



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Place de la stratégie chirurgicale mammaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein oligométastatique de novo : étude d'une cohorte de 116 patientes prises en charge entre 2005 et 2017 au Centre Oscar Lambret**

Présentée et soutenue publiquement le 10 Juin 2020 à 16h  
Pôle formation

**Par Charlotte Debuquoy Bataille**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Sophie Catteau-Jonard**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Pierre Collinet**

**Monsieur le Docteur David Pasquier**

**Madame le Docteur Claudia Regis**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Émilie Kaczmarek**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

ACE	Antigène carcino-embryonnaire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	Acide Ribonucléique
BRCA	Breast Cancer
CA 15.3	Antigène cancer 15.3
CDK	Cyclin-Dependent Kinase
DM	Données Manquantes
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESME	« Epidémiologie-Stratégie Médico Economique »
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDG	Fluoro-désoxy-glucose
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HR	Hazard ratio
IC 95%	Intervalle de Confiance à 95 pour cent
IRM	Image par Résonance Magnétique
JCOG	Japan Clinical Oncology Group
mm	millimètre
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORR	Odds Ratio
p	valeur de p
PIK3CA	Phosphoinositide-3-kinase catalytique
RCP	Réunion Pluridisciplinaire

RH	Récepteurs Hormonaux
RO	Récepteurs aux Oestrogènes
RP	Récepteurs à la Progesterone
RR	Risque Relatif
SBR	Scarff Bloom Richardson
SD	Déviatiion Standard
SG	Survie globale
SSP	Survie Sans Progression
TEP-TDM	Tomographie par Emission de Positons- Tomodensitométrie
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VS	versus

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>I- Généralités .....</b>	<b>1</b>
1) Épidémiologie .....	1
2) Dépistage .....	3
3) Diagnostic et bilan initial .....	3
<b>II- Stratégie thérapeutique du cancer du sein .....</b>	<b>5</b>
1) Stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique .....	5
2) Stratégie thérapeutique du cancer du sein localisé et localement avancé .....	7
<b>III- Définition de la maladie oligométastatique .....</b>	<b>9</b>
1) Le concept de maladie oligométastatique .....	9
2) Le rationnel biologique de la maladie oligométastatique .....	10
3) Définition radiologique de la maladie oligométastatique .....	11
<b>IV- La prise en charge locorégionale dans le cancer du sein métastatique .....</b>	<b>13</b>
1) Études rétrospectives .....	13
2) Études prospectives .....	16
3) Les recommandations actuelles .....	17
<b>V- Problématique et rationnel de l'étude .....</b>	<b>18</b>
<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>19</b>
<b>I- Population .....</b>	<b>19</b>
1) Critères d'inclusion .....	19
2) Critères d'exclusion .....	20
3) Sélection des patientes .....	20
4) Constitution de 2 groupes .....	21
<b>II- Critères d'évaluation .....</b>	<b>24</b>
1) Critère de jugement principal .....	24
2) Critères de jugement secondaires .....	24
<b>III- Recueil des données .....</b>	<b>24</b>
<b>IV- Analyse statistique .....</b>	<b>25</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>26</b>
<b>I- Population .....</b>	<b>26</b>

---

1) Données démographiques.....	26
2) Données tumorales initiales .....	28
3) Données concernant les métastases au diagnostic.....	28
<b>II- Traitement .....</b>	<b>30</b>
1) Traitement loco régional.....	30
a) La chirurgie mammaire .....	30
b) Radiothérapie adjuvante .....	32
2) Traitement médical systémique .....	32
3) Traitements focaux des métastases .....	34
<b>III- Données de survie .....</b>	<b>35</b>
1) Survie globale.....	35
2) Survie sans progression .....	37
3) Sous-groupe : métastases osseuses .....	39
<b>Discussion.....</b>	<b>40</b>
<b>I- Comparaison aux données de la littérature .....</b>	<b>41</b>
1) Données descriptives de notre cohorte .....	41
a) Caractéristiques initiales cliniques et tumorales .....	41
b) Le traitement loco régional.....	42
c) Le traitement systémique .....	45
d) Le traitement focal des métastases .....	47
2) Données de survie globale et de survie sans progression.....	53
a) Données de survie globale.....	53
b) Données de survie sans progression.....	57
c) Sous-groupe « métastases osseuses » .....	58
<b>II- Points forts et limites de l'étude .....</b>	<b>59</b>
1) Points forts de l'étude .....	59
2) Limites de l'étude .....	61
<b>III- Perspectives de l'étude .....</b>	<b>62</b>
1) Essais prospectifs en cours .....	62
2) Nouvelles thérapies ciblées .....	63
3) Traitements focaux.....	64
<b>Conclusion .....</b>	<b>65</b>
<b>Annexe .....</b>	<b>67</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>69</b>

## RESUME

**Titre** : Place de la stratégie chirurgicale mammaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein oligométastatique de novo : étude d'une cohorte de 116 patientes prises en charge entre 2005 et 2017 au Centre Oscar Lambret.

**Contexte** : La question de la prise en charge chirurgicale mammaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique est controversée. Cette stratégie semble être bénéfique pour les patientes oligométastatiques, pour qui le but est un traitement curatif. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'apport en termes de survie globale d'une stratégie de prise en chirurgicale mammaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein oligométastatique d'emblée.

**Matériel et Méthode** : Il s'agissait d'une étude rétrospective sur une cohorte de 116 patientes diagnostiquées d'un cancer du sein oligométastatique de novo entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2016 au Centre Oscar Lambret à Lille. Deux groupes ont été constitués : le groupe 1 était formé de patientes bénéficiant d'une stratégie thérapeutique avec intention de traitement chirurgical mammaire, et le groupe 2 comprenait les patientes avec stratégie de traitement systémique seul, sans chirurgie mammaire prévue à priori.

**Résultats** : Soixante-dix-huit patientes étaient dans le groupe 1 et 38 patientes étaient dans le groupe 2. Soixante-neuf patientes étaient opérées au niveau mammaire dans le groupe 1 et 12 patientes avaient eu une mastectomie dans le groupe 2. L'âge moyen, le statut hormonal, le nombre moyen de métastases au diagnostic, le type de métastase et les caractéristiques histopathologiques étaient similaires entre les deux groupes, sauf pour le statut HER2. La médiane de survie

globale était de 73 mois dans le groupe 1 (IC 95% : 54,0-99,4) et de 65,9 mois dans le groupe 2 (IC 95% : 57,1-84,0). Il n'était pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes, même après ajustement sur les facteurs de confusion (HR : 1,26 ; IC 95% : 0,72-2,19 ; p=0,42). Aucune différence significative en termes de survie sans progression n'avait été retrouvée entre les deux groupes (HR : 1,49 ; IC 95% : 0,92-2,42 ; p=0,11). Soixante-douze patientes avaient des métastases osseuses seules. La stratégie par chirurgie mammaire n'a pas été retrouvée supérieure en termes de survie globale dans ce sous-groupe (HR : 0,90 ; IC 95% : 0,40-2,04 ; p=0,81).

**Conclusion :** Il n'a pas été retrouvé de bénéfice en termes de survie d'une stratégie de chirurgie mammaire chez les patientes prises en charge pour un cancer du sein oligométastatique de novo dans notre cohorte. Une prise en charge multimodale de ces patientes à faible potentiel métastatique reste néanmoins une piste prometteuse avec le développement des nouvelles thérapies ciblées, et de traitements focaux.

## INTRODUCTION

### I- Généralités

#### 1) *Épidémiologie*

Le cancer du sein représente à ce jour le cancer le plus fréquent chez la femme. En 2018, on estime le nombre de nouveaux cas à 58459 en France (1). La tendance est à l'augmentation du taux d'incidence avec un accroissement de 1,1% chaque année entre 1990 et 2018 (1). On évalue entre 5 et 10% le nombre de cancers du sein métastatiques d'emblée (2).

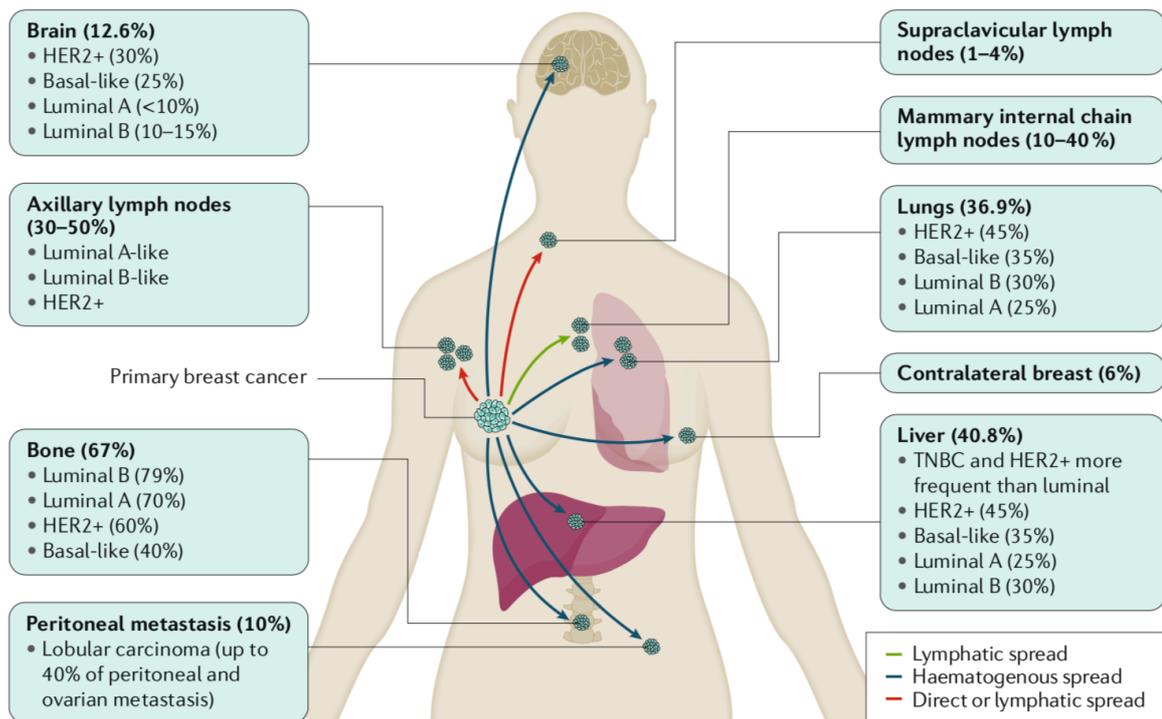
Le cancer du sein est également au premier rang des causes de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès estimés en 2018 (1). Au cours de ces vingt dernières années, on note une diminution du taux de mortalité avec en moyenne -1,3 % par an entre 1990 et 2018. Cette amélioration est principalement liée aux nouvelles thérapeutiques et au perfectionnement des techniques de dépistage (3).

Les principaux facteurs de risque reconnus de cette pathologie sont l'âge, la prédisposition génétique (comme les mutations des gènes de la recombinaison homologue, BRCA1 et BRCA2), un antécédent familial au premier degré de cancer du sein, un antécédent personnel de pathologie mammaire ou d'irradiation thoracique à forte dose (1). Cinq à 10 % des cancers du sein sont liés à des mutations génétiques héréditaires. D'autres facteurs de risque sont suspectés comme l'exposition hormonale endogène (puberté précoce, nulliparité, première grossesse tardive, l'allaitement, le surpoids, l'obésité) et exogène (traitement hormonal de la ménopause, l'alcool) (1).

Le cancer du sein est un cancer de bon pronostic avec une survie globale à 5 et 10 ans de 87% et 76% respectivement (4). Cependant, la survie est d'autant meilleure que le diagnostic est fait à un stade précoce. Le cancer du sein métastatique est considéré comme une maladie incurable avec une survie médiane de 2-3 ans et une survie globale à 5 ans d'environ 25% seulement (1). Les cancers du sein métastatiques d'emblée sont de meilleur pronostic que les rechutes métastatiques (5). De surcroit, plus le délai entre le diagnostic de cancer du sein non métastatique et l'apparition de la première métastase est court, plus la médiane de survie est faible (6). Les sites métastatiques les plus fréquents dans le cancer du sein sont les os, le parenchyme pulmonaire et le foie (7). Le tropisme métastatique est différent selon la classification moléculaire (Figure 1). Ainsi, les tumeurs lumineales A (récepteurs hormonaux exprimés, HER2 non surexprimé, tumeurs de bas grade, Ki67 bas) ont tendance à développer des métastases au niveau des os et des ganglions, les tumeurs triple négatives donnent plus fréquemment des métastases viscérales et des métastases cérébrales, et les tumeurs surexprimant HER2 donnent plus souvent des métastases hépatiques et cérébrales. Quant aux atteintes péritonéales, elles sont plus rares et plus souvent associées aux cancers lobulaires (7).

De récentes études ont montré une amélioration de la survie globale au stade métastatique entre 1990 et 2010, notamment grâce à l'avènement de nouveaux traitements systémiques, principalement celles ciblant HER2 (8,9).

**Figure 1 :** Tropisme de la maladie métastatique dans le cancer du sein en fonction du profil moléculaire (7)



## 2) Dépistage

Le dépistage organisé du cancer du sein est généralisé en France depuis 2004. Pour les patientes de la population générale, il consiste à réaliser un examen clinique associé à une mammographie tous les 2 ans, de 50 à 74 ans. Pour les femmes à risque élevé (antécédent familial de cancer du sein ou mutation génétique identifiée), le dépistage est personnalisé (10) : les femmes porteuses d'une mutation BRCA sont incitées à réaliser un examen clinique semestriel, ainsi qu'une imagerie comprenant IRM mammaire et mammographie au rythme annuel à partir de 30 ans (10).

## 3) Diagnostic et bilan initial

Le diagnostic du cancer du sein repose sur l'analyse anatomopathologique d'une biopsie tumorale mammaire radio ou écho guidée. Le type histologique le plus fréquemment rencontré est le carcinome invasif non spécifique (ex carcinome

canalaire invasif). Par ailleurs, d'autres analyses complémentaires sont réalisées au niveau de la biopsie afin de déterminer des facteurs pronostiques, et de guider la prise en charge thérapeutique. Sont recherchés l'expression des récepteurs aux estrogènes et à la progestérone, la surexpression de l'oncoprotéine HER2 en immunohistochimie et le taux de prolifération cellulaire avec le grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson (SBR), ainsi que l'indice de prolifération Ki67 (11).

Le bilan initial comprend un examen clinique complet, un bilan d'imagerie avec une mammographie bilatérale, plus ou moins associée à une échographie mammaire et axillaire. L'IRM mammaire n'est pas systématique, mais est pertinente en cas de discordance radio-clinique, chez les femmes jeunes et dans le cas des carcinomes lobulaires invasifs (11).

Le bilan d'extension est indiqué avant la prise en charge chirurgicale en cas de tumeur localement évoluée (T3, T4), et/ou d'atteinte ganglionnaire axillaire. Il est par ailleurs réalisé avant une chimiothérapie néo-adjuvante. En post-opératoire, il sera effectué en cas d'atteinte ganglionnaire ou de facteurs pronostiques défavorables à l'examen histologique de la tumeur. Il consiste en un bilan biologique complet comprenant éventuellement le dosage des marqueurs tumoraux de référence (CA 15.3), ainsi qu'une imagerie à la recherche de localisation secondaire, soit par TEP-TDM au 18 FDG, soit par l'association d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et d'une scintigraphie osseuse (2).

Ce bilan initial permet ainsi d'établir le stade de la maladie à l'aide de la classification TNM du cancer du sein de 2018 (Annexe 1). Cette classification permet d'aiguiller la prise en charge thérapeutique

## **II- Stratégie thérapeutique du cancer du sein**

### ***1) Stratégie thérapeutique du cancer du sein métastatique***

La prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer du sein métastatique repose essentiellement sur la délivrance d'un traitement systémique. Elle a pour objectif l'allongement de la durée de vie, l'amélioration de la qualité de vie tout en limitant les effets secondaires des traitements. La maladie est alors incurable et nécessite un traitement au long cours.

La prise en charge chirurgicale mammaire dans le cadre de la maladie métastatique est à ce jour réalisée à visée palliative, dont l'indication la plus légitime est la mastectomie dite de propreté.

Le choix du traitement systémique repose sur des facteurs cliniques (état général notamment selon le score OMS, l'âge du patient, les comorbidités, le statut hormonal, les symptômes), des facteurs anatomopathologiques (statut des récepteurs hormonaux, statut HER2), l'histoire de la maladie du patient (traitements systémiques déjà entrepris, toxicités des anciens traitements) et la présence ou non d'une crise viscérale.

Les facteurs orientant vers une hormonothérapie sont l'hormonosensibilité de la tumeur, mais aussi le caractère asymptomatique ou pauci-symptomatique de la maladie et l'atteinte osseuse ou des tissus mous. Au contraire, la surexpression de la protéine HER2, la présence d'une atteinte viscérale symptomatique et l'absence de récepteurs hormonaux sont en faveur d'un traitement par chimiothérapie et/ou thérapie ciblée (12).

La crise viscérale est définie par une atteinte grave des organes associant perturbations biologiques, symptômes cliniques et aggravation rapide de la maladie.

Elle n'est pas synonyme de métastases viscérales, mais nécessite un contrôle rapide des symptômes et de la maladie, qui est obtenu par la chimiothérapie d'emblée (13).

En cas de première ligne par hormonothérapie, la classe thérapeutique dépend du statut hormonal de la patiente, du délai de rechute par rapport à un éventuel traitement initial au stade localisé, et des traitements préalablement utilisés. La première ligne d'hormonothérapie associe désormais un inhibiteur de l'aromatase à un inhibiteur des CDK4/6 (Palbociclib (14), Ribociclib (15), Abemaciclib (16)). Chez la femme en pré et péri-ménopause, on ajoute un analogue de la LH-RH afin de bloquer le fonctionnement ovarien. Avant l'avènement de cette nouvelle classe thérapeutique des inhibiteurs des CDK 4/6 (Le Palbociclib a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 16 janvier 2017 dans cette indication), les patientes ménopausées étaient traitées par un inhibiteur de l'aromatase et les patientes non ménopausées par le Tamoxifène.

En cas de chimiothérapie première, le choix des molécules dépend de l'état du patient, des traitements précédents, et du statut HER2. Si l'oncoprotéine HER2 est surexprimée à la surface tumorale, la première ligne métastatique est une chimiothérapie par taxanes associée à un double blocage anti HER2 (Pertuzumab + Trastuzumab) (17).

En ce qui concerne les tumeurs dite « triple négatives », c'est à dire ne surexprimant ni l'oncoprotéine HER2, ni les récepteurs hormonaux (RO et RP négatifs), une chimiothérapie est indiquée associée plus ou moins à une immunothérapie en cas de tumeur PDL1 positif (13).

