

Faculté de médecine et médecine dentaire

Cancer du sein :

Le bilan d'extension systématique a-t-il encore un intérêt ?

Auteur : Philippart Adrien

Promoteur : Professeur DUHOUX F.

Co-promotrice : Professeur BERLIERE M.

Lecteurs : Professeur DOLMANS M-M., Professeur HUMBLET Y.,
Docteur FELLAH F.

Année académique 2018-2019
Master en Médecine

1.	RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE.....	5
1.1.	RÉSUMÉ.....	5
	<i>Introduction.....</i>	5
	<i>Objectifs.....</i>	5
	<i>Matériel et méthodes.....</i>	5
	<i>Conclusion.....</i>	6
1.2.	SUMMARY.....	7
	<i>Introduction.....</i>	7
	<i>Objectives of the study.....</i>	7
	<i>Material and methods.....</i>	7
	<i>Conclusion.....</i>	7
2.	INTRODUCTION SUR LE CANCER DU SEIN	9
2.1.	ÉPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS INTERVENANTS.....	9
	<i>Facteurs de risque.....</i>	9
2.2.	DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET BILAN INITIAL.....	10
	<i>Circonstances de découverte.....</i>	10
	<i>Suspicion de cancer du sein.....</i>	10
	<i>Cancer objectivé.....</i>	11
2.3.	SUIVI.....	11
	<i>Rythme des examens de suivi.....</i>	11
	<i>Principales localisations de cancer après un cancer du sein</i>	12
2.4.	APPROCHE MEDICALE GLOBALE	12
3.	EXPOSITION DU SUJET DU MEMOIRE DE RECHERCHE CLINIQUE.....	13
3.1.	LES GUIDELINES ET CLASSIFICATION TNM.....	13
	<i>Classification TNM selon AJCC 8th Edition (2017)</i>	13
	<i>Guidelines.....</i>	14
3.2.	QUE FONT LES MEDECINS ?.....	15
3.3.	LES MEDECINS SONT-ILS AU COURANT DES GUIDELINES ?.....	17
3.4.	LIEUX ET PREVALENCES DES METASTASES TOUS STADES CONFONDUS.....	17
3.5.	POURQUOI LA PUBLICATION DE GUIDELINES N'A-T-ELLE PAS CHANGE L'UTILISATION DE L'IMAGERIE DANS LE BILAN D'EXTENSION POUR LES PATIENTS ASYMPTOMATIQUES STADE I ET II ?.....	17
3.6.	LES FACTEURS PRONOSTIQUES ET LA CLASSIFICATION MOLECULAIRE.....	18
3.7.	RENDEMENT DU BILAN D'EXTENSION LORS D'UN NOUVEAU DIAGNOSTIC D'UN CANCER AVANCE ASYMPTOMATIQUE (STADE III)	21
3.8.	POURQUOI RESTREINDRE L'IMAGERIE ?	21
4.	OBJECTIFS.....	22
5.	MATERIEL ET METHODES	23
5.1.	DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	23
5.2.	POPULATION CONCERNEE	23
5.3.	PRINCIPALES DONNEES A EVALUER DURANT L'EXPERIMENTATION	25
5.4.	METHODE D'ANALYSE DES DONNEES	25
6.	RESULTATS.....	27
6.1.	DEMOGRAPHIE.....	27
6.2.	DISTRIBUTION DES PATIENTS SELON LEUR SYMPTOMATOLOGIE.....	31
6.3.	BILAN D'EXTENSION	32
	<i>De la cohorte entière.....</i>	32
	<i>Bilan d'extension réalisé chez les patients stade I et II asymptomatiques sans envahissement ganglionnaire.....</i>	35
6.4.	LIEUX DECELES DES METASTASES A LA SUITE DU BILAN D'EXTENSION.....	37
6.5.	REGRESSION LOGISTIQUE DES FACTEURS POTENTIELS AU DEVELOPPEMENT DE METASTASES.....	38
6.6.	ÉTUDE DE LA CORRELATION ENTRE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE AU NIVEAU CLINIQUE (cN) ET PATHOLOGIQUE (pN)	39
7.	DISCUSSION.....	40
8.	CONCLUSION.....	42
9.	REMERCIEMENTS	43

10.	REFERENCES	44
-----	------------------	----

Abréviations :

- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- CT-scan: Computerized Tomography (= scanographie)
- PET-CT: Positron Emission Tomography–Computed Tomography
- US : Ultrasound (= échographie)
- ACR: American College of Radiology
- HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
- TNBC: Triple-Negative Breast Cancer
- ER: Estrogen Receptor
- PR: Progesterone Receptor
- HR: Hormone Receptors
- Ki67: Antigen identified by monoclonal antibody Ki67
- HDL: High Density Lipoprotein
- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- ESMO: European Society for Medical Oncology
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- SNLB : Sentinel Lymph Node Biopsy
- OR: Odds Ratio

1. Résumé de l'étude

1.1. Résumé

Introduction

Plusieurs guidelines internationaux suggèrent de ne plus faire de bilan d'extension systématique chez les patients atteints d'un cancer du sein asymptomatiques de stade I et II, son rendement étant extrêmement faible. Pourtant diverses études montrent que peu de médecins suivent réellement ces recommandations. Le principal argument incitant les médecins à réaliser un bilan d'extension chez ces patients provient du fait que les guidelines se basent uniquement sur la classification TNM et ne prennent pas en considération les facteurs pronostiques généraux ni la classification moléculaire en particulier. Ceci mène à une inquiétude à sous-diagnostiquer la présence de métastases occultes. Or, l'utilisation excessive de l'imagerie n'est pas sans méfaits : elle augmente les délais de soins et les coûts liés aux soins, elle contribue à l'irradiation du patient et peut mener à des gestes invasifs.

Objectifs

Aux Cliniques universitaires Saint-Luc le bilan d'extension est systématiquement réalisé quel que soit le stade ou la symptomatologie du patient. Avec cette étude nous voulions rechercher, au niveau local, (1) quel était le rendement du bilan d'extension chez les patients asymptomatiques atteints d'un cancer du sein à un stade précoce, (2) s'il existe des facteurs pronostiques ou sous-types moléculaires qui prédisposent davantage à l'existence de métastases *de novo* et, donc, (3) chez quels patients le bilan d'extension pourrait, raisonnablement, ne pas être réalisé.

Matériel et méthodes

Cette étude rétrospective a inclus 359 femmes et hommes issus des concertations multidisciplinaires de la Clinique du Sein des Cliniques universitaires Saint-Luc de mai 2016 à novembre 2017, tous présentant une première pathologie mammaire tumorale maligne invasive et bénéficiant d'un bilan d'extension. Nous avons comparé les caractéristiques des tumeurs entre les patients chez qui des métastases ont été découvertes et ceux chez qui aucune métastase n'a été identifiée. Nous avons également étudié le rendement du bilan d'extension réalisé, les facteurs potentiels uni- et multivariés au développement de métastases *de novo*, la distribution des métastases selon la symptomatologie des patients et la corrélation entre l'envahissement ganglionnaire clinique (cN) et pathologique (pN).

La difficulté à différencier, de façon rétrospective, les patients cN1 et cN2a selon la stadification de l'AJCC 2017 8th edition nous a forcé à les inclure en une et même entité plus globale que nous avons appelé 'atteinte de ganglions axillaires' enregistré sous cN1. Cependant cette généralisation a inclus des patients de stade III dans les stades I et II et, par conséquent, nous nous sommes focalisés sur les stades I et II asymptomatiques sans envahissement ganglionnaire clinique (cN0).

Conclusion

Plusieurs faits nous incitent à réduire l'utilisation d'imageries systématiques chez les patients asymptomatiques de stade I et II sans envahissement ganglionnaire clinique (72% de la population étudiée). Premièrement, seulement 1.16% de ces patients avaient des métastases occultes. Deuxièmement, le rendement du bilan d'extension est extrêmement faible, voire inexistant : 666 imageries « simples » et 155 imageries « avancées » ont été utilisées pour ne détecter que 3 patients avec des métastases occultes. Troisièmement, aucun facteur pronostique ni de sous-type moléculaire n'a pu être mis en évidence comme étant un facteur potentiel au développement de métastases *de novo*. De plus, notre mise au point d'envahissement ganglionnaire (cN) avait une excellente valeur prédictive négative (99,5%) vis-à-vis du statu histologique (pN), tenant compte du fait que l'envahissement ganglionnaire clinique était un important facteur potentiel au développement de métastases *de novo*.

1.2. Summary

Introduction

Several international guidelines discourage the use of systematic staging imaging of asymptomatic stage I and II breast cancer patients as its yield is extremely low. Yet various studies show that few doctors actually follow these recommendations. The main argument for physicians to look for distant metastases in this patient's category is that the guidelines are based solely on the TNM classification and do not take into consideration general prognostic factors or the molecular classification in particular. This leads to a concern to under-diagnose the presence of occult metastases. However, excessive use of imaging is not without misdeeds: it delays the care, increases related costs, contributes to the irradiation of the patient and can lead to invasive actions.

Objectives of the study

At Saint-Luc University Clinics, staging imaging is systematically performed regardless of the stage or the symptomatology of the patient. With this study, we want to investigate, at the local level, (1) the yield of detecting distant metastases in asymptomatic patients with early-stage breast cancer, (2) if and which prognostic factors or molecular subtypes predispose to the existence of *de novo* metastases and (3) therefore, in which patients systematic staging imaging could, reasonably, not be realized.

Material and methods

This retrospective study included 359 women and men from the multidisciplinary consultations of the Breast Clinic of Saint-Luc University Clinics from May 2016 to November 2017, all presenting a first invasive malignant tumoral breast pathology and benefiting of systematic imaging. We compared the tumor characteristics of patients in whom metastases were discovered and those in whom no metastasis was identified. We also studied the yield of the performed staging imaging, the potential uni- and multivariate factors for the development of *de novo* metastases, the distribution of metastases according to the symptomatology of the patients and the correlation between clinical nodal (cN) and pathological invasion (pN).

Retrospectively, differentiating the cN1 and cN2a patients according to the TNM staging of the AJCC 2017 8th edition was difficult which forced us to englobe them in one and same unit that we called 'axillary node affected' recorded under cN1. However, this generalization led us to include stage III patients in this unit, reason why we focused on asymptomatic stages I and II without lymph node invasion (cN0).

Conclusion

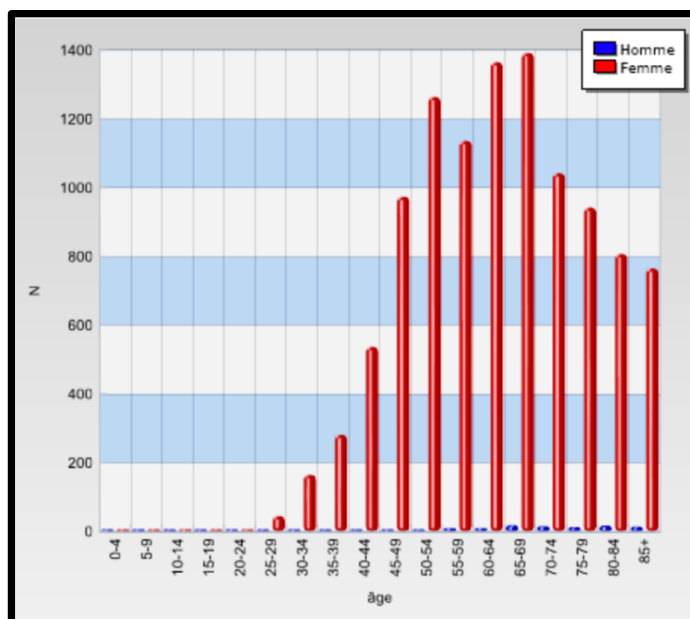
The following facts encourage us to reduce the use of systematic imaging in asymptomatic stage I and II patients without clinical lymph node invasion (72% of the population study). First, only 1.16% of this group had occult metastases. Secondly, the yield of detecting distant metastases is extremely low or almost

non-existent: 666 "simple" imaging and 155 "advanced" imaging were made to detect only 3 patients with occult metastases. Third, no prognostic factor or molecular subtype could be identified as a key factor in the development of *de novo* metastases. Fourth, our assessment of nodal invasion (cN) had an excellent negative predictive value (99.5%) in comparison with the histological status (pN), considering that clinical node invasion was an important potential factor in the development of *de novo* metastases.

2. Introduction sur le cancer du sein¹

2.1. Épidémiologie et facteurs intervenants

Le cancer du sein est une pathologie extrêmement fréquente, elle est au 1^{er} rang des cancers féminins et également 1^{er} de tous les cancers en termes de fréquence, 10.735 cas ont été répertoriés pour l'année 2016 (2016 Belgique). Le pronostic et la survie à 5 ans sont devenus très bons, ceci grâce aux progrès thérapeutiques et au développement des pratiques de dépistage. Un quart des cancers du sein ont lieu avant 50 ans et < 5% avant 35ans. Le cancer du sein masculin est rare, il contribue approximativement à 1% de tous les cancers du sein.



