

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**Tome XXIII
publié le 6.12.1999**



*VINGT-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 1999*

Surveillance des cancers du sein

F. LAFFARGUE*
(Montpellier)

Nous envisagerons uniquement la surveillance des cancers du sein sans métastase à distance. Cette période correspond à l'intervalle libre entre la fin du traitement primaire (chirurgie \pm radiothérapie \pm chimiothérapie) et une éventuelle récurrence.

Depuis que ce sujet a été inscrit aux 23^{es} Journées du Collège, la surveillance des cancers de sein a fait d'objet de la part de l'ANAES d'une recommandation pour la pratique clinique parue en avril 1999 à laquelle nous avons participé (1).

JUSTIFICATION D'UNE RATIONALISATION DES MODALITÉS DE SURVEILLANCE

Les arguments en faveur d'une telle initiative sont nombreux :

Le cancer du sein est, en termes de prévalence, au premier rang des cancers. Cette dernière a été estimée en 1990 à 287 997 cas correspondant au nombre de femmes sous surveillance (2).

* Service de Gynécologie-Obstétrique A.
Cancérologie gynécologique et mammaire
Hôpital Arnaud de Villeneuve – 371 avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 MONTPELLIER CEDEX

La multiplicité des moyens diagnostiques offerts par les nouvelles méthodes d'imagerie et les dosages des marqueurs, diversifient les possibilités de prescription. Nous assistons alors à des modes de surveillance très variables d'une équipe à l'autre sans que les méthodes aient été évaluées en termes d'efficacité et de coût.

L'expérience montre en pratique un excès de prescription facilement explicable : quasi absence de formation médicale dans ce domaine, exigences des malades mal informées par les médias, crainte médico-légale de la part du médecin en cas de récurrence non diagnostiquée « à temps ». Surtout méconnaissance de l'objectif principal de la surveillance et de nos capacités thérapeutiques face à cet objectif.

OBJECTIFS DE LA SURVEILLANCE

Diagnostic précoce des récurrences

C'est dans l'esprit de tous l'objectif principal dans l'espoir que leur diagnostic précoce fasse qu'elles soient guérissables par une thérapeutique secondaire. C'est, comme nous le verrons en l'état actuel de nos moyens thérapeutiques, plus un vœu qu'une réalité. C'est ce chapitre que nous développerons essentiellement.

- **Prise en compte des complications iatrogènes**

Complications locorégionales dues à la chirurgie et/ou à la radiothérapie.

Complications générales liées à la chimiothérapie et/ou à la l'hormonothérapie.

- **Soutien psychologique et réhabilitation corporelle et sociale**

Soutenir la patiente psychologiquement et la conseiller pour réhabiliter son image corporelle va l'aider à se réinsérer dans une vie familiale et sociale normale. Ceci est capital pour la qualité de la vie. Les moyens pour y arriver passent plus par le contact humain que par la demande d'examen complémentaires.

Histoire naturelle du cancer du sein traité

Ce rappel est essentiel pour définir des modalités de surveillance.

- Une récurrence tous stades confondus survient dans 50 % des cas. Elles apparaissent dans 80 % des cas dans les 5 ans, mais des métastases, notamment osseuses, sont possibles après 10 ans. Dans 25 % des cas, il s'agit de récurrences locorégionales et dans 75 % des cas de métastases à distance (5).

- Les récurrences locorégionales se répartissent de la façon suivante (chiffres moyens de la littérature) :

- Sein homolatéral après traitement conservateur :

- à 5 ans : 3 à 6 %;

- à 10 ans : 15 %;

- à 20 ans : 20 %;

- Sein controlatéral : 6 à 10 %;

- Paroi thoracique : 1 à 5 %;

- Ganglions : 0,5 à 2 %.

- Les métastases à distance lors de la première rechute se répartissent de la façon suivante (chiffres moyens de la littérature) :

- Os : 50 – 60 % des cas;

- Plèvre-poumon : 20 – 35 % des cas;

- Peau : 15 – 20 % des cas;

- Foie + SNC : 20 % des cas;

- Multiples : 25 – 30 % des cas.

- Le pronostic d'une récurrence est fondamentalement différent selon sa localisation. Les récurrences locales dans le sein conservé ou dans le sein controlatéral n'altèrent pas le pronostic si leur diagnostic est fait à un stade aussi précoce ou a fortiori plus précoce que la première localisation. Inversement le pronostic après la première métastase est actuellement constamment péjoratif, la médiane de survie est de 12 à 24 mois et la survie à 5 ans n'excède pas 20 % de cas (5).

Ces différentes constatations plaident surtout en faveur d'une surveillance locorégionale rapprochée les 5 premières années, plutôt qu'en faveur d'une surveillance générale pendant de longues années.