## **2) Stratégie thérapeutique du cancer du sein localisé et localement avancé**

La pierre angulaire du traitement du cancer du sein localisé est la chirurgie. La chirurgie conservatrice, associée à la radiothérapie, permet d'obtenir des résultats carcinologiques similaires à la mastectomie (18). Cependant, la mastectomie totale demeure indispensable dans certains cas : une taille tumorale importante, un ratio défavorable entre la taille du sein et celle de la tumeur, le caractère multicentrique, l'impossibilité d'obtenir des marges saines malgré plusieurs reprises des berges, la contre-indication à une radiothérapie adjuvante, les patientes mutées BRCA et la volonté de la patiente (19).

Le statut ganglionnaire est un facteur pronostique majeur du cancer du sein localisé. L'évaluation ganglionnaire axillaire est réalisée par la technique du ganglion sentinelle en première intention en l'absence de ganglion pathologique à l'examen clinique. Dans le cas d'équipes entraînées à cette technique, le taux de faux négatifs est faible, la sensibilité est de 97% et le taux de récurrence ganglionnaire est acceptable (20). L'absence de ganglion sentinelle pathologique permet ainsi d'éviter le curage axillaire et les risques de complications de cette technique (lymphœdème dans 25% des cas) (19). Il est aussi accepté de ne pas réaliser de curage axillaire en cas de cellules tumorales isolées et de micro métastases axillaires détectées (0,2-2mm). Par contre, la détection de macro métastases au sein du ganglion sentinelle reste une indication à réaliser un curage axillaire même si la tendance actuelle est à la désescalade thérapeutique (21).

Concernant la radiothérapie post opératoire, celle-ci est indiquée en cas de traitement conservateur du sein (19). Elle diminue le risque de récurrence à 10 ans de 15%. Elle améliore par ailleurs la survie spécifique par cancer du sein de 4% à 15 ans

(22). La réalisation d'un boost au niveau du lit de tumorectomie est proposée en cas de risque de récurrence locale important, à savoir un âge jeune, un grade élevé, des marges non saines sans reprise chirurgicale, des embolies vasculaires, et des foyers étendus de carcinome canalaire in situ (11). En cas de mastectomie totale, la radiothérapie pariétale diminue le risque de récurrence locale et à distance de 10% à 10 ans (23). Les indications retenues sont l'indication d'une irradiation ganglionnaire, les tumeurs pT3-pT4, ou les tumeurs pT2 avec présence d'au moins 2 facteurs de risque parmi : un âge inférieur à 40 ans, la multifocalité, des marges d'exérèse insuffisantes, la présence d'embolies vasculaires, le grade élevé, les tumeurs triple négatives (11).

Le traitement médical adjuvant a quant à lui pour but principal de diminuer le risque de récurrence locale et à distance (11).

La chimiothérapie est indiquée chez les patientes considérées à haut risque de récurrence, selon des données histologiques (tumeur triple négative, surexpression de la protéine HER2, envahissement axillaire  $\geq 3$  ganglions, grade élevé) et/ou cliniques (âge jeune). Elle est réalisée soit après analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire (chimiothérapie adjuvante), soit avant le geste chirurgical sur les données de la biopsie (chimiothérapie néoadjuvante) afin de permettre une réduction tumorale pouvant autoriser la réalisation d'un traitement chirurgical conservateur, ou en cas de lésion fortement proliférante afin de limiter la diffusion micro métastatique (>T1c triple négative, HER2 surexprimé ou atteinte ganglionnaire) (11). En cas de risque de récurrence estimé intermédiaire, une évaluation par signature génomique peut aider à la décision thérapeutique (24,25). Le traitement est séquentiel et contient des anthracyclines et des taxanes. L'ajout d'une thérapie ciblant HER2 est préconisé pour une durée d'un an en cas de surexpression de la protéine HER2 (13).

L'hormonothérapie est indiquée pour toutes tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux pour une durée de 5 ans minimum. Le choix de la molécule utilisée

(Tamoxifène ou inhibiteurs de l'aromatase) dépend du statut hormonal de la patiente et de ses comorbidités (13).

### **III- Définition de la maladie oligométastatique**

#### **1) Le concept de maladie oligométastatique**

Le concept de maladie oligométastatique a été proposé par *Hellman et Weichselbaum* en 1995 (26). Il s'agirait d'un état intermédiaire, entre le stade localisé et le stade multi métastatique. En devenant invasive, la tumeur pourrait acquérir des capacités à se développer et à envahir les organes à distance. A l'état oligométastatique, la cellule cancéreuse n'aurait pas encore les capacités de se répandre dans tout l'organisme, et les organes à distance ne seraient pas non plus disposés à développer une tumeur secondaire. Cette maladie oligométastatique serait donc potentiellement curable grâce à un traitement focal.

Cette théorie fait face à 2 autres théories plus anciennes. Premièrement, la théorie d'*Halsted* (27), développée en 1894 et soutenant que l'histoire naturelle de la carcinogénèse suit un continuum. Tout d'abord, les cellules tumorales seraient localisées à la glande mammaire, puis elles atteindraient le réseau lymphatique, pour enfin s'étendre aux organes à distance par voie hémato-gène. De ce postulat a découlé la stratégie thérapeutique du cancer du sein localisé et localement avancé, à savoir l'association de la mastectomie partielle et de la radiothérapie. La seconde théorie développée dans les années 50 est celle d'une maladie systémique d'emblée (28,29). Le cancer du sein serait une maladie généralisée quel que soit le stade. Les petites tumeurs intra mammaires ne seraient qu'un marqueur précoce de la maladie systémique, et l'atteinte ganglionnaire serait également un indicateur de cette

dissémination métastatique. Ainsi, la prise en charge locale ou locorégionale du cancer du sein n'aurait pas d'impact sur la survie.

## **2) Le rationnel biologique de la maladie oligométastatique**

Il est reconnu que la maladie cancéreuse devient métastatique selon plusieurs étapes. D'abord, les cellules tumorales prolifèrent localement, puis elles migrent dans le système lymphatique, la circulation sanguine et enfin elles atteignent les organes à distance où elles s'implantent pour former une métastase.

La théorie dénommée « seed and soil » a été élaborée par *Paget* sur le sujet de la diffusion métastatique à partir d'autopsies de patients atteints de cancers primitifs divers. Il constate qu'il existe une affinité particulière entre une cellule cancéreuse sélectionnée (seed = la graine) et un microenvironnement spécifique (soil = le sol) nécessaire à la formation et au développement de métastases. Depuis lors, d'autres facteurs d'interaction ont été reconnus comme favorisant le développement métastatique, notamment les facteurs d'homéostasie privilégiant la néoangiogenèse, la croissance tumorale, la survie cellulaire, l'invasion, les mécanismes de résistance aux cellules immunitaires, l'instabilité génomique, l'épigénétique (30,31).

Le nombre limité de métastases, propre à la maladie oligométastatique, serait ainsi lié à un défaut d'acquisition des cellules cancéreuses à produire une métastase et aux cellules hôtes à développer un nouveau site métastatique. Sur le plan biologique, le phénotype oligométastatique a été prouvé dans plusieurs essais cliniques (32,33).

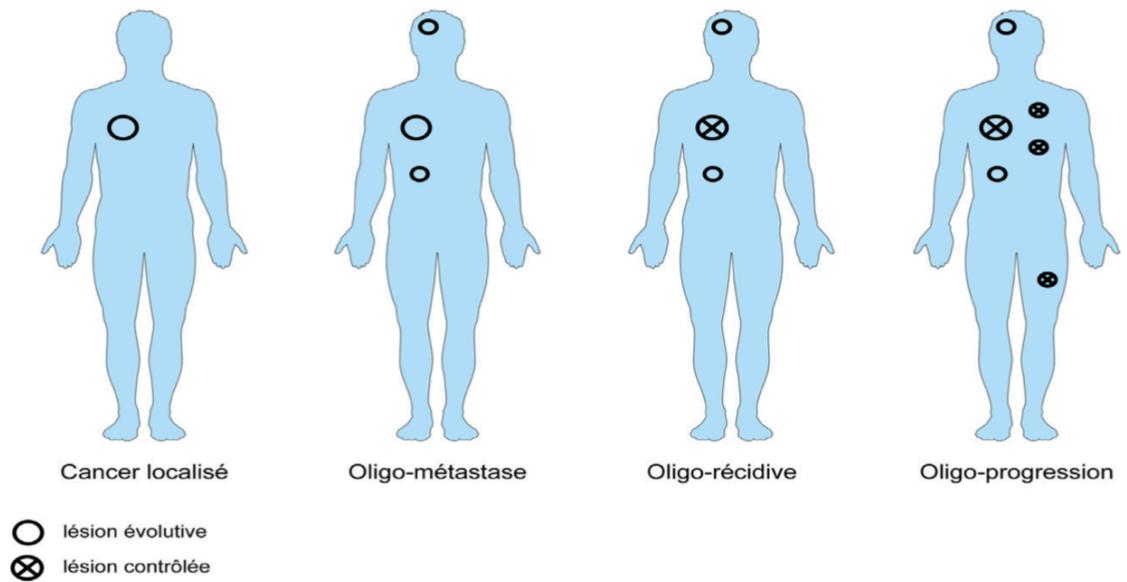
Un autre axe de recherche concernant l'explication de la biologie des cancers oligométastatique fait appel aux microARN. Ce sont de petites molécules d'ARN non codantes, qui sont notamment impliqués dans la régulation des gènes suppresseurs de tumeur et des oncogènes. L'analyse des microARN tumoraux circulant a permis de

distinguer les patientes oligométastatiques des patientes polymétastatiques. Certains micro ARN seraient impliqués dans le développement des métastases et leur profil d'expression serait révélateur d'une néoplasie disséminée, alors que d'autres profils d'expression pourraient prédire une vraie maladie oligométastatique (34). Ces techniques ont été développées afin de mieux sélectionner les patientes qui pourraient bénéficier d'un traitement curatif de leur maladie métastatique. Cependant, ces méthodes ne sont pas utilisées en routine et demeurent exploratoires (35).

### **3) Définition radiologique de la maladie oligométastatique**

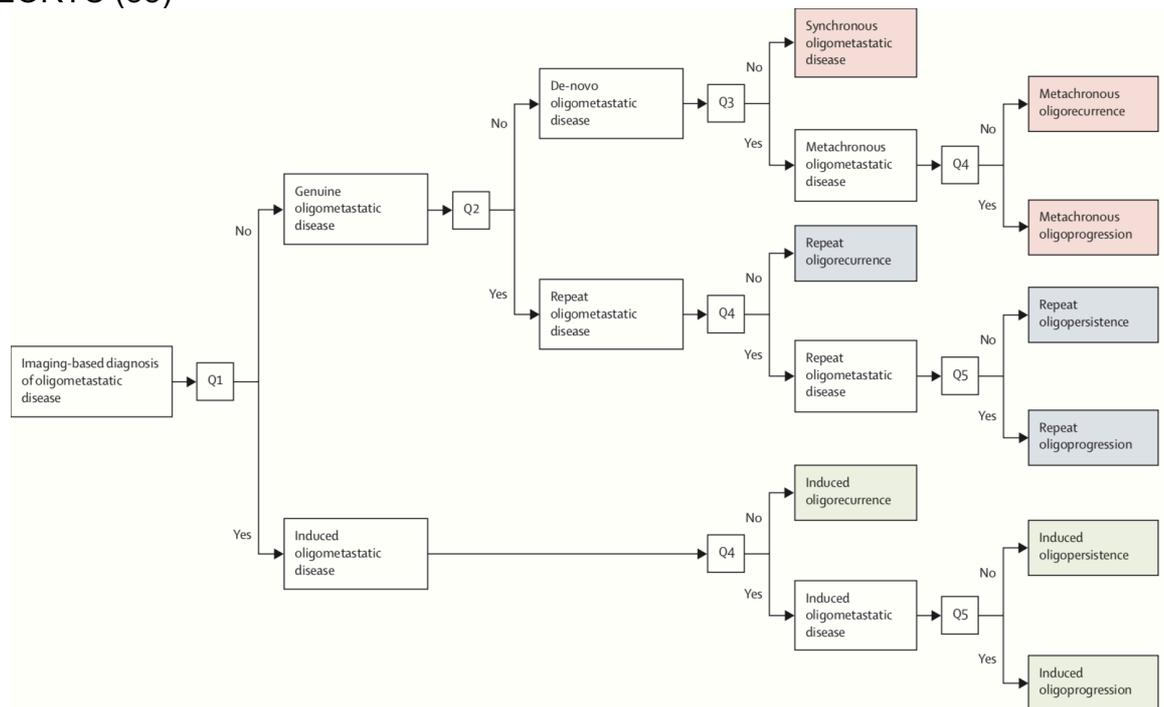
Le meilleur outil diagnostique des cancers oligométastatiques reste à ce jour l'imagerie (35). Le TEP-TDM permet de détecter des petites métastases et ainsi d'écarter les maladies poly métastatiques d'emblée, non éligibles à un traitement focal (36).

Concernant le cancer du sein, une définition a été rédigée dans les dernières recommandations internationales de pratique clinique de l'ESMO (13). La maladie oligométastatique se caractérise par un faible volume métastatique avec un nombre et une taille limitée de métastases (jusque 5 métastases, présentes ou non sur le même organe), et peut potentiellement être prise en charge par un traitement focal ayant pour objectif l'obtention d'une rémission complète (13).

**Figure 2 :** Définition radiologique la maladie oligométastatique (37)

Plus récemment, un groupe d'expert de l'EORTC a rédigé et publié dans le *Lancet Oncology* des recommandations générales pour la caractérisation et la classification de la maladie oligométastatique (35). Ils différencient la maladie oligométastatique « vraie » (absence d'antécédent de maladie métastatique, donc faible potentiel métastatique) de l'oligoprogression (antécédents de maladie métastatique traitée par un traitement systémique mais avec progression d'un nombre faible de métastases) (35). Ils distinguent également la maladie oligométastatique « de novo » (absence d'antécédents de métastases) et la maladie oligométastatique « récurrente » (nouvelle progression oligométastatique, sans antécédent de maladie polymétastatique) (35). Au sein des maladies oligométastatiques « de novo », ils séparent les oligométastases « synchrones » (apparition des métastases à moins de 6 mois du diagnostic) et « métachrones » (apparition de métastases à plus de 6 mois du diagnostic). Cette classification a pour but de définir clairement les différents profils de « maladie oligométastatique » à l'échelle internationale et ainsi de pouvoir comparer et mieux interpréter les études à ce sujet (Figure 2 et 3) (35).

**Figure 3** : Classification de la maladie oligométastatique d'après les recommandations de l'EORTC (35)



## IV- La prise en charge locorégionale dans le cancer du sein métastatique

La prise en charge locorégionale dans le cadre du cancer du sein métastatique est controversée, et n'est pas réalisée de manière standard dans le projet de soin.

### 1) Études rétrospectives

Dans une revue de la littérature, regroupant des études aux effectifs importants (>300 patientes), *Ruiterkamp et coll.* s'étaient intéressés au traitement chirurgical mammaire de cancers du sein métastatiques d'emblée (38). Sept études sur 10 avaient conclu à un impact favorable du traitement chirurgical en termes de survie globale. Parmi elles, l'étude de *Khan et coll.* portant sur 16023 patientes, avait comparé les patientes métastatiques opérées (en marges saines ou non) aux patientes non opérées. Les auteurs avaient conclu à une amélioration de la survie

globale dans le groupe chirurgie mammaire, comparé au groupe non opéré, avec respectivement un Hazard Ratio (HR) à 0,61 (Intervalle de confiance à 95% (IC 95%) : 0,58 – 0,65) pour le groupe opéré en marges saines, et un HR à 0.75 (IC 95% : 0,71 – 0,79) pour le groupe opéré en marges non saines (39). *Ruiterkamp et coll* quant à eux avaient inclus 728 patientes et retrouvé un bénéfice en survie globale de la chirurgie de la tumeur primitive avec un HR à 0,62 (IC 95% : 0,51–0,76) (40). Dans leur cohorte, la chirurgie était identifiée comme un facteur pronostique indépendant de survie globale (40). Parmi les séries négatives, l'étude de *Leung et coll.* avait retrouvé une différence statistiquement significative en termes de survie globale et de survie sans progression en comparant le groupe chirurgie et le groupe sans chirurgie. Cependant celle-ci n'avait pas été confirmée en analyse multivariée avec la chimiothérapie désignée comme facteur de confusion (41). Pour l'étude de *Babiera et coll.*, les premiers résultats publiés en 2006 après 32,1 mois de suivi suggéraient une absence de différence de survie globale entre les patientes avec traitement focal ou non (Risque relatif (RR) : 0,50 ; IC 95% 0,21–1,19 ;  $p = 0,12$ ) (42). Cependant, après 74,2 mois de suivi médian, le rapport mis à jour publié en 2013 attestait d'un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale en faveur de la chirurgie (HR : 0,58 ; IC 95% 0,35–0,98 ;  $p = 0,04$ ) (43).

Plus récemment, *Desille-Gbaguidi et coll.* ont mené une étude rétrospective multicentrique française portant sur 139 patientes diagnostiquées entre janvier 2005 et décembre 2012. Ils ont démontré un bénéfice en termes de survie globale en faveur de la chirurgie de la tumeur primitive (HR : 0,33 ; IC 95% 0,16–0,66) (44). Ils s'étaient aussi intéressés à la question de l'apport de la chirurgie du sein en fonction du phénotype tumoral. Une différence statistiquement significative de survie globale avait été mis en évidence pour le phénotype luminal A, qui représentait la majorité des cas inclus dans l'étude, et pour le phénotype triple négatif. Il n'avait pas retrouvé de

différence statistiquement significative pour les patientes avec un phénotype HER2+ et luminal B (44).

Cependant, ces études présentaient de nombreux biais, notamment des biais de sélection liés au mode de recueil rétrospectif des données (caractéristiques diverses des cohortes, temps entre le diagnostic et la chirurgie non spécifié ou variables). Afin de pallier à ces biais de sélection, certaines études rétrospectives avaient adapté leur méthode afin de les minimiser. Une large étude rétrospective sur la base ESME avait été réalisée sur des patientes traitées entre 2008 et 2014 avec pour objectif d'évaluer l'impact pronostique de la prise en charge locorégionale dans le cancer du sein métastatique d'emblée (45). Outre le fait qu'ils avaient retrouvé une meilleure survie globale dans le groupe avec prise en charge locorégionale, ils avaient retiré de l'analyse, dans un second temps, les patientes non éligibles à un traitement locorégional du fait d'une progression ou d'un décès précoce et ils avaient mis en évidence une réduction significative du risque de décès de 35% chez les patientes traitées de leur tumeur initiale et stables à 1 an du diagnostic (45). Une autre analyse sur la cohorte de 4276 patientes consistait à retirer les patientes qui avaient eu un traitement locorégional au diagnostic, ou avant même le diagnostic de cancer du sein métastatique (N=465, 11% des patientes) car ces patientes étaient opérées dans un but curatif et donc avec une masse tumorale supposée moindre. Ils retrouvaient également un bénéfice du traitement locorégional chez les patientes avec une maladie stable à 1 an (HR : 0,65 ; IC 95% 0,54-0,78) (45). *Cady et coll.* avaient comparé les patientes opérées et non opérées avec un appariement sur plusieurs facteurs, dont l'âge, la date du diagnostic, la localisation des métastases (osseuses, viscérales, tissus mous), le statut des récepteurs hormonaux (RH) et l'utilisation d'une thérapie systémique (46). Le fait de réaliser cet appariement avait diminué ou éliminé le

bénéfice en survie de la chirurgie mammaire (46). Ainsi, la question de l'apport réel de la prise en charge chirurgicale mammaire en cas de cancer du sein métastatique de novo demeure entière (47).