Nombres absolus par catégories d'âges (Belgique 2016). Source : www.registreduncancer.be

Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque sont l'âge, les antécédents personnels de pathologies mammaires (cancer du sein et hyperplasie atypique), les antécédents familiaux de cancer du sein et les antécédents de radiothérapie thoracique à haute dose (dans le traitement pour un lymphome Hodgkinien par exemple). D'autres facteurs ont également été identifiés comme le surpoids et l'obésité chez la femme ménopausée, une ménarche précoce ainsi qu'une ménopause tardive, le tabac et la consommation d'alcool. L'arrêt du tabac à un intérêt même après le diagnostic posé. En effet, son arrêt permet de réduire les risques de complications chirurgicales, les toxicités radio-induites, une récurrence cancéreuse et il a un impact sur la survie globale et spécifique (c.-à-d. la survie globale amputée des décès non liés à la maladie cancéreuse).

Un facteur de protection identifié est l'activité physique qui permettrait de réduire le risque en post-

ménopause.

2.2. Démarche diagnostique et bilan initial.

Circonstances de découverte

La plupart des cancers du sein (90%) sont découverts sous une forme asymptomatique, lors d'un bilan de dépistage. Une mammographie tous les 2 ans pour les 50-69 est aujourd'hui recommandée. Pour les formes familiales, il est recommandé de faire une IRM mammaire annuelle et un bilan sénologique annuel, ces deux examens étant réalisés de façon concomitante ou en alternance tous les 6 mois, à un âge qui dépend de la mise en évidence d'une mutation génétique prédisposante et de l'âge de survenue des cancers dans la famille.

Des éléments cliniques peuvent être évocateurs comme :

- Une tumeur mammaire
- Une rétraction ou inflammation cutanée
- Au mamelon : un écoulement spontané et la maladie de Paget (apparition d'une plaque eczématiforme)
- Adénopathie axillaire.

Suspicion de cancer du sein

Devant une suspicion de cancer du sein il est important d'orienter son anamnèse vers le potentiel évolutif de la tumeur, la prise de traitement hormonal, le statut ménopausique ainsi que les antécédents personnels et familiaux de cancers (particulièrement mammaires et ovariens) dans lesquels les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont le plus souvent incriminées. Mutés, ils augmentent le risque de développer :

- Un cancer du sein à un jeune âge (c.-à-d. avant la ménopause)
- Un cancer du sein bilatéral
- Un cancer de l'ovaire >40 ans principalement

L'examen clinique se portera sur :

- Les caractéristiques (cliniques) de la tumeur
- L'examen du revêtement cutané, mammaire et aréolaire
- L'exploration des aires ganglionnaires axillaires et claviculaires
- La recherche de signes d'appels d'éventuelles métastases

Une suspicion de cancer du sein devra ensuite être objectivée. Une mammographie bilatérale sera faite de façon systématique. Dans le cas d'images non informatives ou douteuses de seins denses, une échographie mammaire bilatérale sera envisagée.

Une biopsie percutanée est réalisée systématiquement en cas d'images ACR 4 (= existence d'anomalies

indéterminée ou suspectes) ou ACR5 (= existence d'une anomalie évocatrice d'un cancer) afin de confirmer le diagnostic, de déterminer le statut des récepteurs hormonaux et le statut HER2. La biopsie est discutée en cas d'images ACR3 (= anomalie probablement bénigne à surveiller). Une exploration échographique axillaire peut aussi être envisagée lors de l'échographie ou de la biopsie mammaire. L'IRM est réservée à des situations cliniques bien particulières et appréciée en milieu spécialisé.

Aucun examen biologique n'est indiqué pour le diagnostic du cancer du sein.

Cancer objectif

Des critères pronostiques cliniques (âge, taille tumorale) et anatomopathologiques (type histologique, indice de prolifération, ...) sont évalués afin d'apprécier les risques de rechutes et sont pris en compte pour la décision du traitement.

Des critères prédictifs de réponses thérapeutiques sont également précisés par l'examen anatomopathologique, notamment :

- L'expression de récepteurs hormonaux oestrogéniques et/ou progestatifs : pour la sensibilité à l'hormonothérapie
- La surexpression du récepteur HER2 : pour le traitement ciblant ce récepteur.

Retenons aussi le cas particulier du cancer du sein triple négatif (= absence de récepteurs hormonaux et de la surexpression de HER2) qui ne peuvent être traités ni par hormonothérapie, ni par thérapie ciblée anti-HER2.

2.3. Suivi

Le suivi est important pour rechercher des récurrences (locales ou à distance) et la survenue d'un nouveau cancer du sein homo- ou controlatéral. Il est également utile afin de gérer les complications tardives du traitement donné, veiller à la qualité de vie (soins de support, accompagnement médicosocial, ...) et veiller à une bonne compliance en cas de traitement hormonal.

Rythme des examens de suivi

Un suivi clinique : se base sur l'examen clinique et l'anamnèse. Il se fait tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans puis 1x/an à vie.

Un suivi radiologique : consiste en une mammographie ± échographie, et débute 1 an après la mammographie initiale et au moins 6 mois après la fin de la radiothérapie, puis tous les ans tant que la patiente peut être traitée si une lésion est mise en évidence.

Il n'y a pas d'indication d'autres examens d'imagerie ni de dosage biologique en dehors d'essais cliniques et de

certain cas particuliers comme par exemple :

- Les patients sous inhibiteurs de l'aromatase nécessitant un suivi du profil lipidique (HDL et triglycérides) et une densitométrie osseuse si celle-ci s'est avérée altérée à l'initiation du traitement.
- Les patients sous Trastuzumab (= thérapie ciblée anti-HER2) qui nécessitent une évaluation cardiaque initiale comportant une anamnèse et un examen clinique, un électrocardiogramme, un échocardiogramme et/ou une scintigraphie cardiaque ou une imagerie par résonance magnétique. La surveillance peut permettre d'identifier les patients développant un dysfonctionnement cardiaque. Les évaluations de la fonction cardiaque réalisées à l'initiation du traitement doivent être répétées tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois après l'arrêt du traitement et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de Trastuzumab. Une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant le lancement du traitement.

Principales localisations de cancer après un cancer du sein

- Sein homo- ou controlatéral et ovaire : surtout si le premier cancer mammaire a eu lieu à un jeune âge et s'il y a une histoire familiale.
- Endomètre : surtout si la patiente a reçu un traitement par anti-oestrogènes ayant des propriétés agonistes au niveau endométriale.

2.4. Approche médicale globale

La 1ère approche est de lutter contre les facteurs de risque ; on va donc aider le patient à arrêter le tabac et la consommation d'alcool, l'encourager à pratiquer une activité physique régulière et contrer une prise de poids/l'obésité.

La contraception doit être envisagée chez les femmes non ménopausées, même en cas d'aménorrhée chimio-induite et d'aménorrhée sous Tamoxifène. La contraception hormonale est contre-indiquée après un cancer du sein. Cependant, le souhait de grossesse n'est pas contre-indiqué après le traitement.

Par ailleurs, tous les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant 6 mois si le traitement consistait en une chimiothérapie. Les vaccinations doivent être conformes aux recommandations vaccinales spécifiques chez les patientes sous chimiothérapie.

3. Exposition du sujet du Mémoire de Recherche Clinique

3.1. Les guidelines et classification TNM

Classification TNM selon AJCC 8th Edition (2017)

T Category	T Criteria	cN Category	cN Criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed	cNX*	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
T0	No evidence of primary tumor	cN0	No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)
Tis (DCIS)*	Ductal carcinoma <i>in situ</i>	cN1	Metastases to movable ipsilateral Level I, II axillary lymph node(s)
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma <i>in situ</i> (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.	cN1mi**	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
T1	Tumor ≤20 mm in greatest dimension	cN2	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; or in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
T1mi	Tumor ≤1 mm in greatest dimension		
T1a	Tumor >1 mm but ≤5 mm in greatest dimension (round any measurement >1.0–1.9 mm to 2 mm).	cN2a	Metastases in ipsilateral Level I, II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures
T1b	Tumor >5 mm but ≤10 mm in greatest dimension	cN2b	Metastases only in ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastases
T1c	Tumor >10 mm but ≤20 mm in greatest dimension	cN3	Metastases in ipsilateral infraclavicular (Level III axillary) lymph node(s) with or without Level I, II axillary lymph node involvement; or in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with Level I, II axillary lymph node metastases; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
T2	Tumor >20 mm but ≤50 mm in greatest dimension	cN3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
T3	Tumor >50 mm in greatest dimension	cN3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4	cN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4		
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma		
T4c	Both T4a and T4b are present		
T4d	Inflammatory carcinoma (see section "Rules for Classification")		

When T is...	And N is...	And M is...	Then the stage group is...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

Stade I et II

Guidelines

Pour les patients avec un nouveau diagnostic du cancer du sein, peu avancé ou avancé, l'imagerie est essentielle afin de correctement catégoriser les patients et de déterminer les premières étapes de leur prise en charge. ²

Cependant différents guidelines internationaux et nationaux conseillent de ne pas faire de bilan d'extension chez les patients asymptomatiques de stade I et II.

	Pratiques cliniques aux Cliniques universitaires Saint-Luc	ESMO ³	NCCN ¹
Faible risque de métastases	- Radiographie thorax + échographie abdominale + scintigraphie osseuse	- Bilan d'extension non recommandé	- Bilan d'extension non recommandé
Haut risque de métastases	- CT-scan thoraco-abdominal + scintigraphie osseuse	- CT-scan thoracique + échographie ou CT-scan abdominal + scintigraphie osseuse - + PET-CT si les méthodes conventionnelles ne sont pas concluantes - PET-CT peut remplacer l'imagerie traditionnelle : chez les patients à haut risque de métastases et candidats pour une chimio thérapie néoadjuvante, ceux ayant une maladie localement avancée et/ou qui présente des signes inflammatoires. Les preuves actuelles ne suggèrent pas le PET-CT pour la stadification de maladies locales ou régionales de par sa faible spécificité en comparaison avec le gold standard : SNLB et dissection ganglionnaires axillaires	- CT-scan thoracique + IRM ou CT-scan abdominal + scintigraphie osseuse - + PET-CT si la stadification est équivoque - PET-CT n'est pas indiqué pour les stades cliniques I, II ou III opérables (T3 N1)
Biologie	Systématique	Formule sanguine complète, fonction rénale et hépatique, phosphatases alcalines et calcium : sont recommandés avant la chirurgie ou la mise en place d'une thérapie (néo)-adjuvante systémique.	Formule sanguine complète et fonction hépatique : sont recommandées pour une thérapie néoadjuvante systémique ou tout autre indication clinique.

Critères suggérant le bilan d'extension	Bilan d'extension systématique	- Des ganglions axillaires cliniquement positifs - De large de tumeurs (≥ 5 cm) - Symptômes, signes cliniques ou biologies suggérant la présence de métastases	- T3N1 - Symptômes ou signes cliniques suggérant la présence de métastases
--	--------------------------------	--	---

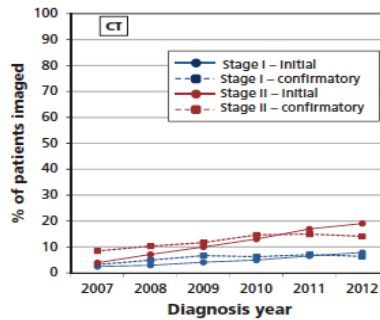
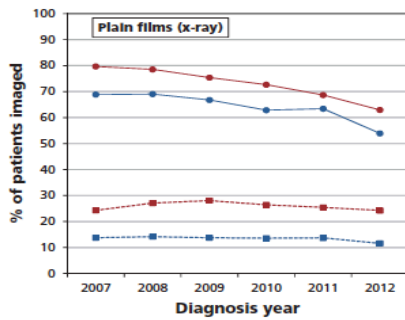
3.2. Que font les médecins ?

En 2012 l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) a mis ces guidelines, publiés en 2010, en avant via leur campagne 'Choosing Wisely' (« don't perform PET, CT, and radionuclide bone scans in the staging of early breast cancer at low risk of metastases ») car trop de patients de stade I et II recevaient de l'imagerie avancée lors du bilan initial. ⁴

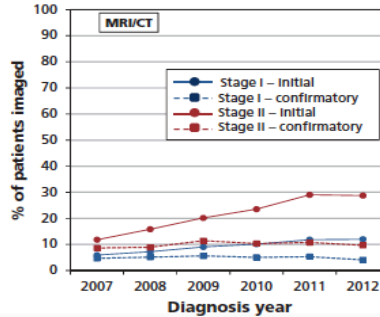
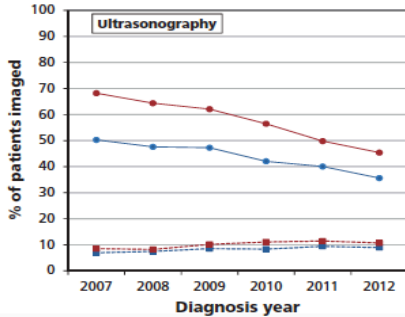
Simos D *et al*⁵ ont étudié la réalisation d'imageries avancées avant et après la publication de l'ASCO en comparant deux groupes de 100 patients avec un cancer du sein au stade précoce. L'utilisation de l'imagerie avancée n'a pas changée après l'apparition et la prise en considération de l'initiative 'Choosing Wisely' de l'ASCO. En tout, 84.5% ont reçu au moins une imagerie (en moyenne de 3.6 images/patient). Parmi ceux-ci, 30.2% ont reçu une imagerie afin de clarifier un bilan qui était indéterminé. Sur ces 30.2% aucun bilan n'a montré de métastases. 77% des patients ayant reçu une imagerie n'était pas en concordance avec les guidelines.

