



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation de la survie sans progression après radiothérapie
stéréotaxique des oligométastases de cancer du sein.**

Présentée et soutenue publiquement le 29 Juin 2020 à 16h
Au Pôle Recherche
Par Pauline LEMOINE GOBERT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric Lartigau

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre Collinet

Monsieur le Docteur Marc Tokarski

Madame le Docteur Audrey Mailliez

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur David Pasquier

AVERTISSEMENTS

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

A mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Éric Lartigau,

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Cancérologie, Radiothérapie

Directeur du Centre Oscar Lambret

Vous me faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Vous m'avez accueillie au sein de votre service lors de mon arrivée au Centre Oscar Lambret, et m'avait permis d'intégrer la formation en radiothérapie.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et mon profond respect.

A mon maitre et juge,

Monsieur le Professeur Pierre Collinet,

Professeur des universités – Praticien hospitalier

Chef de service de gynécologie et sénologie CHRU Lille

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

J'ai eu preuves de vos qualités humaines et du dévouement professionnel à votre discipline.

Veillez trouver ici, l'expression de mon respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur David Pasquier,

Maitre de conférences des universités – Praticien hospitalier

Médecin de centre

Service de radiothérapie du Centre Oscar Lambret

Je vous suis très sincèrement reconnaissante pour votre soutien, votre disponibilité, et votre écoute. Travailler à vos côtés m'a permis d'acquérir un grand nombre de connaissances, mais surtout une méthodologie et une rigueur qui me seront précieuses.

Je vous exprime mes sincères remerciements et soyez assuré de mon profond respect et toute ma gratitude.

A mon Maître et juge,

Le Docteur Marc Tokarski,

Praticien hospitalier

Chef de service de radiothérapie

Centre Hospitalier de Lens – Centre Léonard de Vinci

Merci pour votre soutien, votre confiance, votre bienveillance, votre humanité et vos conseils avisés. Vous m'avez accueilli dans votre service et m'avez permis de développer mes connaissances scientifiques.

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Veillez recevoir mes plus sincères remerciements.

A mon Maître et juge,

Le Docteur Audrey Maillez,

Médecin de centre

Pole de Sénologie

Centre Oscar Lambret

Vous m'avez fait découvrir et apprécier la prise en charge des cancers du sein. Vous m'avez formé au début de mon parcours au Centre Oscar Lambret. Vous m'avez fait confiance et m'avez permis de gagner en assurance.

Je vous suis très sincèrement reconnaissante.

Veillez trouver, par ce travail, l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A tous ceux et celles qui ont participé à ce travail :

Au Docteur Marie Cécile Le Deley et à Émilie Bogart, de l'Unité de Biostatistiques du Centre Oscar Lambret.

A Madame le Professeur Juliette Thariat et au Docteur Emmanuel Kammerer, du service de radiothérapie du Centre François Baclesse de Caen, qui ont accepté de participer à ce travail et m'ont aidé dans le recueil des données.

Au Docteur Philippe Royer et à son interne Mademoiselle Marie Bruand, du service de radiothérapie de l'Institut de Cancérologie de Lorraine de Nancy, qui ont accepté de participer à ce travail et m'ont aidé dans le recueil des données.

Je dédie ce travail

Au Docteur Xavier Mirabel, chef de service de radiothérapie du Centre Oscar Lambret. Merci pour ce semestre passé à vos côtés, merci de m'avoir transmis vos connaissances et de m'avoir fait confiance. Je suis heureuse de poursuivre ma formation dans votre service en tant qu'assistante.

Et je vous promets de faire des efforts pour venir au centre en vélo !

Au Docteur Véronique Servent, qui m'a initié à l'oncologie lors de mon externat et qui m'a transmis sa passion.

A Abel C, Xavier L, Florence LT, Raphaëlle MA, Geoffrey M, Benjamin V, Benoit B, Cyrielle S, Séverine L, médecins radiothérapeutes au Centre Oscar Lambret.

Merci au Dr A. Escande pour son aide lors de la finalisation de ce travail.

A Antoine C, Jacques F, Franc D, Laurent B, Simon D, Anne Catherine C, Abdelkader B, Jean Christophe C, Jacques H, Rahouda B ; médecins radiothérapeutes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au cours de ma formation.

Aux oncologues médicaux, médecins et chirurgiens avec qui j'ai eu la chance de travailler : Thomas R, Aurélien C, Diane P, Guillaume C, Gauthier L, Fredrik L, Edwina G, Farid EH, Flore P, William T, Géraldine L, Laurent G...

Aux manipulateurs et manipulatrices en radiothérapie du Centre Oscar Lambret et en particulier : Pauline M pour ta bonne humeur à toute épreuve, Anne So, Coline, Dorine, Lucie A, Fabien, Carole, Amandine BA , Amandine P, Laurence et Océane pour ma première curie de dôme, Dame Dominique suzeraine de la planif et de l'Xstrahl, Quentin, Mathieu, Jacqueline, Caroline, Aurélie, Chloé, Elsa, Fabrice, Fanny, Fatima, Julie D...

A l'équipe de radiothérapie : Julien D, Arnaud F, Djemila, Mireille, Fabienne, Valérie M, Stéphanie O, Rudy V, Sabine K, Martine C, Véronique C...

A l'équipe de physique médicale et en particulier Pauline C, Camille D, Frederick C et Julien L.

A l'équipe de curie : Anne, Aurélie, Amandine, Dorothée et Lionel of course !

A l'équipe de radiothérapie de Lens : 6 mois de fous rires et de bonne humeur. Merci à toi Mikael pour tes pâtisseries, à toi Fabien pour les topos voitures électriques et à vous deux pour les bons mots et les (bonnes ?) ambiances musicales. A vous les filles, pour vos conseils de maman !

A mes co internes,

- A Alex T, je suis fière de t'avoir attiré vers la radiothérapie et de te compter parmi mes amis ! Merci pour ta bonne humeur mais aussi tes petites râleries ! (Sérieux qui fait les consult séno ?)

- A Isaure, la dame du rayon : je suis heureuse d'avoir fait ta connaissance ! Grace à toi je pams, je cookomix et j'ai découvert miss Maggie ! A nous le Château de Versailles, prépare ta crinoline et ta perruque grand siècle !
- A Clotilde, Cloclo, ma copine ! J'adore ce petit grain de folie que tu as en toi !
- A mes collègues de promo : Cyrielle, Séverine, Christophe, Antonin, Seb et Hortense
- A tous les autres internes avec qui j'ai eu la chance de travailler au COL ou ailleurs : Marie D, Ferréol RDC qui a, semble-t-il, bien trop découvert pendant son semestre de RT, Benjamin C, Victorine T, Oumaya (bzzzbzzz), Ludwige A, Marion T , Alexandra N, Hind Z, Marie B, Alfred B, Apolline M, Massih N....

A ma famille,

A mes parents, vous m'avez toujours soutenu pendant ces longues années d'études, vous étiez présents dans mes périodes de doutes et de difficultés. Votre soutien sans faille m'a permis de devenir le médecin et la femme que je suis aujourd'hui.

A mes grands-parents, merci pour votre soutien, votre écoute, votre patience et vos conseils.

A mes sœurs d'amour, pour nos petits appels de courtoisie, pour les fous rires, les ragotages et les fouineries...

A ma tante et marraine Juliette, à Emmanuel et à Zoé (Hibiscus et Java aussi)

A mes copines,

Amélie, copine de toujours, copine de danse, copine de fous rires, copine de tant de choses !

Imitatrice hors pair, palme d'or de la danse de la frite, disque d'or pour le remake d'Édith Piaf.

Mathilde, ta douceur et ta gentillesse sont inégalables. Tu es la sagesse incarnée, le calme absolu. Nous avons découvert ensemble les joies et les difficultés d'être maman.

A mes amis en particulier,

Pierro, Pauline et Juliette pour les soirées improbables, Mathilde B et Thibaut, Alex S, Nico D, Julien P, Antoine L mon ami d'enfance, Aline C et Marguerite C

Aux copines de la danse en particulier Camille S, Camille L, Camille C, Élise et à Cécile.

A mes bestioles Nounou et Gus

Aux amours de ma vie,

A toi Guillaume, mon mari, qui m'a toujours soutenu dans mes choix et mes projets. Merci pour toutes ces joyeuses années passées à tes côtés. Merci pour ton écoute, ta sincérité et ta spontanéité. Merci pour la famille que nous sommes en train de créer.

Je t'aime

A mon fils Gabriel, mon amour de bébé. Tu nous combles de bonheur depuis ta naissance et chaque instant passé auprès de toi est une joie.

Tu fais de moi une maman comblée.

Je t'aime mon Gaby

LISTE DES ABREVIATIONS

Gène BRCA	Gène BReast Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
TEP	Tomographie par Émission de Positions
FDG	Fluoro-Désoxy-glucose
TDM	Tomodensitométrie
TAP	Thoraco-Abdomino-Pelvien
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2
PARP	Poly-ADP Ribose Polymerase
CCI	Carcinome Canalaire Infiltrant
CI-NOS	Carcinome Infiltrant - Not Otherwise Specified
TNM	Échelle de classification des cancers selon leur extension (T=tumeur, N= adénopathie et M= métastase)
SBR	Scarff Bloom et Richardson
RH	Récepteurs Hormonaux
RE	Récepteurs aux Estrogènes
RP	Récepteurs à la Progestérone
CDK	Cycline Dependant Kinase
DAMPS	Damage Associated Molecular Patterns
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RT	Radiothérapie
RTS	Radiothérapie Stéréotaxique
RCMI	Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité
RT-3D	Radiothérapie Tridimensionnelle
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
GTV	Gross Tumor Volume
CTV	Clinical Target Volume
PTV	Planned Target Volume
Gy	Gray
MV	Mega Volt
ICRU	International Commission on Radiation Units & measurements
Dmin	Dose minimale

Dmax	Dose maximale
DRR	Digitally Reconstructed Radiography
OAR	Organe à risque
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
CL	Contrôle Local
TTP	Time to progression
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
p	Valeur de p

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	15
RESUME	21
INTRODUCTION	23
1- Épidémiologie	23
2- Dépistage et diagnostic	25
3- Bilan pré thérapeutique.....	25
4- Prise en charge thérapeutique du cancer du sein métastatique	26
5- Notion d'oligométastase	27
6- Oligométastase, oligorecurrence et oligoprogression	29
6.1 Oligométastase.....	29
6.2 Oligorecurrence.....	30
6.3 Oligoprogression	30
7- Prise en charge de la maladie oligométastatique	32
7.1 Chirurgie	33
7.2 Thermo-ablation percutanée.....	33
7.3 Radiothérapie	34
8- Principes de la radiothérapie stéréotaxique.....	34
9- Principes du Cyberknife®.....	35
10- Dosimétrie	38
11- Schémas d'irradiation	40
11.1 Irradiation stéréotaxique vertébrale	40
11.2 Irradiation stéréotaxique hépatique	42
11.3 Irradiation stéréotaxique pulmonaire	43
12- Rationnel de l'étude	44
13- Objectifs	45
MATERIELS ET METHODES	47
1- Description de la population	47
1.1 Critères d'évaluation.....	47
1.2 Recueil des données.....	48
1.3 Préparation au traitement.....	50
1.4 Place du traitement systémique.....	52
2- Analyse statistique	52
2.1 Considérations générales	52

2.2 Analyse de l'efficacité.....	53
2.3 Logiciel utilisé	53
3- Aspects éthiques et réglementaires	54
4- Confidentialité des données	54
RESULTATS.....	55
1- Description de la population et des traitements reçus.....	55
1.1 Démographie et caractéristiques initiales.....	55
1.2 Prise en charge de la tumeur mammaire	57
1.3 Diagnostic des oligométastases	59
1.4 Traitement des oligométastases.....	61
2- Analyse de l'efficacité	62
2.1 Suivi médian.....	62
2.2 Survie sans progression (SSP).....	62
2.3 Survie globale (SG).....	63
2.4 Contrôle local.....	64
2.5 Analyse de la tolérance.....	64
DISCUSSION.....	67
1- Revue de la littérature.....	67
2- Apport de l'étude.....	68
3- Points faibles de notre étude	69
3.1 Nombre de sujets	69
3.2 Évaluation rétrospective.....	70
3.3 Caractère multicentrique	71
3.4 Suivi des patientes	71
4- Analyse des résultats.....	71
4.1 Survie après traitement systémique de première ligne métastatique.....	71
4.2 Résultats de séries chirurgicales de métastasectomie	74
4.2a- Chirurgie hépatique	74
4.2b- Chirurgie thoracique	75
4.2c. Conclusion	75
4.3- Comparaison des données par rapport aux séries de RTS dans la prise en charge des oligométastases de carcinome mammaire.....	76
4.3a- Patients et caractéristiques tumorales.....	76
4.3b Évaluation de la SSP.....	77
4.3c- Évaluation de la survie globale	78
4.3d- Évaluation du contrôle local	78
4.3e- Évaluation de la tolérance.....	79

5- Apport de la radiothérapie sur le plan de l'immunité	81
6- Perspectives.....	84
CONCLUSION.....	85
ANNEXES.....	87
BIBLIOGRAPHIE	95

RESUME

Introduction : La radiothérapie stéréotaxique pourrait améliorer le pronostic des patients oligométastatiques. Dans la littérature peu de données spécifiques au cancer du sein sont disponibles.

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique, dont l'objectif principal est la survie sans progression après radiothérapie stéréotaxique (RTS) à visée ablative, d'oligométastases d'un cancer du sein. Les objectifs secondaires étaient la survie globale, le contrôle local et la tolérance. Les critères d'inclusion étaient les suivants : cancer du sein oligométastatique avec un maximum de 5 lésions réparties dans 1 à 3 organes différents, diagnostiqué sur TDM/TEP et/ou IRM, à l'exclusion des métastases cérébrales et des oligoprogessions. Un traitement médical systémique était associé.

Résultats : Nous avons inclus 44 patientes sur une période de 10 ans de 2007 à 2017, dans les centres de lutte contre le cancer de Lille, Nancy et Caen. Les patientes présentaient majoritairement 1 à 2 lésion(s) dont le site le plus largement représenté était l'os (24 lésions soit 44,4%), en particulier au niveau du rachis, suivi des lésions hépatiques (22 lésions soit 40,7%), puis pulmonaires (6 lésions soit 11,1%). La tumeur primitive exprimait des récepteurs aux estrogènes chez 33 patientes (84,6%) ; le statut était HER2+++ chez 7 patientes (17,9%). La RTS était réalisée via le Cyberknife®. La dose médiane était de 40 Gy (min max 15-54) prescrite sur l'isodose 80%, le nombre médian de séances était de 3 (min max 3-10). La D50% médiane était de 42 Gy (min max 17-59). Après un suivi médian de 3,4 ans, la survie sans progression (SSP) à 1 an, 2 ans et 3 ans était de 81% (IC95% : 66-90%), 58% (IC95% : 41-72%) et 45% (IC95% : 28-60%) respectivement. La SSP médiane était de 2,65 ans (IC95% : 1,3 – 4,9). La survie globale à 3 ans était de 81% (IC95% : 63-90%). Le taux de contrôle local à 2 et 3 ans était de 100%. Trois patientes (7,3%) ont présenté une toxicité aigüe de G2, aucune toxicité de grade ≥ 3 n'a été rapportée.

Conclusion : La RTS des oligométastases est peu appliquée dans le cancer du sein au vu de l'effectif de notre étude. La SSP des patientes oligométastatiques d'un cancer du sein traitées par RTS semble longue, avec une toxicité faible. Le contrôle local est élevé. Des études de phase III sont en cours.

INTRODUCTION

1- Épidémiologie

Le cancer du sein se situe au premier rang des cancers incidents chez la femme et représente la première cause de décès par cancer, devant le cancer broncho-pulmonaire ou colo rectal. [1]

Incidence	Mortalité	Survie	Prévalence	Prévention et dépistage
58 459 nouveaux cas par an	12 146 décès par an	87 % à 5 ans	219 756 cas diagnostiqués lors des cinq dernières années et toujours vivants	50,3% des femmes dépistées dans le cadre du programme de dépistage organisé
France métropolitaine, 2018	France métropolitaine, 2018	Zone registres, personnes diagnostiquées en 2005-2010	France métropolitaine, 2008	France entière, 2018

Figure 1 : Épidémiologie du cancer du sein selon l'InCa [1]

En 2018, 58 459 nouveaux cas de cancers du sein ont été diagnostiqués en France, avec 12 146 décès estimés.