## **2) Études prospectives**

Deux essais prospectifs randomisés ne concluaient pas aux mêmes résultats que la plupart des études rétrospectives précédemment citées. Deux études présentées au San Antonio Breast Cancer Symposium en 2013 n'avaient pas retrouvé de gain en survie globale chez les patientes opérées de leur lésion primitive mammaire (48). *Badwe et coll.* avaient randomisé à l'issue d'une réponse objective à un traitement systémique par chimiothérapie en 2 groupes (Traitement locorégional versus absence de traitement locorégional) (49). Ils avaient stratifié sur plusieurs facteurs, dont le statut des récepteurs hormonaux, les sites métastatiques (os, viscéres ou les deux) et le nombre de métastases (moins de 3 métastases ou plus de 3 métastases). Ils n'avaient pas mis en évidence de différence significative en termes de survie globale entre les 2 groupes. L'analyse des patientes avec moins de 3 métastases ou avec des métastases osseuses n'avait pas conclu à un bénéfice en termes de survie globale du traitement locorégional (49). Néanmoins, un bénéfice du traitement locorégional en survie sans progression locorégionale était démontré (HR : 0,16 ; IC 95% 0,10-0,26) (49). *Soran et coll.* avaient randomisé leurs patientes d'emblée au diagnostic avec un groupe traitement locorégional (suivi d'un traitement systémique) et un groupe sans traitement locorégional (traitement systémique seul) (50). Aucune différence significative en termes de survie globale n'était retrouvée entre les deux groupes à 3 ans de suivi, mais à 5 ans de suivi, on retrouvait une diminution de 34% de risque de décès dans le groupe traitement locorégional (50). De plus, certains sous-groupes de patientes étaient identifiés comme bénéficiant du traitement locorégional, c'était le cas

des patientes jeunes (< 55 ans), des tumeurs HER2 négatif, des tumeurs RH +, des cas de métastase unique osseuse (50). On notait dans le sous-groupe « métastase osseuse unique » une survie globale à 5 ans de 51,7% (IC 95% : 31,2-68,9) dans le groupe avec traitement locorégional et de 29,2% (IC 95% : 11,4-49,6) dans le groupe avec traitement systémique seul (HR : 0,47 ; IC 95% : 0,23-0,98 ; p= 0,04) (50). L'ensemble de ces résultats explique les recommandations de pratiques cliniques actuelles et le fait que la place de la chirurgie dans le cancer du sein métastatique n'est pas claire.

### **3) *Les recommandations actuelles***

Les recommandations actuelles concernant la prise en charge locorégionale dans le cas d'un cancer du sein métastatique ou oligométastatique ne sont pas précises du fait du manque d'essais prospectifs randomisés et des résultats discordants avec les études rétrospectives sur le sujet. Les recommandations de l'ESMO de 2018 sont en faveur d'une prise en charge locorégionale en cas de cancer oligométastatique, à faible charge tumorale, et hautement sensible à un traitement systémique avec pour objectif une rémission complète (13). De même, les communications lors du Congrès de Saint Paul de Vence de 2020 sont en faveur d'un traitement locorégional en cas de maladie stable et répondant à un traitement systémique.

## V- Problématique et rationnel de l'étude

La question d'une prise en charge chirurgicale mammaire des patientes oligométastatiques semble légitime. Notre étude est une évaluation rétrospective de la stratégie de prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein oligométastatique au Centre Oscar Lambret à Lille.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le bénéfice en termes de survie globale d'une stratégie de traitement avec intention de chirurgie mammaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein oligométastatique par rapport à une stratégie de traitement systémique sans chirurgie mammaire à priori.

Les objectifs secondaires étaient :

- d'évaluer le bénéfice de cette stratégie en termes de survie sans progression, toutes progressions confondues,
- d'évaluer le bénéfice en termes de survie globale dans le sous-groupe « métastases osseuses »,
- d'évaluer les caractéristiques clinico-pathologiques des patientes opérées.

## MATERIELS ET METHODES

### I- Population

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective, observationnelle et monocentrique.

#### 1) *Critères d'inclusion*

Les patientes incluses dans cette étude étaient des femmes âgées de 18 ans et plus, atteintes d'un cancer du sein invasif confirmé par une preuve histologique et chez qui il a été découvert une maladie oligométastatique « de novo ». Nous avons considéré une maladie métastatique « de novo » comme une découverte de lésions secondaires dans les trois mois suivant le diagnostic de la tumeur primitive. La maladie oligométastatique était définie par un nombre de métastases ne dépassant pas 5 et ne touchant au maximum que 2 organes différents. Les patientes étaient diagnostiquées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2016 afin d'avoir une cohorte de patientes homogène dans leur prise en charge, notamment avec l'avènement de la thérapie ciblée par Trastuzumab depuis 2005. L'ensemble des patientes était traité en partie ou en intégralité au Centre Oscar Lambret à Lille en France.

## **2) Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion de cette étude étaient : un antécédent de cancer d'une autre localisation, un état général altéré, une première dissémination métastatique survenant au-delà de 3 mois après le diagnostic initial, les patientes sous tutelle ou curatelle, et un cancer du sein de type sarcome du fait d'une prise en charge thérapeutique spécifique.

## **3) Sélection des patientes**

La sélection des patientes pour cette étude a été réalisée en plusieurs étapes (Figure 4).

Tout d'abord, une base a été extraite de l'outil CONSORE à l'aide de mots clés. Cela a permis d'isoler 1115 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Après lecture de ces dossiers, 42 patientes remplissant l'ensemble des critères d'inclusion ont été retenues.

Par ailleurs, la base PROMETHEE regroupant 41 patientes avec un cancer du sein oligométastatique diagnostiqué entre 2000 et 2014 a été utilisée. Cette base de patientes avait été utilisée pour une étude sur les biomarqueurs pronostiques et thérapeutiques dans cette population.

Ensuite, 63 patientes opérées entre 2006 et 2014 ont été incluses dans un projet d'étude de 2014 du Docteur Claudia Regis visant à évaluer le bénéfice de la chirurgie mammaire chez des patientes métastatiques d'emblée.

De la même façon, une cohorte de 250 patientes porteuses d'un cancer du sein oligométastatique synchrone ou métachrone diagnostiqué entre 2007 et 2017 au Centre Oscar Lambret ont été individualisées, provenant du travail de thèse de Pauline Lemoine portant sur l'irradiation stéréotaxique.

Enfin, les patientes incluses dans la base ESME et traitées au Centre Oscar Lambret ont fait l'objet d'une recherche. Quatre patientes supplémentaires étaient éligibles à notre cohorte, mais ont été exclues du fait d'un nombre de métastases supérieur à nos critères d'inclusion pour 3 d'entre elles et d'un diagnostic de métastases métachrones.

Au total, la fusion de ces différentes bases a permis d'identifier 1128 patientes remplissant à priori les critères d'inclusion propres à cette étude. Après relecture des dossiers de ces patientes, 157 patientes remplissaient l'ensemble des critères d'inclusion et d'exclusion. Cependant, 38 patientes ont été exclues suite à la vérification des non opposition à l'utilisation des données à visée de recherche. Sur les 119 patientes restantes pré sélectionnées dans cette étude, 3 patientes ont été exclues pour l'analyse des données : une patiente a été perdue de vue dès le début avec absence de données sur l'objectif principal, une patiente présentait un état général altéré (OMS 4) et une patiente avait un dossier médical avec des données insuffisantes sur le critère de jugement principal.

Par conséquent, la cohorte était composée de 116 patientes (Figure 4).

#### **4) Constitution de 2 groupes**

Avant toute analyse, 2 groupes de patientes ont été constitués dès l'inclusion avec pour objectif d'évaluer le bénéfice d'une stratégie thérapeutique avec intention de traitement chirurgical mammaire.

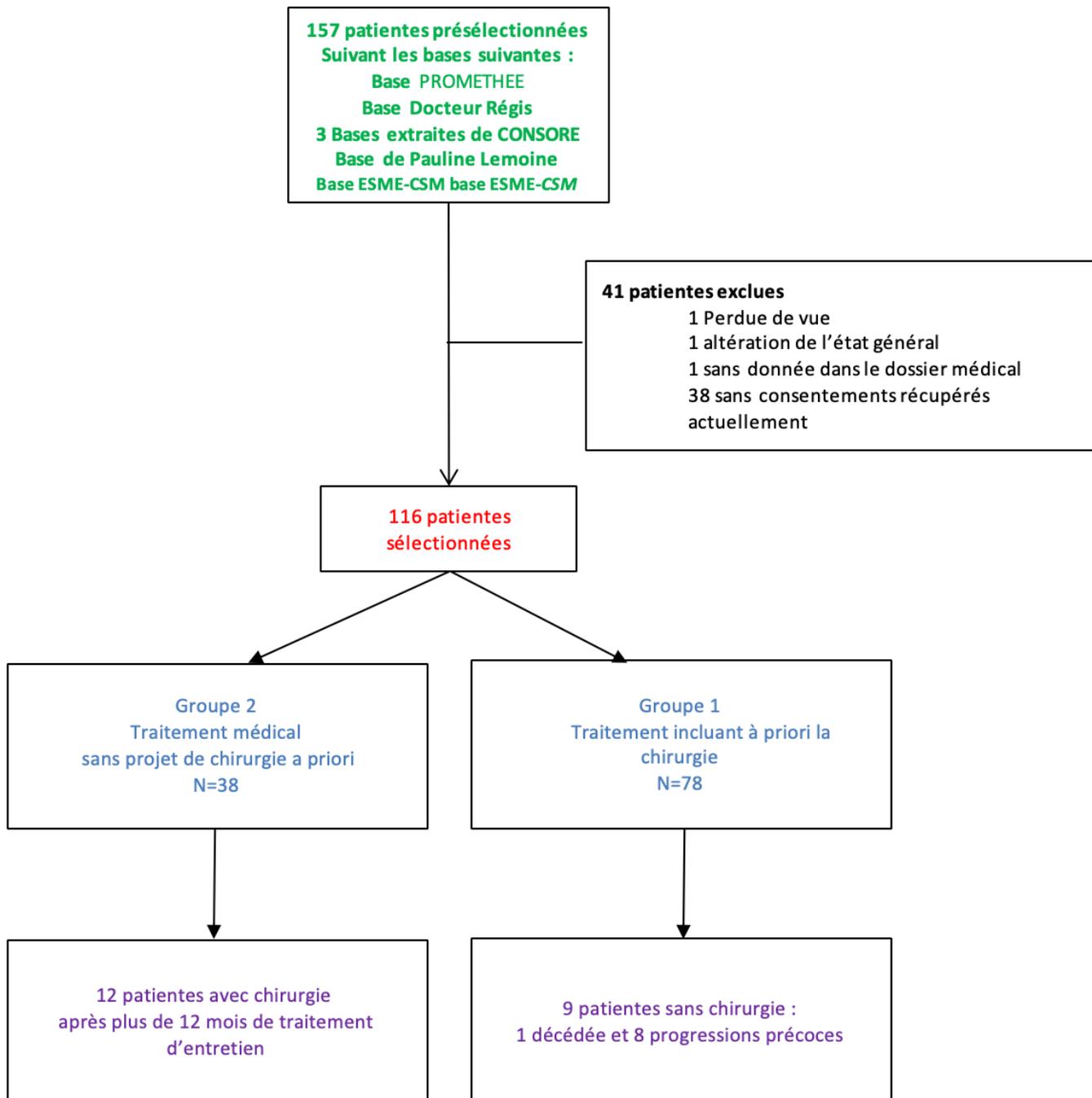
Un premier groupe était formé de patientes bénéficiant d'une stratégie thérapeutique avec intention de traitement chirurgical mammaire (groupe1), et un deuxième groupe comprenait les patientes avec stratégie de traitement systémique seul, sans chirurgie mammaire prévue à priori (groupe 2).

La répartition des patientes dans les 2 groupes était réalisée de la manière suivante :

- 78 patientes (soit 67% de la cohorte) dans le groupe 1
- 38 patientes (soit 33% de la cohorte) dans le groupe 2

Il convient de souligner que le groupe 1 contenait des patientes qui n'ont finalement pas bénéficié de la prise en charge chirurgicale mammaire (9 patientes n'ont pas été opérées dans le groupe 1). Les raisons de l'absence d'opération étaient la progression précoce polymétastatique (8 patientes) et un décès (lié à la toxicité du traitement). Douze patientes du groupe 2 ont finalement été opérées après 12 mois de traitement d'entretien, soit pour une mastectomie de propreté, soit pour progression mammaire localisée et tardive (Figure 4).

Le choix de cette répartition était réalisé de cette façon afin de limiter le biais de sélection lié au « temps » entre la date du diagnostic et la date de chirurgie.

**Figure 4 :** Flow chart de l'étude

## **II- Critères d'évaluation**

### **1) Critère de jugement principal**

La survie globale était évaluée à partir du temps écoulé entre la date de diagnostic du cancer du sein et la date de décès de la patiente.

### **2) Critères de jugement secondaires**

La survie sans progression était évaluée à partir du temps écoulé entre la date du diagnostic du cancer du sein et la date de progression de la maladie (toutes progressions confondues) ou la date du décès (quelle qu'en soit la cause) s'il survenait en premier.

Une analyse supplémentaire de survie globale était réalisée sur le sous-groupe de patientes présentant des métastases osseuses seules, sans atteinte d'autres organes.

Les caractéristiques clinico-pathologiques correspondaient aux caractéristiques tumorales de la biopsie ou de la pièce opératoire, c'est à dire l'histologie de la tumeur, le grade histo-pronostique, le statut des récepteurs hormonaux, le statut HER 2. Elles correspondaient également au nombre de métastases au diagnostic, ainsi qu'à la localisation des métastases.

## **III- Recueil des données**

Les données étaient recueillies de manière rétrospective au sein de la base Clinsight à l'aide des dossiers médicalisés informatisés des patientes.

## IV- Analyse statistique

Les variables continues étaient exprimées par les paramètres classiques de statistique descriptive, à savoir en médiane avec les valeurs minimales et maximales ; ou en moyenne avec l'écart type. Les variables catégorielles étaient en revanche présentées sous forme de tables de contingence avec la fréquence absolue et le pourcentage.

Le taux de survie globale (critère de jugement principal) et le taux de survie sans progression (critère de jugement secondaire) étaient estimés par la méthode de Kaplan Meier à partir de la date du diagnostic de la maladie. Les patientes en vie sans récurrence étaient censurées à la date des dernières nouvelles. La comparaison était réalisée par le test du Logrank à partir de la date du diagnostic. Un modèle de Cox était nécessaire pour estimer l'hazard ratio associé à l'effet de l'intention d'opérer la patiente. Un modèle univarié était d'abord établi pour chaque facteur étudié après avoir vérifié l'hypothèse des risques proportionnels et l'hypothèse de log-linéarité. Les caractéristiques initiales et clinico-pathologiques des patientes étaient analysées par les méthodes classiques de la statistique descriptive. Les différences étaient considérées comme statistiquement significatives à des valeurs de  $p$  inférieures à 0,05. L'ensemble des analyses ont été effectuées avec le logiciel Stata version 15.

## RESULTATS

### I- Population

#### 1) Données démographiques

Au total, 116 patientes ont été incluses dans l'analyse. Les caractéristiques démographiques et personnelles sont inscrites dans le **tableau 1**.

L'âge médian au diagnostic était de 54,9 ans (25,2-86,2). Les patientes du groupe 1 avaient une tendance à être plus jeunes que les patientes du groupe 2, mais il n'était pas retrouvé de différence significative entre les 2 groupes ( $p=0,08$  ; âge moyen 53,5 ans dans le groupe 1 versus 58,5 ans dans le groupe 2 ;  $p=0,08$ ). Plus d'une patiente sur 2 était ménopausée au diagnostic (57%).

**Tableau 1 :** Caractéristiques cliniques au diagnostic

Caractéristiques	Traitement médical sans projet de chirurgie à priori Groupe 2 (N=38)		Traitement chirurgical à priori Groupe 1 (N=78)		Total N=116		P value
<b>OMS (DM* = 5)<sup>(1)</sup></b>							0.16 <sup>(2)</sup>
0	25	68%	58	78%	83	75%	
1	9	24%	15	20%	24	22%	
2-3	3	8%	1	1%	4	4%	
<b>Statut hormonal (DM*= 2)</b>							0.3 <sup>(2)</sup>
En activité génitale	14	38%	35	45%	49	44%	
Ménopausée	23	62%	42	55%	65	56%	
<b>ATCD généraux (DM* =1)</b>							1 <sup>(3)</sup>
Non	25	66%	51	66%	76	66%	
Oui	13	34%	26	34%	39	34%	
<b>Age au moment du diagnostic</b>	N=37		N=77		N=114		0.08
Médiane - (Min-Max <sup>***</sup> )	59.0	25.2 - 85.9	52.2	26.9 - 86.2	54.9	25.2 - 86.2	
Moyenne – DS <sup>**</sup>	58.5	16.3	53.5	16.3	55.1	14.1	

\*DM = Données manquantes \*\*DS = Déviation standard \*\*\* Min : minimum Max : Maximum

(2) Test de Fisher exact (3) Test de Pearson

**Tableau 2 :** Caractéristiques histologiques au diagnostic

Caractéristiques	Traitement médical sans projet de chirurgie à priori Groupe 2 (N=38)		Traitement chirurgical à priori Groupe 1 (N=78)		Total N=116		P value
<b>T du TNM (DM* = 5)</b>							0.17 <sup>(2)</sup>
Par regroupement							
T0-T1	2	5%	12	15%	14	12%	
T2	17	45%	24	31%	41	35%	
T3-T4	15	39%	38	49%	53	46%	
Tx	4	11%	4	5%	8	7%	
<b>N du TNM</b>							0.9 <sup>(2)</sup>
N0	9	24%	18	23%	27	24%	
Nx	5	13%	7	9%	12	10%	
N1	24	63%	53	68%	87	69%	0.9 <sup>(2)</sup>
<b>Histologie (DM* =1)</b>							
Carcinome non spécifique	34	89%	69	90%	103	90%	
Lobulaire infiltrant	4	11%	6	8%	10	9%	
Les deux	0	0%	1	1%	1	1%	
Autre :	0	0%	1	1%	1	1%	0.7 <sup>(2)</sup>
Adénocarcinome micro papillaire			1		1		
<b>SBR</b>							0.7 <sup>(2)</sup>
I	5	13%	7	9%	12	10%	
II	24	63%	44	56%	68	59%	
III	7	18%	17	22%	24	21%	
Inconnu	2	5%	10	13%	12	10%	
<b>Récepteurs œstrogènes (DM* = 9)</b>							0.5 <sup>(3)</sup>
Négatif	6	16%	15	21%	21	20%	
Positif	31	84%	53	76%	84	79%	
NA	0	0%	2	3%	2	2%	0.9 <sup>(3)</sup>
<b>Récepteurs progestérone (DM* = 9)</b>							
Négatif	14	38%	27	39%	41	38%	
Positif	23	62%	41	59%	64	60%	
NA	0	0%	2	3%	2	2%	0.003 <sup>(3)</sup>
<b>Résultat HER2<sup>(4)</sup></b>							
Négatif	20	53%	63	81%	61	72%	
Positif	18	47%	15	19%	32	28%	0.6 <sup>(3)</sup>
<b>Ki67</b>							
Non fait	18	47%	40	51%	58	50%	
Fait	20	54%	38	49%	58	50%	
<=20	6	30%	14	37%	20	34%	
>20	14	70%	24	63%	38	66%	

\*DM = Données manquantes

(2) Test de Fisher exact (3) Test de Pearson (4) Synthèse des données disponibles sur la biopsie initiale, rattrapée par l'examen sur la pièce chirurgicale lorsque la première n'était pas disponible

## **2) Données tumorales initiales**

Les caractéristiques tumorales et histologiques de la biopsie initiale sont détaillées dans le **tableau 2**. La majeure partie des patientes avait un carcinome infiltrant de type non spécifique (90%). Quarante-sept pour cent des patientes avaient une tumeur T3 ou T4 au diagnostic, sans différence entre les 2 groupes. Quarante-vingt-quatre patientes (79%) avaient des récepteurs aux œstrogènes positifs sur la biopsie initiale, 64 patientes (60%) avaient des récepteurs à la progestérone positifs sur la biopsie initiale. Il existait une différence significative entre les 2 groupes concernant le taux de surexpression du récepteur HER2 au niveau tumoral, puisque les patientes du groupe 2 présentaient plus fréquemment une tumeur surexprimant HER2 par rapport au groupe 1 (18/38 : 47% versus 16/78 : 19% p=0,003).