Une autre étude, également menée par Simos D *et al*⁶, a analysé la prescription de bilans d'extensions chez 26.547 patients de stade I et II de 2007 à 2012 : 79.6% et 92.7% ont, respectivement, reçu au moins une imagerie. Sur toutes les imageries effectuées 23.8% ont reçu une imagerie afin de clarifier un bilan qui était indéterminé.

B: Thorax



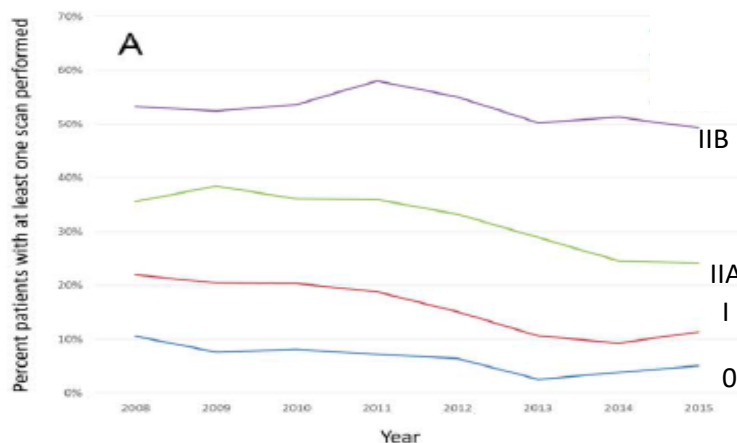
C: Abdomen and/or pelvis



Sur la période étudiée la proportion de patients ayant reçu une imagerie est restée stable cependant on note une préférence envers de l'imagerie avancée (CT, IRM) au détriment d'imageries conventionnelles : Rx thorax diminuée <-> CT augmenté (Graphique B), US abdominal diminuée <-> CT/IRM augmenté (Graphique C).

Henry *et al*⁷ a également étudié l'utilisation de l'imagerie avancée (PET, CT et scintigraphie osseuse) dans le cadre du bilan d'extension chez 34.078 patients atteints d'un cancer du sein du stade 0 au stade II de 2008 à 2015. En tout 20,1% de ces patients ont reçu une imagerie avancée. Le nombre de patients ayant reçu au moins une des imageries augmente avec le stade.

On a remarqué une diminution de l'utilisation de l'imagerie avancée sur les stades de 0 à IIa. Cependant pour le stade IIb l'utilisation d'au moins une imagerie avancée est restée stable. Par ailleurs, parmi les patients de 2014-2015 ayant reçu au moins une imagerie avancée, 44,9% ne concordaient pas avec les guidelines.



Une autre étude analysant la prescription de 253 chirurgiens a montré que seulement 52,4% suivaient les guidelines. Le bon suivi des guidelines se retrouvait essentiellement dans le groupe de chirurgien dont la pratique est principalement focalisée sur le sein ($\geq 50\%$)⁸.

3.3. Les médecins sont-ils au courant des guidelines ?

La majorité des médecins sont conscients et généralement approuvent les guidelines quant à la prescription d'un bilan d'extension pour les cancers de stade peu avancé.⁹

3.4. Lieux et prévalences des métastases tous stades confondus

Approximativement 4 à 5% des patients atteints d'un cancer du sein auront des métastases détectables au moment du diagnostic, la majorité d'entre eux auront des signes ou symptômes de métastases ¹⁰.

Os (%)	Poumon (%)	Foie (%)
3.1 ¹¹	0.3 ¹²	0.3-0.5 ^{13,14}

3.5. Pourquoi la publication de guidelines n'a-t-elle pas changé l'utilisation de l'imagerie dans le bilan d'extension pour les patients asymptomatiques stade de I et II ?

1. Le range de détection de métastases occultes est varié.

Ceci mène à de l'inquiétude à sous-diagnostiquer la présence de métastases. Pourtant des données montre que l'utilisation de moyens d'imageries avancées (CT, scintigraphie, PET-CT) dans la stadification des patientes asymptomatiques avec un cancer peu avancé possède un faible rendement à détecter des métastases.

- Voici le rendement du bilan d'extension pour des métastases occultes en fonction du stade I et II :

	<u>Stade I</u>	<u>Stade II</u>
Abuzallouf (2007) ¹⁵	0.0 %	0.1 %
Barret (2009) ¹⁶	0.0 %	1.2 %
Chu (2011) ¹⁷	/	/
Han (2012) ¹⁸	0.0 %	0.0 %
Kim (2011) ¹⁹	0.2 %	0.0 %
Tanaka (2012) ²⁰	0.0 %	1.9 %
Simos (2015) ²¹	0.0 %	0.0 %
Moyenne	0.05 %	0.95 %

2. Les guidelines ne prennent en compte que le stade TNM.

Les médecins argumentent le fait que le bilan d'extension pourrait être utile pour des tumeurs plus agressives.

- Une tendance pour l'imagerie a pu être associée à ²²:
 - Un jeune âge, une comorbidité plus élevée.
 - À la maladie : de grade ou stade plus élevé, HER2 négatif, ganglions axillaires positifs, une invasion vasculaire ou lymphatique histologique.
- Une autre étude a également mis en évidence une tendance à l'imagerie pour ²³:
 - Un jeune âge, une comorbidité élevée, un statu socio-économique faible, la race noire.
 - Liée à la maladie : de grade ou stade plus élevé, ER négatif, HER2 positif, un nombre de ganglions positifs élevé.
- L'histoire du malade, un examen clinique suspect et un sein enflammé étaient également des facteurs fortement en faveur d'un bilan d'extension.²⁴ Dans cette même étude les TNBC (=Triple-Negative Breast Cancer) et HER2 positifs étaient aussi associés à une tendance à l'imagerie.

3. Les patients eux-mêmes.

- Simos *et al* ²⁵ :
 - 28.2% des femmes voudraient avoir un bilan d'extension même si la probabilité de métastases occultes est <1%.
 - 66.8% des femmes se sentiraient mal à l'aise si leur médecin ne leur prescrivait pas d'imageries avancées même si cela serait en concordance avec les guidelines.

Et pourtant : la demande du patient, la crainte d'un litige ou une accessibilité aisée à l'imagerie n'ont pas été perçus par les médecins comme étant des facteurs influençant leur prescription.²⁶

3.6. Les facteurs pronostiques et la classification moléculaire

Cette classification, reprenant les facteurs pronostiques ET manquante aux différents guidelines, a été réalisée dans un but clinique afin de guider le choix de thérapies adjuvantes. Cependant plusieurs études confirment sa validité dans la prédiction des caractéristiques de présentation, des rechutes et du temps de survie sans maladie.

La classification moléculaire émise lors du Consensus de St.Gallen en 2011²⁷ :

- **Luminal A:** ER+ et/ou EP+, Ki67 <15%, HER2-

- **Luminal B:** ER+ et/ou EP+, Ki67 ≥15%, HER2-
- **HER2+ pur:** ER- et EP-, HER2+
- **Luminal/HER2+:** ER+ et/ou EP+, HER2+
- **TNBC:** ER- et EP-, HER2-

En effet les TNBC et HER2+ pures sont connues comme étant des tumeurs plus agressives ; ayant une survie (survie médiane globale et survie avec métastases) plus courte comparée aux sous-types luminaux (A et B) et luminal/HER2+^{28, 29, 30} ainsi que des rechutes à 3 ans plus fréquentes³¹. Cependant ce sont les caractéristiques de présentation qui occupent davantage ce travail de recherche.

La classification influence-t-elle le risque de développer des métastases *de novo* ?

Shen *et al*³² (2016) et Tao *et al*³³ (2016) ont étudié le pourcentage de patients avec des métastases *de novo* selon la classification moléculaire :

	% DE METASTASES <i>DE NOVO</i>	
	T. Shen (2016)	L.Tao (2016)
LUMINAUX (A et B)	3.7% (149/4050)	3.3% (2.738/72.902)
HER2+ pure	17.8% (33/185)	9.7% (560/5.789)
LUMINAL/HER2+	/	6.9% (812/11.728)
TNBC	8.7% (40/459)	5.3% (673/12.592)
Total	4.73% (222/4.694)	4.64% (4.783/103.011)

- T. Shen *et al* retrouve une association positive entre le risque de trouver des métastases *de novo* et les tumeurs HER2+ pures et TNBC comparées aux tumeurs lumineuses. L'association positive existe aussi pour les tumeurs HER2+ pures comparées au TNBC.
- Li Tao *et al* retrouve également une association positive entre le risque de de trouver des métastases *de novo* et la surexpression d'HER2+ (pures ou luminal/Her2+).

⇒ La probabilité de trouver des métastases *de novo* est plus importante chez les patients HER2 positif et TNBC³⁴. Cependant ceci ne prend pas compte de la symptomatologie du patient.

Une étude analysant le rendement du bilan d'extension uniquement des cancers asymptomatiques de stade II, a quant à elle, démontré le même pourcentage de métastases occultes au sein de ces différents groupes : TNBC, HER2+ et luminaux (2.1%, 1.9% et 2.2% respectivement).³⁵ Cependant une autre étude montre

que les TNBC et HER2 positifs étaient associés à une prévalence plus importante de métastases occultes³⁶ ; les grades II et III également. ^{37, 38, 39}

La classification moléculaire prédit-elle le lieu où les métastases se développent ?

L'hypothèse « Seed and Soil » ('La semence et le sol') émise par Stephen Paget au début du 20^{ième} siècle supposait déjà que lorsque des cellules cancéreuses sortaient de leur lieu initial (seed), elles ne pouvaient créer des métastases que dans un micro-environnement (soil) qui leur est propice. En modernisant ce concept, le cancer du sein, comme d'autres cancers, a une prédilection à métastaser vers certains organes⁴⁰ :

1. Os (+- 50%)
2. Foie et poumons (+- 25%)
3. Cerveau

Plusieurs études ont montré qu'il existait une corrélation entre le lieu de développement de métastases et la classification moléculaire. Une revue à ce sujet a été réalisée par Wei *et al* (2017)⁴¹.

	Luminaux (A et B)	HER2+ pure	TNBC
Os	49%	22%	27%
Foie	21%	30%	15%
Poumons	16%	25%	31%
Système nerveux central	10%	17%	15%
Plèvre	4%	6%	12%

Q.Wu *et al* (2017)⁴² ont également étudié l'organotropisme des tumeurs mammaires (17.445 patients stade IV) selon la classification moléculaire en y intégrant le sous-type luminal/HER2+.

	Luminaux (A et B)	HER2+ pure	Luminal/HER2+	TNBC
Os	59%	35%	47%	36%
Foie	16%	32%	26%	22%
Poumons	22%	26%	21%	32%
Système nerveux central	4%	8%	6%	9%

On retrouve la même tendance dans les 2 études :

- ⇒ Un tropisme osseux pour les tumeurs avec des récepteurs hormonaux positifs.
- ⇒ Une corrélation plus importante entre l'atteinte hépatique et la surexpression d'HER2
- ⇒ Un tropisme pulmonaire pour les TNBC.

Ces 2 études ont quelques fois des limites ; en effet l'étude réalisée par Wei *et al* ne parle que de rechutes tandis que celle réalisée par Q.Wu *et al* ne stipule pas s'il s'agit de métastases *de novo* ou de rechutes. Néanmoins dans l'étude menée par T. Shen *et al* on retrouve exactement la même tendance pour les cancers avec des métastases *de novo*.

3.7. Rendement du bilan d'extension lors d'un nouveau diagnostic d'un cancer avancé asymptomatique (stade III)

Dans les guidelines (NCCN, ESMO, ASCO) il est recommandé que tous les patients avec cancer avancé aient un bilan d'extension.^{2, 2, 9} Voici le rendement du bilan d'extension pour des métastases occultes du stade III.

	<u>Stade III</u>
Abuzallouf (2007)	16.2 %
Barret (2009)	11.6 %
Chu (2011)	15.6 %
Han (2012)	20.0 %
Kim (2011)	6.0 %
Samant (1999)	29.5 %
Simos (2015)	9.1 %
Tanaka (2012)	31.3 %
Moyenne	13.2 %

3.8. Pourquoi restreindre l'imagerie ?

En plus du faible rendement du bilan d'extension chez les patients asymptomatiques atteints d'un cancer au stade précoce, celui-ci n'est pas sans méfaits.