Le taux de survie nette à cinq ans est de 87%, et de 76% à 10 ans. Par ailleurs, on note une diminution de la mortalité par cancer du sein, de -1,5 par an entre 2005 et 2012. [1]

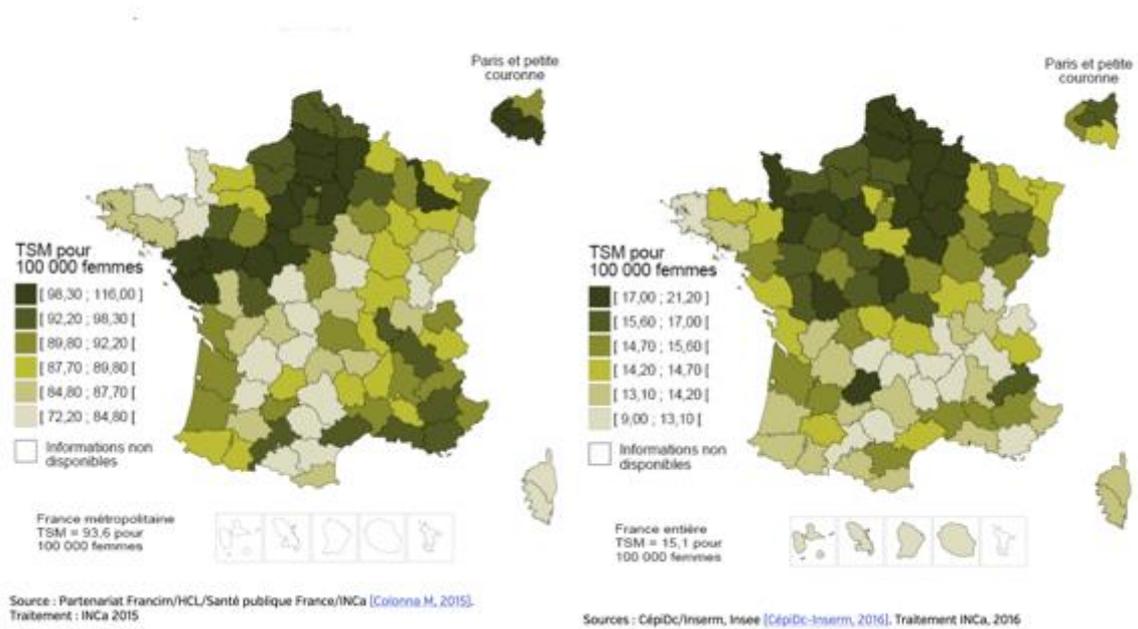


Figure 2 : A gauche : taux d'incidence (2008-2010) ; et à droite de mortalité (2011-2013) en France, standardisés sur la population mondiale du cancer du sein à l'échelle départementale

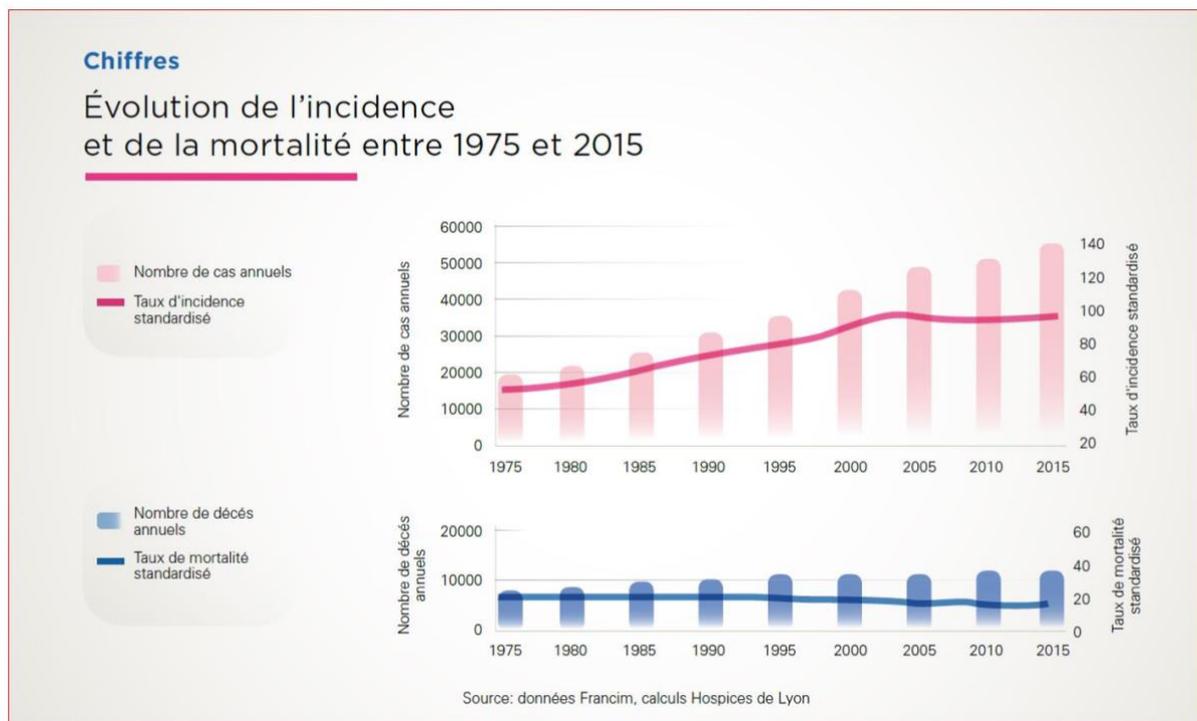


Figure 3 : Évolution de l'incidence et de la mortalité entre 1975 et 2015 [1]

De 2009 à 2012, 59% des patientes étaient diagnostiquées à un stade localisé de leur carcinome mammaire, 29% au stade d'extension locorégionale et 12% à un stade métastatique. [1]

2- Dépistage et diagnostic

Les patientes de 50 à 74 ans sont la cible du programme national de dépistage, mis en place depuis les années 1990. Il consiste en la réalisation d'une mammographie tous les deux ans. [1]

Le taux de participation était de 50,7% en 2016 et le taux de cancers détectés par le programme était de 7,4 ‰, soit 3889 cas de cancers détectés sur la période 2013-2014.

Quant aux patientes ayant un risque élevé de développement d'un carcinome mammaire, la surveillance se veut plus rapprochée.

Les patientes mutées BRCA (Gène BReast Cancer) 1 et 2, seront suivies par mammographie et Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mammaire, couplées à un examen mammaire rigoureux, à partir de 30 ans. [1]

3- Bilan pré thérapeutique

Toute patiente qui se verra découvrir un cancer du sein bénéficiera d'un examen clinique complet avec palpation mammaire bilatérale ainsi que des aires ganglionnaires axillo-sus-claviculaires ; d'une mammographie et d'une échographie mammaire avec exploration axillaire voire une IRM mammaire qui sera discutée avant 40 ans ou si discordance radio clinique.

Le diagnostic de cancer du sein est histologique et repose sur l'examen anatomopathologique. [2]

Ce bilan permettra de classier précisément la pathologie mammaire selon la 8^{ème} édition de la classification TNM-AJCC (American Joint Committee on Cancer) publiée en 2018 (Annexe 1).

Le bilan d'extension n'est pas systématique mais sera réalisé pour les stades T3/T4 et/ou atteinte ganglionnaire clinique. Après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macroscopique ou facteurs pronostiques défavorables.

Il sera idéalement réalisé avant chirurgie pour les cancers avec surexpression de l'Human Epidermal Growth Factor Receptor de type 2 (HER-2), les cancers triples négatifs ou inflammatoires T4d.

Il conviendra de réaliser selon les disponibilités locales, une Tomographie par Émission de Positons (TEP scanner) au 18 Fluoro-Desoxy-Glucose (18FDG) ou scanner thoraco-abdomino-pelvien (TDM TAP) et scintigraphie osseuse. [2]

4- Prise en charge thérapeutique du cancer du sein métastatique

La prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer du sein métastatique nécessite de prendre en compte plusieurs paramètres, en particulier le degré d'agressivité clinique et biologique ainsi que l'état général de la patiente. L'objectif est d'obtenir un bénéfice clinique avec une toxicité la plus faible possible pour apporter à la patiente une qualité de vie satisfaisante. [3]

Il conviendra de prendre en considération, outre les aspects socio-psychiques :

- Le statut des récepteurs hormonaux et de l'HER-2

- Le caractère symptomatique (crise viscérale) ou non de la maladie métastatique
- L'intervalle libre depuis la réalisation du traitement (néo)adjuvant
- Les traitements reçus et leur toxicité
- Le statut BRCA1/2

A la lumière de ces différents éléments, pourront s'associer aux traitements par chimiothérapie et/ou hormonothérapie, des thérapies anti-HER2, inhibiteurs des Cyclin Dependant Kinase 4/6 (CDK 4/6) ou inhibiteurs des Poly- (ADP riboses) Polymérase (PARP).

Dans la mesure du possible, les patientes seront, si elles le souhaitent, incluses dans un protocole de recherche clinique.

Le traitement loco régional de la maladie primitive, sera quant à lui, à discuter en cas d'atteinte non viscérale, oligométastatique et en l'absence d'évolutivité.

5- Notion d'oligométastase

Cette notion apparaît en 1995, dans un article publié par Hellman et Weischselbaum, comme étant un état intermédiaire entre maladie localisée versus généralisée, dans lequel l'extension tumorale est limitée à un nombre restreint de métastases. [4]

Parmi les caractéristiques des cellules tumorales décrites par Hanahan et Weinberg, on retrouve la capacité de migration et le potentiel métastatique. [5]

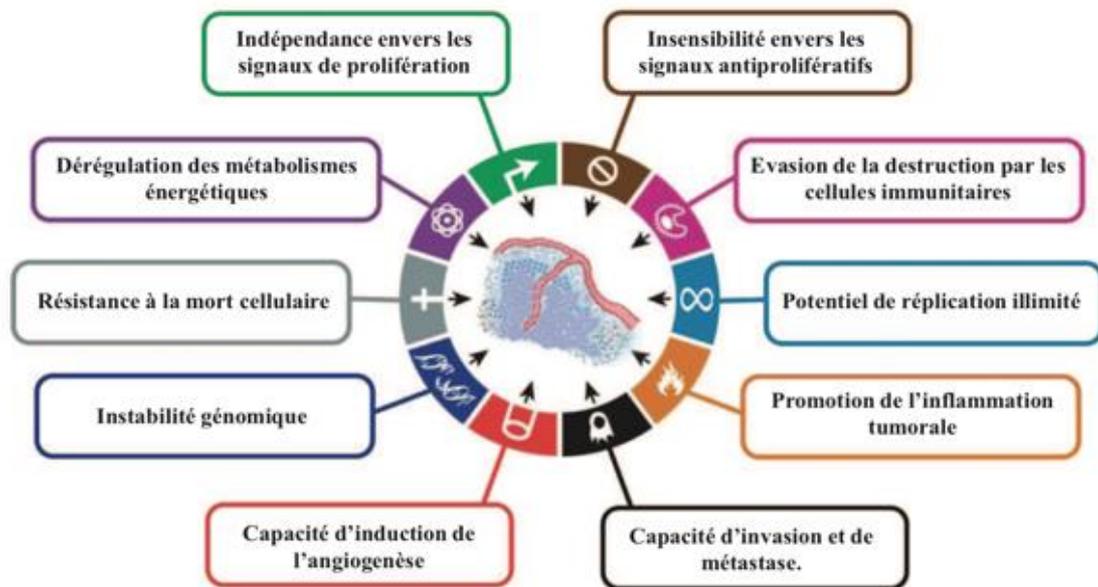


Figure 4 : Caractéristiques des cellules tumorales dans leur microenvironnement, d'après Hanahan et Weinberg, 2011 [5]

La première étape est l'invasion tumorale. Celle-ci regroupe deux phénomènes. La dégradation et l'activation du stroma péri tumoral assurées par les protéases et métalloprotéases.

Vient ensuite l'étape du passage dans la circulation sanguine et lymphatique. Les cellules tumorales circulent seules ou en amas sous la forme d'embolus. Elles possèdent des propriétés les rendant résistantes aux pressions élevées rencontrées dans la circulation sanguine ainsi qu'à l'apoptose ; et interagissent avec les différents éléments figurés du sang. L'arrêt de ces cellules en transit peut se faire, soit de manière active ou passive par « effet filtre » comme au niveau des capillaires hépatiques ou pulmonaires.

Vient ensuite l'étape d'extravasation qui précède l'interaction des cellules tumorales avec le microenvironnement de l'organe hôte.

Peut survenir par la suite, une étape de dormance des cellules tumorales où ces dernières persistent mais sans proliférer avant d'éventuellement reprendre une nouvelle croissance qui aboutira à la formation d'une métastase. [6]

Il suffirait de la défaillance d'un des gènes régissant la genèse des métastases, pour conférer à la lésion primitive, un phénotype moins agressif, se traduisant par un potentiel métastatique limité, rendant biologiquement possible l'hypothèse des oligométastases.

Mais le potentiel métastatique n'est pas exclusivement sous la gouverne du phénotype tumoral. Le site primitif, le drainage veino-lymphatique et les caractéristiques de l'hôte, jouent un rôle important.

La notion de temporalité doit donc être prise en compte. Ce statut oligométastatique pourrait être un état intermédiaire où les cellules tumorales n'auraient pas encore acquis toutes les caractéristiques géniques nécessaires à la formation de métastases généralisées. [7]

Il s'agirait donc d'un profil évolutif indolent, correspondant à un phénotype moins agressif, et à une cinétique d'évolution lente.

Dans le cancer du sein, cet état représenterait, 1 à 3% des patientes [8].

6- Oligométastase, oligorecurrence et oligoprogression

6.1 Oligométastase

On définit l'état oligométastatique par un nombre restreint de lésions secondaires, en général, moins de trois à cinq selon les séries, avec communément, un à deux organe(s) atteint(s).

L'Advanced Breast Cancer Third International Consensus Conference (ABC3)

admet, quant à lui, un maximum de cinq lésions pour définir la maladie

oligométastatique, peu importe le nombre d'organes atteints. [9]

Dans le cas de la maladie oligométastatique, la tumeur primitive peut être contrôlée ou non.

On parle d'oligométastases synchrones si celles-ci sont découvertes moins de six mois après le diagnostic de la lésion primitive.

6.2 Oligorecurrence

On parle d'oligorecurrence quand on considère une lésion primitive contrôlée chez une patiente qui se voit découvrir à plus de six mois du traitement initial, un nombre restreint de lésions secondaires.

6.3 Oligoprogression

Il s'agit de la progression d'un nombre restreint de lésions, avec contrôle des autres sites métastatiques.

Ces notions sont définies par Guckenberger et al. qui ont réalisé un arbre décisionnel afin de mieux définir la maladie oligométastatique, qu'il s'agisse d'une maladie de novo, en récurrence ou induite. [10] (Figures 5 et 6)

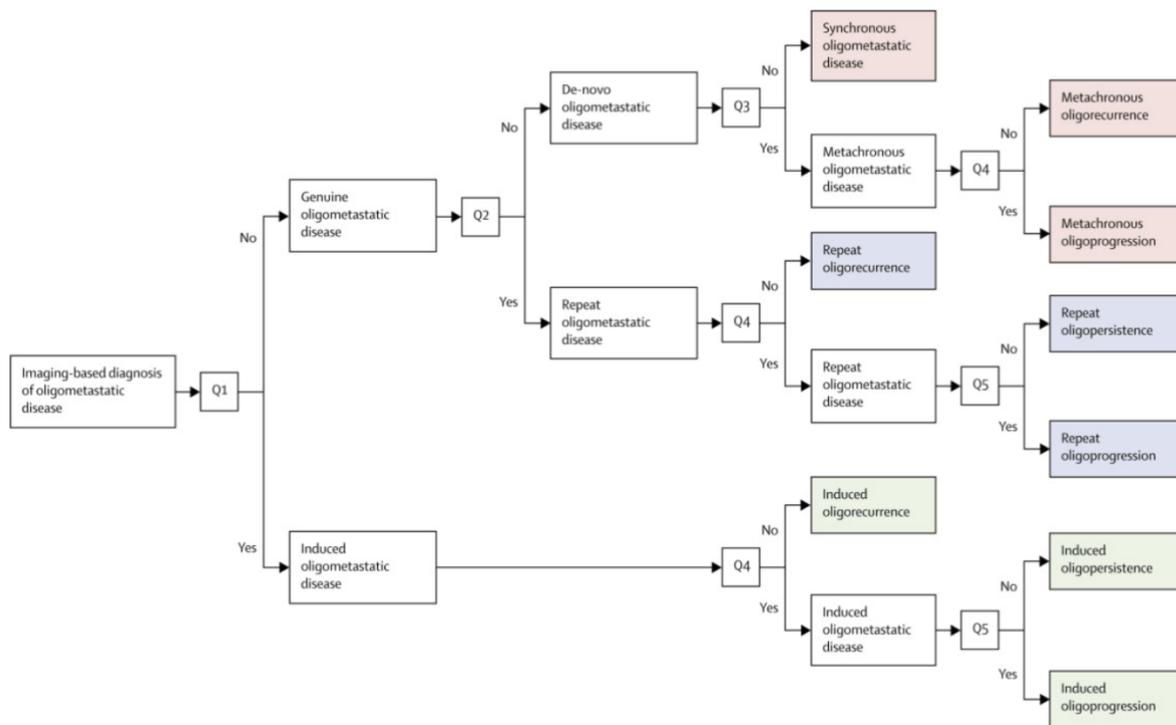


Figure 5 : Arbre décisionnel pour la classification de la maladie oligométastatique [10]

Avec Q1 : Le patient a-t-il des antécédents de maladie polymétastatique avant le diagnostic actuel de maladie oligométastatique? Q2 : Le patient a-t-il des antécédents de maladie oligométastatique avant le diagnostic actuel de maladie oligométastatique? Q3 : La maladie oligométastatique a-t-elle été diagnostiquée pour la première fois plus de six mois après le diagnostic de cancer primitif ? Q4 : Le patient est-il sous traitement systémique actif au moment du diagnostic de la maladie oligométastatique? Q5 : Y a-t-il des lésions oligométastatiques en progression sur l'imagerie actuelle ?