## **3) Données concernant les métastases au diagnostic**

Les données concernant les métastases et leurs traitements spécifiques sont reportés dans le **tableau 3**. Le nombre moyen de métastases au diagnostic était de 2,1 (DS= 1,2). Il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre de métastases au diagnostic entre les 2 groupes. Quarante-six patientes (40%) n'avaient qu'une seule métastase et 103 patientes (89%) avaient une atteinte d'un seul organe. L'atteinte métastatique osseuse était majoritaire dans notre cohorte avec 80 patientes (69%) oligométastastiques osseuses au diagnostic, dont 22 ayant bénéficié d'un traitement localisé par irradiation à visée curative et 5 patientes ayant été opérées de leur métastase avec irradiation complémentaire. Trente-huit patientes (33%) avaient une atteinte viscérale, comprenant des atteintes hépatiques, pulmonaires, cérébrales et médullaires. Soixante-douze patientes (62%) avaient des métastases osseuses seules et 30 patientes (26%) avaient des métastases viscérales seules.

**Tableau 3 :** Caractéristiques des métastases au diagnostic et traitements focaux

Caractéristiques	Traitement médical sans projet de chirurgie à priori Groupe 2 (N=38)		Traitement chirurgical à priori Groupe 1 (N=78)		Total N=116		P value
<b>Nombre de métastases au diagnostic (DM* = 1)</b>							
1	11	29%	35	45%	46	40%	
2	14	37%	22	29%	36	31%	
3	5	13%	10	13%	15	13%	
4	5	13%	5	6%	10	9%	
5	3	8%	5	6%	8	7%	
<b>Nombre de métastases au diagnostic (DM* = 1)</b>	N=38		N=77		N=115		0.11 <sup>(1)</sup>
Médiane - (Min-Max <sup>***</sup> )	2.0	(1.0 ; 5.0)	2.0	(1.0 ; 5.0)	2.0	(1.0 ; 5.0)	
Moyenne- DS <sup>**</sup>	2.3	1.3	2.0	1.2	2.1	1.2	
<b>Nombre de sites métastatiques</b>							
1	34	89%	69	88%	103	89%	
2	4	11%	9	12%	13	11%	
<b>Nombre de sites métastatiques</b>	N=38		N=78		N=116		0.9 <sup>(1)</sup>
Médiane - (Range)	1.0	(1.0 ; 2.0)	1.0	(1.0 ; 2.0)	1.0	(1.0 ; 2.0)	
Moyenne- DS	1.1	0.3	1.1	0.3	1.1	0.3	
<b>Type de métastases</b>							
Pulmonaire(s)- sans traitement	4	11%	7	9%	11	9%	0,75 <sup>(3)</sup>
Hépatique(s)	7	18%	21	27%	28	24%	0,44 <sup>(2)</sup>
<b>Type de traitement</b>							
Irradiation	0		7		7		
Chirurgie	0		1		1		
Radiofréquence	1		0		1		
Cutanée(s)	0	0%	2	3%	2	2%	1,0 <sup>(3)</sup>
<b>Type de traitement</b>							
Chirurgie	0		1		1		
Cérébrale(s)- sans traitement	1	3%	0	0%	1	1%	0,33 <sup>(3)</sup>
Médullaire(s)- avec irradiation	1	3%	0	0%	1	1%	0,33 <sup>(3)</sup>
Osseuse(s)	27	(71%)	53	68%	80	69%	0,9 <sup>(2)</sup>
<b>Type de traitement</b>							
Irradiation	4		13		17		
Chirurgie +Radiothérapie	5		0		5		
Autre métastase(s)	2	5%	4	5%	6	5%	1,0 <sup>(3)</sup>
Radiothérapie	0		1		1		

\*DM : Données manquantes \*\*DS : déviation standard \*\*\* Min : minimum - Max : maximum

(1) Test de Wilcoxon (2) Test de Pearson (3) Test de Fisher exact

**Tableau 3 (suite) :** Caractéristiques des métastases au diagnostic et traitements focaux

<b>Synthèse des métastases</b> <sup>4)</sup>							0,96 <sup>(3)</sup>
Métastases viscérales et osseuses	3	8%	5	6%	8	7%	
Métastases viscérales seules	9	24%	21	27%	30	26%	
Métastases osseuses seules	24	63%	48	62%	72	62%	
Autres	2	5%	4	5%	6	5%	

(4) Synthèse des métastases : attention les patients avec métastases cutanées et/ou autres peuvent se retrouver dans toutes les modalités. Ils finissent dans la modalité « Autre(s) » s'ils n'ont ni métastase viscérale ni métastase osseuse.

## II- Traitement

### 1) Traitement loco régional

#### a) La chirurgie mammaire

Les données concernant la prise en charge chirurgicale mammaire et axillaire sont reportées dans le **tableau 4**. Au total, 81 patientes avaient été opérées au niveau mammaire, avec 69 patientes opérées dans le groupe 1 et 12 patientes opérées dans le groupe 2. Le délai moyen entre le diagnostic de cancer du sein et la chirurgie mammaire était de 4,5 mois dans le groupe 1 et de 30 mois dans le groupe 2.

Cinquante et un pour cent des patientes opérées avaient eu une mastectomie totale. Soixante-huit patientes (99%) du groupe 1 avaient eu un geste axillaire, avec une prédominance de curage axillaire (75% des cas).

Les indications chirurgicales relevées étaient :

- Stabilité métastatique et locale (40/81 = 50%)
- 23 patientes avaient un statut métastatique non connu au moment de la chirurgie (24/81 = 29%)
- Stabilité métastatique et progression locale (7/81 = 9%)
- Mastectomie totale de propreté (4/81 = 5%)

- 4 patientes avaient une métastase unique et le choix de réaliser un traitement à visée curatif avait été pris en RCP (4/81 = 5%)
- 2 patientes avaient une réponse métastatique complète (2/81 = 2%)

**Tableau 4** : Caractéristiques de la chirurgie

Caractéristiques	Traitement médical sans projet de chirurgie à priori Groupe 2 (N=38)		Traitement chirurgical à priori Groupe 1 (N=78)		Total N=116	
<b>Délai entre le diagnostic et la chirurgie (mois) (DM=1)</b>	N=12		N=69		N=81	
Médiane - (Min-Max***)	29	(12.7 ; 48.3)	4.5	(-0.1 ; 11.9)	5.9	(-0.1 ; 48.3)
Moyenne – DS**	30	12.6	4.5	3.1	8.3	10.7
<b>Indication chirurgie</b>	N=12		N=69			
Mastectomie totale de propreté	2	17%	2	3%	4	5%
Stabilité des lésions métastatiques / progression locale	3	25%	4	6%	7	9%
Stabilité métastatique et locale	7	58%	33	49%	40	50%
Métastase unique	0		4	6%	4	5%
Régression des lésions métastatiques	0		2	3%	2	2%
Statut métastatique non connu au moment de la chirurgie	0		24	34%	24	29%
<b>Type de chirurgie</b>	N=12		N=69			
Mastectomie totale	7	58%	41	59%	48	59%
Mastectomie partielle	5	42%	28	41%	33	41%
Marges saines						
Non	1	25%	11	40%	12	37%
Pas de reprise	1		4		5	
Reprise en mastectomie partielle ou totale	0		7		7	
Oui	3	75%	17	60%	20	63%
<b>Chirurgie axillaire</b>	N=12		N=69			
Non	7	58%	1	1%	8	10%
Oui	5	42%	68	99%	73	90%
<b>Type chirurgie axillaire (DM = 8)</b>	N=5		N=68			
Sentinelle seul	0	0%	10	15%	10	14%
Curage axillaire	5	100%	58	75%	63	86%

\*DM = Données manquantes \*\*DS = Déviation standard \*\*\* Min : minimum - Max : maximum

### *b) Radiothérapie adjuvante*

Dans le groupe 1, 67 % des patientes avaient reçu une radiothérapie adjuvante au niveau mammaire et/ ou ganglionnaire. Dans le groupe 2, 7 patientes sur les 12 patientes opérées avaient reçu une irradiation adjuvante. Parmi les 33 patientes opérées par mastectomie partielle dans notre cohorte, 20 patientes avaient reçu une radiothérapie adjuvante. Concernant les 48 patientes opérées par mastectomie totale, 9 d'entre elles n'avaient pas reçu de radiothérapie locale.

## **2) Traitement médical systémique**

Les données concernant le traitement systémique reçu pour chacun des 2 groupes sont répertoriées dans le **tableau 5**.

Dans le groupe 1, 86% des patientes avaient eu une chimiothérapie et 71% des patientes avaient reçu une hormonothérapie. Pour les 69 patientes opérées dans le groupe 1, 33 patientes (42%) avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante et 26 patientes (33%) avaient reçu une chimiothérapie adjuvante. Deux patientes avaient eu une hormonothérapie néoadjuvante et 52 patientes (67%) avaient eu une hormonothérapie adjuvante. Concernant les traitements ciblant les récepteurs HER2, 11 patientes du groupe 1 avaient eu un traitement adapté aux résultats d'immunohistochimie. Trois patientes n'avaient pas reçu de traitement ciblé malgré la surexpression des récepteurs à la biopsie et sur la pièce opératoire, 2 patientes du fait de comorbidités cardiaques et 1 patiente, du fait d'une réponse complète sous anthracyclines, avait été opérée puis traitée par hormonothérapie, un traitement par antiHER2 avait été initié lors d'une première rechute métastatique.

Dans le groupe 2, 63% des patientes avaient eu une chimiothérapie d'emblée et 66% des patientes avaient eu une hormonothérapie d'emblée ou suite à un traitement par chimiothérapie. Concernant les traitements ciblant les récepteurs HER2, 15

patientes du groupe 2 avaient reçu un traitement ciblé adapté aux résultats anatomopathologiques. Trois patientes n'avaient pas reçu de traitement adapté malgré la surexpression des récepteurs sur la biopsie, 2 patientes du fait de comorbidités cardiaques et 1 patiente n'avait pas reçu de traitement en première ligne métastatique mais en quatrième ligne thérapeutique.

**Tableau 5 :** Traitements systémiques et radiothérapie locale

Caractéristiques	Traitement médical sans projet de chirurgie à priori Groupe 2 (N=38)		Traitement chirurgical à priori Groupe 1 (N=78)		Total N=116		P value
<b>Chimiothérapie</b>							0.01 <sup>(3)</sup>
Non	14	37%	11	14%	25	22%	
Oui	24	63%	67	86%	91	78%	
<b>Chimiothérapie (détails)</b>							
Traitement systémique (sans chirurgie)	14	37%	8	10%	22	19%	
« Néoadjuvante » et « adjuvante »	3	8%	3	4%	6	5%	
« Néoadjuvante » seule	7	18%	30	38%	37	32%	
« Adjuvante » seule	0	0%	26	33%	26	22%	
<b>Thérapie ciblée</b>	<b>(N=18)</b>		<b>(N=14)</b>		<b>(N=32)</b>		1.0 <sup>(2)</sup>
Non	3	17%	3	21%	6	19%	
Oui	15	83%	11	79%	26	81%	
<b>Thérapie ciblée (détails)</b>							
Traitement systémique (sans chirurgie)	8	44%	2	14%	10	31%	
« Néoadjuvante » et adjuvante	5	28%	6	43%	11	34%	
« Néoadjuvante » seule	2	11%	1	7%	3	9%	
« Adjuvante » seule	0	0%	2	14%	2	6%	
<b>Hormonothérapie</b>							0.76 <sup>(3)</sup>
Non	13	34%	23	29%	36	31%	
Oui	25	66%	55	71%	80	69%	
<b>Hormonothérapie (détails)</b>							
Traitement systémique (sans chirurgie)	18	47%	1	1%	19	16%	
« Néoadjuvante et adjuvante »	4	11%	2	3%	6	5%	
« Néoadjuvante » seule	1	3%	0	0%	1	1%	
« Adjuvante » seule	2	5%	52	67%	54	47%	
<b>Radiothérapie (« adjuvante »)</b>							<0.001 <sup>(3)</sup>
Non	31	82%	26	33%	57	49%	
Oui	7	18%	52	67%	59	51%	

(2) Test de Pearson

(3) Test de Fisher exact

### 3) Traitements focaux des métastases

Les données concernant la prise en charge focale des métastases sont détaillées dans le **tableau 3**. Les métastases osseuses étaient celles les plus représentées dans notre cohorte. Dix-sept patientes avaient eu un traitement par radiothérapie exclusive

de leurs métastases osseuses. Cinq patientes avaient été opérées avec irradiation complémentaire de leurs métastases osseuses.

Parmi les patientes présentant des métastases hépatiques, 7 avaient été irradiées, 1 patiente avait été traitée par radiofréquence, et 1 patiente avait été opérée pour une métastase unique hépatique (**Tableau 3**). Les autres localisations (pulmonaires, cérébrales) n'avaient pas été traitées de façon focale.

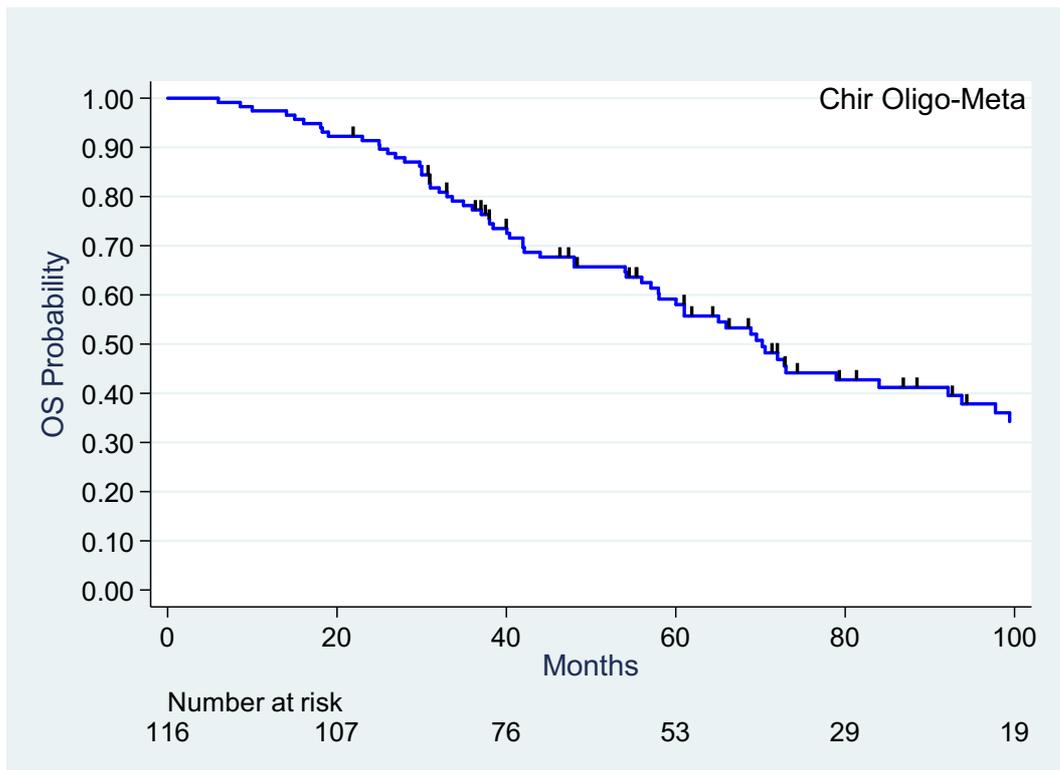
### **III- Données de survie**

#### **1) Survie globale**

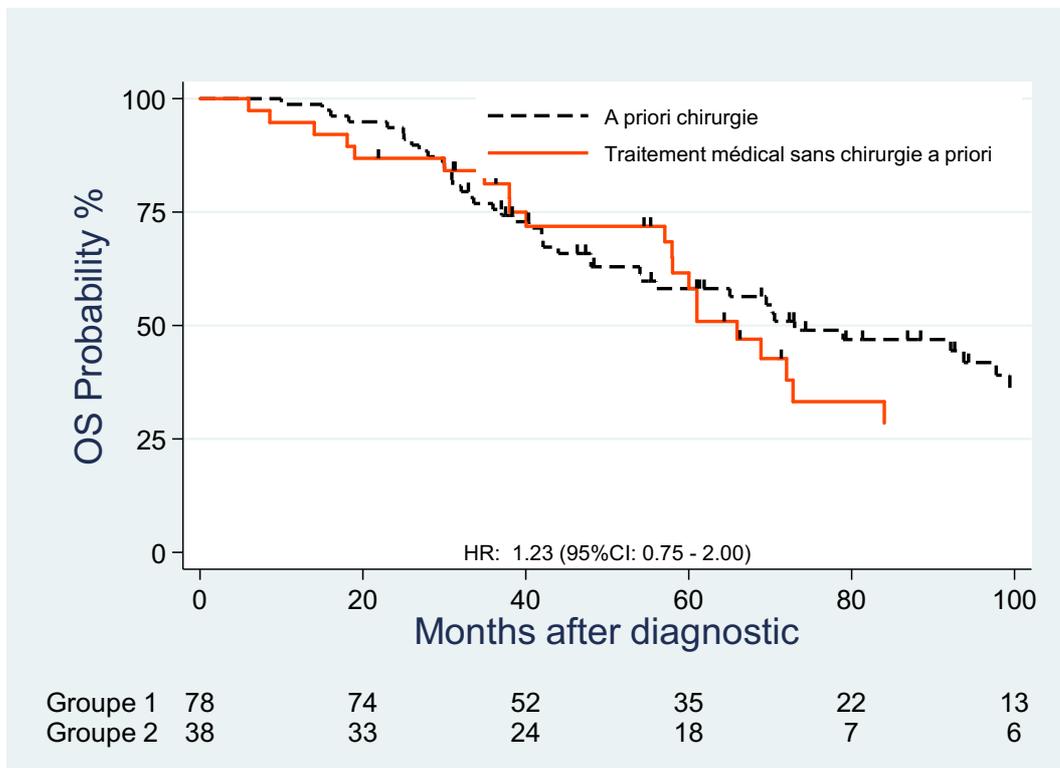
La médiane de survie globale était de 70,2 mois (IC 95% : 58,0-92,2) (**Figure 5**). Soixante-et-onze décès étaient relevés dans la cohorte avec 25 événements dans le groupe 2 et 46 événements dans le groupe 1.