1. En effet, l'imagerie avancée requiert de l'irradiation et l'irradiation cumulée peut augmenter le risque de développer une seconde pathologie maligne. ⁴³
2. Par ailleurs, il y a souvent de faux positifs ou des états indéterminé qui peuvent conduire à de l'anxiété, davantage d'imageries ainsi qu'à des gestes invasifs. ⁴⁴
3. Cela peut provoquer des délais de soins et augmenter le coût des soins de santé. ⁴⁵

4. Objectifs

De multiples facteurs sont associés à une utilisation excessive de l'imagerie en oncologie. La peur de malfaire, la préférence des médecins et des patients, la duplication de soins secondaire à des soins fragmentés et un mauvais transfert de données médicales sont tous des facteurs qui contribuent à l'utilisation excessive d'imageries chez les patients oncologiques.^{46, 47}

Pour le cancer du sein, la plupart des médecins connaissent et adhèrent aux principes des guidelines, et pourtant peu sont ceux qui suivent leurs indications quant à la non-réalisation d'un bilan d'extension chez les patients asymptomatiques avec un stade précoce.^{48,49} Diverses raisons, évoquées antérieurement, peuvent expliquer cette tendance. D'autres stratégies semblent nécessaires car la dissémination seule de pratiques cliniques venant de guidelines est une méthode insuffisante afin de changer la pratique du médecin.⁵⁰

Aux Cliniques universitaires Saint-Luc le bilan d'extension est systématiquement réalisé quel que soit le stade ou la symptomatologie du patient. Avec ce mémoire de recherche clinique nous espérons connaître :

1. Quelle est la prévalence de métastases occultes au stade précoce du cancer dans notre institution.
2. Quel est le rendement du bilan d'extension chez les patients asymptomatiques atteints d'un cancer à un stade précoce.
3. S'il existe des facteurs pronostiques ou des sous-types moléculaires qui prédisposent davantage à l'existence de métastases *de novo*.
4. Chez quels patients le bilan d'extension pourrait, raisonnablement, être omis (pour les raisons citées antérieurement faisant suite à l'utilisation excessive de l'imagerie) et de la sorte suivre les indications des différents guidelines.

5. Matériel et méthodes

5.1. Déroulement de l'étude

L'étude a consisté en un encodage rétrospectif des données issues de Médical Explorer concernant la démographie des patients, des caractéristiques de leur tumeur mammaire et du bilan d'extension réalisé dans la base de données de la Clinique du Sein des Cliniques universitaires Saint-Luc. De la sorte deux bases de données ont été complétées ; celle préexistante élaborée par EUSOMA (European Society of Breast Cancer Specialists) où toutes les données ont été introduites mais dont celles du bilan d'extension étaient manquantes et une autre base de données créée spécifiquement pour ce Mémoire de Recherche Clinique afin de détailler le bilan d'extension. Les données issues des deux bases de données ont pu être réunies pour chaque patient grâce à leur numéro administratif issu des Cliniques universitaires Saint-Luc. (Figure 1.)

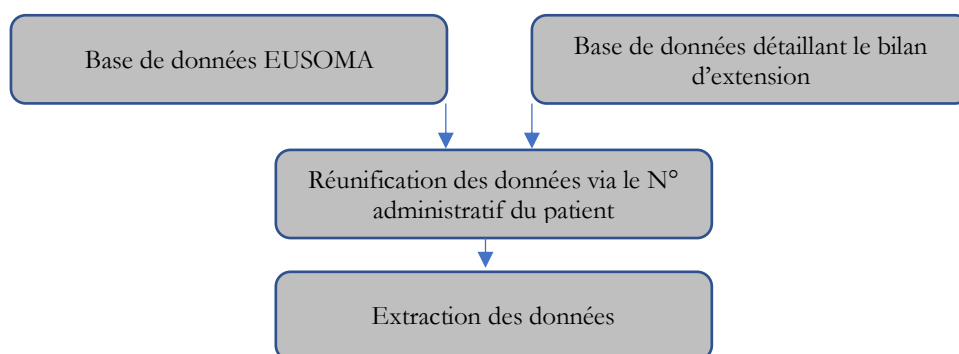


Figure 1. Modèle du déroulement de l'étude

A partir des données encodées dans ces deux bases de données, des analyses statistiques ont été réalisées en collaboration avec l'unité de statistiques biomédicales de l'Institut Roi Albert II.

5.2. Population concernée

Les sujets inclus sont des femmes et des hommes, issus des concertations multidisciplinaires de la Clinique du Sein des Cliniques universitaires Saint-Luc, atteints d'un cancer du sein âgés de minimum 18 ans. Ainsi de mai 2016 à novembre 2017, 790 patients différents ont été vus en concertations multidisciplinaires de la Clinique du Sein. (Figure 2.)

Ont été exclus de l'étude :

- 241 patients ayant un antécédent de cancer du sein et/ou suivi pour un cancer du sein diagnostiqué avant la période étudiée.

- 10 patients ayant un antécédent d'un autre cancer diagnostiqué moins de 5 ans avant le diagnostic du cancer du sein à l'exception de "adequately treated non-melanoma skin cancer, curatively treated in situ cancer of the cervix, Ductal Carcinoma in situ (DCIS) of the breast, Lobular Carcinoma in situ (LCIS) of the breast, stage 1 grade 1 endometrial carcinoma ». Parmi ces 10 patients nous avons :
 - 1 patient atteint d'un cancer pulmonaire
 - 3 patients atteints d'un mélanome
 - 2 patients atteints d'un cancer rénal
 - 1 patient atteint d'un cancer colique
 - 1 patient atteint d'un cancer hématologique
 - 1 patient atteint d'un cancer rectal
 - 1 patient atteint d'un cancer vésical
- 65 patients atteints d'une pathologie *in situ*
- 79 patients atteints d'une pathologie tumorale bénigne et/ou non-tumorale
- 31 patients dont l'information détaillée du bilan d'extension initial était manquante
- 5 patients admis pour une mastectomie prophylactique

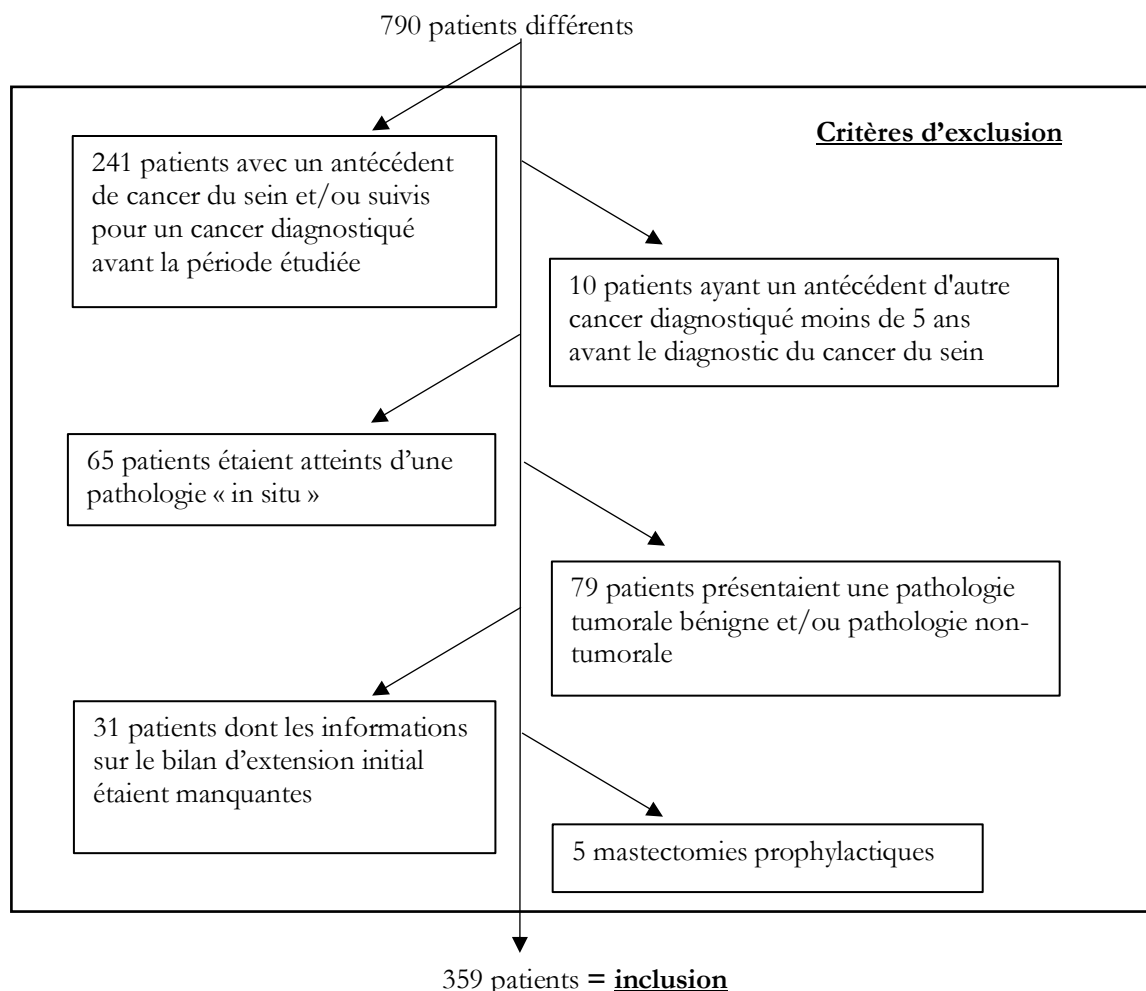


Figure 2. Modèle d'inclusion des patients à l'étude

De la sorte nous avons retenu 359 patients présentant une première pathologie mammaire tumorale maligne invasive. Notons que chez 9 patients des 359 retenus, d'autres pathologies tumorales malignes ont été découvertes simultanément à celle du sein :

- 1 patient avec un cancer hépatique
- 1 patient avec cancer pulmonaire
- 1 patient avec un cancer rénal
- 1 patient avec un cancer thyroïdien
- 1 patient avec un cancer utérin
- 1 patient avec un cancer rectal + endométrial
- 1 patient avec un cancer rénal + ovarien
- 1 patient avec un cancer rectal + thyroïdien
- 1 patient avec un cancer pancréatique + gastrique

5.3. Principales données à évaluer durant l'expérimentation

Les données qui ont été évaluées dans le cadre de cette étude sont (N=359) :

- L'âge au diagnostic du cancer du sein
- Le sexe
- Le poids
- La taille
- La présence de symptômes suggestifs de métastases
- Les examens réalisés dans le cadre du bilan d'extension du cancer du sein
- La découverte éventuelle de métastases et le site métastatique
- La taille tumorale
- L'envahissement ganglionnaire évalué cliniquement, radiologiquement (cN) et histologiquement (pN)
- L'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone
- L'indice de prolifération Ki67
- Le grade tumoral
- L'amplification de HER2

5.4. Méthode d'analyse des données

Nous avons effectué des comparaisons entre les caractéristiques des tumeurs des patients chez qui des métastases ont été découvertes par le bilan d'extension et ceux chez qui aucune métastase n'a été identifiée : analyses multi- et univariées, 2-samples t-test, Chi2. Nous avons également analysé la fréquence

d'identification de métastases dans différents sous-groupes prédéfinis (stade de la maladie, sous-types tumoraux : luminaux A, luminaux B, luminaux/HER2, HER2 purs et triple négatifs), le bilan d'extension qui a été réalisé, la corrélation entre le résultat d'envahissement ganglionnaire clinique (cN) et pathologique (pN) et la distribution des métastases selon que le patient soit symptomatique ou non.

6. Résultats

6.1. Démographie

Notre population de 359 patients a une moyenne d'âge de 60 ans et une médiane de 59 ans, ce qui se rapporte aux chiffres belges dont la moyenne d'âge est 63.0 ans (Tableau A.). On note une moyenne d'âge légèrement plus élevée parmi les patients avec métastases. Le ratio femme/homme est similaire à celui de la population belge. A propos de la stadification TNM nous retrouvons plus de patients de stade I (47.1%) et II (40.7%) et moins de patients de stade III (3.34%) que la population belge (2016) (respectivement 42.5%, 34% et 11%). Ceci vient probablement du fait que la distinction entre un envahissement ganglionnaire axillaire cN1 (=atteinte de ganglion(s) axillaire(s) ipsilatéraux mobile(s)) et cN2a (atteinte de ganglions axillaires ipsilatéraux fixes ou mêlés entre eux) était complexe de façon rétrospective tant au niveau de la clinique que de l'imagerie lors de la mise au point initial de l'atteinte tumorale. Afin de pouvoir préserver une différence au niveau de l'atteinte ganglionnaire nous avons reclassé nos patients selon le lieu de l'atteinte ganglionnaire (Figure 3) :

- cN0= pas d'envahissement ganglionnaire (=cN0¹)
- cN1= atteinte ganglionnaire axillaire ipsilatérale (= cN1¹ ou cN2a¹)
- cN2= atteinte uniquement au niveau de la chaîne mammaire interne (=cN2b¹)
- cN3= atteinte de ganglions infra-claviculaires ipsilatéraux, (=cN3a¹), atteinte ganglionnaire axillaire + chaîne mammaire interne (= cN3b¹) ou atteinte de ganglions supra-claviculaires ipsilatéraux (cN3c¹)

De ce fait, en incorporant certains cN2a (donnant d'emblée un stade III) dans notre classification de l'atteinte ganglionnaire axillaire, certains patients de stade III sont catégorisés comme étant des stade I ou II. La majorité de nos patients (73.8%) n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire.