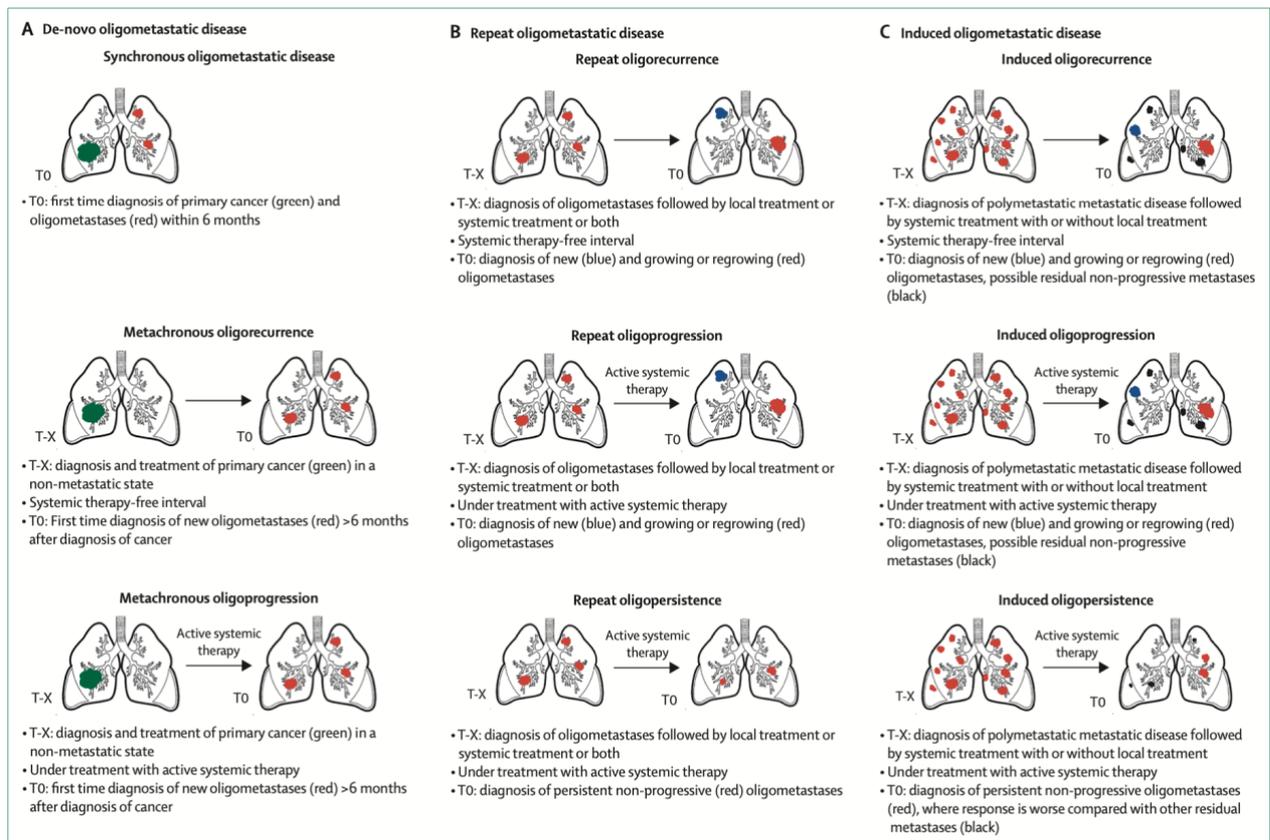


Figure 6 : Illustration des différents aspects de la maladie oligométastatique [10]

7- Prise en charge de la maladie oligométastatique

Nous avons actuellement à notre disposition, des examens d'imagerie de plus en plus sensibles, permettant de mieux sélectionner les patients oligométastatiques ; et des thérapies efficaces avec un niveau de sécurité acceptable.

L'objectif du traitement de la maladie oligométastatique, serait donc d'empêcher l'évolution de clones génétiquement instables et éviter ainsi la poursuite de la dissémination métastatique.

L'utilisation de thérapies localement ablatives, pourrait éventuellement faire retarder l'introduction d'un traitement systémique, de permettre la réalisation d'une pause

thérapeutique en cas de maladie totalement contrôlée ou d'éviter un changement de ligne thérapeutique trop précocement.

Dans la grande majorité des cas, un traitement systémique est associé. On préfère un traitement par hormonothérapie pour des patientes avec un carcinome mammaire exprimant les récepteurs hormonaux et des métastases développées au sein des tissus mous ou des os.

Chez les jeunes patientes avec des métastases viscérales, le traitement préférentiel sera une chimiothérapie surtout en cas de profil anatomopathologique défavorable de type triple négatif.[2]

Parmi les différents traitements ablatifs focaux disponibles, on retrouve la chirurgie, la radiothérapie stéréotaxique et dans une moindre mesure, la radiofréquence ou la cryothérapie.

7.1 Chirurgie

Selon les séries, les résections de lésions secondaires pulmonaires ou hépatiques étaient les chirurgies les plus fréquemment réalisées dans le cadre des cancers du sein métastatiques avec une médiane de survie après résection allant de 32 à 97 mois et un taux de survie globale à cinq ans de 27 à 80%. [11-12]

7.2 Thermo-ablation percutanée

Cette technique est essentiellement validée pour les lésions secondaires de moins de 5 cm, et idéalement de moins de 3 cm, limitant ainsi le taux d'échec. [13]

En ce qui concerne les lésions secondaires hépatiques, le taux d'ablation complète varie, selon les séries, de 58% à 95%. [14]

Le contrôle local des lésions pulmonaires est de 80 à 90% pour des tailles de moins de 2 cm. [15]

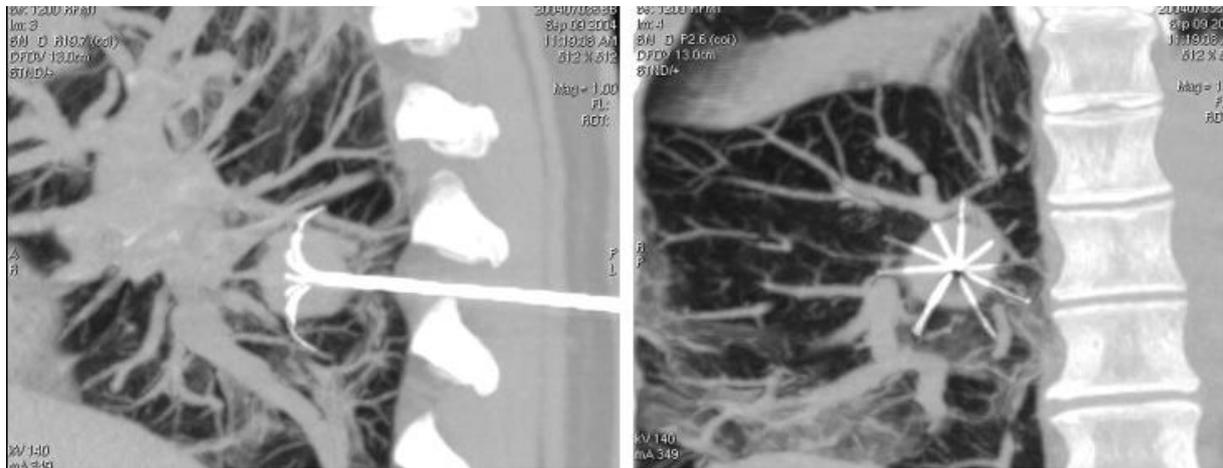


Figure 7 : Thermo-ablation per cutanée d'une lésion secondaire pulmonaire d'un cancer du sein. [13]

7.3 Radiothérapie

La radiothérapie fait partie intégrante des traitements dans la prise en charge des cancers oligométastatiques, en particulier depuis l'avènement de la radiothérapie stéréotaxique permettant de délivrer des doses à visée ablative. Cette technique s'est particulièrement développée ces dernières années. En effet, les irradiations en conditions stéréotaxiques progressent, qu'elles soient intra ou extra crâniennes. [1]

8- Principes de la radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique se base sur l'utilisation d'un grand nombre de faisceaux de petite taille permettant de délivrer une dose élevée au volume cible tout en protégeant les organes à risque à proximité. L'hypofractionnement généralement associé à cette technique (diminution du nombre de fractions et augmentation de la dose par fraction) nécessite la connaissance précise de la position de la lésion à traiter. Historiquement, la stéréotaxie intracrânienne s'effectue à l'aide d'un cadre

stéréotaxique fixé sur le crâne du patient (Gammaknife), la position de la lésion étant repérée dans les coordonnées du cadre. De nos jours, la stéréotaxie désigne de manière plus générale, un traitement effectué sur une machine possédant un système d'imagerie de haute précision couplée à une collimation du faisceau de haute précision (Cyberknife®, accélérateurs linéaires bras en C, ...). Cette augmentation de la précision permet la diminution des marges de sécurité appliquées autour du volume cible clinique par rapport aux techniques conventionnelles.

La radiothérapie stéréotaxique se base sur l'utilisation de faisceaux de petites tailles convergents permettant de délivrer un gradient de dose élevé autour de la cible, et sur un repositionnement permettant une précision millimétrique.

La radiothérapie stéréotaxique permet donc une préservation accrue des tissus sains avoisinants.

Tout d'abord utilisée pour les lésions intra crâniennes, cette technique est à présent largement utilisée dans diverses localisations fixes ou mobiles.

9- Principes du Cyberknife®

Le Cyberknife® est un accélérateur linéaire robotisé et miniaturisé, délivrant des faisceaux de photons de haute énergie (6MV). Son bras robotisé dispose de six degrés de liberté (trois rotations et trois translations). Il permet de délivrer la dose planifiée en utilisant de plusieurs dizaines à plusieurs centaines de faisceaux multi-isocentriques (ciblant plusieurs endroits de la lésion), non coplanaires (dont l'incidence diffère du plan transverse). Cette balistique complexe permet alors de réaliser des distributions de dose de formes très complexes.

Cet appareil est équipé de collimateurs fixes, d'un collimateur de type IRIS dont le diamètre s'échelonne de 0,5 à 6 cm ou d'un collimateur multilames. La précision du repositionnement du bras est submillimétrique.

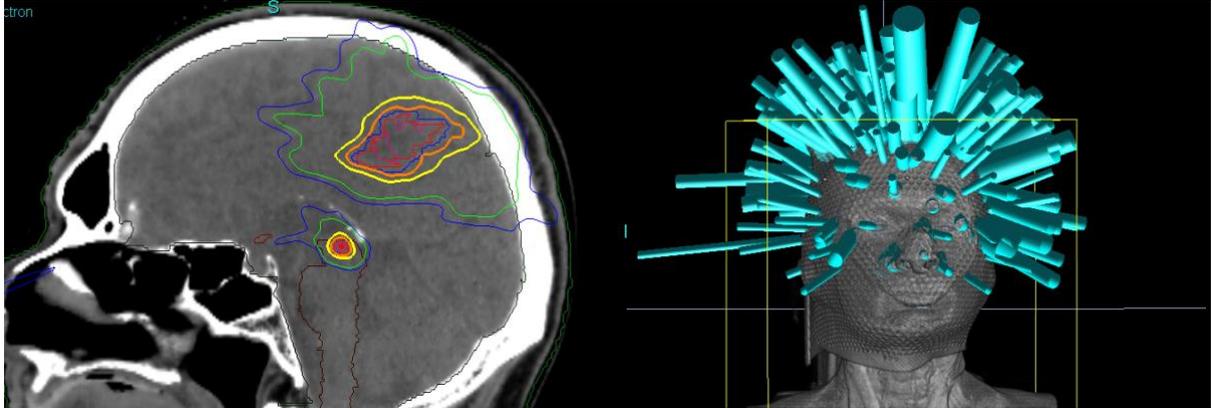


Figure 8 : Patient traité par Cyberknife® pour deux lésions intracrâniennes. L'isodose de prescription (en orange) épouse la forme du volume cible (en bleu). On observe que la dose décroît très rapidement entre les deux lésions, permettant l'épargne de l'encéphale. A droite, représentation de la balistique. Plusieurs dizaines de faisceaux non coplanaires de différents diamètres (IRIS) permettent la réalisation de ce plan dosimétrique.

Le repositionnement du robot en fonction des mouvements du patient ou de la cible est rendu possible grâce à une méthode de suivi qui repose sur l'aide de deux tubes à rayons X fixés au plafond avec un angle de 45° par rapport à l'horizontale. Au sol, deux détecteurs plans en silicium amorphe sont disposés. Pendant toute la durée du traitement, des radiographies seront réalisées à intervalles réguliers et fusionnées, comparées avec les DRR (Digitally Reconstructed Radiography), images numériques reconstruites).

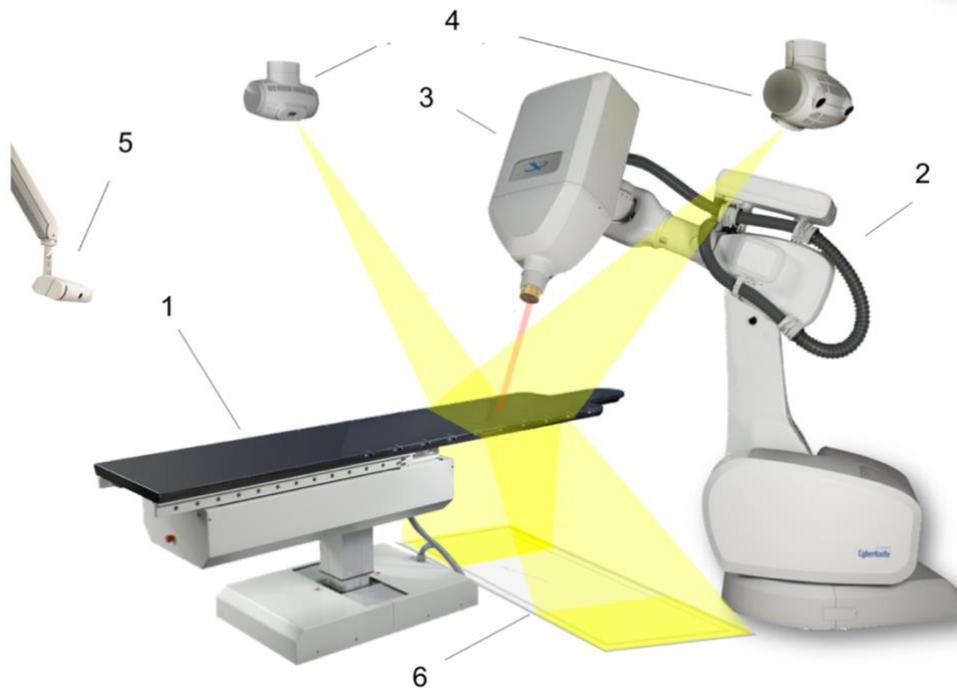


Figure 9 : Architecture du Cyberknife® (1) Table de traitement ; (2) Bras robotisé ; (3) Accélérateur ; (4) Tubes à rayons X ; (5) Caméra Synchrony ; (6) Détecteurs de silicium amorphe

Pour les lésions mobiles hyperdenses comme les lésions du parenchyme pulmonaire, le logiciel « Xsight Lung Tracking System™ » permet d'utiliser la différence de contraste entre le parenchyme et la lésion.

Les cibles mobiles peuvent également être suivies par le logiciel « Synchrony » permettant le tracking de la lésion, grâce à la pose de fiduciel à proximité de la tumeur. Il s'agit de petits cylindres d'or pur, radios opaques.

Les différentes méthodes de positionnement disponibles sont répertoriées dans le tableau 1.

Xsight Spine	Positionnement du patient par rapport au rachis ou à une structure osseuse
Xsight Lung	Visualisation et suivi de la lésion mobile dans le parenchyme pulmonaire
Synchrony	Tracking de fiduciels dont le mouvement est lié à la respiration
Fiduciels	Tracking de fiduciels non corrélés à la respiration
6D Skull	Positionnement par rapport à la boîte crânienne du patient

Tableau 1 : Méthodes de repositionnement disponibles en radiothérapie stéréotaxique

Les clichés radiographiques réalisés en cours de séance permettent de suivre en temps réel les mouvements de la cible et d'obtenir ainsi un ciblage précis des faisceaux avec une précision de l'ordre de 0.6 à 2.5mm. [16-17]

10- Dosimétrie

En radiothérapie stéréotaxique, la condition d'homogénéité de la dose dans le volume cible n'est pas recherchée. La dose reçue par la lésion est beaucoup plus élevée au centre que sur les bords. Ainsi, il n'est pas nécessaire de filtrer les faisceaux pour les rendre homogènes. Le filtre égalisateur est retiré.

Il n'est donc pas possible de reporter la dose en un point comme dans les techniques conventionnelles. La dose est donc usuellement prescrite sur une isodose enveloppant le volume cible. (Figures 10 et 11)

L'objectif dosimétrique généralement admis est que 99 % du PTV doit recevoir la dose de prescription. Ceci revient à dire que la dose prescrite doit envelopper le PTV.



Figure 10 : Prescription de dose en radiothérapie stéréotaxique, selon V. Marchesi, ICL 2017. [18]

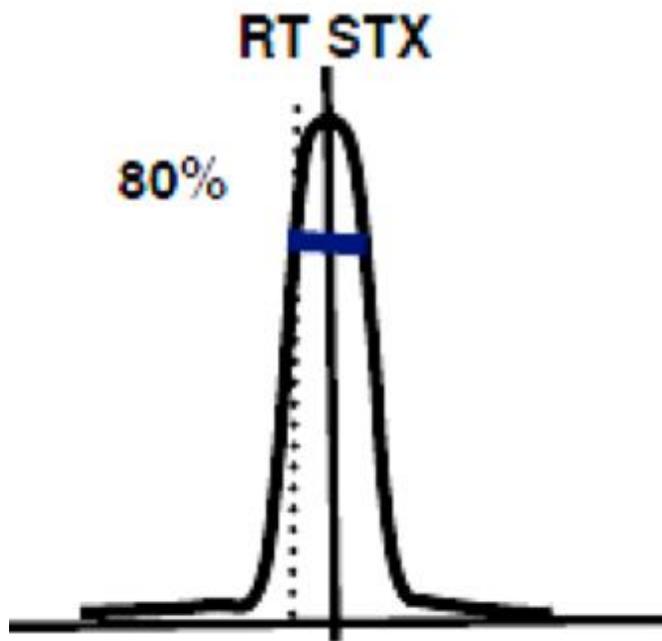


Figure 11 : Traitement en condition stéréotaxique, d'après V. Marchesi, ICL 2017. [18]

Selon l'ICRU91 [19], le reporting portera sur la D2%, la D50% et la D98%. (Figure 12)

- **PTV median absorbed dose, $D_{50\%}$**
 - In the specific case of peripheral lung lesions, where the dose distribution is strongly affected by tissue density variations, a dose to a target, which does not include uninvolved lung parenchyma ([D50 % \(GTV / CTV\)](#)), [should be systematically reported](#).
- **SRT near-maximum dose, $D_{near-max}$**
 - For PTV volumes V larger or equal than 2 cm^3 the volume *near-max* represents 2% of the PTV volume, as recommended in ICRU Report 83 ($D2\%$).
 - For PTV volume V of less than 2 cm^3 , *near-max* is an absolute volume of 35 mm^3
- **SRT near-minimum dose, $D_{near-min}$**
 - For PTV volumes V larger or equal than 2 cm^3 the volume *near-min* represents 98 % of the PTV volume, as recommended in ICRU Report 83 ($D98\%$).
 - For PTV volumes V of less than 2 cm^3 , *near-min* is an absolute volume of 35 mm^3

Figure 12 : Reporting selon l'ICRU 91 [19]

11- Schémas d'irradiation

11.1 Irradiation stéréotaxique vertébrale

Le schéma classiquement délivré est celui d'une totale de 27 Gy en trois fractions de 9Gy. D'autres schémas existent comme $3 \times 10\text{Gy} = 30\text{Gy}$ ou $5 \times 7\text{Gy} = 35\text{Gy}$.

