. Cette procédure se fait sous anesthésie générale et nécessite une aspiration de 5 à 10 ml de moelle au niveau de plusieurs sites (entre 2 et 8 : sternum 2x, sacrum 2x, crêtes iliaques antérieures et postérieures droites et gauches) (9-11).

Vu la difficulté pratique de cette recherche, de nombreuses études tentent d'établir la valeur pronostique des cellules tumorales circulantes dont la récolte est plus aisée (simple échantillon sanguin). Selon les premiers résultats, la détection de cellules tumorales circulantes en situation adjuvante constituerait également un facteur indépendant de mauvais pronostic (12).

#### *LATENCE TUMORALE ET CELLULE INITIATRICE DE TUMEUR*

Les cellules tumorales disséminées peuvent persister de nombreuses années au sein de la moelle osseuse hématopoïétique sans évidence clinique de métastases. Cette considération a conduit à l'établissement du concept de latence tumorale. Deux états de latence tumorale peuvent coexister. La latence peut s'exprimer soit au stade d'une cellule isolée maintenue dans un état quiescent (G0), soit au stade d'une micrométastase où la croissance des cellules tumorales s'équilibre avec l'apoptose (1, 13-15). Actuellement, très peu de connaissances sont acquises sur les mécanismes responsables de la latence tumorale et de la sortie des cellules tumorales de cette latence avec la formation de métastases. De nombreuses hypothèses existent et sont sous-tendues par divers modèles expérimentaux (1, 2, 7, 13, 16). Par exemple, des changements génétiques ou épigénétiques des cellules tumorales disséminées latentes (au niveau des gènes contrôlant la prolifération et l'apoptose) pourraient intervenir. Le système immunitaire interviendrait aussi dans le contrôle de la progression métastatique. De nombreuses évidences expérimentales mettent également en avant le rôle considérable du microenvironnement tumoral dans le maintien ou la sortie de la latence (17). Le microenvironnement en tant que modulateur de la survie et de la croissance des cellules tumorales disséminées a été souligné il y a plus d'un siècle par S. Paget qui a élaboré la théorie «Seed and Soil» selon laquelle les métastases se développent uniquement quand la cellule tumorale et le microenvironnement d'un organe donné sont compatibles (1). Toutes ces considérations sont certes supportées par divers modèles expérimentaux. Elles n'en restent pas moins hypothétiques et nécessitent de plus amples investigations. L'interaction entre ces différents facteurs reste à élucider, mais ces hypothèses ouvrent la voie à l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques en modifiant par exemple le microenvironnement (zolétronate, dénosumab,...).

Nous voyons se développer un intérêt scientifique croissant pour une autre hypothèse intervenant dans l'explication du processus métastatique des cancers du sein. Il s'agit de

l'hypothèse de la cellule souche cancéreuse, actuellement mieux définie par le terme de cellule initiatrice de tumeur. Cette hypothèse découle de la constatation de la relative inefficacité du processus métastatique tel qu'il vous l'a été expliqué ci-dessus. Selon cette hypothèse, seule une fraction des cellules tumorales est capable d'entraîner la formation de tumeur et donc de métastases. Les cellules initiateuses de tumeur sont définies comme une population rare de cellules au sein de la masse tumorale, dotées de capacités d'auto-renouvellement mais aussi de différenciation, capables de reproduire tous les constituants d'un tissu donné. Ainsi, il en résulte la formation d'une population cellulaire hétérogène constituant le reste de la masse tumorale (1, 7, 8, 18-21).

La corrélation significative existant entre la présence de cellules tumorales disséminées au sein de la moelle ou de cellules tumorales circulantes et la survenue de rechutes métastatiques suggère que ces cellules initiateuses de tumeurs font partie de la maladie résiduelle minime (7). A l'instar de cette maladie résiduelle minime, les cellules initiateuses de tumeur peuvent entamer un processus de latence tumorale. La moelle semble constituer un réservoir pour ces cellules tumorales, réservoir à partir duquel elles peuvent recirculer et se disséminer au sein d'organes variés, mais aussi au niveau du site tumoral initial. Les cellules peuvent survivre au sein de ces «niches» médullaires pendant parfois plusieurs dizaines d'années (1, 7, 22). L'interaction entre le microenvironnement médullaire et les cellules initiateuses de tumeur régule leur évolution. Par exemple, la connaissance des interactions entre les cellules de la «niche» et les cellules tumorales pourrait permettre de développer des traitements ciblés pour inhiber le développement des métastases. Au niveau de l'os, il est admis qu'un microenvironnement induit la colonisation par les cellules tumorales qui, à leur tour, secrètent des facteurs de régulation pour stimuler la destruction ou la formation de l'os. Ce processus d'interaction entre les cellules tumorales et l'environnement osseux établit un «cercle vicieux» donnant un avantage sélectif aux cellules tumorales. De nouvelles voies thérapeutiques visant à interrompre ce processus sont en développement comme les biphosphonates et, plus récemment, les anticorps anti-Rankl.