¹ Selon la classification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2017 8th edition

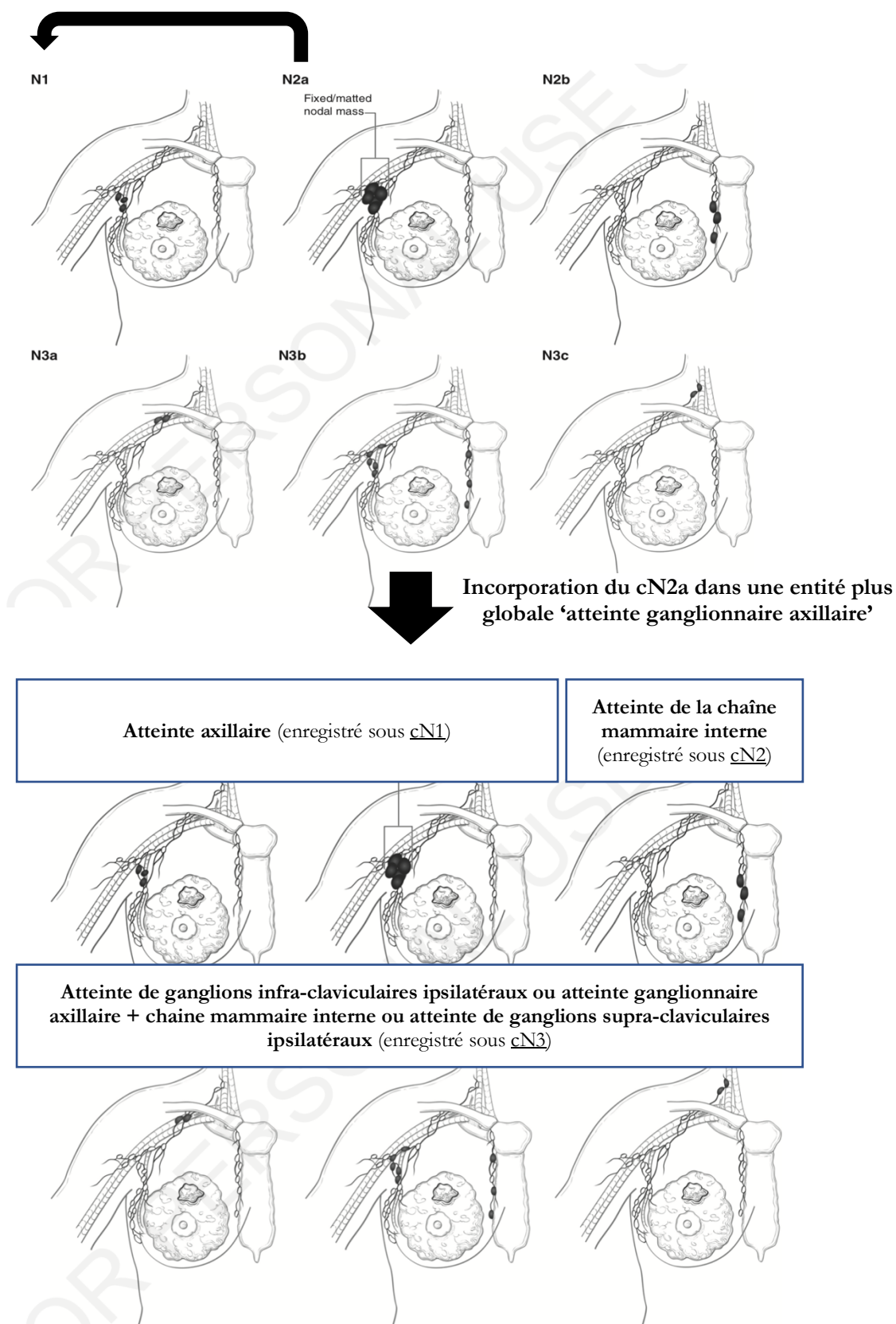


Figure 3. Reclassification de la stadification TNM à partir du AJCC 8th édition en incorporant le cN2a dans le cN1

Nous retrouvons également une proportion plus importante de patients de stade IV (8.6%) que celle de la population belge de 2016 (6.2%). Ceci est probablement lié au fait que la Clinique du Sein des Cliniques universitaires Saint-Luc est un des centres de référence en Belgique et que plusieurs patients s'y sont rendus afin d'y recevoir un second avis concernant leur prise en charge. Ces patients ont été inclus à l'étude comme tout autre patient. NB : 6.3% des patients issus du registre belge ont un stade inconnu.

Dans cette étude, nous constatons qu'il n'existe que peu de différence concernant l'indice de prolifération Ki67 entre le groupe avec métastases et celui sans métastases. Au niveau du grade tumorale nous remarquons que 98.3% (58/59) des patients avec un grade I font partis du groupe de patients exempts de métastases. Notons un pourcentage plus important de la surexpression d'HER2 chez les patients du groupe avec métastases (32.3%).

Au niveau de la classification moléculaire, nous avons utilisé les définitions issues du consensus de St Gallen 2011. Dans notre étude les patients avec métastases étaient : ²

- 32.3% => Luminal/HER2
- 0.0% => HER2 pur
- 29.0% => luminal A
- 29.0% => luminal B
- 9.7% => TBNC

<u>Caractéristiques</u>		<u>Métastases</u>	<u>Pas de métastases</u>	<u>Total</u>
		<u>N= 31</u>	<u>N= 328</u>	<u>N= 359</u>
Age au diagnostic (années)	N	31	327	358
	Moyenne	64.9	59.5	60
	Écart-type	16.00	14.78	14.94
	Médiane	70.0	58.0	59.0
	Min	34	26	26
	Max	96	93	96
Genre	Femme	30 (96.8%)	324 (98.8%)	354 (98.6%)
	Homme	1 (3.2%)	4 (1.2%)	5 (1.4%)
cT	T0	1 (3.2%)	2 (0.6%)	3 (0.8%)
	T1	5 (16.1%)	190 (57.9%)	195 (54.3%)
	T2	11 (35.5%)	121 (36.9%)	132 (36.8%)
	T3	8 (25.8%)	13 (4.0%)	21 (5.8%)
	T4	6 (19.4%)	2 (0.6%)	8 (2.2%)

² NB1 : Le récepteur hormonal était considéré comme positif si le récepteur à l'œstrogène ou à la progestérone avait un score $\geq 3/8$ à l'histologie.

NB2 : HER2 a été considéré comme négatif si à l'immunohistochimie HER2 était <2 ou si le FISH était négatif. Au contraire, il a été considéré comme positif si le HER2 était ≥ 2 à l'immunohistochimie et confirmé par FISH.

cN	N0	7 (22.6%)	258 (78.7%)	265 (73.8%)
	N1 (=ganglions axillaires)	18 (58.1%)	67 (20.4%)	85 (23.7%)
	N2 (=ganglions de la chaîne mammaire interne)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
	N3 (=atteinte de ganglions infra-claviculaires ipsilatéraux ou atteinte ganglionnaire axillaire + chaîne mammaire interne ou atteinte de ganglions supra-claviculaires ipsilatéraux)	6 (19.4%)	2 (0.6%)	8 (2.2%)
Progestérone R	Positif	23 (74.2%)	232 (70.7%)	255 (71.0%)
	Négatif	8 (25.8%)	96 (29.3%)	104 (29.0%)
Œstrogène R	Positif	27 (87.1%)	261 (79.6%)	288 (80.2%)
	Négatif	4 (12.9%)	67 (20.4%)	71 (19.8%)
Her2	Positif	10 (32.3%)	57 (17.4%)	67 (18.7%)
	Négatif	21 (67.7%)	271 (82.6%)	292 (81.3%)
Grade	I	1 (3.2%)	58 (17.7%)	59 (16.4%)
	II	14 (45.2%)	148 (45.1%)	162 (45.1%)
	III	15 (48.4%)	113 (34.5%)	128 (35.7%)
	Inconnu	1 (3.2%)	9 (2.7%)	10.0 (2.8%)
Stade	I	0 (0.0%)	169 (51.5%)	169 (47.1%)
	II	0 (0.0%)	146 (44.5%)	146 (40.7%)
	III	0 (0.0%)	12 (3.7%)	12 (3.34%)
	IV	31 (100.0%)	0 (0.0%)	31 (8.6%)
KI67	N	31	327	358
	Moyenne	31.0	28.2	28.5
	Écart-type	26.74	24.89	25.03
	Médiane	20.0	20.0	20.0
	Min	5	1	1
	Max	90	95	95
Classification moléculaire	HER2 pur	0 (0.0%)	20 (6.1%)	20 (5.6%)
	Luminal A	9 (29.0%)	103 (31.4%)	112 (31.2%)
	Luminal B	9 (29.0%)	123 (37.5%)	132 (36.8%)
	Luminal/HER2	10 (32.3%)	37 (11.3%)	47 (13.1%)
	Triple négatif	3 (9.7%)	44 (13.4%)	47(13.1%)

Tableau A. Caractéristiques de la cohorte entière.

6.2. Distribution des patients selon leur symptomatologie

Sur nos 359 patients étudiés, 341 patients étaient asymptomatiques et 18 patients suggéreraient la possibilité d'avoir des métastases (Tableau B.). Sur les 341 patients asymptomatiques, 15 patients (4.3%) avaient des métastases. Parmi ceux-ci nous retrouvons 2.8% (9/323) de stade I et II (en couleur dans le tableau) avec des métastases occultes. Il est cependant important de préciser que nous surestimons ce pourcentage étant donné qu'un nombre de patient potentiellement de stade III sont inclus dans les stades I et II susmentionnés suite à la difficulté de départager un cN1 d'un cN2a de façon rétrospective (cfr. antérieurement). Si nous prenons les stades I et II sans envahissement ganglionnaire (= cT0, cT1, cT2, cT3 avec un cN0) nous retrouvons 1.2% (3/259) de métastases occultes. Les stades I et II asymptomatiques sans envahissement ganglionnaire représente 72.1% (259/359) de la population étudiée.

Les 16 autres patients avec des métastases étaient symptomatiques, ceci revient à 51.6% (16/31) des patients avec des métastases. Notons que 2 patients de stade I et II (1 patient cT1N0 et 1 patient cT2N0) avaient des symptômes suggérant l'existence de métastases mais dont le bilan d'extension n'en n'a pas montrées.

		<u>ASYMPTOMATIQUES</u>			<u>SYMPTOMATIQUES</u>		
		<u>N=341</u>			<u>N=18</u>		
		<u>Métastases</u>	<u>Pas de</u>	<u>Total =341</u>	<u>Métastases</u>	<u>Pas de</u>	<u>Total =18</u>
		<u>N=15</u>	<u>métastases</u>		<u>N=16</u>	<u>métastases</u>	
		<u>N=326</u>			<u>N=2</u>		
cT0	cN0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
	cN1	0 (0.0%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	cN2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	cN3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
cT1	cN0	1 (6.7%)	168 (51.5%)	169 (49.6%)	2 (12.5%)	1 (50.0%)	3 (16.7%)
	cN1	2 (13.3%)	20 (6.1%)	22 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	cN2	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	cN3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
cT2	cN0	1 (6.7%)	82 (25.2%)	83 (24.3%)	1 (6.3%)	1 (50.0%)	2 (11.1%)
	cN1	4 (26.7%)	36 (11.0)	40 (11.7%)	4 (25.0%)	0 (0.0%)	4 (22.2%)
	cN2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	cN3	0 (0.0%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
cT3	cN0	1 (6.7%)	6 (1.8%)	7 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	cN1	1 (6.7%)	7 (2.1%)	8 (2.3%)	4 (25.0%)	0 (0.0%)	4 (22.2%)
	cN2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

	cN3	2 (13.3%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
cT4	cN0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	cN1	2 (13.3%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)
	cN2	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	cN3	1 (6.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	2 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)

Tableau B. Distribution des patients selon leur symptomatologie et l'existence de métastases en fonction de leur cT et cN.

6.3. Bilan d'extension

De la cohorte entière

Parmi les 359 patients étudiés, 335 patients (93.3%) ont eu au minimum un bilan simple, c'est-à-dire au moins une de ces imageries : radiographie du thorax, échographie hépatique ou scintigraphie osseuse. 93.4% (313/335) de ces patients n'avaient pas de métastases. Au contraire 24 patients ont eu une imagerie avancée en ayant aucune imagerie issue du bilan simple. (Tableau C.)

Dans notre cohorte, 231 patients ont reçu au moins une imagerie avancée. L'imagerie avancée comprend au moins une de ces imageries : un CT-scan thoracique, un CT-scan thoraco-abdominal, une IRM hépatique, une radiographie osseuse centrée, une IRM de la moelle osseuse ou un PET-FDG. Notons que 86.5% (200/231) de ces patients n'avaient pas de métastases.