Valeur des différents examens de surveillance

Malgré les progrès technologiques réalisés par l'imagerie et la biologie, les récurrences sont encore découvertes dans 50 à 90 % des cas à la suite d'un symptôme signalé par la malade.

• *Surveillance locorégionale*

— L'examen clinique met en évidence le tiers ou la moitié des récurrences. Ceci souligne l'importance de l'examen systématique des seins, de la paroi thoracique à la recherche de nodules sous-cutanés ou de nodules de perméation, et des aires ganglionnaires.

— La mammographie du sein traité peut être assez fortement modifiée par la chirurgie et la radiothérapie. Cependant la qualité des films actuels permet de dépister une récurrence infra-clinique dans 1/3 des cas.

— L'échographie ne doit jamais être demandée seule. Son intérêt, couplée à la mammographie, le même que dans le diagnostic du cancer du sein en général, est de préciser une image ambiguë dans un sein radiologiquement dense.

— L'IRM des seins avec injection de gadolinium a une excellente sensibilité (93 à 100 %), ce qui lui confère une forte valeur prédictive négative proche de 100 %. Cela signifie que lorsque l'IRM est négative, la probabilité d'avoir un cancer du sein invasif est pratiquement nulle. Par contre, la spécificité est faible (75 à 85 %), surtout chez la femme jeune, de telle sorte qu'elle a une valeur prédictive positive faible, source de nombreux faux positifs. Pour cette raison, il existe un accord professionnel pour ne pas recommander actuellement l'IRM en surveillance systématique. Par contre, en cas de seins très remaniés par la thérapeutique, de seins denses et naturellement en cas de doute diagnostique, l'IRM est fortement recommandée (1).

• *Méthodes de diagnostic des métastases*

— *La radio du poumon*

Rechert-Boe et coll. (10) en 1995 montrent qu'elle est demandée tous les ans dans 50 % des cas. Une enquête personnelle en 1997 auprès de 40 médecins révèle qu'elle est recommandée par 35 d'entre eux tous les ans. Malgré cela, 70 à 90 % des métastases pleuro-pulmonaires sont découvertes à la suite d'un

symptôme clinique. Par ailleurs, Logager et coll. (7) révèlent que la survie des patientes présentant des métastases pulmonaires symptomatiques est identique à celles chez qui a été découverte une métastase asymptomatique. L'utilité de la radiographie pulmonaire est donc fortement remise en cause.

— *La scintigraphie osseuse*

Elle est prescrite dans 20 à 30 % des cas annuellement (10). Elle est prescrite dans notre enquête par 30 médecins sur 40. Deux études portant sur un grand nombre de cas de scintigraphies systématiques montrent que le rendement de la scintigraphie est très faible. Le taux de scintigraphies osseuses positives chez des patientes asymptomatiques ne représente que 0,4 % des scintigraphies.

Au faible rendement de cet examen, il faut rajouter le très grand nombre de cas de scintigraphies osseuses faussement positives surtout chez les malades âgées, source d'inquiétudes inutiles.

— *L'échographie hépatique*

L'enquête personnelle révèle que 27 médecins sur 40 interrogés prescrivent une échographie hépatique annuelle et 10/40 un scanner. L'étude de Kauczor (5) portant sur 414 patientes, ce qui représente 2 657 échographies de surveillance, révèle une métastase asymptomatique dans 6 % des cas seulement. Ceci représente une échographie positive pour 100 effectuées.

Recommandations : Les différentes recommandations issues d'organismes officiels, de sociétés savantes et le groupe d'expert de l'ANAES ne recommandent pas de dépistage systématique des métastases par l'imagerie.

— *Les marqueurs tumoraux*

Le CA 15.3 est prescrit tous les 3 à 6 mois par 39 médecins sur 40, quel que soit le stade clinique. Le CA 15.3 est un bon indicateur de rechute métastatique. Il s'élève au-dessus de 30 UI/ml dans 70 % des cas en présence d'une rechute et il est faussement positif dans 30 % des cas seulement. Il précède en moyenne la survenue d'une métastase de 3 à 4 mois (extrêmes 1 – 45 mois). Par contre, quelle est la valeur du dosage des marqueurs en termes de gain de survie ? Il n'y a à notre connaissance que deux études préliminaires qui ont tenté d'étudier le bénéfice sur la survie du dosage des marqueurs tumoraux (4, 7). Celle de W. Jager en 1991

utilisant l'ACE et le CA 15.3 à propos de 46 cas et celle de F. Kovner utilisant le Mucin-like Carcinoma Associated Antigen (MCA) à propos de 51 cas. Les méthodologies employées, le faible nombre de cas, l'absence de recul de ces études qui n'ont pas été publiées de façon définitive depuis, ne permettent pas de conclure.