Le GTV (Gross Tumoral Volume) correspond à la lésion visible sur scanner, TEP ou IRM.

Le CTV (Clinical Target Volume) définit selon le référentiel de délimitation publié par Cox et al. [20]

Le PTV (Planning Target Volume) correspond au CTV associé à une marge de 1mm à 3mm.

La prescription se fait sur l'isodose 80%, couvrant au minimum 95% du PTV.

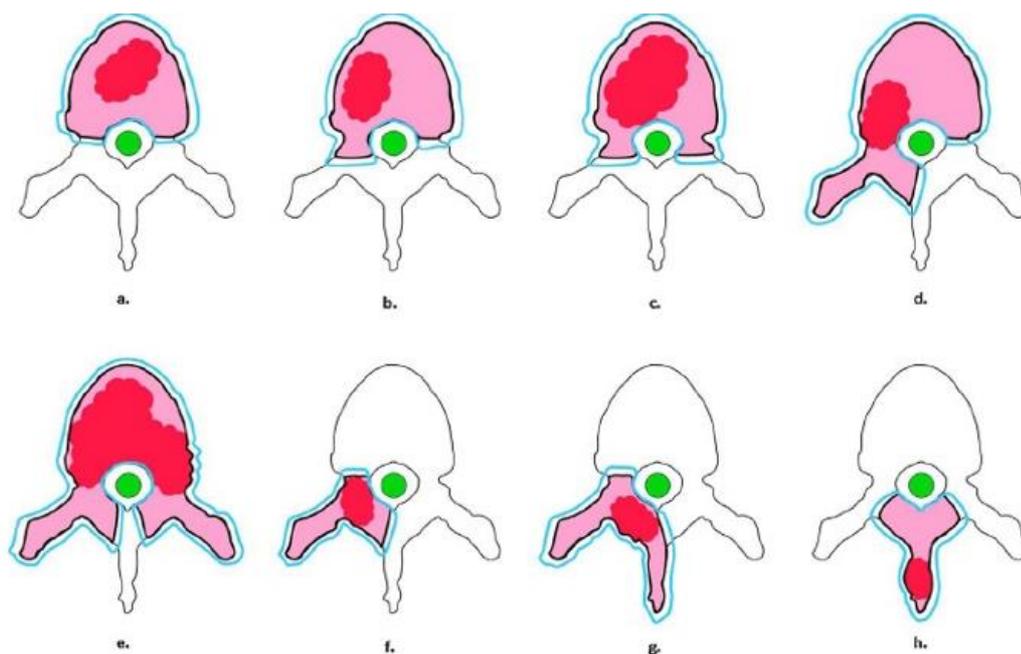


Figure 13 : Délimitation du CTV dans le cadre d'une irradiation stéréotaxique vertébrale Selon la position du GTV [21]

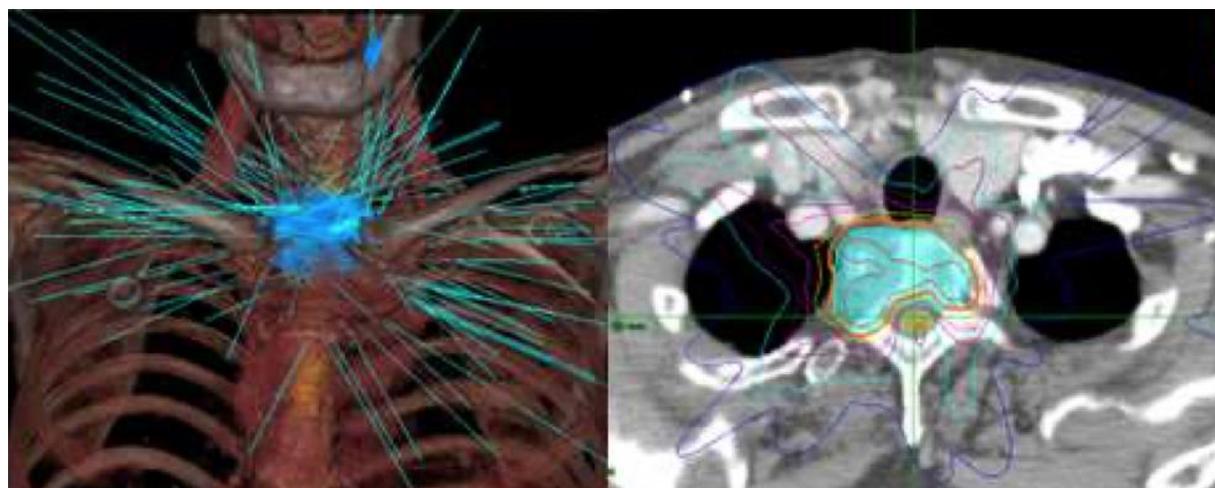


Figure 14 : Plan de traitement d'une irradiation vertébrale en condition stéréotaxique

11.2 Irradiation stéréotaxique hépatique

La définition du volume cible se fait à partir d'un scanner idéalement injecté avec fusion de l'IRM. La délimitation du GTV des lésions secondaires se fait, le plus fréquemment, au temps portal.

Le CTV correspond au GTV auquel une marge de 5mm est associée.

Quant au PTV, il est défini par le CTV avec une marge de 3mm.

La prescription au PTV correspond à une dose totale de 45 Gy en trois fractions de 15 Gy un jour sur deux.

Si des difficultés dosimétriques sont rencontrées concernant les contraintes aux organes à risque (OAR), on peut choisir comme dose au PTV, 54 Gy en six fractions de 9Gy.

La prescription se fait sur l'isodose 80% couvrant 95% du PTV.

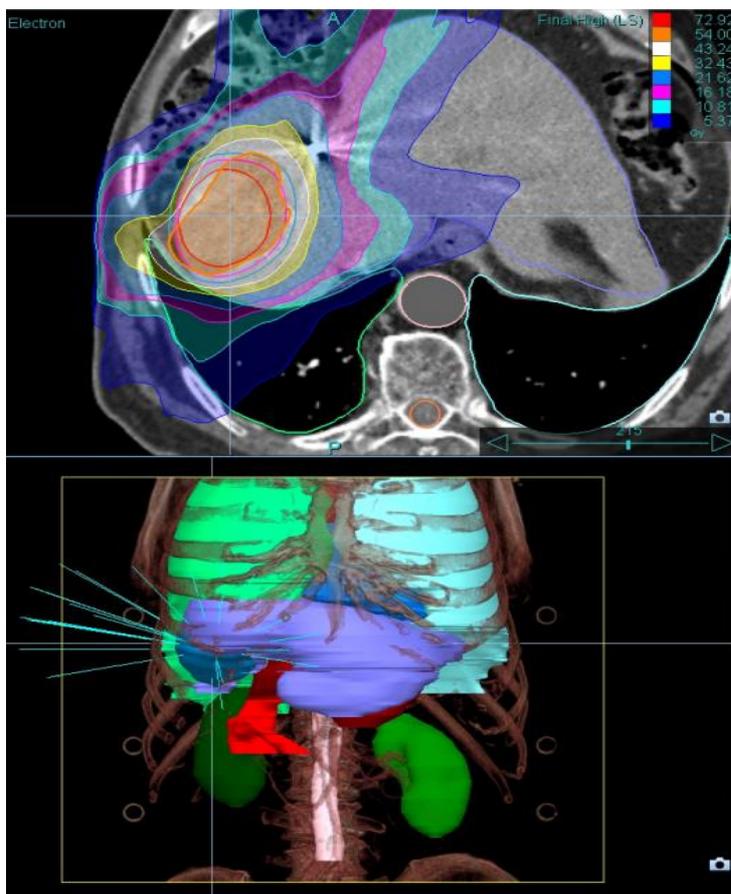


Figure 15 : Plan de traitement d'une irradiation hépatique en condition stéréotaxique

11.3 Irradiation stéréotaxique pulmonaire

Plusieurs schémas peuvent être utilisés.

Les lésions de moins de 3 cm pourront être traitées à la dose de 54 Gy en trois fractions de 18 Gy alors que les lésions de plus de 3 cm seront préférentiellement traitées à la dose de 60 Gy en trois fractions de 20Gy.

Si la localisation est à proximité d'organes à risque, un fractionnement plus prudent sera proposé, à raison d'une dose de 55Gy en cinq fractions de 11Gy

En cas de contact médiastinal large, une dose de 59.5 Gy pourra être délivrée en sept fractions de 8.5Gy.

La prescription est faite sur l'isodose 80% couvrant 95% du volume cible.

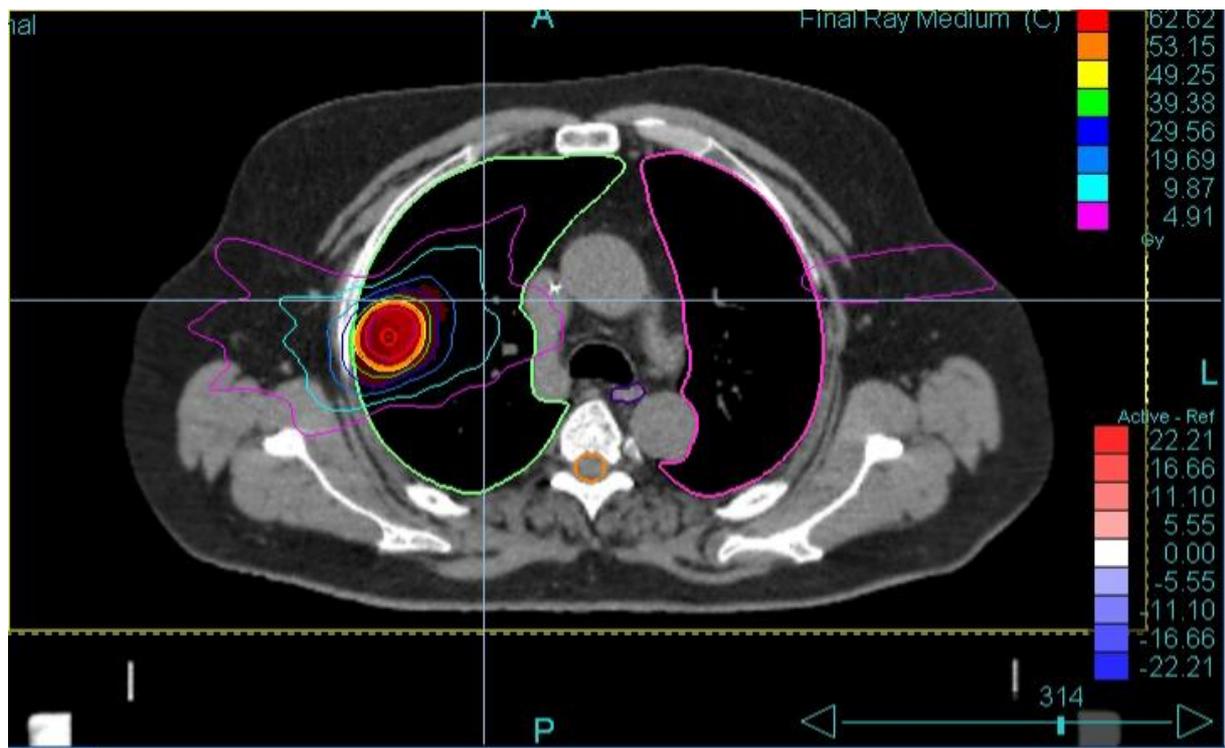


Figure 16 : Plan de traitement d'une irradiation pulmonaire en condition stéréotaxique.

12- Rationnel de l'étude

Actuellement, le standard est la mise en place d'un traitement systémique de première ligne pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et la radiothérapie est utilisée principalement à visée palliative (antalgique, hémostatique, consolidatrice, décompressive). [2]

Après traitement systémique, la plupart des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique développent une maladie évolutive dans les 12 à 24 mois. [8]

Cependant, malgré la mise en place d'une thérapeutique adaptée, la survie sans progression reste faible, d'environ cinq à 18 mois [34-54].

Comme sus cité, le cancer du sein oligométastatique a un pronostic plus favorable, mais garde un potentiel métastatique certain. [22]

C'est pourquoi, il semble intéressant de proposer à ces patientes, un traitement local agressif à visée ablative en complément d'un traitement systémique. L'objectif carcinologique est l'augmentation de la survie sans progression voire de la survie globale sans mettre en péril la qualité de vie.

L' European School of Oncology-Metastatic Breast Cancer (ESO-MBC) parle de cette approche en ces termes: « A small but very important subset of MBC patients, for example, those with solitary metastatic lesion, can achieve complete remission and a long survival. More aggressive and multidisciplinary approach should be considered for these selected patients. A clinical trial addressing this specific situation is needed".[23]

13- Objectifs

Notre objectif est l'évaluation de la survie sans progression (SSP), chez des patientes oligométastatiques d'un cancer du sein, après traitement local par radiothérapie stéréotaxique.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation du contrôle local (CL), de la tolérance et de la survie globale (SG), dans le cadre d'une cohorte rétrospective multicentrique de patientes prises en charge pour un cancer du sein oligométastatique.

MATERIELS ET METHODES

1- Description de la population

Nous avons analysé rétrospectivement, l'ensemble des dossiers des patientes atteintes d'un cancer du sein oligométastatique, traitées par radiothérapie stéréotaxique de type Cyberknife®, de 2007 à 2017.

Les critères d'inclusion étaient : les patientes de plus de 18 ans, présentant un cancer du sein oligométastatique avec un maximum de cinq lésions réparties dans un à trois organes différent(s), diagnostiquées par tomодensitométrie (TDM), TEP et/ou IRM. Un traitement médical systémique était associé.

Les critères d'exclusion étaient : les patientes présentant une maladie métastatique diffuse ou en oligoprogression après chimiothérapie, les lésions secondaires cérébrales, les patientes ayant reçu une irradiation non stéréotaxique ; ainsi que les patientes irradiées en stéréotaxie après métastasectomie ou réalisation d'un geste local type cimentoplastie.

1.1 Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal est la survie sans progression, quel que soit le site de progression. Elle est estimée à partir de la date de début de traitement par RTS, jusqu'à la date de première progression ou de décès de toutes causes. Les patientes vivantes sans progression aux dernières nouvelles sont censurées à cette date.

Critères de jugement secondaires :

- L'incidence cumulée de contrôle local est estimée à partir de la date de début du traitement par RTS, jusqu'à la date de première récurrence locale. Les progressions autres que sur site irradié et les décès de toutes causes sont considérés comme des événements compétitifs. Les patientes sans progression ni décès aux dernières nouvelles seront censurées à cette date.
- La survie globale est estimée à partir de la date de début du traitement par RTS, jusqu'à la date de décès de toutes causes. Les patientes vivantes aux dernières nouvelles sont censurées à cette date.
- La tolérance sera évaluée par mesure de la proportion et du type de toxicité (aiguës et tardives). La tolérance sera évaluée selon l'échelle NCI-CTCAE. (Annexe 2)
- Les toxicités sévères sont définies comme les toxicités de grade supérieur ou égal à deux.

1.2 Recueil des données

Au Centre Oscar Lambret, le recueil des données fut réalisé à partir des dossiers informatiques, dans les logiciels SICOL[®] (Système d'information du Centre Oscar Lambret) et MOSAIQ[®] (Elekta, AB, Stockholm, Suède).

Le logiciel MOSAIQ[®] était également utilisé au Centre François Baclesse de Caen.

A l'Institut de Cancérologie de Lorraine, le recueil des données patients s'est fait à l'aide du logiciel PIXEL[®]

Les personnes effectuant le recueil ont reçu un document d'aide à la récupération des données patients afin d'harmoniser le travail.

Après avoir sélectionné les patientes répondant aux critères d'inclusion de l'étude, nous avons recueilli :

- Concernant le diagnostic et la prise en charge de la tumeur mammaire :
 - Date de diagnostic
 - Type histologique
 - Stades cliniques (cTNM) et anatomopathologiques (pTNM)
 - Statuts HER-2 et récepteurs hormonaux (RH)
 - Grade selon Scarff Bloom et Richardson (SBR)
 - Indice de prolifération Ki67%
 - Présence ou non d'embolies vasculaires
 - Données de chirurgie : date, type
 - Données de chimiothérapie et/ou thérapie anti HER-2 : dates et modalités
 - Données d'hormonothérapie : date et modalités
 - Données de radiothérapie : date et modalités

- Concernant le diagnostic de la maladie oligométastatique :
 - Date de diagnostic
 - Caractère synchrone ou métachrone
 - Modalités de diagnostic
 - Site(s) oligométastatique(s)
 - Réalisation ou non de biopsie
 - Type histologique, statut RH et HER-2
 - Traitement systémique ou non

- Traitement local ou non
- Type de traitement local
- Modalités du traitement par radiothérapie stéréotaxique :
 - Dates de début et de fin de traitement
 - Nombre de séance
 - Dose totale
 - Isodose de prescription
 - Marges CTV et PTV
 - D2%, D50% et D98%
 - Toxicité aiguë et tardive selon le grade NCI-CTCAE

Il est à noter que le recueil des données dosimétriques a été fait selon les données de l'ICRU 91, où le reporting se fait sur la dose médiane au PTV, D50% ainsi que la Dmin (D2%) et la Dmax (D98%)

- Récidive et prise en charge :
 - Date de récurrence
 - Type de récurrence : oligométastatique ou multi-métastatique
 - Site de récurrence et si précédemment irradié ou non
 - Modalités de traitement local/systémique

1.3 Préparation au traitement

Le diagnostic des lésions secondaires reposait sur un bilan d'imagerie, par scanner, IRM ou TEP-scanner. Dans certains cas, des biopsies ont été réalisées. Après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de l'indication de radiothérapie stéréotaxique, les patientes étaient reçues par l'oncologue

radiothérapeute en charge du dossier pour information quant aux objectifs, modalités de réalisation et effets secondaires potentiels du traitement par RTS.