1. A propos de la radiographie thorax : 229 patients ont eu une radiographie du thorax. Parmi les 12 CT-scan thoracique réalisés des suites d'une radiographie anormale seulement 2 patients avaient des métastases. Parmi les deux patients avec des métastases, un patient était cT4cN1 asymptomatique et n'avait pas de métastases pulmonaires (métastases hépatiques) et un patient cT1cN1 symptomatique avec des métastases hépatiques, pulmonaires, cérébrales et ganglionnaires.
2. Concernant de l'US hépatique : 232 patients ont eu une échographie du foie. Parmi les 23 IRM hépatiques réalisées des suites d'une échographie hépatique anormale seulement 1 personne avait des métastases. Ce patient était cT1cN1 asymptomatique et avait des métastases uniquement au niveau hépatique.
3. A propos de la scintigraphie osseuse : 326 patients ont eu une scintigraphie osseuse lors de leur bilan d'extension. Cette imagerie a conduit à 80 radiographies osseuses centrées (dont 2 patients présentaient des métastases) et à 8 IRM de la moelle osseuse (dont 3 patients présentaient des métastases). Ce ne sont finalement que 4 personnes différentes atteintes de métastases osseuses qui ont été décelées de la sorte car un de ces 4 patients a reçu une radiographie centrée et une IRM de la moelle osseuse. De ces 4 patients, 2 étaient de stade III (dont 1 symptomatique), 1 était

asymptomatique avec un cT2 + envahissement ganglionnaire axillaire et 1 était asymptomatique de stade I (T1N0).

4. Dans cette étude 124 patients ont reçu un CT-scan thoraco-abdominal (T-A). Parmi ces patients 15,32% (19/124) avaient des métastases. Plus de la moitié des patients de stade IV (61,3%) ont eu CT-scan T-A. Nous remarquons que les patients ayant eu un scanner T-A sont légèrement plus jeune que ceux n'en ayant pas eu. On retrouve également une tendance à l'utilisation du scanner T-A selon (Tableau D.) :

- La taille tumorale clinique (cT) : 75.9% des cT3 et cT4 vs 21.2% des cT0 et cT1. Le pourcentage des cT2 se situe entre les deux groupes susmentionnés.
- L'envahissement clinique des ganglions locorégionaux (cN) : 73.4% des cN+ vs. 21.1% des cN0.
- Un Ki67 plus élevé.
- Le grade : 53.1% des grade III et 25.3% des grades II vs. 13.6% des grades I.
- Les récepteurs hormonaux : 61.1% des RH- vs. 28.4% des RH+.
- HER2: 49.2% des HER2+ vs. 31.2% des HER2-.
- La classification moléculaire : 45.0% des HER2 pur, 51.1% des luminal/HER2 et 68.1% des TNBC vs. 17.0% des luminaux A et 30.3% des luminaux B.

<u>Imagerie(s) réalisée(s) au sein de la population entière (n= 359)</u>				
<u>Caractéristiques</u>		<u>Métastiques</u>	<u>Non métastiques</u>	<u>Total</u>
		<u>N=31</u>	<u>N = 328</u>	<u>N= 359</u>
Bilan	Poussé	9 (29.0)	15 (4.6%)	24 (6.7%)
	Simple	22 (71.0%)	313 (95.4%)	335 (93.3%)
Au moins 1 imagerie avancée		31 (100.0%)	200 (61.0%)	231 (64.3%)
Radiographie du thorax	Non	24 (77.4%)	106 (32.2%)	130 (36.2%)
	Oui	7 (22.6%)	222 (67.7%)	229 (63.8%)
CT thoracique réalisé suite à la radiographie de thorax (n= 229)	Non	5 (16.1%)	212 (64.6%)	217 (60.4%)
	Oui	2 (6.5%)	10 (3.0)	12 (3.3%)
US hépatique	Non	23 (74.2%)	104 (31.7%)	127 (35.4%)
	Oui	8 (25.8%)	224 (68.3%)	232 (64.6%)
IRM hépatique réalisée suite à l'US hépatique (N =232)	Non	7 (22.6%)	202 (61.6%)	209 (58.2%)
	Oui	1 (3.2%)	22 (6.7%)	23 (6.4%)
Scintigraphie osseuse	Non	12 (38.7%)	21 (6.4%)	33 (9.2%)
	Oui	19 (61.3%)	307 (93.6%)	326 (90.8%)
Radiographie centrée réalisée suite à la scintigraphie osseuse (N= 326)	Non	17 (54.8%)	229 (69.8%)	246 (68.5%)
	Oui	2 (6.5%)	78 (23.8%)	80 (22.3%)

IRM de la moelle osseuse réalisée suite à la scintigraphie osseuse (N= 326)	Non	16 (51.6%)	302 (92.1%)	318 (88.6%)
	Oui	3 (9.7%)	5 (1.5%)	8 (2.2%)
Scanner Thoraco-abdominal	Non	12 (38.7%)	223 (68.0%)	235 (65.5%)
	Oui	19 (61.3%)	105 (32.0%)	124 (34.5%)

Tableau C. Description des imageries réalisées au sein de la cohorte entière

<u>Caractéristiques</u>		<u>Scan T-A</u> <u>N= 124</u>	<u>Pas de Scan T-A</u> <u>N=235</u>	<u>Total</u> <u>N=359</u>
Âge au diagnostic (années)	Moyenne	57.5	61.3	60.0
	Ecart-type	16.74	13.76	14.94
	Médiane	57.0	61.0	59.0
	Min	26	31	26
	Max	96	93	96
Genre	Femme	122 (98.4%)	232 (98.7%)	354 (98.6%)
	Homme	2 (1.6%)	3 (1.3%)	5 (1.4%)
cT	T0	3 (2.4%)	0 (0.0%)	3 (0.8%)
	T1	39 (31.5%)	156 (66.4%)	195 (54.3%)
	T2	60 (48.4%)	72 (30.6%)	132 (36.8%)
	T3	15 (12.1%)	6 (2.6%)	21 (5.8%)
	T4	7 (5.6%)	1 (0.4%)	8 (2.2%)
cN	N0	56 (45.2%)	209 (88.9%)	265 (73.8%)
	N1	62 (50.0%)	23 (9.8%)	85 (23.7%)
	N2	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	N3	5 (4.0%)	3 (1.3%)	8 (2.2%)
ER	Négatif	42 (33.9%)	29 (12.3%)	71 (19.8%)
	Positif	82 (66.1%)	206 (87.7%)	288 (80.2%)
PR	Négatif	55 (44.4%)	49 (20.9%)	104 (29.0%)
	Positif	69 (55.6%)	186 (79.1%)	255 (71.0%)
RH	Négatif	41 (33.1%)	26 (11.1%)	67 (18.7%)
	Positif	83 (66.9%)	209 (88.9%)	292 (81.3%)
HER2	Négatif	91 (73.4%)	201 (85.5%)	292 (81.3%)
	Positif	33 (26.6%)	34 (14.5%)	67 (18.7%)
	Douteux			
Grade	I	9 (7.3%)	50 (21.3%)	59 (16.4%)
	II	41 (33.1%)	121 (51.5%)	162 (45.1%)
	III	68 (54.8%)	60 (25.5%)	128 (35.7%)
	Manquant	6 (4.8%)	4 (1.7%)	10 (2.8%)
Ki67	N	124	234	358
	Moyenne	40.1	22.3	28.5
	Ecart-type	28.35	20.61	25.03
	Médiane	30.0	15.0	20.0

	Min	5	1	1
	Max	95	90	95
Classification moléculaire	Manquant	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.3%)
	HER2 pur	9 (7.3%)	11 (4.7%)	20 (5.6%)
	Luminal A	19 (15.3%)	93 (39.6%)	112 (31.2%)
	Luminal B	40 (32.3%)	92 (39.1.2%)	132 (36.8%)
	Luminal/HER2	24 (19.4%)	23 (9.8%)	47 (13.1%)
	Triple négatif	32 (25.8%)	15 (6.4%)	47 (13.1%)
Patients métastatiques	Oui	19 (15.3%)	12 (5.1%)	31 (8.6%)
	Non	105 (84.7%)	223 (94.8%)	328 (91.4%)
Stade	I	21 (16.9%)	148 (63.0%)	169 (47.1%)
	II	72 (58.1%)	74 (31.5%)	146 (40.7%)
	III	12 (9.7%)	0 (0.0%)	12 (3.3%)
	IV	19 (15.3%)	13 (5.5%)	32 (8.9%)

Tableau D. Comparaison des caractéristiques des patients ayant eu un CT-scan thoraco-abdominal et ceux n'en ayant pas eu.

Bilan d'extension réalisé chez les patients stade I et II asymptomatiques sans envahissement ganglionnaire

Nous retrouvons 259 patients de stade I et II asymptomatiques sans envahissement ganglionnaire (donc ceux dont nous sommes certains de leur stade), ce qui représente 72,1% (259/359) de la cohorte entière. Parmi ces 259 patients, 248 (96,9%) ont eu au minimum une imagerie issue du bilan simple et 53,6% (139/259) ont reçu au moins une imagerie avancée (Tableau E.).

1. Concernant la radiographie thorax : 209 patients ont eu une radiographie du thorax. Ceci a mené à 9 CT-scan thoracique supplémentaires dont aucun n'a montré de métastases.
2. A propos de l'US hépatique : 211 patients ont eu une échographie du foie. Parmi les 20 IRM hépatiques réalisées des suites d'une échographie hépatique anormale aucun patient n'avait de métastases.
3. Concernant la scintigraphie osseuse : 246 patients ont eu une scintigraphie osseuse lors de leur bilan d'extension. Ceci a mené à 70 radiographies osseuses centrées dont 1 patient avait des métastases et à 4 IRM de la moelle osseuse dont 1 patient présentait des métastases. C'est le même patient qui a reçu les 2 imageries présentant des métastases (uniquement au niveau osseux).
4. A propos du Scanner Thoraco-abdominal : 52 patients ont reçu un scanner T-A dont 2 ont montré des métastases au niveau pulmonaire.

Les trois patients asymptomatiques de stade I ou II sans envahissement ganglionnaire ayant présentés des métastases :

1. Patiente de 69ans cT1cN0 :

- Classification moléculaire : Luminal B (avec un grade II)
- Bilan réalisé :
 - Radiographie thorax : résultat normal
 - US hépatique : résultat normal
 - Scintigraphie osseuse : résultat anormale => Radiographie osseuse centrée + IRM de la moelle
- Métastases : osseuses uniquement

2. Patiente de 68 ans cT3cN0 :

- Classification moléculaire : TNBC (avec un grade III)
- Bilan réalisé :
 - Scintigraphie osseuse : résultat normal
 - Scan T-A : résultat anormal
- Métastases : pulmonaires uniquement

3. Patiente de 46 ans cT2cN0 :

- Classification moléculaire : TNBC (avec un grade III)
- Bilan réalisé :
 - US hépatique : résultat normal
 - Scintigraphie osseuse : résultat normal
 - Scan T-A : résultat anormal
- Métastases : pulmonaires uniquement

<u>Imagerie(s) réalisée(s) au sein de patients stade I et II asymptomatiques sans envahissement ganglionnaire (cN0) = 259 patients</u>				
<u>Caractéristiques</u>		<u>Métastiques</u>	<u>Non métastiques</u>	<u>Total</u>
		<u>N=3</u>	<u>N = 256</u>	<u>N= 259</u>
Bilan	Poussé	0 (0.0%)	8 (3.1%)	8 (3.1%)
	Simple	3 (100.0%)	248 (96.9%)	251 (96.9%)
Au moins 1 imagerie avancée		3 (100.0%)	136 (53.1%)	139 (53.7%)
Radiographie du thorax	Non	2 (66.7%)	48 (18.8%)	50 (19.3%)
	Oui	1 (33.3%)	208 (81.3%)	209 (80.7%)
CT thoracique réalisé suite à la radiographie de thorax (n= 209	Non	1 (33.3%)	199 (77.7%)	200 (77.2%)
	Oui	0 (0.0%)	9 (3.5%)	9 (3.5%)
US hépatique	Non	1 (33.3%)	47 (18.4%)	48 (18.5%)
	Oui	2 (66.7%)	209 (81.6%)	211 (81.5%)

IRM hépatique réalisée suite à l'US hépatique (N =211)	Non	2 (66.7%)	189 (73.8%)	191 (73.7%)
	Oui	0 (0.0%)	20 (7.8%)	20 (7.7%)
Scintigraphie osseuse	Non	0 (0.0%)	13 (5.1%)	13 (5.0%)
	Oui	3 (100.0%)	243 (94.9%)	246 (95.0%)
Radiographie centrée réalisée suite à la scintigraphie osseuse (N= 326)	Non	2 (66.7%)	174 (68.0%)	176 (68.0%)
	Oui	1 (33.3%)	69 (27.0%)	70 (27.0%)
IRM de la moelle osseuse réalisée suite à la scintigraphie osseuse (N= 326)	Non	2 (66.7%)	240 (93.8%)	242 (93.4%)
	Oui	1 (33.3%)	3 (1.2%)	4 (1.5%)
Scanner Thoraco-abdominal	Non	1 (33.3%)	206 (80.5%)	207 (79.9%)
	Oui	2 (66.7%)	50 (19.5%)	52 (20.1%)

Tableau E. Description des imageries réalisées au sein des patients stade I et II asymptomatiques sans envahissement ganglionnaire.