Le taux de survie globale à 4 ans était de 71,9% (IC 95% : 53,8- 83,8) dans le groupe de traitement incluant à priori la chirurgie (groupe 1) et 62,9% (IC95% : 50,9-72,8) dans le groupe de traitement sans projet chirurgical à priori (groupe 2) (**Figure 6**). Il n'existait pas de différence significative en termes de survie globale entre les 2 stratégies thérapeutiques (HR :1,23 ; IC 95% : 0,75-2,00 p= 0,41) (**Tableau 6**).

**Figure 5 :** Courbe de survie globale sur l'ensemble de la cohorte



**Figure 6 :** Courbe de survie globale suivant la stratégie thérapeutique à priori



## 2) *Survie sans progression*

La médiane de survie sans progression était de 30,2 mois (IC 95% : 21,8-41,7). Quatre-vingt-quatorze récurrences (locales et/ ou métastatiques) étaient répertoriées sur l'ensemble de la cohorte (**Figure 7**).

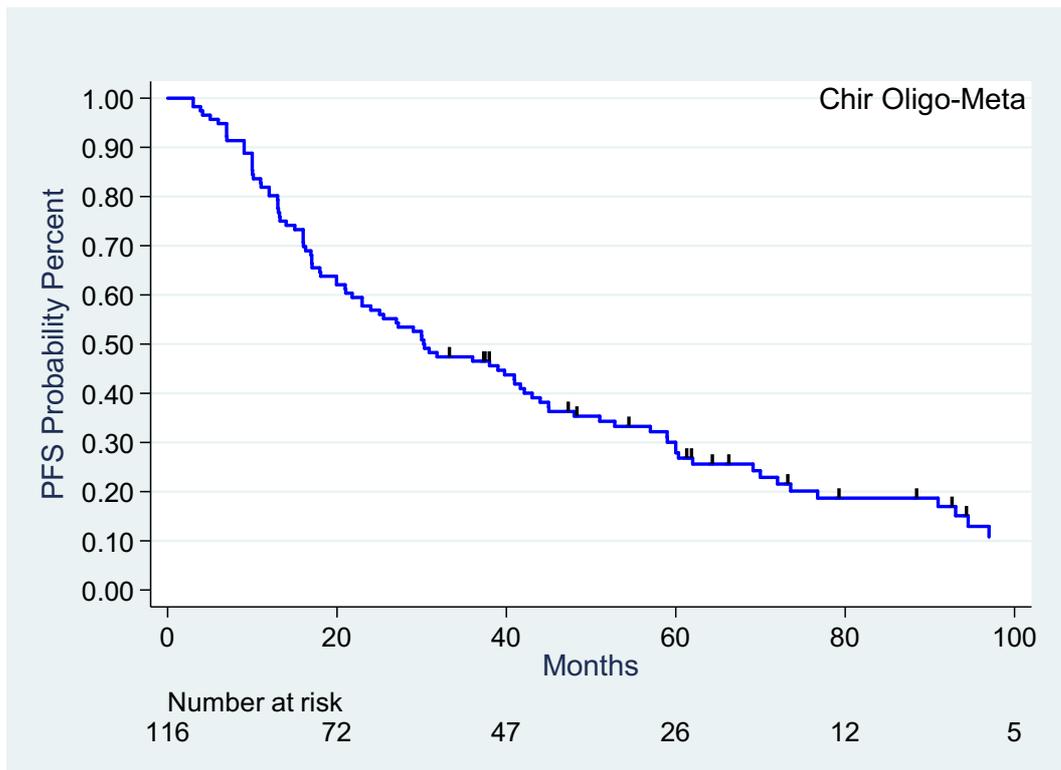
Le taux de survie sans progression à 4 ans était de 39,9% et de 26,3% dans le groupe avec stratégie incluant la chirurgie à priori (groupe 1) et le groupe avec stratégie palliative sans chirurgie à priori (groupe 2) respectivement (**Figure 8**). Il n'était pas mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de survie sans progression entre les 2 stratégies thérapeutiques (HR = 1,38 ; IC 95% : 0,91-2,11 p= 0,13) (**Tableau 6**).

**Tableau 6** : Survie globale et Survie sans progression

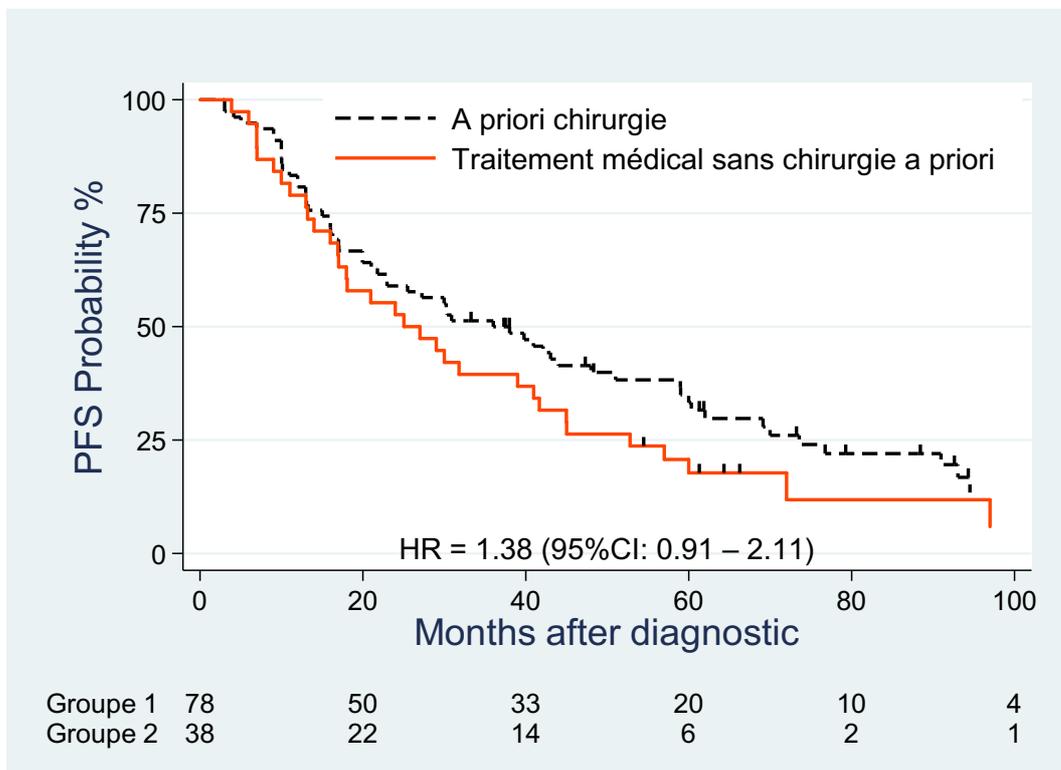
	Traitement médical sans projet de chirurgie à priori Groupe 2 (N=38)	Traitement chirurgical à priori Groupe 1 (N=78)	P value
<b>Survie Globale (modèle non ajusté)</b>	HR = 1.23 (0.75 – 2.00)	1 (ref)	0.41
Évènements	25	46	
Médiane SG (mois) (IC 95%)	65.9 (57.1– 84.0)	73.0 (54.0– 99.4)	
Taux de SG à 2 ans (IC 95%)	86.8% (71.2 – 94.3)	93.6% (85.3– 97.3)	
Taux de SG à 4 ans (IC 95%)	71.9% (53.8 – 83.8)	62.9% (50.9– 72.8)	
Taux de SG à 8 ans (IC 95%)	28.5% (12.6 – 46.7)	41.8% (29.0– 54.2)	
<b>Survie Globale (modèle ajusté) *</b>	HR = 1.26 (0.72 – 2.19)	1 (ref)	0.42
<b>Survie sans progression (modèle non ajusté)</b>	HR = 1.38 (0.91 – 2.11)	1 (ref)	0.13
Évènements	34	60	
Médiane de SSP (mois) (IC 95%)	25,0 (16.9 – 41.0)	36,0 (21.8– 51.0)	
Taux de SSP à 2 ans (IC 95%)	52,6% (35.8 – 67.0)	59.0% (47.3– 68.9)	
Taux de SSP à 4 ans (IC 95%)	26,3% (13.7 – 40.8)	39,9% (28.9– 50.7)	
<b>Survie sans progression (modèle ajusté)*</b>	HR = 1.49 (0.92 – 2.42)	1 (ref)	0,11

\*Modèle ajusté sur les variables significativement différentes entre les deux groupes au seuil de 0.2 (âge et récepteur HER2) SG : survie globale ; SSP : Survie sans progression ; HR : Hazard ratio ; Ref : référence

**Figure 7 :** Courbe de survie sans progression sur l'ensemble de la cohorte



**Figure 8 :** Courbe de survie sans progression suivant la stratégie thérapeutique

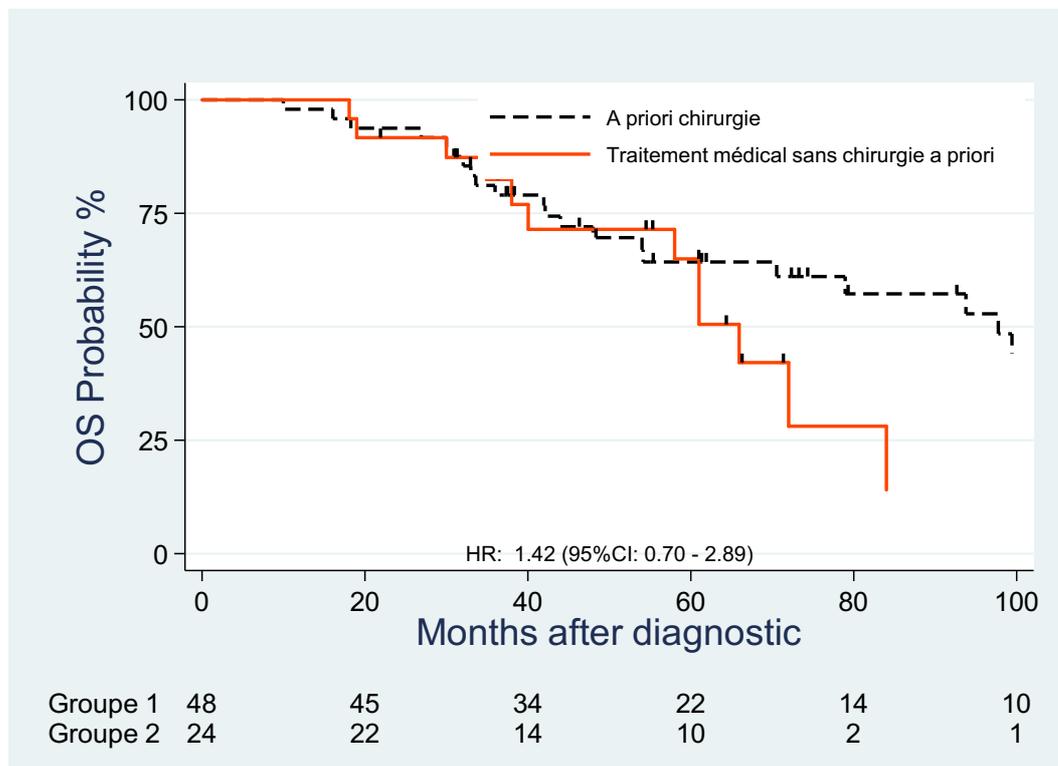


### 3) Sous-groupe : métastases osseuses

Soixante-douze patientes étaient concernées par cette analyse. La médiane de survie globale dans cette sous-population était de 78,9 mois (IC 95% : 61-103,2) (Figure 9).

Le taux de survie globale à 2 ans dans le sous-groupe de patientes atteintes de métastases osseuses seules était de 93,7% (IC95% : 87,1 – 100,0) dans le groupe 1 et de 91,7% (IC95% : 81,3 – 100,0) dans le groupe 2. Le taux de survie globale à 4 ans dans cette même sous-population était de 69,6% (IC 95% : 57,5-84,4) dans le groupe 1 et de 71,5% (IC 95% : 54,3-94,1) dans le groupe 2. Il n'était pas mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de survie globale entre les 2 stratégies thérapeutiques dans le sous-groupe de patientes avec métastases osseuses à 2 et 4 ans de suivi (HR : 1,42 ; IC 95% : 0,70-2,89 ; p=0,33).

**Figure 9 :** Courbe de survie globale suivant la stratégie thérapeutique dans le sous-groupe « métastases osseuses »



## DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'apport en termes de survie globale d'une stratégie de prise en charge chirurgicale mammaire chez des patientes atteintes d'un cancer du sein oligométastatique de novo en comparaison à une stratégie de traitement systémique sans prise en charge chirurgicale à priori. Notre cohorte de patientes était constituée de 116 femmes atteintes d'un cancer du sein oligométastatique d'emblée traitées entre 2005 et 2016 au Centre Oscar Lambret à Lille en France. Soixante-dix-huit patientes étaient dans le groupe 1 avec intention de chirurgie mammaire et 9 patientes de ce groupe n'avaient pas été opérées du fait d'une progression polymétastatique sous traitement systémique ou d'un décès toxique. Trente-huit patientes étaient dans le groupe 2 avec stratégie de traitement systémique seul sans geste chirurgical prévu. Douze patientes avaient été opérées plus de 12 mois après le diagnostic, les indications du geste chirurgical étaient une progression locale isolée, une mastectomie de propreté et une stabilité mammaire et à distance. Les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques initiales étaient comparables entre les 2 groupes, à l'exception du statut HER2 (47% HER2+ dans le groupe 2 vs 19% HER2+ dans le groupe 1,  $p=0,003$ ). Le nombre de métastases au diagnostic, le nombre de sites métastatiques et leur localisation étaient également similaires entre les 2 groupes. L'ensemble de notre cohorte avait reçu un traitement systémique par chimiothérapie, hormonothérapie et/ ou thérapie ciblée lors de leur prise en charge en première ligne. Le groupe 1 avait reçu davantage de chimiothérapie que les patientes du groupe 2 (63% dans le groupe 2 vs 86% dans le groupe 1,  $p=0,01$ ). La survie globale médiane, critère de jugement primaire de notre étude, était de 70,2 mois (IC 95% : 58,0-92,2 mois). Il n'était pas mis en évidence de différence statistiquement significative en termes de survie globale après ajustement sur l'âge et la surexpression

du récepteur HER2 (HR : 1,26 ; IC 95% : 0,72-2,19 ; p=0,42). La survie sans progression médiane était mesurée à 30,2 mois (IC 95% : 21,8-41,7 mois) et la stratégie chirurgicale mammaire n'était pas retrouvée bénéfique, mais une tendance semblait se dégager sur la courbe de Kaplan Meyer en termes de survie sans progression par rapport à la stratégie d'un traitement systémique seul (HR ajusté : 1,49 ; IC 95% : 0,92-2,42 ; p=0,11).

## I- Comparaison aux données de la littérature

### 1) *Données descriptives de notre cohorte*

#### a) *Caractéristiques initiales cliniques et tumorales*

Nos patientes présentaient des caractéristiques cliniques comparables aux données de la littérature. En effet, l'âge médian était de 54,9 ans, ce qui correspond à l'âge moyen généralement touchée par le cancer du sein. Les patientes de notre étude étaient majoritairement en très bon état général (OMS 0 pour 75% d'entre elles).

De même, les données anatomopathologiques de notre cohorte étaient similaires à celles de la base ESME, qui est une base multicentrique très représentative des patientes traitées et prises en charge dans les centres de lutte contre le cancer en France (45). Les patientes de notre cohorte avaient majoritairement des formes histologiques de type carcinomes infiltrants non spécifiques (103/116 = 90%), avec expression des récepteurs hormonaux (79% exprimaient les récepteurs aux œstrogènes, 60% exprimaient les récepteurs à la progestérone). Trente patientes (26%) de notre cohorte avaient une tumeur surexprimant HER2. Ceci est tout à fait similaire aux patientes de la base ESME qui présentaient des tumeurs exprimant les récepteurs hormonaux dans 76,9% des cas et surexprimant l'oncoprotéine HER2 dans 24,1% des cas.

b) *Le traitement loco régional*

Soixante-neuf pour cent (81/116) des patientes étaient opérées dans notre cohorte. Notre étude présentait un taux globalement plus élevé de prise en charge chirurgicale mammaire en comparaison aux autres cohortes publiées. Dans les autres études rétrospectives de la littérature, le taux de chirurgie est situé entre 37% et 75% des patientes (5,39,40,42,44,45,51–53). Cet écart dans la proportion de patientes opérées entre les études s'explique par les différences de recommandations dans chaque pays. *Barinoff et coll.* avaient un taux de chirurgie de 75% dans leur étude publiée en 2017, ce qui était le reflet des recommandations allemandes proposant la chirurgie comme une option thérapeutique des cancers du sein métastatiques sans autre critère de sélection (5,54). A l'inverse, les recommandations américaines conseillaient la chirurgie mammaire seulement en cas de symptômes, à visée palliative, d'où les taux plus faibles de geste chirurgical dans les études américaines (39,42,46,55,56). Par ailleurs, le taux élevé de patientes opérées dans notre étude pourrait être justifié par le fait que nos critères d'inclusion étaient différents et nos patientes étaient toutes oligométastatiques, alors que les études citées incluaient des patientes métastatiques d'emblée sans limitation du nombre de métastases. Dans le sous-groupe « oligométastatique » de l'étude de *Nguyen et coll.*, le taux de patientes opérées était plus important que dans l'ensemble de la population et se rapprochait de nos résultats (52). Cinquante-deux pour cent des patientes de cette cohorte étaient dans le groupe avec prise en charge locorégionale. Dans leur sous-groupe de patientes avec moins de 5 métastases, 166 sur 275 patientes, soit 60% des patientes, étaient prises en charge par un traitement locorégional comme notre étude (52).