La définition des volumes cibles reposait sur l'imagerie, avec nécessité d'un scanner de centrage avant traitement.

Pour les lésions mobiles, comme les lésions secondaires hépatiques, un ou plusieurs fiduciels étaient implantés, dans ou à proximité de la lésion cible par un radiologue entraîné.

Le volume tumoral macroscopique, le GTV, correspondait au volume défini par l'oncologue radiothérapeute, sur le scanner de centrage. Un second volume, le CTV, correspondait au volume à risque d'extension microscopique. Si besoin, une fusion avec une IRM ou un TEP scanner était réalisée afin de délimiter avec une plus grande précision le volume cible.

Le volume de planification, PTV, tenait en compte les incertitudes liées au repositionnement du patient et aux mouvements des organes. Il était défini par le physicien médical.

Les organes à risque étaient également délinés sur le scanner à visée dosimétrique et les contraintes de dose, étaient définies selon le protocole en cours de chaque service et en suivant les recommandations nationales (RECORAD).

Après planification du traitement par l'équipe de dosimétrie et de physique médicale, le traitement par RTS pouvait démarrer. L'irradiation était réalisée grâce à un

accélérateur linéaire robotisée de type Cyberknife®, délivrant des photons d'énergie 6MV.

En cours et en fin de traitement, la patiente était reçue en consultation afin d'évaluer la tolérance de l'irradiation. Si toxicité il y avait, celle-ci était stadifiée selon le grade NCI-CTCAE.

Les patientes, une fois le traitement terminé, étaient régulièrement suivies sur le plan clinique et paraclinique, dont les modalités de suivi étaient à l'appréciation des médecins référents de la patiente.

1.4 Place du traitement systémique

Un traitement systémique par chimiothérapie plus ou moins thérapie anti HER-2 ou par hormonothérapie était autorisé pendant le traitement par radiothérapie.

2- Analyse statistique

2.1 Considérations générales

Les caractéristiques de la population et des traitements reçus seront décrites en termes de médiane, extrêmes, moyenne et écart type pour les données quantitatives, en termes de fréquence et pourcentage pour les données qualitatives.

Pour chaque variable, le nombre de données manquantes sera précisé.

La description de la population a été réalisée par patiente. Pour les patientes ayant plusieurs lésions traitées en stéréotaxie, seule une lésion était retenue pour le calcul de la SSP et de la SG.

2.2 Analyse de l'efficacité

Le suivi médian des patientes sera estimé par la méthode de Kaplan-Meier inversée.

La survie globale et la survie sans progression seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier. La cause de décès ainsi que le type de progression seront précisés.

Le taux de survie avec son intervalle de confiance à 95% associé sera donné à un an, deux ans et trois ans ; ainsi que la médiane si celle-ci est atteinte.

L'estimation des patientes vivantes sans progression à un an, sera comparé $p_0=40\%$ au seuil alpha 5% unilatéral. Cette valeur définissant l'hypothèse nulle testée, correspond à la probabilité de survie sans progression en-deçà de laquelle on estime que la radiothérapie stéréotaxique n'est pas intéressante. Ce seuil a été déterminé d'après les résultats des traitements systémiques seuls chez ces patientes ; il correspond également à l'hypothèse retenue dans l'essai STEREOSEIN

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089100>). (Annexe 3)

L'incidence cumulée de contrôle local sera estimée par la méthode de Kalbfleisch and Prentice.

L'incidence cumulée à un an, deux ans et trois ans sera précisée avec son intervalle de confiance à 95%.

2.3 Logiciel utilisé

Le logiciel utilisé est Stat version 15.0 pour Windows (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software : Release 15. College Station, TX : StatCorp LLC).

3- Aspects éthiques et réglementaires

L'étude était réalisée conformément à la loi n°2004S801 du 6 Août 2004 relative à la protection des personnes physiques et à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n°78S17 du 6 Janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ainsi qu'à loi de Santé Publique (Lois n°2004S806 du 9 août 2004 et 2006S450 du 18 avril 2006).

4- Confidentialité des données

Comme le stipule le Code de Santé Publique, les membres participant à l'étude, étaient tenus au secret professionnel. Le nom des patientes n'apparaissait dans aucun document. Les données étaient transmises avec un numéro d'identification. Le transfert des données entre le Centre Oscar Lambret et les centres de Caen et Nancy étaient anonymisé et protégé pour leur transfert en vue de l'analyse statistique.

RESULTATS

44 patientes étaient incluses dans les trois centres qui ont participé à cette étude : le Centre Oscar Lambret de Lille (22 patientes), le Centre François Baclesse de Caen (sept patientes) ainsi que l'institut de cancérologie de Lorraine à Nancy (15 patientes).

1- Description de la population et des traitements reçus

1.1 Démographie et caractéristiques initiales

Cette étude porte sur un total de 44 patientes, dont les oligométastases ont été diagnostiquées entre mars 2007 et mars 2017.

L'âge médian était de 51 ans (min max 31-79 ans) lors du diagnostic initial.

Au diagnostic, le type histologique le plus fréquemment retrouvé était le carcinome canalaire invasif / carcinome infiltrant not otherwise specified (CCI/CI NOS), chez 35 patientes soit 81,4%.

Étaient majoritaires, les lésions classées de stade anatomopathologique pT2 (45,7%), pN1(44,4%), de grade 2 (64,9%) avec surexpression des récepteurs hormonaux aux estrogènes et à la progestérone (59% RE+ RP+) sans surexpression de l'HER-2 (82,1%).

L'ensemble des données est répertorié dans le tableau 2.

Caractéristiques (N=44)			Caractéristiques (N=44)		
	n	%		n	%
Centre			Stade pT (DM=9)		
Lille	22	50,0%	pT1a	4	11,4%
Nancy	15	34,1%	pT1c	8	22,9%
Caen	7	15,9%	pT2	16	45,7%
			pT3	7	20,0%
Age au diagnostic (DM=1)			Stade pN (DM=8)		
Médiane(extrêmes)	51	(31,0;79,0)	pN0	13	36,1%
Moyenne-écart-type	53,4	12	pN1	16	44,4%
			pN2a	4	11,1%
Type histologique (DM=1)			pN3	3	8,3%
CCI/CI NOS	35	81,4%	Statut RH (DM=5)		
CLI	7	16,3%	RE+RP+	23	59,0%
Autre	1	2,3%	RE+RP-	10	25,6%
			RE-RP-	6	15,4%
Stade cT (DM=13)			Statut HER-2		
cT1a	1	3,2%	Négatif	32	82,1%
cT1c	5	16,1%	Positif	7	17,9%
cT2	12	38,7%			
cT3	12	38,7%	Grade (DM=7)		
cT4	1	3,2%	1	3	8,1%
			2	24	64,9%
Stade cN (DM=14)			3	10	27,0%
cN0	15	50,0%	Ki67 en % (DM=21)		
cN1	12	40,0%	Médiane - (extrêmes)	20	(3,0;90,0)
cN3	2	6,7%	Moyenne - écart-type	22,8	18,3
cNx	1	3,3%	Emboles vasculaire (DM=18)		
				11	42,30%
Stade cM (DM=7)					
M0	16	43,2%			
M1	21	56,8%			

Tableau 2 : Démographie et caractéristiques initiales. Avec DM= donnée manquante ; stade c = stadification clinique ; stade p = stadification anatomopathologique ; T = tumeur ; N=adénopathie ; M= métastase ; CI= carcinome infiltrant ; NOS= not otherwise specified ; CL= carcinome lobulaire infiltrant ; RH= récepteurs hormonaux ; RE= récepteurs aux estrogènes ; RP= récepteurs à la progestérone et HER-2= Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2

1.2 Prise en charge de la tumeur mammaire

Les données chirurgicales étaient disponibles pour 43 patientes (97,7%). Le geste chirurgical le plus souvent réalisé était une mastectomie totale et curage axillaire (55,8%).

32 patientes (72,7%) ont reçu un traitement par chimiothérapie. Les sept patientes (17,1%) surexprimant l'HER-2 ont reçu en complément, une thérapie ciblée anti HER-2.

31 patientes (72,1%) ont été irradiées dans les suites, dont 15 (48,4%) sur la paroi et les aires ganglionnaires.

Pour les patientes surexprimant les récepteurs hormonaux, un traitement par hormonothérapie était prescrit.

L'ensemble de ces données est répertorié dans le tableau 3.

Caractéristiques(n=44)		N	%
Chirurgie			
	Type de chirurgie (N=43, DM=1)	43	97,7%
	Mastectomie totale + curage	24	
	Mastectomie partielle + curage	9	
	Mastectomie partielle + ganglion sentinelle	4	
	Mastectomie partielle + ganglion sentinelle + curage	2	
	Mastectomie totale	1	
	Mastectomie totale + ganglion sentinelle	1	
	Mastectomie totale + ganglion sentinelle + curage	1	
Chimiothérapie		32	72,7%
	Durée de la chimiothérapie en mois (N=32, DM=9)		
	Médiane - (extrêmes)	3,9	(3,4;18,9)
	Moyenne - écart-type	5,9	4,1
Thérapie anti HER-2 (DM=3)		7	17,1%
Radiothérapie (DM=1)			
	Type de radiothérapie (N=31, DM=5)	31	72,1%
	Paroi + N	15	
	Paroi seule	4	
	Sein seul	4	
	Sein + N	3	
	Durée de la radiothérapie en mois (N=31, DM=9)		
	Médiane - (extrêmes)	1,2	(1,0;2,7)
	Moyenne - écart-type	1,3	0,3
Hormonothérapie (DM=4)		28	70,0%
	Type d'hormonothérapie (N=28, DM=1)		
	Tamoxifène	17	
	Anti-aromatase	9	
	Anti-aromatase puis Tamoxifène	1	

Tableau 3 : Description de la prise en charge initiale. Avec DM=donnée manquante; N= adénopathie et HER-2= Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2

1.3 Diagnostic des oligométastases

L'âge médian au diagnostic, était de 55,5 ans (min max 31-79) avec un diagnostic d'oligométastases le plus souvent sous un mode synchrone pour 29 patientes (67,4%).

Divers points d'appel ont permis pour certaines patientes (9,8%), la découverte de métastases métachrones. Il pouvait s'agir d'un bilan de douleurs abdominales, d'hypertension artérielle ou d'un marqueur CA 15.3 élevé.

Au total, nous avons traité en radiothérapie stéréotaxique 54 lésions.

Les lésions secondaires osseuses étaient les plus fréquentes avec 24 lésions traitées soit 44,4%, suivies des lésions hépatiques, avec 22 lésions traitées soit 40,7%. Les lésions pulmonaires étaient minoritaires, avec six lésions traitées soit 11,1%. Enfin deux autres sites, ganglionnaires ont été traités.

La majorité des patientes présentait une à deux lésion(s) secondaire(s) (97,7%) avec un maximum de trois lésions traitées de manière simultanée pour une patiente.

L'ensemble des données est répertorié dans le tableau 4.

Caractéristiques (N=44)	n	%
Age au diagnostic		
Médiane - (extrêmes)	55,5	(31,0;79,0)
Moyenne - écart-type	56,2	13
Type de découverte (DM=1)		
Synchrone	29	67,4%
Métachrone	14	32,6%
Mode de découverte (DM=3)		
Examen systématique	33	80,5%
Signes fonctionnels	4	9,8%
Autre	4	9,8%
Examen au diagnostic		
TEP scanner	28	66,7%
TDM	24	57,1%
IRM	20	47,6%
Scintigraphie osseuse	9	21,4%
Sites oligométastatiques (DM=1)		
Foie	22	40,7%
Rachis	14	25,9%
Os bassin	8	14,8%
Os long	2	3,7%
Poumon	6	11,1%
Autre	2	3,7%
Biopsie (DM=1)		
Type histologique (N=21)	21	48,8%
CCI/CI NOS	12	
CLI	1	
Autre	8	
Statut RH (N=21, DM=5)		
RE+RP+	7	
RE+RP-	7	
RE-RP-	2	
Statut HER-2 (N=21, DM=7)		
Négatif	14	

Tableau 4 : Diagnostic des oligométastases. Avec :DM= donnée manquante ; TEP= tomographie par émission de positons ; TDM= tomodensitométrie ; IRM= imagerie par résonance magnétique ; CI= carcinome infiltrant ; NOS= not otherwise specified ; CLI= carcinome lobulaire infiltrant ; RH= récepteurs hormonaux ; RE= récepteurs aux estrogènes ; RP= récepteurs à la progestérone et HER-2= Human Epidermal Growth Factor Receptor type 2.

1.4 Traitement des oligométastases

L'ensemble des données du traitement par radiothérapie stéréotaxique était disponible hormis pour la patiente 44.

19 patientes (52,8%) ont reçu un traitement systémique par chimiothérapie ou hormonothérapie en concomitance à la radiothérapie.

La dose médiane était de 40 Gy (min max 15-54) prescrite sur l'isodose 80%, le nombre médian de séances était de trois (min max 3-10). La D50% médiane était de 42 Gy (min max 17-59).

Caractéristiques (N=44)	n	%
Traitement par RTS reçu	44	100,0%
Traitement systémique instauré (DM=8)	19	52,8%
Hormonothérapie	13	
Chimiothérapie	6	
Durée de la RTS (DM=2)		
Médiane - (extrêmes)	0,2	(0,1;10,2)
Moyenne - écart-type	0,5	1,5
Nombre de séances (DM=1)		
Médiane - (extrêmes)	3	(3,0;10,0)
Moyenne - écart-type	3,7	1,5
Dose totale (DM=1)		
Médiane - (extrêmes)	40	(15,0;54,0)
Moyenne - écart-type	36,6	10,4
Isodose (DM=1)		
Médiane - (extrêmes)	80	(78,0;80,0)
Moyenne - écart-type	79,9	0,3
D2% (DM=17)		
Médiane - (extrêmes)	49,3	(25,9;62,6)
Moyenne - écart-type	44,5	11,3
D50% (DM=4)		
Médiane - (extrêmes)	42,4	(17,4;59,1)
Moyenne - écart-type	39,9	11,7
D98% (DM=21)		
Médiane - (extrêmes)	36	(14,1;50,37)
Moyenne - écart-type	34,2	10,96

Tableau 5 : Traitement des oligométastases. Avec RTS= radiothérapie stéréotaxique, DM= donnée manquante.

2- Analyse de l'efficacité

2.1 Suivi médian

Le suivi médian des patientes est de 3.4 ans avec un IC95% de 2.67- 4.43 ans.

2.2 Survie sans progression (SSP)

Lors du suivi, 24 récurrences ont été constatées, dont 17 récurrences multi-métastatiques, soit plus de cinq lésions secondaires ; et sept récurrences oligométastatiques. Ces dernières ne sont, à notre connaissance, jamais survenues sur des sites précédemment irradiés.

Le taux de SSP à un an était de 81% (IC95% : 66-90%) ; à deux ans de 58% (IC95% : 41-72%) et à trois ans de 45% (IC95% : 28-60%)

La médiane était de 2,65 ans (min max 1,28-4,87)

L'estimation de patientes vivantes sans progression à un an de 81% est significativement différente de la proportion théorique de patientes vivantes sans progression de 40%, avec $p < 0$. (Figure 17)

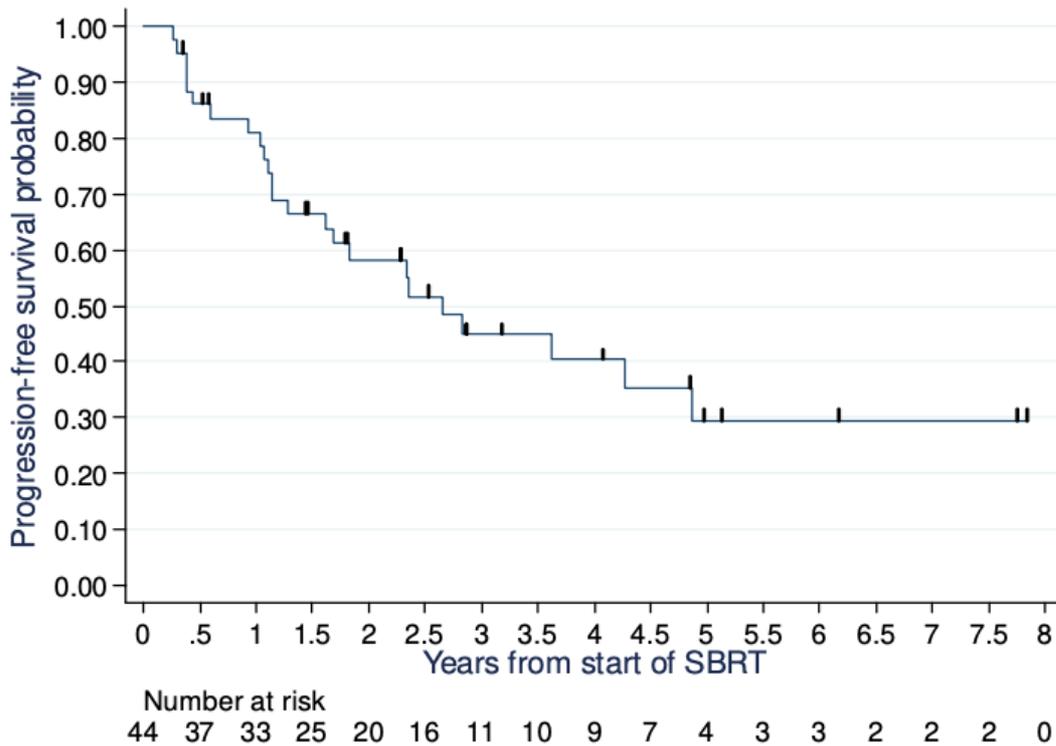


Figure 17 : Courbe de survie sans progression

2.3 Survie globale (SG)

Au terme du suivi, 10 patientes sur les 44 incluses sont décédées (22,7%) ; sept dans les suites de leur cancer du sein (15,9%) et trois de cause inconnue (6,8%).