Recommandations : En l'absence de signe clinique, le groupe de travail de l'ANAES, recommande de ne pas pratiquer de dosage du CA 15.3 à titre de dépistage systématique. En effet, si ce dosage peut permettre un diagnostic précoce des rechutes, il n'est pas démontré que leur traitement au stade infraclinique améliore la survie.

RÉSULTAT DES ÉTUDES DE SURVEILLANCE

Nous ne retrouvons dans la littérature que deux études prospectives randomisées parues en 1994, analysant l'impact sur la survie et la qualité de la vie de deux méthodes de surveillance.

L'étude du GIVIO (3) comprend 1320 cancers du sein invasifs stade I à III suivis pendant 71 mois randomisés en deux groupes. Le premier groupe de 665 cas a un suivi minimum comprenant un examen clinique tous les 3 mois pendant 5 ans et une mammographie par an pendant 5 ans. Le deuxième groupe de 655 cas, pratique en plus du suivi minimum, un dosage des g-GT et de la phosphatase alcaline tous les 3 mois pendant 5 ans, une radio du poumon, une échographie hépatique et une scintigraphie osseuse tous les ans pendant 5 ans.

Le nombre de décès est identique dans les 2 groupes. Ils sont respectivement dans le groupe 1 et 2 de 122 et 132 cas. La durée de survie est identique ainsi que la qualité de la vie.

La deuxième étude de Roselli Del Turco et coll. (11) suit exactement la même stratégie. Elle comprend 1243 cas séparés en deux groupes randomisés de 621 et 622 cas. Le suivi minimum comprend un examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 5 ans. La mammographie est pratiquée tous les ans. Le suivi maximaliste rajoute une radiographie du poumon et un scanner osseux tous les 6 mois. Trois cents patientes ont eu une chimiothérapie dans chaque groupe. La survie à 5 ans est respectivement de 80,2 % dans le groupe

SURVEILLANCE DES CANCERS DU SEIN

avec un suivi minimum et 80,9 % dans le groupe avec un suivi maximaliste.

RÉSULTAT DES ÉTUDES DE COÛT

L'étude de Schapira et coll. (12) menée aux USA en 1991 compare un suivi minimum de 6 mois (clinique/6 mois, mammo/1 an) à un suivi maximaliste mais souvent pratiqué (clinique tous les 6 mois + mammographie/1 an + γ -GT + marqueurs tumoraux/6 mois + scintigraphie osseuse, radio du poumon et échographie hépatique tous les ans). Les coûts directs médicaux sont 5 fois plus élevés dans le deuxième groupe. Ceci représente un gain national de 636 millions de dollars par an, ce qui représente 30 % du financement du programme de dépistage des cancers du sein.

L'étude de Mapelli en Italie en 1995 suit la même stratégie et arrive aux mêmes conclusions avec un coût direct $\times 5$ (9).

L'étude de Tretare et coll. (13) en France en 1998 est une étude rétrospective relevant dans 998 dossiers les prescriptions effectuées et les comparant aux recommandations standards (clinique + mammographie). Le coût direct total de la surveillance extrapolé à la France est estimé à 66 MF. Le surcoût par rapport aux recommandations est de 48 MF.

— Les surcoûts réels sont certainement beaucoup plus importants car au surcoût des examens demandés, il faut rajouter le coût des examens induits par les faux positifs, et, en France le remboursement des frais de déplacement pour chaque examen demandé...

DIAGNOSTIC DES COMPLICATIONS IATROGENES

Les douleurs, le lymphoedème du bras, les complications cutanées ou thoraciques post-radiques sont cliniquement évidents.

Le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes traitées par tamoxifène est multiplié par 1,6 à 3 selon les publications. Le risque attendu de cancer de l'endomètre reste cependant faible (10/1000) et le pronostic est bon. Cela ne justifie pas leur recherche systématique par mesure échographique de l'épaisseur de l'endomètre dont la faible valeur prédictive positive (30 %) et l'augmentation de

l'épaisseur de l'endomètre de nature bénigne sous tamoxifène sont source de nombreuses hystérosopies et curetages inutiles.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

— Un malade est à ses yeux guéri tant qu'il n'a pas pris conscience de sa récurrence. Aussi, toute annonce de récurrence va bouleverser la qualité de vie. Or en l'état actuel de nos moyens thérapeutiques, un traitement des métastases au stade infraclinique, n'a pas fait la preuve de son intérêt. Ainsi, dépister la métastase s'avère plus nocif qu'utile.

— Par contre, les récurrences locales ou dans le sein controlatéral sont rattrapables si le diagnostic est fait précocement.

Le suivi systématique se résume à une surveillance clinique et mammographique sans oublier de prendre en charge les séquelles et les conséquences psychologiques et sociales.