6.4. Lieux décelés des métastases à la suite du bilan d'extension

Parmi les patients stade IV (N=31) nous retrouvons des métastases au niveau (Tableau F.) :

1. Osseux : 17 patients = 54.8% (17/31)
2. Hépatique : 11 patients = 35.5% (11/31)
3. Pulmonaire : 9 patients = 29.0% (9/31)
4. Ganglionnaire (ganglions non-locorégionaux) : 9 patients = 29.0% (9/31)
5. Cérébrale : 3 patients= 9.6% (3/31)
6. Autres : 11 patients= 35.5% (11/31) dont l'ovaire, la plèvre, le péritoine et la peau.

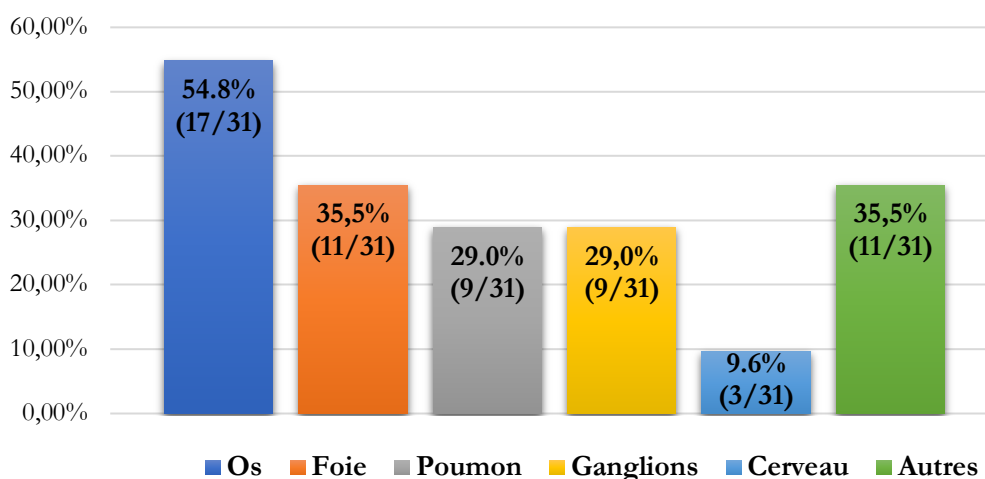


Tableau F. Pourcentage des structures biologiques atteintes de métastases de novo

6.5. Régression logistique des facteurs potentiels au développement de métastases.

Dans cette étude on retrouve plusieurs facteurs potentiels univariés au développement de métastases *de novo* statistiquement significatifs (Tableau G.) :

- L'envahissement ganglionnaire locorégional : OR 12.637 (CI 95% 5.229-30.538 ; $p < 0.001$)
- Une taille tumorale plus importante (cT2, cT3, cT4 vs. cT1) : l'OR est d'autant plus important que le cT de la tumeur est élevé.
- Une surexpression d'HER2 : OR 2,264 (CI 95% 1.012-5.066 ; $p = 0.047$)

Au niveau de la classification moléculaire et des récepteurs hormonaux nous avons une quasi complète séparation des données.

(N= nombre d'observations utilisées. CI = intervalles de confiance. Seules les données non-manquantes sont utilisées)

Facteur	N	Rapport de vraisemblance	Odds ratio (95% CI)	p-value
cN+ vs. cN-	359	31.746	12.637 (5.229-30.538)	<0.001
cT2 vs. cT1	359	5.048	3.455 (1.171-10.187)	0.025
cT3 vs. cT1	359	24.401	23.385 (6.695-81.675)	<0.001
cT4 vs. cT1	359	25.726	114.000 (18.284-710.)	<0.001
HER2+ vs. HER2-	359	3.955	2,264 (1.012-5.066)	0.047
Ki67	358	0.349	1.004 (0.990-1.018)	0.555

Tableau G. Table de régression logistique univariée des facteurs potentiels au développement métastatique

Après exclusions des facteurs confondants nous retrouvons comme facteurs potentiels au développement de métastases *de novo* statistiquement significatifs (Tableau H.) :

- L'envahissement ganglionnaire locorégional : OR 5.780 (CI 95% 2.148-15.556 ; $p < 0.001$)
- Une taille tumorale plus importante :
 - o cT3 vs. cT1: OR 9.959 (CI 95% 2.562-38.709 ; $p < 0.001$)
 - o cT4 vs. cT1: OR 30.100 (CI 95% 4.371-207.26 ; $p < 0.001$)

NB : cT2 vs. cT1 on garde une tendance au développement métastatique mais qui est non-statistiquement significative.

(N= nombre d'observations utilisées. CI = intervalle de confiance. Seules les données non-manquantes sont utilisées. Seuil d'inclusion dans le modèle multivariée est de $p \leq 0.20$)

Facteur	N	Rapport de vraisemblance	Odds ratio (95% CI)	p-value
cN+ vs. cN-	359	12,065	5.780 (2.148-15.556)	<0.001
cT2 vs. cT1	359	1.578	2.077 (0.664-6.498)	0.209

cT3 vs. cT1	359	11.013	9.959 (2.562-38.709)	<0.001
cT4 vs. cT1	359	11.960	30.100 (4.371-207.26)	<0.001

Tableau H. Table de régression logistique multivariée des facteurs potentiels au développement métastatique

6.6. Étude de la corrélation entre l'envahissement ganglionnaire au niveau clinique (cN) et pathologique (pN)

L'envahissement ganglionnaire locorégional au niveau clinique (cN+) étant un important facteur potentiel au développement métastatique et à la stadification TNM nous voulions connaître quelle était la corrélation entre statut ganglionnaire clinique (cN) et pathologique (pN). Le statut de l'envahissement ganglionnaire clinique (cN) a été évalué par l'examen clinique et/ou par imagerie (échographie et/ou IRM) et/ou par ponction cytologique. Le résultat final retenu a été fonction des moyens utilisés selon la pertinence diagnostique : ponction cytologique > imagerie > examen clinique. Pour ce faire, nous avons comparé le statut ganglionnaire clinique et pathologique des patients ayant subi une intervention chirurgicale sans chimiothérapies néoadjuvantes (n= 246).

	pN+	pN0	Total
cN+	21 (VP)	42 (FP)	63
cN0	1 (FN)	182 (VN)	183
Total	22	224	246

Sensibilité & Spécificité (indépendante de la prévalence) :

Sensibilité de la mise au point clinique= probabilité du test d'être cN+ chez un pN+ : **95,5%**

Spécificité de la mise au point clinique = probabilité du test d'être cN0 chez un pN0 : **81,3%**

Valeur prédictive (dépendante de la prévalence) :

Valeur prédictive positive= probabilité d'avoir un pN+ lorsque cN est + : **33,3%**

Valeur prédictive négative= probabilité d'avoir un pN0 lorsque cN est 0 : **99,5%**

⇒ On retrouve une bonne sensibilité (95,5%) et une excellente valeur prédictive négative (99,5%) de la mise au point initial au niveau de l'envahissement ganglionnaire locorégional.

7. Discussion

Dans l'entièreté de la population étudiée nous avons 68.0% de sous-types luminaux (A et B), 13.1% de luminal/HER2, 13.1% de TNBC et 5.6% d'HER2 pur.

En comparant le pourcentage de patients avec des métastases *de novo* selon la classification moléculaire nous retrouvons 21.3% de métastases parmi le sous-type luminal/HER2, 7.4% parmi les sous-types luminaux (A + B), 6.4% de métastases chez les TNBC et 0.0% parmi les HER2 purs. Dans la littérature on retrouve également une tendance à la surexpression d'HER2, cependant nous avons un pourcentage de patients luminaux (A et B) avec métastases plus élevé et un pourcentage de métastases chez les HER2 pures extrêmement faible (0.0%) comparés à ceux décrits dans d'autres études.^{51, 52}

Les analyses issues de la régression logistique univariée montre que l'envahissement ganglionnaire, la taille tumorale (TNM) et la surexpression d'HER2 sont des facteurs potentiels au développement de métastases *de novo*. Après exclusion de facteurs confondants, il ne reste plus que l'envahissement ganglionnaire et la taille tumorale ; aucun facteur pronostique isolé ni de sous-type issu de la classification moléculaire n'ont été identifiés comme étant un facteur potentiel au développement de métastases *de novo*.

Les structures atteintes de métastases *de novo* ont été par ordre décroissant : os (54.8%), foie (35.5%), poumons & ganglions non-localisés (29.0%) et cerveau (9.6%). Ces chiffres sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature.⁵³

Dans notre étude 48.3% des patients avec des métastases étaient asymptomatiques. Nous avons 2.8% (9/323) de patients asymptomatiques de stade I ou II quel que soit leur atteinte ganglionnaire ce qui est plus élevé que ce que l'on retrouve dans la littérature étant donné que nous avons probablement intégré certains stade III comme étant un stade I ou II. Cependant nous avons 1.16% (3/259) de patients asymptomatiques de stade I ou II sans envahissement ganglionnaire.

Pratiquement tous les patients de l'étude ont eu au moins une imagerie « simple » et 64.3% ont eu au moins une imagerie avancée. Le CT-Scan thoraco-abdominal a ramené 15.3% de patients avec métastases (19/124). Le rendement du trio habituel d'imageries dites « simples » reste, quant à lui, faible et mène à un nombre considérable d'examens supplémentaires. Les 229 radiographies du thorax ont donné suite à 12 CT-scan thoraco-abdominal dont finalement seulement un patient avait des métastases au niveau pulmonaire. Les 232 échographies hépatiques ont mené à 23 IRM dont seulement une est revenue positive pour des métastases hépatiques. Quant aux 326 scintigraphies osseuses réalisées, elles ont mené à 80 radiographies osseuses centrées et 8 IRM de la moelle osseuse pour ne mettre en avant que 4 patients avec des métastases osseuses.

Si le rendement de ces 3 imageries est aussi faible c'est également parce qu'elles sont utilisées en première intention chez la plupart des patients à faible risque de développer des métastases.

Ainsi 92.5% (209/229) des radiographies du thorax, 91.0% (211/232) des échographies hépatiques et 75.5% (246/326) des scintigraphies osseuses ont été réalisées chez les patients stade I et II asymptomatiques sans envahissement ganglionnaire. Chez ces 259 patients-là le rendement est encore plus médiocre (voire inexistant) étant donné que nous n'avons que 3 patients avec des métastases (=1.16%). Les 209 radiographies de thorax réalisées chez ces patients ont mené à 9 CT-scan thoracique dont aucun n'avait de métastases, les 211 échographies hépatiques ont mené à 20 IRM hépatique dont aucune n'a montré de métastases et les 246 scintigraphies réalisées ont donné suite à 70 radiographies osseuses centrées et 4 IRM de la moelle osseuse dont finalement qu'un patient a été décelé avec des métastases osseuses et était de classification luminal B. Les 2 autres patients atteints de métastases ont été mis en évidence via le CT-scan thoraco-abdominal ; tous les 2 au niveau pulmonaire et de classification moléculaire TNBC. Le CT-scan thoraco-abdominal dans cette catégorie de patients avait aussi qu'un faible rendement : 3.8% (2/52). Les tissus biologiques atteints de métastases selon la classification moléculaire de ces 3 patients correspondent exactement aux tendances retrouvées dans la littérature.⁵⁴ Évidemment ces chiffres ne concernent que les patients stade I et II asymptomatiques sans envahissement ganglionnaire et de ce fait nous éliminons, par soucis de différenciation rétrospective d'un cN1 par rapport à un cN2a, un facteur important de développement aux métastases, c'est-à-dire une atteinte ganglionnaire au bilan initial. Cependant le pourcentage de patient stade I et II asymptomatique cN0 est tel (72% de la population étudiée) que les conséquences en termes d'organisation de soins et de coûts sont importantes. Ainsi sur ces 259 patients, 666 imageries simples ont été réalisées menant à 103 examens supplémentaires d'imageries avancées pour ne détecter qu'un patient avec des métastases au niveau osseux.

La sensibilité de l'envahissement ganglionnaire lors de la mise au point initial (cN) était bonne (95,5%). La spécificité quant à elle, a un pourcentage moins satisfaisant (81,3%). Cependant nous avons une excellente valeur prédictive négative de 99,5%. Ceci renforce le fait qu'une diminution d'imageries chez les patients asymptomatiques de stade I et II sans envahissement ganglionnaire peut être envisageable car 99,5% des patients sans envahissement ganglionnaire au niveau clinique (cN) le sont aussi au niveau histologique (pN). Par ailleurs, il n'y a pas de données montrant que la détection précoce de métastases non-symptomatiques améliore la mortalité ou la morbidité ; traiter des patients asymptomatiques avec métastases n'a pas démontré pouvoir guérir la pathologie métastatique, ni améliorer la survie ou la qualité de vie, ni pouvoir prévenir les complications liées à la maladie.⁵⁵

8. Conclusion

Les guidelines suggèrent de ne pas réaliser de bilan d'extension chez les patients asymptomatiques de stade I et II. Cependant celui-ci est toujours pratiqué au Cliniques universitaires Saint-Luc quel que soit le stade et la symptomatologie du patient.