A un an, deux ans et trois ans, le taux de survie globale était respectivement de 93% (IC95% : 79-98%) ; 87% (IC95% : 72-95%) et de 81% (IC95% : 63-90%)

La médiane n'était pas atteinte.

Les résultats sur la survie globale sont reportés dans la figure 18.

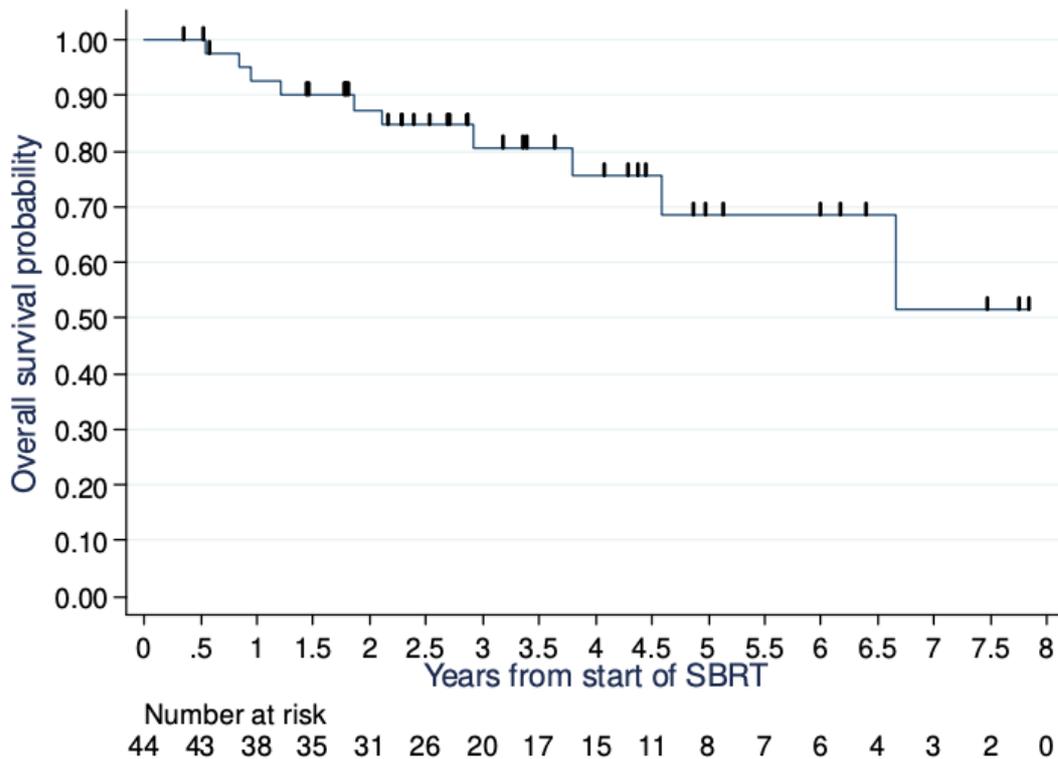


Figure 18 : Courbe de survie globale

2.4 Contrôle local

Après analyse des données, nous n'avons pas constaté de récurrence sur site irradié ; sept patientes (15,9%) ont présenté une rechute oligométastatique (hors site irradié) et 17 une récurrence multi-métastatique (38,6%).

2.5 Analyse de la tolérance

Les toxicités ne sont pas connues pour trois patientes (patientes n°25, 27 et 29). Le grade n'est pas connu pour deux toxicités : une toxicité neurologique tardive pour la patiente n°17 qui a présenté une asthénie importante dans les suites, dans un contexte de fibromyalgie, et une toxicité neurologique aiguë pour la patiente n°20.

Aucune toxicité de grade trois ou plus, qu'elle soit aiguë ou tardive, n'a été observée.

(Tableau 6)

Tolérance (N=41, DM=3)	n	%
Grade maximal (aigu et tardif)		
Pas de toxicité	28	68.3%
Grade 1	10	24.4%
Grade 2	3	7.3%
Grade maximal aigu		
Pas de toxicité	28	68.3%
Grade 1	10	24.4%
Grade 2	3	7.3%
Grade maximal tardif		
Pas de toxicité	40	97.6%
Grade non connu	1	2.4%

Tableau 6 : Grade maximal par patiente

Le tableau 7 liste toutes les toxicités recueillies par patiente.

N° patient	Centre	Toxicité aigue/tardive	Type de toxicité	Grade
7	Lille	Aigu	Digestive	1
12	Lille	Aigu	Neurologique	2
14	Lille	Aigu	Digestive	1
14	Lille	Aigu	Neurologique	2
16	Lille	Aigu	Digestive	1
17	Lille	Aigu	Digestive	1
17	Lille	Tardif	Neurologique	NC
20	Lille	Aigu	Digestive	1
20	Lille	Aigu	Neurologique	NC
23	Caen	Aigu	Asthénie	1
24	Caen	Aigu	Digestive	2
24	Caen	Aigu	Neurologique	1
26	Caen	Aigu	Pulmonaire	1
28	Caen	Aigu	Asthénie	1
30	Nancy	Aigu	Digestive	1
36	Nancy	Aigu	Douleurs	1
42	Nancy	Aigu	Douleurs	1

Tableau 7 : Liste des toxicités observées

DISCUSSION

1- Revue de la littérature

Si la notion d'oligométastase est un concept relativement récent et que de nombreux auteurs s'y sont intéressés, les données spécifiques au cancer du sein sont rares.

Certaines études n'incluent pas de manière exclusive les carcinomes mammaires, ou sélectionnent un à deux organe(s) d'intérêt.

Par ailleurs, les effectifs restent faibles et les études prospectives peu nombreuses.

Trois études rétrospectives se sont intéressées à la radiothérapie stéréotaxique des oligométastases. Bhattacharrya et al. en 2015 incluait 76 patients dont 14 cancers du sein ; Mahadevan et al. en 2018 s'intéressait aux oligométastases hépatiques chez 427 patients dont 42 cancers du sein ; et Fumagalli et al. en 2012 incluait 90 patients dont huit cas de cancers mammaires. [24,25,26]

En 2011, Milano et al. réalisait la première série prospective évaluant l'impact de la RTS dans la prise en charge des oligométastases, en incluant 121 patients dont 39 cas de cancer du sein. [27]

En 2012, Salama et al. incluait 61 patients dont sept patientes suivies pour un cancer du sein oligométastatique, traitées par RTS avec pour objectif principal la survie globale. [28]

L'essai de Scorsetti et al. en 2018, incluait 61 patients dont 11 patientes atteintes d'un cancer du sein. Il s'agissait d'une étude prospective de phase 2 évaluant la RTS

dans la prise en charge des lésions secondaires hépatiques non résécables avec comme objectif principal le contrôle local. [29]

Parmi les études publiées, deux essais menés par Trovo et al. et Milano et al. en 2018 ne s'intéressaient qu'exclusivement au cancer du sein. Ils incluaient respectivement 54 et 48 patientes. [30,31]

Enfin, seule une étude de phase II randomisée a été publiée, il s'agissait de l'essai SABR COMET, évaluant la radiothérapie stéréotaxique chez des patients oligométastatiques versus traitement standard seul où 18 patientes avec un cancer du sein étaient incluses dont 13 recevant une irradiation stéréotaxique.

Sur les 99 patients inclus, 66 patients (67%) ont bénéficié d'un traitement par RTS. Pour un suivi médian de 26 mois, la survie globale était en moyenne de 41 mois versus 28 mois dans le groupe contrôle. (HR 0.27, IC95% 0.30-1.10 ; p=0.090). [32] (Annexe 4)

2- Apport de l'étude

A notre connaissance, il s'agit d'une des rares études portant exclusivement sur la radiothérapie stéréotaxique d'oligométastases de cancer du sein. En effet, la plupart des études portant sur ce sujet ont des effectifs hétérogènes, avec l'inclusion de plusieurs primitifs ou de patientes en oligoprogression.

La force de notre étude réside donc en son homogénéité : seules les patientes présentant un carcinome mammaire oligométastatique synchrone ou métachrone étaient éligibles.

Toutes les patientes ont été traitées en conditions stéréotaxiques au Cyberknife®.

Nous avons exclu les patientes irradiées en technique RCMI ou 3D.

La radiothérapie était le seul traitement local autorisé. Nous avons décidé d'exclure les patientes ayant bénéficié de chirurgie première sur la lésion secondaire ou un traitement local après radiothérapie comme la cimentoplastie.

Par ailleurs, il s'agit de la seule étude prenant en compte les données de l'ICRU91 dans le recueil des données dosimétriques.

3- Points faibles de notre étude

3.1 Nombre de sujets

Malgré le caractère multicentrique de notre étude avec la participation de trois centres, nous n'avons réussi à inclure sur une période de 10 ans, que 44 patientes.

Afin de donner un ordre de grandeur, le Centre Oscar Lambret traite en moyenne 1000 nouvelles patientes par an pour un cancer du sein. Nous avons quelques explications pouvant expliquer ce faible effectif.

D'une part, l'exclusion des lésions cérébrales, qui représentent tout de même une part importante des patientes oligométastatiques d'un cancer du sein.

L'incidence des métastases cérébrales est variable selon le sous type moléculaire, de 7.6% pour les cancers du sein de type luminal A, à 46% pour les lésions de phénotype basal, triple négatif ou 49% en cas de surexpression de l'HER-2. [33]

Nous avons exclu également les patientes d'emblée métastatiques et présentant une oligoprogression après traitement systémique.

L'inclusion de ce type de patientes aurait entraîné un biais de sélection dans notre étude car il s'agit de patientes ayant une histoire naturelle et un pronostic relativement différent.

En effet, la survie globale médiane est significativement plus courte chez les patients en oligoprogression, soit 22 mois versus 37 mois en cas de cancer oligométastatique, tous primitifs confondus. [22]

Nous avons constaté lors du recueil des données que ces patientes oligométastatiques bénéficient quasi exclusivement d'une première ligne de chimiothérapie.

Cette notion de maladie oligométastatique est brièvement abordée dans le référentiel sein oncoNPDC 2018 [2]. Il est rapporté : " qu'un traitement à visée locorégionale peut être considéré dans certaines situations et discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire. La participation à des études thérapeutiques dédiées doit être priorisée".

En France deux essais cliniques de phase III sont ouverts, STEREO-OS (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03143322>) et STEREOSEIN ; ces deux essais évaluent la radiothérapie stéréotaxique en complément du traitement standard. (Annexe 5)

3.2 Évaluation rétrospective

Les limites de notre étude reposent aussi principalement sur les biais inhérents à son caractère rétrospectif avec comme sus cité, une puissance statistique limitée par le faible effectif.

La récupération des données de toxicité fut rendue difficile par le peu de données retrouvées dans les dossiers patients et la non stadification systématique selon le grade NCI-CTCAE des effets secondaires.

3.3 Caractère multicentrique

Même si le caractère multicentrique peut être un point fort, il peut également faire partie de nos limites car le recueil fut réalisé par trois intervenants différents ce qui peut poser des problèmes de reproductibilité dans la sélection des patientes éligibles et la récupération des données patients. Nous avons essayé de limiter au maximum cette problématique en détaillant pour chaque centre, les modalités de recueil.

3.4 Suivi des patientes

Une fois la radiothérapie terminée, certaines patientes ont poursuivi leur surveillance exclusivement dans les centres situés à proximité de leur domicile. Certaines patientes n'ont bénéficié que de leur radiothérapie stéréotaxique dans nos services, les centres de Lille, Nancy et Caen étant des centres de recours au niveau régional.

4- Analyse des résultats

Avant de comparer nos résultats aux données des études de RTS dans les oligométastases de cancers mammaires, il peut être intéressant de revoir les données de survie chez les patientes traitées par chimiothérapie ou chirurgie.

4.1 Survie après traitement systémique de première ligne métastatique

Revenons sur les données de la littérature recensant les diverses études qui évaluent la SSP après traitement systémique de première ligne métastatique.

Le tableau 8 résume les différentes études entreprises dans le cadre de cancer du sein métastatique en évolution osseuse avec récepteurs hormonaux positifs sans surexpression de l'HER-2. Ce type de maladie métastatique est globalement considérée de meilleur pronostic car l'expression des récepteurs hormonaux et la présence de métastases non viscérales sont habituellement considérées comme des facteurs de bon pronostic. Même si les essais présentés ci-dessous sont relativement anciens, les données de SSP ou TTP sont faibles.

Molécule	SSP ou TTP	Références
Anastrozole	8.2 mois* 11.1 mois*	<i>Bonneterre J et al. [34]</i> <i>Nabholtz JM et al. [35]</i>
Exemestane	9.9 mois	<i>Paridaens RJ et al.[36]</i>
Fulvestrant	6.8 mois*	<i>Howell A et al. [37]</i>
Letrozole	9.4 mois*	<i>Mouridsen H et al. [38]</i>
Letrozole et Everolimus	10.6 mois	<i>Baselga et al. [39]</i>
Tamoxifene	5.8 mois 8.3 mois* 5.6 mois*	<i>Paridaens RJ et al. [36]</i> <i>Bonneterre J et al. [34]</i> <i>Nabholtz JM et al. [35]</i>

Tableau 8 : Évaluation de la SSP/TTP chez les patientes avec surexpressions des récepteurs hormonaux et lésions secondaires osseuses.

Si on s'intéresse à présent aux données de SSP après chimiothérapie, des patientes ne sur-exprimant pas l'HER-2 et présentant des lésions secondaires viscérales, on constate une SSP moyenne allant de 5.8 mois à 11,5 mois. (Tableau 9)

Molécules	Étude	Médiane de SSP (mois)	Références
Paclitaxel hebdomadaire	CALGB 9840 ECOG E2100	9 mois 5.8 mois	<i>Seidman AD et al. [40]</i> <i>Miller K et al. [41]</i>
Paclitaxel + anthracycline		8 mois	<i>Sledge GW et al. [42]</i>
Docetaxel	AVADO	8.2 mois	<i>Miles DW et al. [43]</i>
Paclitaxel + Bevacizumab hebdomadaire	ECOG E2100	11.4 mois	<i>Miller K et al. [41]</i>
FAC 5FU+adriamycine+ cyclophosphamide		6.2 mois 11.5 mois	<i>Jassem J et al. [44]</i> <i>Rahman ZU et al. [45]</i>
FEC 5FU+epirubicine+ cyclophosphamide		8.7 mois	<i>Ackland SP et al. [46]</i>
Adriamycine + Cyclophosphamide	NSAP B-15	NA	<i>Fisher B [47]</i>
Doxorubicine pégylée + cyclophosphamide		9.1 mois	<i>Overmoyer et al. [48]</i>
Docetaxel + capecitabine		6.1 mois	<i>O'Shaughnessy J et al. [49]</i>
Paclitaxel + capecitabine		10 mois	<i>Blum JL et al. [50]</i>
Paclitaxel + Gemcitabine		5.9 mois	<i>Albain KS et al. [51]</i>

Tableau 9 : Évaluation de la SSP après thérapie systémique chez des patientes HER-2 non surexprimé avec lésions viscérales secondaires

Le tableau 10 recense les données de SSP de patientes avec surexpression de l'HER-2 et lésions viscérales secondaires, traitées par chimiothérapie et thérapie ciblée.

Molécules	SSP	Références
Docetaxel + Trastuzumab	9.4 mois (HERTAX) 11.1 mois (BCIRG 007)	Hamberg P et al. [52] Valero V et al. [53]
Docetaxel + Pertuzumab	18.5 mois	CLEOPATRA, SABCS 2011 [54]

Tableau 10 : Évaluation de la SSP chez des patientes HER-2 surexprimé avec lésions viscérales secondaires

Même s'il est vrai que ces différentes études incluent toutes patientes métastatiques, sans distinctions du sous-groupe des oligométastases, force est de constater que la SSP n'excède pas 18 mois après traitement de première ligne métastatique.

C'est pourquoi les thérapies locales dans la prise en charge des métastases du cancer du sein se sont progressivement développées.

Initialement utilisés à but palliatif (douleurs, prévention des complications osseuses...), les traitements locaux se sont progressivement imposés dans la prise en charge des oligométastases.

La chirurgie en est le traitement historique.

4.2 Résultats de séries chirurgicales de métastasectomie

4.2a- Chirurgie hépatique

Il est actuellement recommandé de réserver la résection des lésions secondaires hépatiques à des patientes en bon état général, sans comorbidités majeures. Les lésions se doivent d'être accessibles à la chirurgie, sans atteinte ganglionnaire du hile hépatique et idéalement de moins de 4 cm sans autre lésion viscérale. Cette chirurgie est en général réalisée après chimiothérapie.

Fairhurst et al a réalisé une revue de la littérature évaluant la sécurité et l'efficacité des résections hépatiques dans la prise en charge des cancers du sein. [55]

Les résultats étaient encourageants avec une mortalité assez faible, allant, selon les séries, de 0% à 5.3%. La morbidité était en moyenne de 15%. La SSP à trois ans et cinq ans était respectivement de 36% et 18%.

4.2b- Chirurgie thoracique

Il n'existe pas d'essai prospectif comparant la chimiothérapie à la chirurgie des lésions secondaires pulmonaires.

Tout comme la chirurgie hépatique, on réservera ce type de chirurgie à des patientes en bon état général, avec une bonne capacité respiratoire et selon la réponse à la chimiothérapie première.

En 2015, Jun Fan et al. ont fait une analyse de la littérature concernant la chirurgie des métastases pulmonaires.

Le taux de survie à cinq ans après chirurgie était de 46% (IC95% : 43-49%).