Parmi les 81 patientes opérées au sein de notre cohorte, 59% d'entre elles ont eu une mastectomie totale et 41% ont eu un traitement chirurgical conservateur. Ces

données sont comparables à celles de la littérature (57). *Harris et coll.* avaient réalisé une méta-analyse comprenant 10 études rétrospectives sur le sujet de la chirurgie mammaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Parmi les 14 488 patientes opérées, 61% des patientes avaient eu une mastectomie totale et 39% une mastectomie partielle. Dans notre étude, 81% des patientes traitées par mastectomie partielle étaient en marges saines d'emblée ou après reprise des berges. Quinze pour cent des patientes opérées par traitement conservateur étaient en marges non saines et une donnée était manquante. Dans l'étude de *Ruiterkamp et coll.*, 288 patientes avaient été opérées au niveau mammaire, dont 85 par chirurgie conservatrice (30%) et 189 par mastectomie totale (65%). Le type de chirurgie, conservatrice ou non, n'avait pas été retrouvé comme facteur impactant la survie globale ( $p=0,80$ ) (40), par contre plusieurs études avaient mis en évidence une différence significative en termes de survie globale en faveur de la chirurgie en marge saine par rapport à la chirurgie en marge positive (39,51). Par ailleurs, 78% des patientes opérées ( $n=63/81$ ) dans notre cohorte avaient eu un curage axillaire, 12% avaient eu un prélèvement du ganglion sentinelle seul ( $n=10/81$ ) et 10% des patientes n'avaient pas eu de geste axillaire ( $n=9/81$ ). Ces résultats sont peu superposables aux données de la littérature (42,55). Les patientes de notre cohorte avaient eu plus de geste axillaire en comparaison aux autres études de la littérature. Quarante pour cent des patientes dans l'étude de *Babiera et coll.* (42) et 18% des patientes dans l'étude de *Fields et coll.* (55) n'avaient pas eu de geste axillaire. Cependant, le curage axillaire n'apparaissait pas comme un facteur indépendant améliorant la survie globale (40,58). La question de l'apport en termes de survie globale du curage axillaire en cas de geste mammaire reste encore sans réponse.

Les indications du geste chirurgical dans notre cohorte étaient la stabilité de la maladie au niveau local et à distance (50% des cas) ; la méconnaissance du statut

métastatique au moment de la chirurgie (29 % des cas) ; la progression locale seule (9% des cas) ; la mastectomie totale de propreté (5% des cas) ; la présence d'une métastase unique au diagnostic (5% des cas) et la réponse complète sous traitement systémique (2% des cas). Ces indications étaient similaires à celles retrouvées dans les études de *Neuman, Fields et Babiera* à l'exception de la chirurgie effectuée pour analyse anatomopathologique que nous n'avions pas identifié au sein de notre cohorte (42,53,55). Les proportions de chaque indication étaient très variables dans ces 3 études, avec par exemple une indication de mastectomie de propreté dans 53% des cas pour l'étude de *Fields et coll.* ; dans 8% des cas pour l'étude de *Babiera et coll.* et dans 20% des cas dans l'étude de *Neuman et coll.* (42,53,55). Cette différence peut être expliquée en partie par le nombre de tumeurs T4 au moment du diagnostic plus importante dans l'étude de *Fields et coll.* que dans notre étude ou celle de *Babiera et coll.*

La radiothérapie locorégionale adjuvante était réalisée chez 59 patientes de notre cohorte, soit 73% des patientes opérées. La comparaison des 2 groupes de notre étude, quant à l'accès à la radiothérapie adjuvante, est difficilement interprétable étant donné que le nombre de patientes opérées est déséquilibré entre nos 2 groupes et les indications opératoires n'étaient pas les mêmes entre les 2 groupes avec une plus grande proportion de mastectomie de propreté dans le groupe 2. Dans l'étude de *Rapiti et coll.*, 266 patientes (89%) ont reçu de la radiothérapie au niveau locorégional. Ils mettaient en évidence un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale en faveur de la radiothérapie adjuvante après ajustement sur les variables confondantes (HR : 1,6 ; IC 95% : 1,0-2,5). Dans l'étude de *Khan et coll.*, 5 806 patientes avaient reçu de la radiothérapie, mais il n'était pas explicité si la radiothérapie était délivrée au niveau locorégional ou au niveau des métastases.

Au sein de notre étude, il n'était pas retrouvé de patientes traitées par radiothérapie locorégionale seule sans chirurgie mammaire. Une étude menée par *Le Scodan et coll.* avait évalué le bénéfice du traitement locorégional par radiothérapie exclusive chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée entre 1984 et 2004. Dans leur cohorte, 320 patientes avaient reçu un traitement locorégional de leur tumeur mammaire, dont 249 par radiothérapie exclusive, 41 par chirurgie et radiothérapie adjuvante et 9 par chirurgie seule. Deux-cent soixante et une patientes n'avaient pas eu de traitement locorégional. Ils avaient retrouvé un bénéfice en termes de survie globale en faveur de la réalisation d'un traitement locorégional (HR : 0,70 ; IC 95% 0,58-0,85 ;  $p = 0,0002$ ), suggérant ainsi que la radiothérapie locale exclusive était une bonne alternative au traitement par chirurgie étant donné qu'il s'agissait de la technique la plus représentée dans la cohorte (59).

*c) Le traitement systémique*

Les patientes de notre cohorte avaient toutes eu un traitement systémique, soit par chimiothérapie associée ou non à une thérapie ciblée, soit par hormonothérapie. Les traitements systémiques réalisés après progression de la maladie n'étaient pas reportés. Les patientes du groupe 1 recevaient plus de chimiothérapie que les patientes du groupe 2 (86% vs 63% ;  $p=0,01$ ) en première ligne et le taux d'hormonothérapie n'était pas différent entre les 2 groupes. Ces résultats sont comparables aux essais rétrospectifs sur le sujet (57). Dans l'étude sur la base ESME (45), les patientes du groupe « traitement locorégional » avaient plus de chimiothérapie associée ou non à une thérapie ciblée en première ligne thérapeutique que le groupe sans traitement locorégional (83,6% vs 69,4% ;  $p<0,0001$ ). De même, *Ruiterkamp et coll.* rapportaient davantage de traitements systémiques dans le groupe de patientes opérées (89% vs 79% ;  $p = 0,0003$ ) (40). Concernant les patientes sous

thérapie ciblant HER2 dans notre cohorte, la majorité d'entre elles recevait un traitement adapté aux résultats d'immunohistochimie par Trastuzumab seul du fait de l'avènement plus récent du Pertuzumab. Certaines études rétrospectives sur le sujet n'apportaient pas d'informations sur le statut HER2 et leur traitement adapté, en partie parce que les patientes étaient prises en charge avant l'avènement et la généralisation de ces thérapeutiques (39,40,55). *Barinoff et coll.* avaient justement évalué l'apport de la chirurgie mammaire chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique et ayant reçu une thérapie ciblée par anti HER2 (Trastuzumab) ou anti VEGF (Bevacizumab) dans le cadre de 2 essais observationnels (ML16684 et ML 21165) (5). Ils avaient ainsi analysé rétrospectivement 570 patientes, dont 75% d'entre elles avaient eu une chirurgie mammaire, et ils n'avaient pas retrouvé de différence significative en termes de survie globale entre le groupe de patientes opérées ou non opérées (HR : 0,87 ; IC 95% 0,71-1,07 ; p=0,18). Bien que la population de leur étude soit peu représentative de la population générale de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, et que la population de leur étude soit hétérogène du fait qu'elle provienne de 2 études observationnelles (ML16684 et ML 21165) avec des critères d'inclusion différents, l'étude de *Barinoff et coll.* semblait illustrer que la chirurgie mammaire n'était peut-être pas bénéfique pour la survie globale en cas de contrôle de la maladie par un traitement ciblé adapté et innovant (5). Les résultats de l'étude prospective de *King et coll.* semblent suivre cette même conclusion (60). Cent douze patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée recevaient d'abord un traitement systémique, puis celles ayant répondu au traitement (soit 85% des patientes) avaient le choix d'être opérée au niveau mammaire (41% des patientes répondeuses au traitement systémique étaient opérées). La survie globale à 3 ans était significativement meilleure chez les patientes ayant répondu au traitement systémique (78% vs 24% p<0,001) et parmi les patientes répondeuses, la survie

globale à 3 ans n'était pas affectée par la chirurgie mammaire (77% dans le groupe avec traitement chirurgical et 76% dans le groupe sans chirurgie). Un essai prospectif et randomisé avec un bras contrôle contenant les thérapies ciblant HER2 lorsqu'elles sont indiquées serait nécessaire pour conclure à un bénéfice ou non de la chirurgie mammaire dans cette situation.

*d) Le traitement focal des métastases*

Certaines de nos patientes avaient bénéficié d'un traitement focal de leurs métastases par radiothérapie, par chirurgie ou par radiologie interventionnelle. Les traitements focaux ont pour objectif l'accès à une prise en charge curative de la maladie oligométastatique, ou la prise en charge symptomatique des métastases. Plusieurs études prometteuses ont été publiées sur les traitements focaux chez les patientes atteintes d'un cancer du sein oligométastatique. *Bale et coll.* avaient publié une revue de la littérature des techniques non chirurgicales de prise en charge des métastases hépatiques du cancer du sein (61). Ils présentaient les méthodes de traitement palliatif, dont la chimio-embolisation trans-artérielle utilisée dans le carcinome hépatocellulaire. Ils énonçaient également les méthodes à visée curative et leurs principaux résultats, dont la radiothérapie stéréotaxique ; la brachythérapie interstitielle et la thermoablation par radiofréquence (61). Cette dernière technique est associée à taux faible de complications (taux de mortalité lié à la procédure de 0,15%), il est possible de réaliser un second traitement en cas de progression locale contrairement à la chirurgie et aux techniques de radiothérapie, mais le taux de récurrence locale est variable d'une étude à l'autre (taux de récurrence locale allant de 14 à 50% selon les études) (61). La radiothérapie stéréotaxique au niveau des métastases hépatiques est également une technique avec peu de complications, elle nécessite la pose de fiduciaire et l'efficacité du contrôle local est élevée (taux de contrôle local à 2

ans entre 60 et 90%) (61). L'étude de phase II SABR-COMET a randomisé en 2 groupes 99 patients atteints d'un cancer oligométastatique (1 à 5 métastases) avec des métastases accessibles à un traitement focal par radiothérapie, un groupe avec traitement systémique (Groupe « contrôle ») et un groupe avec traitement de chaque métastase par radiothérapie stéréotaxique (62). Dix-huit patientes avaient un cancer du sein (5 patientes dans le groupe « contrôle » et 13 patientes dans le groupe avec traitement focal). Le suivi à 5 ans a montré une amélioration nette de la survie globale chez les patients traités par radiothérapie stéréotaxique (17,7 % vs 42,3% ; p= 0,006) (62).

**Tableau 7 :** Études rétrospectives évaluant le traitement locorégional mammaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique

Série	N	Âge	Nombre de patientes opérées (%)	Résultats en survie globale (SG)	Résultats en survie sans progression (SSP)	Autres résultats
Khan et coll. 2002 (39)	16023	62,5 ans (Moyen)	9162 (57%)	<u>SG moyenne</u> : significatif Groupe non opéré : 17,3% à 3A Groupe MT : 31,8 % à 3 ans Groupe MP : 27,7% à 3 ans P <0,0001		<u>SG moyenne</u> : -Marges non saines : NS p=0,1035 Groupe MT : 26,1% à 3 ans Groupe MP : 26,4% à 3 ans -Marges saines : significatif p=0,0137 Groupe MT : 35,7% à 3 ans Groupe MP : 34,7% à 3 ans
Babiera et coll. 2006 (42)	224	52 ans (Médian)	82 (37%)	<u>SG</u> : NS 32,1 mois sur toute la population p=0,091	<u>SSP à distance</u> : significatif p=0,001	
Rapiti et coll. 2006 (51)	300	67 (Médian)	127 (42%)	<u>Survie spécifique à 5 ans</u> : Groupe non opéré : 12% Groupe op/marges saines : 27% HR : 0.6 IC95% : 0.4 -1.0, Groupe op/marges positives : 16% HR : 1.3 IC 95% : 0.8- 2.1 Groupe op/marges inconnues : 12% HR :0.8 IC 95% : 0.6- 1.3		<u>SG</u> : - Sous-groupe « méta os » : significatif HR ajusté : 0,2 ; IC 95% 0,1-0,4 p=0,001 - Sous -groupe « autres méta » : NS HR ajusté : 0,7 IC 95% 0,4-1,2 p=0,310

Fields et coll. 2007 (55)	409	57 (médian)	187 (46%)	<u>SG médiane</u> : significatif Groupe opéré : 26,8 mois (IC95% 20-31,1) Groupe non opéré : 2,6 mois (IC95% 10-16,5) p<0,0001	
Cady et coll. 2008 (46)	622	60 ans (Médian)	234 (38%)	<u>SG</u> : significatif Groupe opéré : 44% à 3 ans Groupe non opéré : 24% à 3 ans p<0,0001	
Bafford et coll. 2008 (63)	147	49 ans (Médian)	61 (41%)	<u>SG</u> : NS Groupe opéré : 3,52 années Groupe non opéré : 2.36 années P=0,093	<u>SG médiane</u> : NS -Chirurgie avant diagnostic : 4,0 ans -Chirurgie après diagnostic : 2,4 ans P=0,18
Blanchard et coll. 2008 (64)	395	60.4 (Médian)	242 (61%)	<u>SG médiane</u> : significatif Groupe opéré : 27,1 mois (IC 95% 21,6-30) Groupe non opéré : 16,8 mois (IC 95% 15-20,4) p<0.0001	En analyse multivariée la présence de plus d'un site métastatique était un facteur indépendant de survie globale (HR 1,52 ; IC95% 1,31-1,78 ; p<0.0001)
Hazard et coll. 2008 (56)	111	55,2 (Moyen)	47 (42%)	<u>SG médiane</u> : NS Groupe opéré : 26,3 mois (IC95% 23.4- 100.7) Groupe non opéré : 29,2 mois (IC95% 25,0 41,8) HR : 0,705 (IC95% 0,443-1,120) p=0,133	<u>SSP médiane</u> : significatif Groupe opéré : 11 mois (IC95% 9-25) Groupe non opéré : 9 mois (IC95% 7-11) HR 0,579 (IC95% 0,380- 0,882) p=0,009
Ruiterkamp et coll. 2009 (40)	728	63 (Moyen)	288 (40%)	<u>SG à 5 ans</u> : significatif Groupe opéré : 24,5% (IC 95% 18,9 - 30,1) Groupe non opéré : 13,1% (IC95% 9,5 - 16,7) p<0,0001	

Neuman et coll. 2010 (53)	186	56 ans (Médian)	69 (37%)	<u>SG médiane</u> : NS Groupe opéré : 40 mois Groupe non opéré : 33 mois HR 0.71 (IC 95% 0.47-1.06) p=0,1	
Leung et coll. 2010 (41)	157	54 (Médian)	52 (33%)	<u>SG médiane</u> : NS Groupe opéré : 25 mois Groupe non opéré : 13 mois HR non indiqué p= 0,06	
Perez-Fidalgo et coll. 2011 (65)	208	55,9 (Moyen)	123 (59%)	<u>SG médiane</u> : significatif 24,3 mois groupe sans chir 40,4 mois groupe chir HR : 0,51 (IC95% 0,37-0,69) p < 0,001	<u>SG moyenne</u> : -Groupe chir avant/après diag : NS p=0,996 -Sous-groupe « méta os » (n=56) : NS p=0,79 -Sous-groupe « meta viscérales » (n=108) : significatif p=0,005
Lang et coll. 2013 (43)	208	52 (Médian)	74 (36%)	<u>SG médiane</u> : significatif Groupe opéré : 56.1 mois groupe non opéré : 37.2 mois p=0.002 HR 0.58 (IC95% 0,35-0,98) p=0,04	
Barinoff et coll. 2017 (5)	568	58 (Médian)	426 (75%)	<u>SG médiane</u> : NS 31,7 mois groupe sans chir 34 mois groupe chir HR : 0.86 (IC95% 0.67-1.10) p= 0,23	<u>SSP</u> : NS 11,8 mois groupe sans chir 13,6 mois groupe chir HR : 0,87 (IC95% 0.71-1.07) p=0,18
Desille et coll. 2018 (44)	139	62,7 ans (Moyen)	69 (49,6%)	<u>SG médiane</u> : significatif Groupe opéré : 59,4% Groupe non opéré : 32,8% P< 0,0001	<u>SG médiane</u> - Luminal A_ : significatif Groupe opéré : 18/50 groupe non opéré : 33/44 P<0,0001 -Triple Négatif : significatif p= 0,01 -Luminal B et HER2+ : NS

Pons-Tostivint et coll. 2018 (45)	4276	60 (Médian)	1706 (40%)	<u>SG médiane</u> : significatif Groupe opéré vs groupe non opéré HR : 0.76 ; IC95% 0.64–0.89 p = 0.001	<u>SG médiane</u> -Triple négatif : NS p=0,540 Groupe opéré : 18,6 mois Groupe non opéré : 19 mois -HR+/HER2- : significatif p<0,001 Groupe opéré : 61,6 mois Groupe non opéré : 45,9 mois -HER2+ : significatif p=0,008 Groupe opéré : 77,2 mois Groupe non opéré : 52,6 mois -Métastases osseuses : significatif p=0,002 Groupe opéré : 75,8 mois Groupe non opéré 56,5 mois -Métastase unique : NS p=0,087 Groupe opéré : 61,7 mois Groupe non opéré : 55,7 mois
-----------------------------------	------	----------------	------------	--	---

SG : Survie globale ; SSP : Survie sans progression ; Chir : chirurgie ; Op : opéré ; NS : non significatif ; HR : Hazard Ratio ; IC95% : Intervalle de confiance à 95% ; MT : Mastectomie totale ; MP : mastectomie partielle

## **2) Données de survie globale et de survie sans progression**

### *a) Données de survie globale*

La survie globale des patientes incluses dans notre étude était de 91,4% à 2 ans, 65,7% à 4 ans et de 37,8% à 8 ans. La comparaison de la survie globale de nos patientes oligométastatiques avec d'autres études est complexe car toutes n'ont pas utilisé la même définition du stade oligométastatique. Par exemple, *Milano et coll.* se sont intéressés au pronostic des patientes oligométastatiques et à l'impact des traitements ciblés des métastases par radiothérapie stéréotaxique (66). Les taux de survie globale dans leur étude étaient de l'ordre de 74 % à 2 ans, 54% à 4 ans et 47% à 6 ans. Les patientes avaient un maximum de 5 métastases, comme notre cohorte mais il pouvait s'agir d'oligorécurrences ou d'oligoprogessions, ce qui pouvait expliquer la différence de survie en comparaison à nos patientes. *Kobayashi et coll.* avaient publié leur 30 ans d'expérience sur le sujet avec une survie globale semblant être plus élevée que nos résultats avec un taux de 79,2% à 5 ans ; 59,2% à 10 ans et de 34,1% à 20 ans, et ce malgré le caractère plus large de leur définition du statut oligométastatique (1 à 2 organes atteints, 5 métastases maximum par organe avec un diamètre de métastase limité à 5 centimètres) (67). L'âge médian au diagnostic des patientes de leur étude était plus bas que pour les patientes de notre cohorte (48 ans) et les patientes présentant des insuffisances d'organes non liées à la maladie étaient exclues, ce qui pouvait expliquer la différence de survie globale en comparaison à nos patientes (67).