La difficulté à différencier, de façon rétrospective, les patients cN1 et cN2a selon la stadification de l'AJCC 2017 8th edition nous a forcé à les inclure en une et même entité plus globale que nous avons appelé 'atteinte de ganglions axillaires' enregistré sous cN1. Cependant cette généralisation a inclus des patients de stade III dans les stades I et II et c'est pour cela que nous nous sommes focalisés sur les stades I et II asymptomatiques sans envahissement ganglionnaire axillaire (cN0) : c.-à-d. ceux dont nous sommes certains de leur stade. Malgré cette réduction, ce groupe, sans envahissement ganglionnaire (cN0), représente 72% de notre population. Il présente seulement 1,16% de métastases occultes et mène à un nombre important d'imageries dont les rendements sont extrêmement faibles : 666 imageries simples et 155 imageries avancées pour ne mettre en avant que 3 patients avec des métastases occultes. Par ailleurs, après exclusion des facteurs confondants, nous n'avons pas trouvé de facteurs pronostiques ni de sous-types moléculaires comme étant un facteur potentiel au développement de métastases *de novo* ; argument souvent avancé par les médecins prescrivant un bilan d'extension chez les patients asymptomatiques de bas stades car les guidelines ne les prennent pas en considération. Dans cette étude la surexpression d'HER2 était un facteur potentiel univarié au développement de métastases *de novo* ; aucuns de ces 3 patients n'avaient une surexpression d'HER2.

En conclusion plusieurs arguments nous incitent à réduire l'utilisation d'imageries systématiques chez les patients asymptomatiques de stade I ou II sans envahissement ganglionnaire clinique. Premièrement, ce groupe fait 72% de la population étudiée et seulement 1,16% de ces patients avaient des métastases. Deuxièmement, le rendement du bilan d'extension est extrêmement faible, voire inexistant : 666 imageries « simples » et 155 imageries « avancées » ont été utilisées pour ne détecter que 3 patients avec des métastases occultes. Troisièmement, aucun facteur pronostique ni de sous-type moléculaire n'a pu être mis en évidence comme étant un facteur au développement de métastases *de novo*. De plus, notre mise au point d'envahissement ganglionnaire (cN) avait une excellente valeur prédictive négative (99.5%) vis-à-vis du statu histologique (pN), tenant compte du fait que l'envahissement ganglionnaire clinique était un important facteur potentiel au développement de métastases *de novo*.

Dès lors, nous pouvons raisonnablement penser à suivre les consignes des guidelines pour ces patients-là quel que soit le sous-type moléculaire de la tumeur. Ceci aurait un impact considérable sur l'organisation des soins, sur les coûts qu'engendrent ces imageries, sur les gestes invasifs que ces imageries peuvent provoquer et sur la dose d'irradiation reçue par le patient.

9. Remerciements

A mon promoteur, Professeur François Duhoux, et ma co-promitrice, Professeur Martine Berlière, pour leur accessibilité tout au long de l'étude, ainsi que pour le temps et l'énergie consacrés à ce mémoire.

Aux lecteurs, Professeur Marie-Madeleine Dolmans, Professeur Yves Humblet et Docteur Latifa Fellah pour avoir pris le temps de lire et de s'intéresser à ce mémoire.

A mes parents, Professeur Pierre Philippart et Catherine Boedts, pour avoir pris le temps de relire mon travail et m'avoir donné de nombreux conseils.

Et enfin, à madame Aline Van Maanen, pour son aide dans les analyses statistiques et sa patience vis-à-vis de mes nombreuses sollicitations.

10. Références

- ¹ Institut national du Cancer (France)
- ² National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology for Breast Cancer. V.1. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2010.
- ³ Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2015.
- ⁴ ASCO/ABIM choosing wisely. Cancer tests and treatments. 2012.
- ⁵ Simos D., Hutton B., Clemons M. Are physicians choosing wisely when imaging for distant metastases in women with operable breast cancer? *J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol* 2014; 11 :62-68.
- ⁶ Simos D., Catley C., van Walraven C. et al. Imaging for distant metastases in women with early stage breast cancer: a population-based cohort study. *CMAJ* 2015; 12: 187.
- ⁷ Henry L., Thomas M., Tara M. et al. Variation in the use of advanced imaging at the time of breast cancer diagnosis in a statewide registry. *Cancer* 2017; 2975-2983.
- ⁸ Anees C., Gildy B., Jose A. et al. Variation in metastatic work-up for patients with invasive breast cancer. *The American Journal of Surgery* 2015; 210:1147-1154.
- ⁹ Simos D., Hutton B., Graham I. et al. Imaging for metastatic disease in patients with newly diagnosed breast cancer: are doctor's perceptions in keeping with the guidelines. *Journal of Évaluation in Clinical Practice* 2015; 21:67-75.
- ¹⁰ Ravaoli A., Passini G., Polselli A. et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat.* 2002; 72: 53–60.
- ¹¹ Myers RE., Johnston M., Pritchard K. et al. Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline. *CMAJ* 2001; 164:1439–1444.
- ¹² Ciatto S., Pacini P., Azzini V. et al. Preoperative staging of primary breast cancer: a multicentric study. *Cancer* 1988; 61:1038–1040.
- ¹³ Ciatto S., Pacini P., Azzini V. et al. Preoperative staging of primary breast cancer: a multicentric study. *Cancer* 1988; 61:1038–1040.
- ¹⁴ Bruneton JN., Balu-Maestro C., Raffaelli C. et al. Indications for hepatic ultrasonography in breast cancer staging and follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 1996; 37:115–121.
- ¹⁵ Abuzallouf S., Motawy M., Thotathil Z. Baseline staging of newly diagnosed breast cancer Kuwait cancer control center experience. *Med Princ Pract* 2007; 16:22–4.
- ¹⁶ Barrett T., Bowden DJ., Greenberg DC. et al. Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. *Br J Cancer* 2009; 101:1522–8.
- ¹⁷ Chu QD., Henderson A., Kim RH. et al. Should a routine metastatic workup be performed for all patients with pathologic N2/N3 breast cancer? *J Am Coll Surgeons* 2012; 214:456–461.
- ¹⁸ Han D., Hogeveen S., Sweet Goldstein M. et al. Is knowledge translation adequate? A quality assurance study of staging investigations in early stage breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132:1–7.
- ¹⁹ Kim H., Han., Moon HG. et al. The value of preoperative staging chest computed tomography to detect asymptomatic lung and liver metastasis in patients with primary breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 126:637–41.

- 20 Tanaka S., Sato N., Fujioka H. et al. Use of contrast-enhanced computed tomography in clinical staging of asymptomatic breast cancer patients to detect asymptomatic distant metastases. *Oncol Lett* 2012; 3:772–6.
- 21 Simos D., Hutton B., Clemons M. Are physicians choosing wisely when imaging for distant metastases in women with operable breast cancer? *J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol* 2014; 11 :62-68.
- 22 Simos D., Catley C., van Walraven C. et al. Imaging for distant metastases in women with early stage breast cancer: a population-based cohort study. *CMAJ* 2015; 12:187.
- 23 Henry L., Thomas M., Tara M. et al. Variation in the use of advanced imaging at the time of breast cancer diagnosis in a statewide registry. *Cancer* 2017; 2975-2983.
- 24 Simos D., Hutton B., Graham I. et al. Imaging for metastatic disease in patients with newly diagnosed breast cancer: are doctor's perceptions in keeping with the guidelines. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2015; 21:67-75.
- 25 Simos D., Hutton B., Clemons M. Are physicians choosing wisely when imaging for distant metastases in women with operable breast cancer? *J Oncol Pract Am Soc Clin Oncol* 2014; 11 :62-68.
- 26 Simos D., Hutton B., Graham I. et al. Imaging for metastatic disease in patients with newly diagnosed breast cancer: are doctor's perceptions in keeping with the guidelines. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2015; 21:67-75.
- 27 Glant M., Harbeck N., Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care* 2011; 6(2) :136-141.
- 28 Tao L., Chu L., Wang L. et al. Occurrence and outcome of de novo metastatic breast cancer by subtype in a large, diverse population. *Cancer causes control* 2016; 27:1127-1138.
- 29 Sanpaolo P., Barbieri V., Genovesi D. Prognostic value of breast cancer subtypes on breast cancer specific survival, distant metastases and local relapse rates in conservatively managed early stage breast cancer: A retrospective study. *The journal of Cancer Surgery* 2011; 37: 876-882.
- 30 Dilara Savci-Heijink C., Halfwerk H., Hooijer G. et al. Retrospective analysis of metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Breast cancer Res Treat* 2015; 150: 547-557.
- 31 Kast K., Link T., Friedrich K. et al. Impact of breast cancer subtypes and pattern of metastasis on outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150: 621-629.
- 32 Shen T., Siegal G.P., Wei S., Clinicopathologic factors associated with de novo metastatic breast cancer. *Pathology Research and Practice* 2016; 212: 1167-1173.
- 33 Tao L., Chu L., Wang L. et al. Occurrence and outcome of de novo metastatic breast cancer by subtype in a large, diverse population. *Cancer causes control* 2016; 27:1127-1138.
- 34 Shen T., Siegal G.P., Wei S., Clinicopathologic factors associated with de novo metastatic breast cancer. *Pathology Research and Practice* 2016; 212: 1167-1173.
- 35 Bychkovsky BL., Guo H., Sutton J. et al. Use and yield of baseline imaging and laboratory testing in Stage II breast cancer. Unpublished. Manuscript in review
- 36 Gangadaran S. Rational use of imaging to stage breast cancer: Evidences for a selective approach. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* 2017; 38:427-9.
- 37 Barrett T., Bowden DJ., Greenberg DC., et al. Radiological staging in breast cancer: which asymptomatic patients to image and how. *British Journal of Cancer* 2009; 101:1522–8.
- 38 Gangadaran S. Rational use of imaging to stage breast cancer: Evidences for a selective approach. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* 2017; 38:427-9.
- 39 Carter CL., Allen C., Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*

1989; 63:181-7.

⁴⁰ Soni A, Ren Z, Hameed O, et al. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *American Journal of Clinical Pathology* 2015; 143:471–478.

⁴¹ Wei S., Siegal P. Review article: Metastatic Organotropism: an intrinsic property of Breast Cancer molecular Subtypes *Adv Anat Pathol* 2017; 24: 78-81.

⁴² Wu Q., Li J., Zhu S. et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget* 2017; 8(17) :27990-27996.

⁴³ Brenner DJ., Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357:2277-2284.

⁴⁴ Guth, U., Vetter, M., Huang, et al. (2013) Staging for distant metastases in operable breast cancer: a suggested expansion of the ESMO guideline recommendation for staging imaging of node-negative hormone receptor-negative disease. *Annals of Oncology* 2013; 24:555–557.

⁴⁵ Guth U, Vetter M, Huang, et al. (2013) Staging for distant metastases in operable breast cancer: a suggested expansion of the ESMO guideline recommendation for staging imaging of node-negative hormone receptor-negative disease. *Annals of Oncology*. 2013; 24:555–557.

⁴⁶ Makarov DV., Soulos PR., Gold HT. et al. Regional-level correlations in inappropriate imaging rates for prostate and breast cancers: potential implications for the choosing Wisely Campaign. *JAMA Oncol* 2015;1: 185-194.

⁴⁷ Americans speak on health reform: report on health care community discussions. Available at: https://web.archive.org/web/20121016185718/http://www.healthreform.gov/reports/hccd/report_on_communitydiscussions.pdf. [accessed 02.09.16].

⁴⁸ Simos D., Catley C., van Walraven C. et al. Imaging for distant metastases in women with early stage breast cancer: a population-based cohort study. *CMAJ* 2015; 12:187

⁴⁹ Farquhar CM., Kofa EW., Slutsky JR: Clinicians' attitudes to clinical practice guidelines: A systematic review. *Med J Aus.* 2002; 177:502-506.

⁵⁰ Davis D., O'Brien MA., Freemantle N. et al. Impact of formal continuing medical education: Do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? *JAMA* 1999; 282:867-74.

⁵¹ Tao L., Chu L., Wang L. et al. Occurrence and outcome of de novo metastatic breast cancer by subtype in a large, diverse population. *Cancer causes control* 2016; 27:1127-1138.

⁵² Shen T., Siegal G.P., Wei S., Clinicopathologic factors associated with de novo metastatic breast cancer. *Pathology Research and Practice* 2016; 212: 1167-1173.

⁵³ Soni A., Ren Z., Hameed O. et al. Breast cancer subtypes predispose the site of distant metastases. *Am J Clin Pathol* 2015; 143:471–478.

⁵⁴ Wu Q., Li J., Zhu S. et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget* 2017; 8(17) :27990-27996.

⁵⁵ Lin N., Thomssen C., Cardoso D. et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC task force: surveillance, staging, and evaluation of patients with early-stage and metastatic breast cancer. *Breast Edinb Scotl* 2013; 22:203-210.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté de médecine et médecine dentaire

Avenue Mounier, 50 bte B1.50.04, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/mede