Selon Friedel 2002, la résection R0 était possible dans 84% des cas. [56,57]

4.2c. Conclusion

Les données chirurgicales, en l'absence d'essais prospectifs, semblent montrer un bénéfice en SG et en SSP par rapport à une prise en charge systémique seule.

Cependant, même si la morbidité et la mortalité restent faibles, les patientes pouvant bénéficier de techniques chirurgicales sont rigoureusement sélectionnées. Outre la question concernant quelles sont les patientes les plus à même de recevoir une chirurgie, se pose la question de la séquence thérapeutique et du timing entre chirurgie et traitement médical systémique. Peut s'ajouter la problématique de la chirurgie mammaire en cas d'oligométastases au diagnostic.

Dans la prise en charge locale des cancers du sein oligométastatiques, aucune thérapie (chirurgie, radiofréquence, radiothérapie...) n'a montré un bénéfice par rapport aux autres.

4.3- Comparaison des données par rapport aux séries de RTS dans la prise en charge des oligométastases de carcinome mammaire

4.3a- Patients et caractéristiques tumorales

Nous avons peu de données sur les populations étudiées.

Seul l'essai de Trovo et al nous donne en détail les caractéristiques des patientes incluses et des caractéristiques tumorales.

L'âge moyen est similaire à celui de notre étude, 55 ans vs 51 ans.

Il s'agissait essentiellement de carcinomes canauxaires mais avec une majorité de grade 3 dans l'essai de Trovo et al. et qui représentaient 52% contre 27% dans notre essai avec une majorité de grade 2 (64.9%).

Les lésions hormonodépendantes étaient largement représentées soit 80% et 84.6%.

Quant au statut HER-2, la non surexpression représentait respectivement 76% et 82.1%.

Le diagnostic de la maladie oligométastatique se faisait majoritairement au diagnostic (oligométastases synchrones) ce qui représente 74% des patientes dans l'essai Trovo et al. et 67.4% dans notre étude. [30]

Concernant les sites irradiés, nous avons constaté une majorité de lésions osseuses, connues pour être de meilleur pronostic que les lésions viscérales. [58-59]

La proportion de lésions osseuses était de 44.4% ce qui est supérieur à la majorité des essais publiés. Chez Milano et al. 2011, 11 lésions osseuses soit 28% étaient traitées. [27]

Enfin, comme de concert avec d'autres études publiées, une majorité de patientes présentaient une à deux lésion(s) secondaire(s) au maximum.

4.3b Évaluation de la SSP

Nos résultats en termes de SSP semblent globalement concordants par rapport aux données de la littérature.

Dans notre étude, le taux de SSP à un an était de 81% (IC95% : 66-90%) ; à deux ans de 58% (IC95% : 41-72%) et à trois ans de 45% (IC95% : 28-60%).

Dans l'essai mené par Trovo et al avec un suivi médian de 30 mois, la SSP était évalué à 75% à un an et 53% à deux ans. A noté une proportion plus importante de patientes avec carcinome mammaire de grade 3. [30]

Scorsetti et al. rapporte en revanche des résultats moins encourageants en terme de SSP, très certainement en rapport avec, d'une part, l'inclusion de patientes en oligoprogression; et d'autre part en raison de l'inclusion exclusive de lésions secondaires viscérales hépatiques et pulmonaires. [60]

La maladie métastatique viscérale ayant un pronostic plus péjoratif que les lésions osseuses, ces dernières étant majoritairement représentées dans notre essai et celui de Trovo et al. [30].

Avec un suivi médian de 24 mois, la SSP était de 48% à un an et 27% à deux ans.

Enfin, dans l'analyse en sous-groupe des patients avec carcinome mammaire, Milano et al rapportait une survie sans métastase à distance à deux ans de 52% et de 36% à six ans. [27]

4.3c- Évaluation de la survie globale

Nos résultats en termes de SG restaient encourageants.

Trovo et al. rapporte une survie globale à deux ans de 95%, Scorsetti et al. 66%, Milano et al. 76% quand nous rapportons une SG à 87%. [30,60,27]

Nos résultats comme ceux de Trovo et al. semblent meilleurs du fait principalement de la majorité de lésions osseuses traitées. [30]

4.3d- Évaluation du contrôle local

Nos analyses ne montrent aucune récurrence au niveau de site traité. Ce résultat est à prendre avec précaution car les données des patientes ayant récidivé sur un plan métastatique n'étaient pas forcément complètes, en particulier quant à la topographie des nouvelles lésions apparues. Il est donc possible que des récurrences sur site traité soient passées inaperçues.

Cependant, Milano et al. rapporte également un contrôle local de 100% pour les lésions osseuses traitées et ce jusqu'à 10 ans après radiothérapie. Pour les lésions viscérales, le taux de contrôle local était de 73%. [31]

Le contrôle local après RTS est globalement très satisfaisant. En effet, les hautes doses délivrées nous permettent de bien contrôler les lésions secondaires.

Yoo et al. a montré, de part une étude rétrospective, que de hautes doses avec une dose biologique équivalente supérieure à 50 Gy, étaient significativement associées à une augmentation du contrôle local en analyse univariée. [61]

Parmi les autres essais, Scorsetti et al. rapporte un CL à un an de 98% et 90% à deux et trois ans, Trovo et al. de 97% à deux ans, Milano et al. de 87% à deux ans. [60, 30,27]

4.3e- Évaluation de la tolérance

La radiothérapie stéréotaxique semble bien tolérée pour une majorité de patients car elle permet de limiter la dose reçue aux organes de proximité.

Nous ne rapportons aucune toxicité de grade 3 ou plus, également noté dans les essais de Scorsetti et al et Trovo et al. [60,30]

L'étude SABR-COMET publiée en 2012 rapporte les données de toxicité des 99 patients randomisés, dont 66 recevant une radiothérapie stéréotaxique.

Les principales toxicités rapportées étaient la douleur, l'asthénie et la dyspnée avec des toxicités de grade 2 ou plus chez 3% des patients du groupe contrôle et 29% dans le groupe RTS (IC 95% : 5-34, p=0.026). [32]

L'ensemble des données des essais rétrospectifs est répertorié dans le tableau 11, et prospectifs dans le tableau 12.

Auteur	Primitif	Définition	n patients	Suivi	SG	SSP	CL
Fumagalli et al. 2012 [26]	Indifférent (sein=8)	≤5 sites Poumon/Foie	90	1 an	/	27%	84,5%
				2 ans	70%	10%	66,1%
Mahadevan et al. 2018 [25]	Indifférent (sein=42)	foie	427	Médiane	22 mois	/	/
				Sein	21 mois	/	/
Bhattacharya et al. 2015 [24]	Indifférent (sein=14)	≤3 sites	76	1 an	84,4%	49,1%	/
				2 ans	63,2%	26,2%	/
Onal et al. 2018 [62]	Sein	≤5 sites Foie	22	1 an	85%	38%	100%
				2 ans	57%	8%	88%
Lemoine G et al. 2020	Sein	≤5 sites	44	1 an	93%	81%	100%
				2 ans	87%	59%	100%
				3 ans	81%	45%	100%

Tableau 11 : Revue de la littérature des différents essais rétrospectifs concernant la RTS des oligométastases secondaires de cancer du sein. Avec T = temps de suivi ; SG=survie globale ; SSP=survie sans progression ; CL=contrôle local et BM=bone métastase

Auteur	Primitif	Design	Définition	n patients	T	SG	SSP	CL	
Milano et al. 2011 [27]	Indifférent Sein	Prospective Simple bras	≤5 sites	121	2 ans	50%	/	/	
				39	2 ans	74%	52%	87%	
					6 ans	47%	36%	87%	
Milano et al. 2018 [31]	Sein	Prospective Simple bras	≤5 sites	48					
				12	BM	5 ans	83%	/	/
						10 ans	75%	/	/
					Non BM	5 ans	31%	/	/
		10 ans	17%	/	/				
Scorsetti et al. 2015 [60]	Sein	Prospective	≤ 3 sites Foie/poumon	33	1 an	93%	48%	98%	
					2 ans	66%	27%	90%	
					3 ans	/	/	90%	
Scorsetti et al. 2018 [29]	Indifférent Sein	Prospective Phase II Simple bras	≤3 sites Foie	61	3 ans	33%	/	86.8%	
				11	5 ans	20%	/	86.8%	
Trovo et al. 2018 [30]	Sein	Prospective Phase II	≤5 sites RTS ou RCMI	54	1 an	/	75%	/	
					2 ans	95%	53%	97%	

Tableau 12 : Revue de la littérature des différents essais prospectifs concernant la radiothérapie des oligométastases secondaires de cancer du sein. Avec T = temps de suivi ; SG=survie globale ; SSP=survie sans progression ; CL=contrôle local et BM=bone métastase

5- Apport de la radiothérapie sur le plan de l'immunité

Les dernières avancées concernant l'immunité dans la prise en charge des cancers semblent attribuer un effet pro-immunogène à la radiothérapie. [63]

Pendant longtemps, la radiothérapie était considérée comme potentiellement immunosuppressive. Néanmoins, il faut prendre en considération des effets pro-immunogènes anti-tumoraux particulièrement induits par la radiothérapie stéréotaxique.

En effet, après irradiation, il existe une présentation d'antigènes tumoraux via la destruction des cellules tumorales grâce à une apoptose immunogène. Ceci aboutit à la libération de signaux de dangers, les DAMPS (Damage Associated Molecular

Patterns). Ils permettent l'activation des cellules dendritiques et l'exposition des antigènes tumoraux via le complexe majeur d'histocompatibilité de type 1.

Les cellules dendritiques activées vont ensuite migrer vers les ganglions lymphatiques afin de permettre l'activation des lymphocytes T. Ceci va permettre la formation de lymphocytes T mémoires qui seront présents dans la circulation sanguine pendant plusieurs mois voire années. Selon Nessler et al., la radiothérapie va donc « convertir la tumeur irradiée en un vaccin anti tumoral personnalisé in situ. » [64]

L'irradiation va également permettre une amplification de la réponse immunitaire anti tumorale via les phénomènes inflammatoires secondaires à l'irradiation. [65,66]

Se pose, à la lumière de ces diverses données, la question de la dose la plus à même d'entraîner une réponse immunitaire anti tumorale. Des études in vitro ont permis de montrer une relation dose effet concernant l'expression des antigènes tumoraux et des signaux pro immunogènes. [65,66]

Une autre question serait celle du fractionnement optimal afin d'optimiser la stimulation du système immunitaire inné et adaptatif. Cette réponse peut en partie être apportée par la notion de l'effet abscopal. Cet effet a été décrit par R.H. Mole en 1953. Il correspond à un effet non ciblé avec régression tumorale dans des zones à distance du site irradié. [68]

Cet effet systémique semble être dose dépendant et est d'avantage observé depuis l'avènement de la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée.

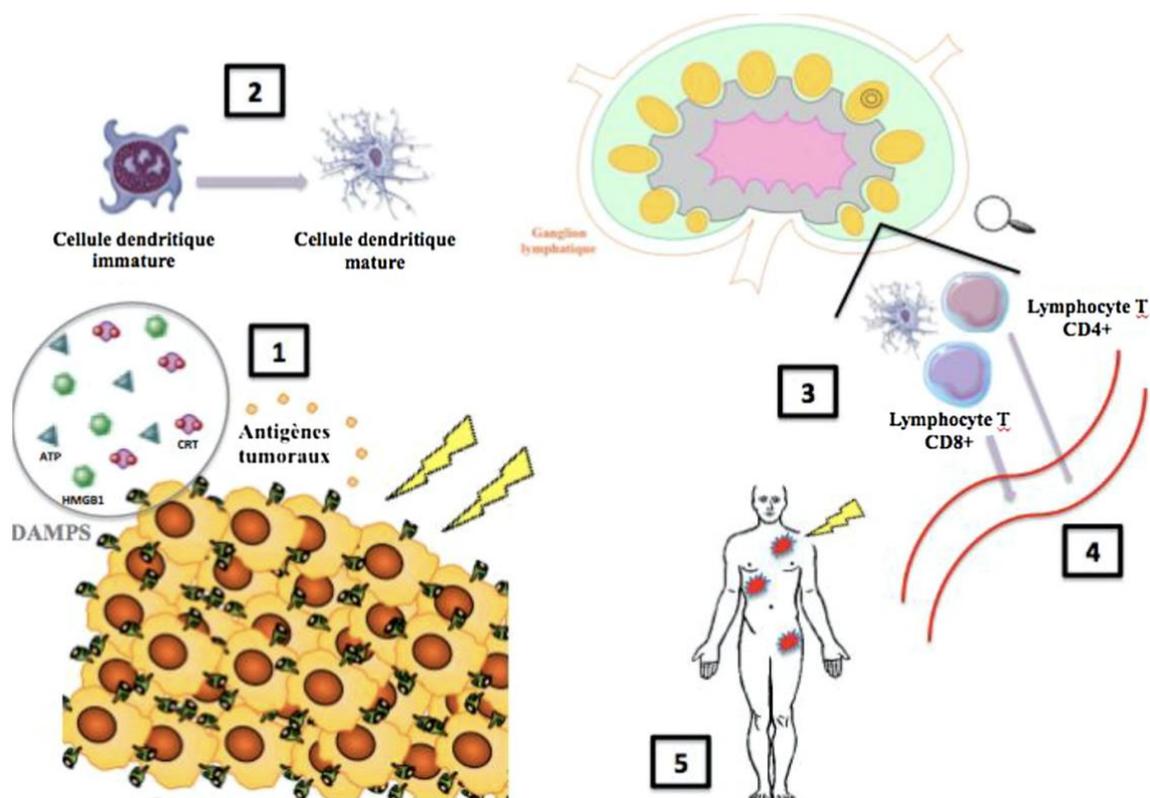


Figure 19 : Immunité et radiothérapie, d'après J.P Nessler et al. /Cancer/Radiothérapie 2017[64]

1 : Irradiation entraînant une apoptose dite « immunogène », libération des antigènes tumoraux, expression des signaux de danger DAMPS ; 2 : Maturation des cellules dendritiques sous l'effet des DAMPS , permettant l'exposition des Ag tumoraux via le complexe majeur d'histocompatibilité ; migration des cellules dendritiques vers les ganglions lymphatiques avec activation des lymphocytes T ; 4 : migration des lymphocytes T reconnaissant les Ag tumoraux permettant d'avoir un effet anti tumoral sur le site irradié ; 5 : ou à distance , effet abscopal.

A la vue des éléments sus cités, la radiothérapie stéréotaxique semble être une bonne option thérapeutique dans le cadre du traitement des lésions secondaires, de par sa capacité à booster l'immunité anti tumorale. Cependant, cette notion de modulation de l'immunité est à prendre avec précaution, car l'impact à long terme de ces techniques sur la réponse immunitaire doit être clarifié et davantage étudié.

6- Perspectives

La place de la radiothérapie stéréotaxique dans la prise en charge des cancers du sein oligométastatiques n'est pas encore un standard, mais les différents essais récemment réalisés sont prometteurs. La littérature s'enrichit progressivement d'études évaluant l'impact en SG et SSP de cette thérapie.

A ce jour, il n'existe pas encore d'essai publié prospectif de phase III randomisé, mais les études sont en cours, en particulier les essais STEREOSEIN, STEREO-OS et SABR-COMET. [32]

Nous avons tout de même actuellement des signaux forts en faveur de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des oligométastases.

CONCLUSION

La prise en charge actuelle du cancer du sein oligométastatique repose essentiellement sur une prise en charge médicale par thérapie systémique.

Les traitements locaux comme la radiothérapie sont utilisés à visée symptomatique.

Les différentes études publiées semblaient montrer un bénéfice de l'irradiation stéréotaxique des oligométastases du cancer du sein.

Dans notre étude, la SSP des patientes oligométastatiques d'un cancer du sein traité par RTS semble longue, avec une toxicité faible. Le contrôle local est élevé. Des études de phase III sont en cours.

Notre abstract a été soumis au congrès 2020 de la SFRO.

ANNEXES

Annexe 1 – 8ème classification TNM-AJCC

Tx	Détermination de la tumeur primitive impossible.
T0	Pas de signe de tumeur primitive.
Tis	Carcinome <i>in situ</i> .
Tis (CCIS)	Carcinome canalaire <i>in situ</i> . Dans la classification 2017, le carcinome lobulaire <i>in situ</i> est considéré comme une lésion "bénigne" et est donc exclue de la classification pTNM.
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur décelable. <i>Note : une maladie de Paget avec tumeur décelable est à classer en fonction de la taille de la tumeur.</i>
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
T1mic	Micro-invasion ≤ 0,1 cm dans sa plus grande dimension. <i>Note : La micro-invasion est une extension des cellules cancéreuses, au-delà de la membrane basale sans dépasser 0,1 cm. Quand plusieurs sites de micro-invasion existent, le plus important est pris en compte pour classer la micro-invasion (ne pas prendre en compte la somme des sites). La présence de multiples sites de micro-invasion doit être notée.</i>
T1a	0,1 cm < T ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension. <ul style="list-style-type: none">• Pour les lésions entre 1 et 2 mm, il est recommandé, du fait de l'imprécision de la mesure, de la taille, de formuler le compte-rendu en disant que la tumeur avoisine les 2 mm.• Il est bien précisé que le plus grand diamètre du nodule principal doit servir à cette classification. En cas de petit(s) nodule(s) satellite(s), ces derniers ne doivent pas être ajoutés à la taille du nodule principal.