Notre étude n'avait pas démontré de bénéfice en termes de survie globale d'une stratégie de chirurgie mammaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein oligométastatique « de novo » face à une stratégie de traitement systémique seul sans chirurgie à priori. Nos résultats rejoignent ceux des 2 études prospectives randomisées

sur le sujet du traitement locorégional dans le cancer du sein métastatique (49,50) (**Tableau 8**). En effet, *Badwe et coll.* n'avaient pas mis en évidence d'amélioration de la survie globale dans le groupe de patientes avec traitement locorégional après réponse à un traitement systémique (HR : 1,04 ; IC 95% : 0,81-1,34 ; p=0,79). Une analyse en sous-groupe révélait que les patientes avec 3 métastases ou moins ne semblaient pas bénéficier non plus de la prise en charge locorégionale (HR : 1,16 ; IC 95% : 0,69-1,95). Cependant, l'âge médian de 48 ans et la médiane de survie globale de 20 mois rendaient difficile la comparaison de leurs patientes avec notre population française. De plus, l'absence d'utilisation des traitements ciblant HER2 rendait le bras contrôle inadapté et différent du traitement standard utilisé en France et dans d'autres pays (49). L'étude menée par *Soran et coll.* était la première étude randomisée qui avait retrouvé un bénéfice statistiquement significatif du traitement locorégional en termes de survie globale, à 5 ans de recul (HR : 0,66 ; IC 95% : 0,49-0,88 ; p = 0,005) (50). Or, cette différence n'avait pas été retrouvée à 3 ans de suivi alors que le design de l'étude était basé sur cette analyse (50). De plus, le groupe de patientes traitées localement avait des tumeurs de phénotype moins agressif puisqu'elles avaient davantage de cancers RH+ (85,5% dans le groupe traitement locorégional vs 71,8% dans le groupe traitement systémique, p=0,01) et moins de tumeurs triple négatives (7,3% dans le groupe traitement locorégional vs 17,4% dans le groupe traitement systémique, p= 0,01). Cette constatation pouvait expliquer la meilleure survie à 5 ans. Néanmoins, *Soran et coll.* n'avaient pas analysé le sous-groupe des patientes oligométastatiques, il est ainsi difficile de le comparer avec nos résultats.

Nos résultats sont également concordants avec certaines études rétrospectives menées sur le sujet (41,42,53,56) (**Tableau 7**). *Hazard et coll.* n'avaient pas retrouvé de bénéfice en termes de survie globale du traitement locorégional avec ou sans ajustement sur les facteurs de confusion potentiels tels que le statut des récepteurs

hormonaux, l'âge, la radiothérapie, le type de métastases, le nombre de sites métastatiques (HR : 0,705 ; IC 95% : 0,443-1,120 ;  $p= 0,133$ ). Comme pour notre étude, les patientes avec un traitement chirurgical mammaire à visée palliative, du fait d'une progression locale, avaient été comptabilisées dans le groupe sans chirurgie (10 patientes), ils avaient ainsi pris en compte le biais de sélection du temps entre le diagnostic et la chirurgie. Cependant, il convient de noter que nos résultats ne vont pas dans le même sens que la plupart des études rétrospectives et des méta-analyses sur le sujet (38,57,68). *Petrelli et coll.* avaient publié une méta-analyse en 2012 regroupant 15 études rétrospectives. Ils concluaient à une réduction du risque de décès de 30% chez les patientes traitées par chirurgie mammaire (68). Seulement ces études présentaient de nombreux biais de sélection liés à leur méthode de recueil rétrospectif. Les groupes de patientes avaient des caractéristiques initiales différentes notamment en termes d'âge (les patientes opérées étaient généralement plus jeunes), de comorbidités, de métastases (les patientes opérées avaient davantage de site métastatique unique que les patientes non opérées) (57). Entre ces études rétrospectives, il existait également une différence de pourcentage de patientes opérées du fait des différences de recommandations dans chaque pays. Les patientes n'avaient pas toutes reçu le même traitement systémique. Le traitement focal des métastases était souvent mal documenté. Le délai entre le diagnostic et la chirurgie était également différent entre les études ainsi qu'entre les patientes d'une même étude. L'ensemble de ces biais incite à la prudence quant aux conclusions de ces études rétrospectives. La meilleure survie globale des patientes opérées retrouvée dans ces études pourrait résulter du fait que les patientes opérées étaient plus jeunes, en meilleur état général et que leur maladie était de meilleur pronostic avec un nombre inférieur de métastases et une atteinte plus souvent osseuse que viscérale en comparaison aux patientes non opérées (47).

**Tableau 8 :** Études prospectives évaluant le traitement locorégional mammaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique

Études	N	Critères d'inclusion	Randomisation	Résultats Survie globale (SG) (Objectif primaire)	Résultats Survie sans Progression (SSP) (Objectifs secondaires)
<i>Badwe et coll.</i> 2015 (49)	350	Cancer du sein métastatique d'emblée Réponse objective à un traitement systémique Entre 2005 et 2013	Groupe ttt locorégional : Chirurgie +/- radiothérapie Groupe sans ttt locorégional : surveillance Hormonothérapie si indiquée dans les deux groupes	<u>SG médiane</u> : NS Groupe traitement locorégional : 19,2 mois Groupe sans traitement locorégional : 20,5 mois HR 1,04 (IC95% 0,81-1,34) p=0,79	<u>SSP locorégionale</u> : Significatif HR 0,16 (IC 95% 0,1-0,26) p<0,0001  <u>SSP à distance</u> : Significatif HR 1,42 (IC 95% 1,08-1,85) p=0,012
<i>Soran et coll.</i> 2018 (50)	274	Cancer du sein métastatique d'emblée Entre 2007 et 2012	Groupe ttt locoregional : chirurgie mammaire +/- radiothérapie, puis ttt systémique Groupe ttt systémique : ttt systémique seul	<u>SG à 3 ans</u> : NS Groupe ttt locorégional : 60% Groupe ttt systémique : 51% p=0,10 <u>SG à 5 ans</u> : significatif Groupe ttt locorégional : 41,6 % Groupe ttt systémique : 24,4% p= 0,005	<u>SSP locorégionale</u> : <u>significatif</u> Groupe ttt locorégional : 1% Groupe ttt systémique : 11% p=0,001

SG : Survie globale ; SSP : Survie sans progression ; ttt : traitement ; NS : non significatif ; HR : Hazard ratio

b) *Données de survie sans progression*

Dans notre étude, il n'était pas mis en évidence de différence significative en termes de survie sans progression, mais il semblait se dégager une tendance en faveur du groupe de patientes avec intention de geste chirurgical à priori (HR : 1,49 ; IC 95% : 0,92-2,42 p=0,11).

Deux autres études rétrospectives monocentriques avaient étudié la question (**Tableau 7**) (42,56). *Hazard et coll.* avaient retrouvé une amélioration significative de la survie sans progression dans le groupe des patientes opérées avec un hazard ratio ajusté mesuré à 0,49 (IC 95% : 0,28-0,87 p=0,015), tout comme *Babiera et coll.* qui avaient identifié une meilleure survie sans progression métastatique dans le groupe de patientes opérées (HR : 0,54 ; IC 95% : 0,38-0,77 p=0,0007). Plus précisément, l'étude de *Hazard et coll.* avait évalué l'apport de la chirurgie mammaire dans le contrôle local de la maladie à long terme et l'incidence de ce contrôle local sur la survie globale (56). Comme attendu, ils retrouvaient un meilleur contrôle local dans le groupe de patientes opérées (Odds ratio (OR) : 0,101 ; IC 95% : 0,025-0,408 ; p=0,001). De façon plus intéressante, les patientes ne présentant pas de signe de progression locale avaient une meilleure survie globale par rapport aux patientes avec une évolution au niveau de la paroi thoracique (HR : 0,415 ; IC 95% : 0,26-0,662 ; p=0,0002) (56). Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle le contrôle local a un impact sur la survie globale car les foyers métastatiques seraient perpétués par l'excrétion de cellules souches tumorales à partir du site mammaire initial (69). Par ailleurs, les études prospectives de *Soran* et *Badwe* avaient retrouvé un meilleur taux de contrôle locorégional chez les patientes traitées par chirurgie, avec 11 fois plus de récurrence locorégionale dans le groupe sans traitement locorégional pour l'étude de *Soran et coll.*, et une réduction de risque de 84% de développer une récurrence locorégionale dans

le groupe avec traitement locorégional pour l'étude de *Badwe et coll.* (**Tableau 8**). Cependant, *Badwe et coll.* avaient retrouvé un préjudice significatif en termes de survie sans progression à distance pour le groupe de patientes traitées au niveau locorégional par rapport au groupe de patientes non opérées (49). Les mécanismes expliquant ces résultats sont hypothétiques, mais il est évoqué un rôle de l'immunosuppression induite par la chirurgie par le biais de l'anesthésie générale (70), la hausse de production des facteurs de l'angiogenèse (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)) après la chirurgie mammaire (71) et la production de cytokines pro-inflammatoires facilitant l'adhésion de cellules tumorales isolées aux cellules endothéliales au niveau du site chirurgical (72). Cela pourrait également s'expliquer par une pression aux traitements moins forte chez les patientes opérées au moment du temps chirurgical.

c) *Sous-groupe « métastases osseuses »*

L'analyse en sous-groupe des patientes atteintes de métastases osseuses seules n'a pas identifié de bénéfice en termes de survie globale d'une stratégie de prise en charge chirurgicale dans notre cohorte (HR : 1,43 IC 95% : 0,70-2,90 ; p=0,32). Lorsqu'on regardait la courbe de survie globale de cette sous-population, il semblait y avoir une différence entre les 2 stratégies thérapeutiques après 60 mois de suivi, mais le faible effectif empêchait de conclure à un éventuel apport de la stratégie avec chirurgie mammaire à priori (14 patientes dans le groupe 1 et 2 patientes dans le groupe 2 à 80 mois de suivi). D'autres études rétrospectives de la littérature ont analysé ce sous-groupe (45,51,65) (**Tableau 7**). *Pons-Tostivint et coll.* (45) avaient identifié 1276 patientes dans le sous-groupe « métastases osseuses » dans la cohorte ESME et avaient mis en évidence une meilleure survie globale dans le groupe de patientes avec traitement locorégional (75,8 mois vs 56,5 mois ; p=0,002) comme

*Rapiti et coll.* dans leur étude sur 193 patientes atteintes de métastases osseuses (HR : 0,2 ; IC 95% : 0,1-0,4 : p=0,001) (51). *Perez-Fidalgo et coll.* n'avaient pas abouti aux mêmes conclusions concernant le sous-groupe « métastases osseuses » et ne retrouvaient pas de différence significative en termes de survie globale entre le groupe opéré et le groupe non opéré (p= 0,79). Le faible nombre de patientes dans leur sous-groupe (56 patientes) pourrait expliquer ces résultats négatifs (65).

## **II- Points forts et limites de l'étude**

### **1) Points forts de l'étude**

Tout d'abord, le choix de notre méthodologie est original. Nous avons pris le parti de séparer notre cohorte en 2 groupes distincts en fonction de la stratégie thérapeutique prévue initialement au diagnostic. Ce choix était motivé par le souhait de minimiser un biais de sélection majeur, celui du temps entre le diagnostic et la chirurgie mammaire. Le délai moyen entre le diagnostic et la chirurgie était de 4,5 mois dans le groupe 1 et de 30 mois dans le groupe 2. Ce biais de temps avait été relevé dans plusieurs études rétrospectives comparant les patientes opérées et les patientes non opérées de leur tumeur primitive mammaire (47). Dans l'étude de *Pons-Tostivint et coll.*, le délai médian entre le diagnostic et la chirurgie était de 5,7 mois avec des délais allant de 3,8 mois à 71,4 mois (45). Il y avait donc des différences considérables dans le groupe de patientes opérées concernant le temps entre la date du diagnostic et la date d'opération, ce qui rendait le groupe non homogène sur cette caractéristique pouvant être source de biais de sélection (45). Dans l'étude de *Perez-Fidalgo et coll.*, le délai entre le diagnostic et la chirurgie s'étendait entre 2,07 et 30,03 mois dans le groupe des patientes opérées. Afin de minimiser ce biais de sélection, ils avaient comparé le groupe de patientes opérées d'emblée au diagnostic et le groupe de

patientes opérées après une ou plusieurs lignes de traitement systémique. Ils n'avaient pas retrouvé de différence significative en termes de survie entre ces 2 groupes ( $p=0,996$ ), et chacun de ces 2 groupes avaient une meilleure survie globale en comparaison au groupe de patientes non opérées ( $p= 0,012$  dans le groupe chirurgie d'emblée et  $p=0,003$  dans le groupe traitement systémique premier) (65). *Bafford et coll.* avaient également discuté de ce biais de sélection lié au temps entre le diagnostic et la chirurgie (63). Ils avaient séparé le groupe chirurgie en 2 groupes distincts : les patientes opérées avant et les patientes opérées après le diagnostic de cancer du sein métastatique. Ils n'avaient pas mentionné la durée entre le diagnostic et la chirurgie, mais retrouvaient une différence significative en termes de survie globale entre ces 2 groupes de patientes opérées. Le groupe de patientes opérées après le diagnostic de cancer du sein métastatique avait une survie globale similaire au groupe de patientes non opérées. Le facteur temps semble ainsi jouer un rôle majeur quant à l'impact de la chirurgie sur la survie globale des patientes.

Une autre force de notre étude était notre échantillon de patientes avec 2 groupes homogènes sur les caractéristiques démographiques, cliniques et tumorales. Ils étaient comparables sur l'âge au diagnostic, le statut hormonal et le score OMS avec 75% de patientes OMS 0 au diagnostic. De même, il n'était pas mis en évidence dans notre étude de différence significative entre les 2 groupes sur les caractéristiques tumorales initiales, sauf pour le statut HER2 (**Tableau 2**). Il est commun de retrouver des différences significatives dans les caractéristiques initiales entre 2 groupes d'une étude rétrospective. Il s'agit d'un biais de sélection difficile à maîtriser du fait du caractère rétrospectif du recueil. *Fields et coll.* avaient mené une étude comparant 2 groupes de patientes opérées ou non de leur tumeur mammaire (55). Les patientes opérées étaient plus jeunes et avaient une taille tumorale (T) plus petite que les patientes non opérées (55). De même, l'étude de *Desille-Gbaguidi et coll.* observait 2

groupes non comparables sur l'âge avec plus de patientes de moins de 40 ans dans le groupe opéré et plus de patientes de plus de 75 ans dans le groupe non opéré (44). Dans plusieurs études portant sur le sujet, les patientes du groupe opéré avaient plus souvent des métastases uniques ou plus de métastases osseuses que de métastases viscérales (40,42,51,64). Les auteurs de ces études reconnaissaient ces biais de sélection et tous plaidaient en faveur d'un essai prospectif sur le sujet afin de résoudre ce problème. Le fait que nos 2 groupes étaient comparables est un atout et renforce la pertinence de notre méthodologie et du choix de leur constitution.

Le suivi prolongé des patientes de notre cohorte était aussi un point fort de notre étude.

Enfin, nous pouvons justifier d'une sélection exhaustive de nos patientes traitées au Centre Oscar Lambret d'un cancer du sein oligométastatique de novo devant le croisement de 5 listes différentes de patientes.

## **2) Limites de l'étude**

Plusieurs éléments incitent à la prudence sur les conclusions de notre étude. Tout d'abord, le faible nombre de patientes de notre cohorte limitait sa puissance et pourrait expliquer l'absence d'impact de la chirurgie sur les résultats de survie. Comme indiqué dans le flow chart, 38 patientes n'avaient pas été incluses dans l'analyse du fait de l'absence de consentement récupéré au moment de ce travail. L'obtention de ces 38 consentements a été réalisée secondairement et il serait intéressant de les ajouter pour effectuer une nouvelle analyse des données de survie globale et de survie sans progression afin d'augmenter la puissance de notre étude.

Le mode de recueil rétrospectif pouvait donner lieu à des biais de sélection. Bien que les caractéristiques initiales de notre cohorte étaient équilibrées entre nos 2

groupes, ils persistaient des biais de confusion, notamment liés aux traitements systémiques reçus. De plus, certains éléments étaient manquants comme les doses et les champs d'irradiation au niveau mammaire, le type de traitements focaux (radiothérapie antalgique, radiothérapie ablative, chirurgie en marges saines des métastases), ou encore les raisons pour lesquelles certaines patientes n'avaient pas de traitement systémique adjuvant.

### **III- Perspectives de l'étude**

#### **1) *Essais prospectifs en cours***

Plusieurs essais thérapeutiques prospectifs et randomisés sont en cours évaluant le bénéfice en termes de survie globale d'une prise en charge locorégionale dans le cancer du sein métastatique de novo. Néanmoins, ils semblent faire face à des difficultés de recrutement du fait de la complexité d'accepter un geste tel qu'une mastectomie selon un tirage au sort. L'essai SUBMIT (NCT01392586) a été ouvert au Pays Bas en 2011 et interrompu en 2014 du fait d'un faible nombre de patientes incluses. Un deuxième essai (ECOG 2108 : NCT01242800) est en cours de recrutement et randomise des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée après absence d'évolution sous traitement systémique. Il compare la survie globale de patientes prises en charge par traitement local à visée palliative et celles prises en charge par traitement local chirurgical associé ou non à une radiothérapie locale. Seulement 50% des patientes ont été recrutées sur le nombre prévu initialement. Enfin, un essai thérapeutique randomisé est en cours au Japon (JCOG1017 UMIN000005586), et compare le traitement systémique seul à une prise en charge chirurgicale mammaire associée à une thérapie systémique chez les

patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique non réfractaire à un traitement systémique (73).