La demande d'examen complémentaires, à la recherche de métastases, est faite en fonction de la symptomatologie et en tenant compte de la psychologie de la patiente.

— Les différentes propositions d'experts concernant le rythme et la durée de la surveillance figurent dans les tableaux I et II.

SURVEILLANCE DES CANCERS DU SEIN

*Tableau I (Emprunté à l'ANAES)
Recommandations : surveillance clinique*

	Année	Rythme
Conférence de consensus Lyon (France)	Octobre 1991	2 - 3 fois/an 1 ^{re} année 6 mois pdt 5 ans Espacé par la suite
Conférence de consensus Bari (Italie)	Octobre 1994	3 mois - 1 ^{re} année 6 mois pdt 5 ans puis tous les ans
NHMRC (Australie)	Octobre 1995	3 mois pdt 1 à 2 ans 6 mois pdt 5 ans Puis tous les ans
NHS (Angleterre)	Juillet 1996	Idem
S.O.R. (France)	Août 1996	1 ^{er} examen : 4 mois 6 mois pdt 5 ans Puis tous les ans
ASCO (USA)	Mai 1997	3 - 6 mois 3 ans 6 - 12 mois 2 ans Puis tous les ans
Santé Canada (Canada)	Février 1998	1 ^{er} examen à 4 mois < 1 an pdt 5 ans Puis tous les ans
ANAES (France)	1999	1 ^{er} examen à 4 mois 6 mois pdt 5 ans Puis tous les ans

L'AFFARGUE

*Tableau II (Emprunté à l'ANAES)
Recommandations : surveillance mammographique*

	Année	Rythme
Conférence de consensus Lyon (France)	1991	6 mois après traitement 1/an pdt 5 ans Rythme dépistage après 50 ans
Conférence de consensus Bari (Italie)	1994	Annuelle de 0 à 5 ans Plus appropriée après 70 ans
NHMRC (Australie)	1995	6 à 12 mois après traitement Puis annuelle
NHS (Angleterre)	1996	Annuelle 0 - 5 ans Puis tous les 2 ans
S.O.R. (France)	1996	6 à 12 mois après traitement Puis annuelle
NCI1996 (USA)	Annuelle	
ASCO (USA)	1997	6 mois après traitement Puis annuelle
Santé Canada (Canada)	1998	4 à 6 mois après traitement Puis annuelle
ANAES (France)	1999	6 mois après traitement Puis annuelle

Bibliographie

1. ANAES. Suivi des patientes traitées pour un cancer du sein non métastasé. Recommandations pour la pratique clinique 1998.
2. Le cancer en France : incidence et mortalité. Situation en 1995. Réseau FRANCIM. Publié par le ministère de l'emploi et de la solidarité (1999).
3. GIVIO. Impact of follow-up testing on survival and health related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1994 : 271, 1587 - 92.
4. Jager W., Merkkle E., Lang M. Erlanger tumor marker study on breast cancer. *J. Tumor-Marker Oncol.* 1991 : 6 - 56 abs 63.
5. Kauczor HU., Voges EM, Wielard SC et coll. Value of routine abdominal and lymph mode sonography in follow-up of breast cancer patients. *Eur. J. Radiol.* 1994 : 18, 104 - 108.
6. Kerbrat P. Cancer du sein : surveillance durant l'intervalle libre. Cours supérieur francophone de cancérologie. Edité par ICI Pharma.
7. Kovner F, Merinsk O, Harenveini M, et coll. Treatment of disease negative but Mucin-Like Carcinoma Associated Antigen-Positive breast cancer patients with tamoxifene : preliminary results of a prospective controlled randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994 : 35, 80 -83.
8. Logager V.B, Vestergaard A, Herrsted J et coll. The limited value of routine chest X in the follow-up of stage II breast cancer. *Eur. J. Cancer* 1990 : 26, 553 - 5.
9. Mapelli V, Dirindin N, Grilli R. Economic evaluation of diagnostic follow-up after primary treatment for breast cancer. Results of the working group on economic organizational aspects of follow-up. *Ann. Oncol.* 1995 : 6 (suppl 2) 61 -64.
10. Richer-Boe KE. Heterogeneity of cancer surveillance practices among medical oncologists in Washington and Oregon. *Cancer* 1995 : 75, 2605 - 12.
11. Rosselli Del Turco M., Palli D., Gariodia et coll. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. *JAMA* 1994 : 271, 1593 - 1597.
12. Schapira DV, Urban M. A minimalist policy for breast cancer surveillance. *JAMA* 1991 : 265, 380 - 382.
13. Tretarre B, Mathieu-Daude H, Daures JP. Etude des coûts et des surcoûts lors de la première année du cancer du sein dans le département de l'Hérault. Sous presse.