En résumé, les cellules initiateuses de tumeur seraient les seules cellules capables d'entraîner la formation de rechutes tumorales. Ces cellules peuvent entrer en latence pendant parfois plusieurs dizaines d'années au sein de niches médullaires spécifiques. Différents facteurs,

dont surtout l'interaction avec le microenvironnement, semblent déterminants dans la régulation de la latence tumorale et, finalement, dans la rechute tumorale. Ce modèle démontre l'absence de corrélation entre la survenue d'une rechute tardive et la faible agressivité tumorale. En effet, les rechutes tardives peuvent être aussi agressives que les rechutes précoces puisque ces rechutes ne sont pas liées aux cellules tumorales ayant une faible agressivité intrinsèque, mais elles sont liées à un processus de latence tumorale.

## CONCLUSION

Ce cas clinique ne représente qu'un exemple parmi tant d'autres de rechutes métastatiques tardives de cancer du sein après traitement adjuvant. Il souligne l'impérieuse nécessité de compréhension du phénomène des rechutes tardives ainsi que de l'identification de nouveaux facteurs pronostiques plus pertinents que ceux utilisés actuellement afin d'optimiser les traitements adjuvants. Le challenge repose sur la détermination de l'intérêt pratique de l'identification de la maladie résiduelle minime et, en particulier, des cellules tumorales circulantes. Différentes questions doivent être résolues : ces cellules constituent-elles un facteur prédictif de réponse à certains traitements ? Peuvent-elles être utilisées dans le monitoring thérapeutique des patients en situation adjuvante ?

Enfin, il semble crucial de caractériser de façon approfondie ces cellules tumorales circulantes afin d'identifier les mécanismes précis à l'origine des rechutes tardives du cancer du sein. Le modèle de la cellule initiatrice de tumeur suggère que ces cellules font partie de la maladie résiduelle minime. L'objectif est d'élaborer de nouvelles thérapies ciblées destinées à éliminer ces cellules initiateuses de tumeur, les seules potentiellement capables d'entraîner la formation de rechutes tumorales.

## BIBLIOGRAPHIE

- Allan AL, Vantighem SA, Tuck AB, Chambers AF.— Tumor dormancy and cancer stem cells : implications for the biology and treatment of breast cancer metastasis. *Breast Dis*, 2006, **26**, 87-98.
- Luzzi KJ, MacDonald IC, Schmidt EE, et al.— Multistep nature of metastatic inefficiency : dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am J Pathol*, 1998, **153**, 865-873.
- Pantel K, Brakenhoff RH.— Dissecting the metastatic cascade. *Nat Rev Cancer*, 2004, **4**, 448-456.
- Pantel K, Alix-Panabieres C.— Circulating tumour cells in cancer patients : challenges and perspectives. *Trends Mol Med*, 2010, **16**, 398-406.
- Bidard FC, Saliba AE, Saias L, et al.— Circulating tumor cells and breast cancer : detection techniques and clinical results. *Bull Cancer*, 2009, **96**, 73-86.
- Ring A, Smith IE, Dowsett M.— Circulating tumour cells in breast cancer. *Lancet Oncol*, 2004, **5**, 79-88.
- Pantel K, Alix-Panabieres C, Riethdorf S.— Cancer micrometastases. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, **6**, 339-351.
- Muller V, Alix-Panabieres C, Pantel K.— Insights into minimal residual disease in cancer patients : implications for anti-cancer therapies. *Eur J Cancer*, 2010, **46**, 1189-1197.
- Braun S, Vogl FD, Naume B, et al.— A pooled analysis of bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 793-802.
- Mansi JL, Berger U, Easton D, et al.— Micrometastases in bone marrow in patients with primary breast cancer : evaluation as an early predictor of bone metastases. *Br Med J*, 1987, **295**, 1093-1096.
- Wiedswang G, Borgen E, Karesen R, et al.— Detection of isolated tumor cells in bone marrow is an independent prognostic factor in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 3469-3478.
- Rack B, Schindlbeck C, Andergassen U, et al.— Prognostic relevance of circulating tumor cells in the peripheral blood of primary breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2010.
- Aguirre-Ghiso JA.— Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer*, 2007, **7**, 834-846.
- Willis L, Alarcon T, Elia G, et al.— Breast cancer dormancy can be maintained by small numbers of micrometastases. *Cancer Res*, 2010, **70**, 4310-4317.
- Meng S, Tripathy D, Frenkel EP, et al.— Circulating tumor cells in patients with breast cancer dormancy. *Clin Cancer Res*, 2004, **10**, 8152-8162.
- Fehm T, Mueller V, Marches R, et al.— Tumor cell dormancy : implications for the biology and treatment of breast cancer. *APMIS*, 2008, **116**, 742-753.
- Barkan D, Green JE, Chambers AF.— Extracellular matrix: a gatekeeper in the transition from dormancy to metastatic growth. *Eur J Cancer*, 2010, **46**, 1181-1188.
- Lawson JC, Blatch GL, Edkins AL.— Cancer stem cells in breast cancer and metastasis. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, **118**, 241-254.
- Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL.— Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 2001, **414**, 105-111.
- Kakarala M, Wicha MS.— Implications of the cancer stem-cell hypothesis for breast cancer prevention and therapy. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 2813-2820.
- Monteiro J, Fodde R.— Cancer stemness and metastasis: therapeutic consequences and perspectives. *Eur J Cancer*, 2010, **46**, 1198-1203.
- Li L, Neaves WB.— Normal stem cells and cancer stem cells : the niche matters. *Cancer Res*, 2006, **66**, 4553-4557.

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