## **2) Nouvelles thérapies ciblées**

La prise en charge du cancer du sein a évolué de façon considérable ces 15 dernières années avec l'arrivée de nouvelles thérapies ciblées. En effet, l'apport des traitements ciblant HER2 a été conséquent en termes d'amélioration de la survie sans progression et de survie globale (74). L'association du Trastuzumab et du Pertuzumab combinée à une chimiothérapie par Taxanes représente à ce jour la première ligne de traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique avec surexpression de l'oncoprotéine HER2 (13,75). Il serait intéressant d'évaluer l'apport de la chirurgie mammaire chez les patientes répondeuses à cette thérapeutique pour un objectif de traitement curatif.

Une autre avancée thérapeutique chez les patientes atteintes cette fois d'un cancer du sein métastatique avec expression des récepteurs hormonaux a vu le jour avec les inhibiteurs des CDK4/6. Cette classe thérapeutique est désormais recommandée en première ligne thérapeutique associée à une hormonothérapie (13). Alors qu'il semblait y avoir un apport en termes de survie globale du traitement locorégional chez les patientes avec RH positifs dans l'étude de *Soran et coll.*, il serait intéressant de réévaluer les données de survie chez les patientes bénéficiant de cette thérapie ciblée. L'essai clinique mono bras PALATINE (NCT03870919) est en cours de recrutement et évalue la survie globale des patientes métastatiques d'emblée avec une tumeur RH+, sans surexpression d'HER2, traitées par 24 à 26 semaines de Letrozole, Palbociclib suivies d'un traitement locorégional par chirurgie avec ou sans radiothérapie adjuvante ou radiothérapie seule. Le traitement systémique par inhibiteur de l'aromatase et

Palbociclib est ensuite poursuivi jusque progression. L'objectif primaire est une survie globale supérieure à 88% à 2 ans.

D'autres thérapies ont vu le jour ces dernières années. Il convient de mentionner l'apport de l'Atezolizumab en première ligne de traitement des cancers du sein métastatique triple négatif PDL1 positif (76) ; l'apport de l'inhibiteur de PARP, Talazoparib, chez les patientes présentant une mutation BRCA et un cancer du sein métastatique HER2 négatif (77) et enfin l'apport de l'Alpelisib chez les patientes en deuxième ligne d'un cancer du sein métastatique RH+, HER2 non surexprimé avec une mutation de PIK3CA (78). Ces nouvelles molécules constituent non seulement une ligne thérapeutique supplémentaire, mais permettent un meilleur contrôle de la maladie métastatique et pourraient ainsi potentiellement remettre en cause l'intérêt d'un traitement chirurgical.

### **3) Traitements focaux**

L'association d'un traitement locorégional mammaire, de traitements ablatifs ciblés des métastases et d'un traitement systémique bien conduit pourrait être une piste prometteuse pour la prise en charge des patientes oligométastatiques. Le développement de nouvelles technologies de chirurgie avec la thoracoscopie mini invasive, de radiothérapie stéréotaxique et de radiologie interventionnelle avec par exemple les techniques de thermoablation sont en plein essor et ont pour objectif l'accès à un traitement curatif des patientes oligométastatiques. L'essai STEREO-SEIN (NCT02089100) est un essai de phase III multicentrique randomisé évaluant l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique de chaque lésion métastatique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein RH+ oligométastatique (5 lésions maximum), ayant reçu un traitement local curatif de leur tumeur primitive (chirurgie et/ou radiothérapie).

## CONCLUSION

La stratégie de prise en charge chirurgicale mammaire n'a pas été retrouvée comme supérieure en termes de survie globale et survie sans progression à une stratégie de traitement systémique sans chirurgie mammaire à priori dans notre cohorte de patientes prises en charge entre 2005 et 2017 pour un cancer du sein oligométastatique de novo au Centre Oscar Lambret à Lille.

Néanmoins, la question de la chirurgie mammaire reste entière, les preuves scientifiques ne sont pas suffisantes aujourd'hui pour savoir quelles patientes tireraient bénéfice d'un traitement chirurgical mammaire, mais également en cas de bénéfice de la chirurgie, quel geste il conviendrait alors de réaliser.

Le débat persiste devant plusieurs situations en réunion pluridisciplinaire. En effet, une prise en charge chirurgicale mammaire semble légitime en cas de maladie évolutive uniquement au niveau mammaire avec réponse complète des différents sites métastatiques, ou en cas de masse mammaire douloureuse et symptomatique. Le souhait de la patiente est aussi à prendre en compte, le retrait de la tumeur initiale peut être parfois réalisé à la demande de la patiente à titre psychologique. En cas de prise en charge chirurgicale mammaire, l'indication doit évidemment être posée de manière collégiale. La balance bénéfice risque d'une intervention chirurgicale, sous anesthésie générale, doit être évaluée tout en ayant informé la patiente que le bénéfice en termes de survie d'une telle intervention n'est pas établi. Le geste chirurgical peut être notamment l'occasion de réaliser une pause thérapeutique sur le plan des thérapies systémiques.

L'apport récent de nouvelles thérapeutiques dans le cancer du sein métastatique, maladie considérée à ce jour incurable, est à combiner aux thérapeutiques plus anciennes de la chimiothérapie, de chirurgie et de radiothérapie, dont les multiples indications sont à discuter au cas par cas.

## ANNEXE

**Annexe 1** : Classification TNM du cancer du sein, 8<sup>ème</sup> édition établie en 2018 et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post chirurgical noté "pTNM"

### Tumeur Primaire T

**Tx** : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

**T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : carcinome in situ
- Tis (DCIS) : carcinome canalaire in situ
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur  $\geq$

**T1** : tumeur  $\leq$  2 cm dans sa plus grande dimension

**T1mic** : micro-invasion  $\leq$  1 mm dans sa plus grande dimension

- T1a : 1 mm < tumeur  $\leq$  5 mm dans sa plus grande dimension
- T1b : 5 mm < tumeur  $\leq$  1 cm dans sa plus grande dimension
- T1c : 1 cm < tumeur  $\leq$  2 cm dans sa plus grande dimension

**T2** : 2 cm < tumeur  $\leq$  5 cm dans sa plus grande dimension

**T3** : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension

**T4** : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

### Ganglions lymphatiques régionaux pN

**Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

**N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires  $\leq$  0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)

- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

**N1mi** : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm

**N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

**N2** : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

**N3** : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

### **Métastases à distance (M)**

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : absence de métastases à distance
- M1 : présence de métastase(s) à distance

### **Classification par stade UICC**

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

## BIBLIOGRAPHIE

1. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Ref : SYNINCNAT2019. 2019 Jul 18 [cited 2019 Jul 18]; Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182>
2. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, André F, Barrios CH, et al. 3rd ESO–ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *The Breast*. 2017 Feb;31:244–59.
3. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 27;353(17):1784–92.
4. invs. <https://www.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-sein>. 2019 Jul 24 [cited 2019 Jul 24]; Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-sein>
5. Barinoff J, Schmidt M, Schneeweiss A, Schoenegg W, Thill M, Keitel S, et al. Primary metastatic breast cancer in the era of targeted therapy – Prognostic impact and the role of breast tumour surgery. *European Journal of Cancer*. 2017 Sep;83:116–24.
6. Dawood S, Broglio K, Ensor J, Hortobagyi GN, Giordano SH. Survival differences among women with de novo stage IV and relapsed breast cancer. *Ann Oncol*. 2010 Nov;21(11):2169–74.
7. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Sep 23;5(1):1–31.
8. Kobayashi K, Ito Y, Matsuura M, Fukada I, Horii R, Takahashi S, et al. Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer. *Surg Today*. 2016 Jul 1;46(7):821–6.
9. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007 Sep 1;110(5):973–9.
10. Le programme de dépistage organisé - Dépistage du cancer du sein. 2019 Jul 24 [cited 2019 Jul 24]; Available from: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Depistage-du>

cancer-du-sein/Le-programme-de-depistage-organise

11. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1194–220.
12. Partridge A. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer [Internet]. [cited 2019 Dec 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25185096>
13. Cardoso. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4).
14. Turner NC. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer [Internet]. [cited 2019 Dec 31]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1810527>
15. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jul 25;381(4):307–16.
16. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Sep 29;
17. Swain SM. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [Internet]. [cited 2019 Dec 31]. Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1413513?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1413513?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
18. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1233–41.
19. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Thompson A, Zackrisson S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013 Oct;24:vi7–23.
20. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct;11(10):927–33.
21. Shah-Khan M, Boughey JC. Evolution of Axillary Nodal Staging in Breast Cancer: Clinical Implications of the ACOSOG Z0011 Trial. *Cancer Control*. 2012 Oct 1;19(4):267–76.
22. Darby S. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient

- d... - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Jan 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019144>
23. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *The Lancet*. 2014 Jun 21;383(9935):2127–35.
  24. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jun 20;380(25):2395–405.
  25. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016 Aug 25;375(8):717–29.
  26. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *JCO*. 1995 Jan 1;13(1):8–10.
  27. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Annals of Surgery*. 1894 Nov;20(5):497.
  28. Keynes G. Carcinoma of the breast, the unorthodox view. *Proc Cardiff M Soc* 40,. 1954;
  29. Fisher B. Laboratory and Clinical Research in Breast Cancer—A Personal Adventure: The David A. Karnofsky Memorial Lecture. *Cancer Res*. 1980 Nov 1;40(11):3863–74.
  30. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the “seed and soil” hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*. 2003 Jun;3(6):453–8.
  31. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. 2002 Aug;2(8):563–72.
  32. Rastogi S, Gulia S, Bajpai J, Ghosh J, Gupta S. Oligometastatic breast cancer: A mini review. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2014;35(3):203–6.
  33. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget*. 2015 Apr 13;6(11):8491–524.
  34. Lussier yves. MicroRNA Expression Characterizes Oligometastasis(es). *ResearchGate [Internet]*. [cited 2020 Mar 6]; Available from: [https://www.researchgate.net/publication/51884814\\_MicroRNA\\_Expression\\_Characterizes\\_Oligometastasis\(es\)](https://www.researchgate.net/publication/51884814_MicroRNA_Expression_Characterizes_Oligometastasis(es))
  35. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *The Lancet Oncology*. 2020 Jan;21(1):e18–28.
  36. Ruers TJM, Wiering B, van der Sijp JRM, Roumen RM, de Jong KP, Comans EFI, et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med*. 2009 Jul;50(7):1036–41.

37. P. Annedeia,b,c, C. Chargaria,d,e,\*. Oligométastases et oligoprogessions : concepts et histoire naturelle.
38. Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Tjan-Heijnen VCG, Ernst MF. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010 Feb;120(1):9–16.
39. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002 Oct;132(4):620–7.
40. Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VCG, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Nov;35(11):1146–51.
41. Leung AM, Vu HN, Nguyen K-A, Thacker LR, Bear HD. Effects of Surgical Excision on Survival of Patients with Stage IV Breast Cancer1. *Journal of Surgical Research*. 2010 Jun 1;161(1):83–8.
42. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Effect of Primary Tumor Extirpation in Breast Cancer Patients Who Present With Stage IV Disease and an Intact Primary Tumor. *Ann Surg Oncol*. 2006 Jun 1;13(6):776–82.
43. Lang JE, Tereffe W, Mitchell MP, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, et al. Primary Tumor Extirpation in Breast Cancer Patients Who Present with Stage IV Disease is Associated with Improved Survival. *Ann Surg Oncol*. 2013 Jun;20(6):1893–9.
44. Desille-Gbaguidi H, Avigdor S, Body G, Ouldamer L. Survival impact of primary site surgery on metastatic breast cancer patients at diagnosis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2019 Mar;48(3):171–7.
45. Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, Campone M, Geffrelot J, Mazouni C, et al. Survival Impact of Locoregional Treatment of the Primary Tumor in De Novo Metastatic Breast Cancers in a Large Multicentric Cohort Study: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019 Feb;26(2):356–65.
46. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol*. 2008 Dec;15(12):3384–95.
47. Khan SA. Primary Tumor Resection in Stage IV Breast Cancer: Consistent Benefit, or Consistent Bias? *Ann Surg Oncol*. 2007 Dec;14(12):3285–7.
48. Ozmen V. After the San Antonio Breast Cancer Symposium 2013. *J Breast Health*. 2014 Jan 1;10(1):1–3.
49. Badwe R. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015.
50. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized Trial Comparing Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at Presentation: Protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct;25(11):3141–9.

51. Rapiti. Complete Excision of Primary Breast Tumor Improves Survival of Patients With Metastatic Breast Cancer at Diagnosis | Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2006 [cited 2019 Apr 14]. Available from: [https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2005.04.2226?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2005.04.2226?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed)
52. Nguyen DHA, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1):39–45.
53. Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, Van Zee KJ, Morrow M, King TA. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy: does surgery of the primary tumor matter? *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1226–33.
54. Hartmann S, Reimer T, Gerber B, Stachs A. Primary Metastatic Breast Cancer: The Impact of Locoregional Therapy. *BRC*. 2014;9(1):23–8.
55. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2007 Dec;14(12):3345–51.
56. Hazard HW, Gorla SR, Scholtens D, Kiel K, Gradishar WJ, Khan SA. Surgical resection of the primary tumor, chest wall control, and survival in women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2008;113(8):2011–9.
57. Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-Analysis to Determine if Surgical Resection of the Primary Tumour in the Setting of Stage IV Breast Cancer Impacts on Survival. *Ann Surg Oncol*. 2013 Sep;20(9):2828–34.
58. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002 Oct;132(4):620–7.
59. Le Scodan R, Stevens D, Brain E, Floiras JL, Cohen-Solal C, De La Lande B, et al. Breast Cancer With Synchronous Metastases: Survival Impact of Exclusive Locoregional Radiotherapy. *JCO*. 2009 Feb 9;27(9):1375–81.
60. King TA, Lyman J, Gonen M, Reyes S, Hwang E-SS, Rugo HS, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). *JCO*. 2016 May 20;34(15\_suppl):1006–1006.
61. Bale R, Putzer D, Schullian P. Local Treatment of Breast Cancer Liver Metastasis. *Cancers*. 2019 Sep;11(9):1341.
62. Palma D, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *medRxiv*. 2020 Mar 30;2020.03.26.20044305.
63. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 May 1;115(1):7–12.
64. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg*. 2008 May;247(5):732–8.

65. Pérez-Fidalgo JA, Pimentel P, Caballero A, Bermejo B, Barrera JA, Burgues O, et al. Removal of primary tumor improves survival in metastatic breast cancer. Does timing of surgery influence outcomes? *Breast*. 2011 Dec;20(6):548–54.
66. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Huggins CF, Aujla KS, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive longer than a decade. *Radiotherapy and Oncology*. 2019 Feb 1;131:45–51.
67. Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T, Arakawa Y, Nagasaki E, Aiba K, et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer*. 2012 Jul;19(3):218–37.
68. Petrelli F, Barni S. Surgery of primary tumors in stage IV breast cancer: an updated meta-analysis of published studies with meta-regression. *Med Oncol*. 2012 Dec 1;29(5):3282–90.
69. Norton L, Massagué J. Is cancer a disease of self-seeding? *Nat Med*. 2006 Aug;12(8):875–8.
70. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992 Apr;36(3):201–20.
71. Hormbrey E, Han C, Roberts A, McGrouther DA, Harris AL. The Relationship of Human Wound Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) After Breast Cancer Surgery to Circulating VEGF and Angiogenesis. *Clin Cancer Res*. 2003 Oct 1;9(12):4332–9.
72. ten Kate M, Hofland LJ, van Grevenstein WMU, van Koetsveld PV, Jeekel J, van Eijck CHJ. Influence of proinflammatory cytokines on the adhesion of human colon carcinoma cells to lung microvascular endothelium. *Int J Cancer*. 2004 Dec 20;112(6):943–50.
73. Shien T, Nakamura K, Shibata T, Kinoshita T, Aogi K, Fujisawa T, et al. A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Oct;42(10):970–3.
74. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *The Lancet*. 2017 Jun;389(10087):2415–29.
75. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012 Jan 12;366(2):109–19.
76. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *JCO*. 2019 May 20;37(15\_suppl):1003–1003.
77. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA

Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2018 Aug 23;379(8):753–63.  
78. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 May 16;380(20):1929–40.



**AUTEUR : Nom :** DEBUQUOY BATAILLE

**Prénom :** Charlotte

**Date de Soutenance :** 10 juin 2020

**Titre de la Thèse :** Place de la stratégie chirurgicale mammaire chez les patientes atteintes d'un cancer du sein oligométastatique de novo : étude d'une cohorte de 116 patientes prises en charge entre 2005 et 2017 au Centre Oscar Lambret

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement :** Gynécologie

**DES + spécialité :** Gynécologie médicale

**Mots-clés :** cancer du sein, chirurgie mammaire

**Contexte :** La chirurgie mammaire dans le cancer du sein métastatique est controversée. Elle semble être bénéfique pour les patientes oligométastatiques. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'apport en termes de survie globale d'une stratégie de prise en charge chirurgie mammaire chez les patientes oligométastatiques d'emblée.

**Méthode :** Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique sur une cohorte de 116 patientes diagnostiquées d'un cancer du sein oligométastatique d'emblée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2016 au Centre Oscar Lambret, à Lille. Il était formé 2 groupes avant toute analyse. Le groupe 1 était formé des patientes ayant bénéficié d'une stratégie thérapeutique avec intention de chirurgie mammaire, et le groupe 2 était constitué des patientes ayant été prises en charge par traitement systémique, sans chirurgie mammaire à priori.

**Résultats :** Soixante-dix-huit patientes étaient dans le groupe 1 et trente-huit patientes étaient dans le groupe 2. Quarante-vingt une patientes ont été opérées, 69 dans le groupe 1 et 12 dans le groupe 2. Les caractéristiques cliniques et histopathologiques étaient similaires dans les 2 groupes, sauf pour le statut HER2. La médiane de survie globale était de 73 mois dans le groupe 1 et de 65,9 mois dans le groupe 2, sans différence statistiquement significative avec ou sans ajustement sur les facteurs de confusion (HR : 1,26 ; IC 95% : 0,72-2,19 ; p=0,42). Aucune différence significative n'était mise en évidence en termes de survie sans progression (HR : 1,49 ; IC 95% : 0,92-2,42 ; p=0,11). Soixante-douze patientes de notre cohorte avaient des métastases osseuses seules. La stratégie chirurgicale mammaire n'a pas été retrouvée supérieure en termes de survie globale dans ce sous-groupe (HR : 0,90 ; IC 95% : 0,40-2,04 ; p=0,81).

**Conclusion :** La stratégie de prise en charge chirurgicale mammaire n'a pas été retrouvée comme supérieure en termes de survie globale ou de survie sans progression dans notre cohorte de patientes oligométastatiques d'emblée. Un essai prospectif randomisé évaluant la prise en charge chirurgicale mammaire associée à un traitement focal de l'ensemble des métastases est nécessaire afin de préciser quelles patientes bénéficient de ce traitement locorégional et quel geste faut-il réaliser.

**Composition du Jury :**

**Président :** Professeur Sophie Catteau Jonard

**Assesseurs :** Professeur Pierre Collinet, Docteur David Pasquier, Docteur Claudia Regis

**Directeur de thèse :** Docteur Émilie Kaczmarek