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>En cas de tumeurs multiples, le plus grand diamètre de la tumeur la plus volumineuse doit servir pour le pT. Les dimensions des autres tumeurs plus petites ne doivent pas être ajoutées à la taille du nodule principal.</i>
T1b	0,5 cm < T ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension.
T1c	1 cm < T ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.
T2	Tumeur 2 cm < T ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension.
T3	Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension.
T4	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique (a) et/ou à la peau (b).
T4a	<p>Extension à la paroi thoracique.</p> <p><i>Note : la paroi thoracique comprend les côtes, les muscles intercostaux et le grand dentelé mais ne comprend pas le muscle pectoral.</i></p>
T4b	<p>Cédème (y compris la « peau d'orange ») ou ulcération cutanée du sein ou nodules de perméation cutanés limités au même sein.</p> <p><i>Il est précisé que l'atteinte cutanée uniquement visible microscopiquement, en l'absence d'ulcération ou de "peau d'orange" clinique, ne doit pas être classé comme T4b mais la tumeur doit être classée seulement en fonction de sa taille.</i></p>
T4c	A la fois 4a et 4b.
T4d	<p>Carcinome inflammatoire.</p> <p><i>Note : le carcinome inflammatoire du sein est caractérisé par une induration cutanée diffuse, d'aspect charnu, à bords érysipéloïdes, habituellement sans tumeur palpable sous-jacente. Si la biopsie de la peau est négative et s'il n'y a pas de cancer primitif localisé, mesurable, un carcinome inflammatoire clinique (T4d) est classé pTX sur le plan histopathologique.</i></p>
Nx	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait, par exemple, d'une exérèse antérieure).

<i>N0</i>	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional.
<i>N1</i>	Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles.
<i>N2</i>	Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluent(s) ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente.
<i>N2a</i>	Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d'autres structures.
<i>N2b</i>	Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes, et en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement décelable.
<i>N3</i>	Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente ; ou métastases ganglionnaires sous-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne.
<i>N3a</i>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s).
<i>N3b</i>	Métastases ganglionnaires mammaires internes et axillaires.
<i>N3c</i>	Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s).
<i>MX</i>	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
<i>M0</i>	Absence de métastase à distance

M1

Présence de métastase(s) à distance

Annexe 2 – Définition du grade NCI-CTCAE

Grade 1 : Leger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement

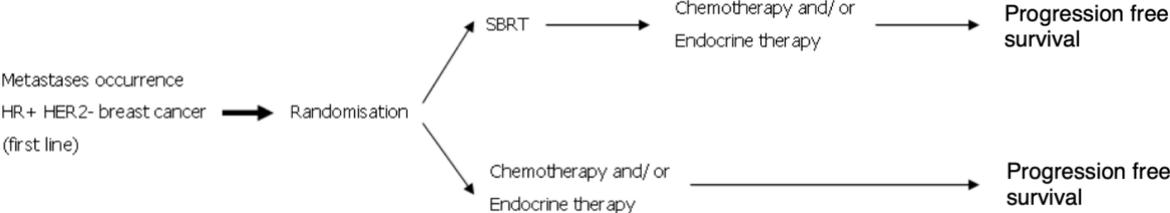
Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

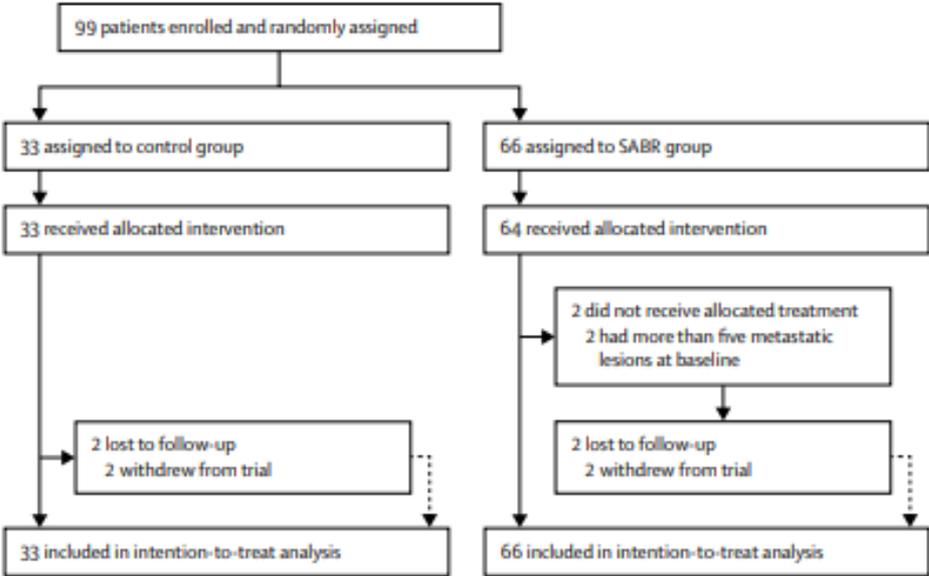
Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

Grade 5 : Décès lié à l'effet indésirable

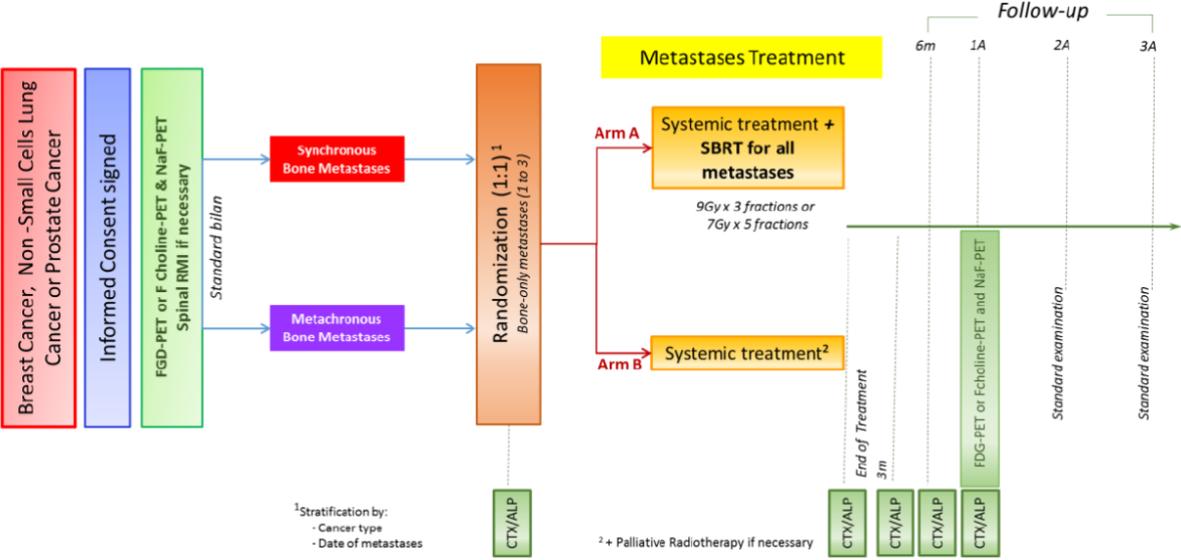
Annexe 3 – Design de l'étude STEREOSEIN



Annexe 4 – Design de l'étude SABR-COMET



Annexe 5 – Design de l'essai STEREO OS



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Données épidémiologiques de l'Inca
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
Consultées le 1 Juin 2020.
- [2] Référentiel Onco npdc 2018
<https://www.onco.hdf.fr/app/uploads/2019/05/Version-finale-sénologie.pdf>
- [3] CARDOSO, F., SENKUS, E., COSTA, A., *et al.* 4th ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Annals of Oncology*, 2018, vol. 29, no 8, p. 1634-1657.
- [4] HELLMAN, Samuel et LECTURE, Karnofsky Memorial. Natural history of small breast cancers. *Journal of clinical oncology*, 1994, vol. 12, no 10, p. 2229-2234.
- [5] HANAHAN, Douglas et WEINBERG, Robert A. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 2011, vol. 144, no 5, p. 646-674.
- [6] MÉJEAN, A. et LEBRET, T. La cascade métastatique: angiogenèse et nouveaux concepts. *Progrès en urologie*, 2008, vol. 18, p. S156-S166.
- [7] Histoire naturelle du cancer, collège français des Pathologistes
http://campus.cerimes.fr/anatomie/pathologique/enseignement/anapath_9/site/html/cours.pdf
Consulté le 1 Juin 2020
- [8] PAGANI, Olivia, SENKUS, Elzbieta, WOOD, William, *et al.* International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured?. *Journal of the National Cancer Institute*, 2010, vol. 102, no 7, p. 456-463.
- [9] CARDOSO, Fatima, COSTA, A., SENKUS, E., *et al.* 3rd ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Annals of Oncology*, 2017, vol. 28, no 1, p. 16-33.
- [10] GUCKENBERGER, Matthias, LIEVENS, Yolande, BOUMA, Angelique B., *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, vol. 21, no 1, p. e18-e28.
- [11] FRIEDEL, Godehard, PASTORINO, Ugo, GINSBERG, Robert J., *et al.* Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 2002, vol. 22, no 3, p. 335-344.

- [12] POCKAJ, Barbara A., WASIF, Nabil, DUECK, Amylou C., *et al.* Metastasectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer. *Annals of surgical oncology*, 2010, vol. 17, no 9, p. 2419-2426.
- [13] DE BAERE, T. Traitement par radiofréquence des métastases hépatiques et pulmonaires. *Journal de radiologie*, 2011, vol. 92, no 9, p. 825-834.
- [14] STANG, Axel, FISCHBACH, Roman, TEICHMANN, Wolfgang, *et al.* A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *European journal of cancer*, 2009, vol. 45, no 10, p. 1748-1756.
- [15] BAÈRE, Thierry de, PALUSSIÈRE, Jean, AUPÉRIN, Anne, *et al.* Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology*, 2006, vol. 240, no 2, p. 587-596.
- [16] SHIRATO, Hiroki, SHIMIZU, Shinichi, KITAMURA, Kei, *et al.* Four-dimensional treatment planning and fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy for moving tumor. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2000, vol. 48, no 2, p. 435-442.
- [17] KILBY, W., DOOLEY, J. R., KUDUVALLI, G., *et al.* The CyberKnife® robotic radiosurgery system in 2010. *Technology in cancer research & treatment*, 2010, vol. 9, no 5, p. 433-452.
- [18] Principes, technologies et spécificités de la RCS, Vincent Marchesi, SFJRO 2017, radiothérapie en conditions stéréotaxiques.
- [19] SEUNTJENS, S., LARTIGAU, E., CORA, S., *et al.* ICRU report 91. Prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. *Journal of the ICRU*, 2014, vol. 14, p. 2.
- [20] COX, Brett W., SPRATT, Daniel E., LOVELOCK, Michael, *et al.* International Spine Radiosurgery Consortium consensus guidelines for target volume definition in spinal stereotactic radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2012, vol. 83, no 5, p. e597-e605.
- [21] PICHON, B., THILLAYS, F., BOURGIER, Céline, *et al.* Hypofractionated stereotactic radiotherapy of bone metastases. *Cancer radiothérapie: journal de la Société française de radiothérapie oncologique*, 2014, vol. 18, no 4, p. 342-349
- [22] BOURGIER, C., AZRIA, D., FENOGLIETTO, P., *et al.* Radiothérapie stéréotaxique extracrânienne et oligométastases. *Cancer/Radiothérapie*, 2014, vol. 18, no 4, p. 337-341.
- [23] LIN, Nancy U., THOMSEN, Christoph, CARDOSO, Fatima, *et al.* International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)–MBC Task Force: surveillance, staging, and evaluation of

patients with early-stage and metastatic breast cancer. *The Breast*, 2013, vol. 22, no 3, p. 203-210.

[24] BHATTACHARYA, I. S., WOOLF, D. K., HUGHES, R. J., *et al.* Stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the management of extracranial oligometastatic (OM) disease. *The British journal of radiology*, 2015, vol. 88, no 1048, p. 20140712.

[25] MAHADEVAN, Anand, BLANCK, Oliver, LANCIANO, Rachele, *et al.* Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis—clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiation Oncology*, 2018, vol. 13, no 1, p. 26.

[26] FUMAGALLI, Ingrid, BIBAULT, Jean-Emmanuel, DEWAS, Sylvain, *et al.* A single-institution study of stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable visceral pulmonary or hepatic oligometastases. *Radiation oncology*, 2012, vol. 7, no 1, p. 164.

[27] MILANO, Michael T., KATZ, Alan W., ZHANG, Hong, *et al.* Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2012, vol. 83, no 3, p. 878-886.

[28] SALAMA, Joseph K., HASSELLE, Michael D., CHMURA, Steven J., *et al.* Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer*, 2012, vol. 118, no 11, p. 2962-2970.

[29] SCORSETTI, Marta, COMITO, Tiziana, CLERICI, Elena, *et al.* Phase II trial on SBRT for unresectable liver metastases: long-term outcome and prognostic factors of survival after 5 years of follow-up. *Radiation Oncology*, 2018, vol. 13, no 1, p. 234.

[30] TROVO, Marco, FURLAN, Carlo, POLESEL, Jerry, *et al.* Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: results of a prospective phase II trial. *Radiotherapy and Oncology*, 2018, vol. 126, no 1, p. 177-180.

[31] MILANO, Michael T., KATZ, Alan W., ZHANG, Hong, *et al.* Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive longer than a decade. *Radiotherapy and Oncology*, 2019, vol. 131, p. 45-51.

[32] PALMA, David A., OLSON, Robert, HARROW, Stephen, *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet*, 2019, vol. 393, no 10185, p. 2051-2058.

[33] Référentiel ANOCEF, métastases cérébrales de l'adulte.
http://oncologik.fr/uploads/files/Public_Anocef_referentiel_meta_cerebrales.pdf
Consulté le 1 Juin 2020

[34] BONNETERRE, J., THURLIMANN, B., ROBERTSON, J. F. R., *et al.* Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in

668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *Journal of Clinical Oncology*, 2000, vol. 18, no 22, p. 3748-3757.

[35] NABHOLTZ, J. M., BUZDAR, A., POLLAK, M., *et al.* Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2000, vol. 18, no 22, p. 3758-3767.

[36] PARIDAENS, Robert J., DIRIX, Luc Y., BEEEX, Louk V., *et al.* Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of clinical oncology*, 2008, vol. 26, no 30, p. 4883.

[37] HOWELL, Anthony, ROBERTSON, John FR, ABRAM, Paul, *et al.* Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, vol. 22, no 9, p. 1605-1613.

[38] MOURIDSEN, Henning, GERSHANOVICH, Mikhail, SUN, Yan, *et al.* Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, vol. 19, no 10, p. 2596-2606.

[39] BASELGA, José, SEMIGLAZOV, Vladimir, VAN DAM, Peter, *et al.* Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor–positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol. 27, no 16, p. 2630-2637.

[40] SEIDMAN, Andrew D., BERRY, Donald, CIRRINCIONE, Constance, *et al.* Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, vol. 26, no 10, p. 1642-1649.

[41] MILLER, Kathy, WANG, Molin, GRALOW, Julie, *et al.* Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2007, vol. 357, no 26, p. 2666-2676.

[42] SLEDGE, George W., NEUBERG, Donna, BERNARDO, Patricia, *et al.* Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *Journal of Clinical Oncology*, 2003, vol. 21, no 4, p. 588-592.

[43] MILES, David W., CHAN, Arlene, DIRIX, Luc Y., *et al.* Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line

treatment of human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 2010, vol. 28, no 20, p. 3239-3247.

[44] JASSEM, Jacek, PIENKOWSKI, Tadeusz, PŁUZANSKA, Anna, *et al.* Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, vol. 19, no 6, p. 1707-1715.

[45] RAHMAN, Zia U., FRYE, Debbie K., SMITH, Terry L., *et al.* Results and long term follow-up for 1581 patients with metastatic breast carcinoma treated with standard dose doxorubicin-containing chemotherapy: a reference. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 1999, vol. 85, no 1, p. 104-111.

[46] ACKLAND, Stephen P., ANTON, Antonio, BREITBACH, George Peter, *et al.* Dose-intensive epirubicin-based chemotherapy is superior to an intensive intravenous cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil regimen in metastatic breast cancer: a randomized multinational study. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, vol. 19, no 4, p. 943-953.

[47] FISHER, Bernard, BROWN, Ann M., DIMITROV, Nikolay V., *et al.* Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *Journal of Clinical Oncology*, 1990, vol. 8, no 9, p. 1483-1496.

[48] OVERMOYER, Beth, SILVERMAN, Paula, HOLDER, Larry W., *et al.* Pegylated liposomal doxorubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for patients with metastatic or recurrent breast cancer. *Clinical breast cancer*, 2005, vol. 6, no 2, p. 150-157.

[49] O'SHAUGHNESSY, Joyce, MILES, David, VUKELJA, Svetislava, *et al.* Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *Journal of clinical oncology*, 2002, vol. 20, no 12, p. 2812-2823.

[50] BLUM, Joanne L., DEES, E. Claire, CHACKO, Aparna, *et al.* Phase II trial of capecitabine and weekly paclitaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 2006, vol. 24, no 27, p. 4384-4390.

[51] ALBAIN, Kathy S., NAG, Shona M., CALDERILLO-RUIZ, German, *et al.* Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in patients with metastatic breast cancer and prior anthracycline treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, vol. 26, no 24, p. 3950-3957.

[52] HAMBERG, Paul, BOS, Monique MEM, BRAUN, Hans JJ, *et al.* Randomized phase II study comparing efficacy and safety of combination-therapy trastuzumab and docetaxel vs. sequential therapy of trastuzumab followed by docetaxel alone at

progression as first-line chemotherapy in patients with HER2+ metastatic breast cancer: HERTAX trial. *Clinical breast cancer*, 2011, vol. 11, no 2, p. 103-113.

[53] VALERO, Vicente, FORBES, John, PEGRAM, Mark D., *et al.* Multicenter phase III randomized trial comparing docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab as first-line chemotherapy for patients with HER2-gene-amplified metastatic breast cancer (BCIRG 007 study): two highly active therapeutic regimens. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, vol. 29, no 2, p. 149-156.

[54] BASELGA, José, CORTÉS, Javier, KIM, Sung-Bae, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 2012, vol. 366, no 2, p. 109-119.

[55] FAIRHURST, Katherine, LEOPARDI, Lisa, SATYADAS, Thomas, *et al.* The safety and effectiveness of liver resection for breast cancer liver metastases: A systematic review. *The Breast*, 2016, vol. 30, p. 175-184.

[56] FAN, Jun, CHEN, Dali, DU, Heng, *et al.* Prognostic factors for resection of isolated pulmonary metastases in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thoracic disease*, 2015, vol. 7, no 8, p. 1441.

[57] FRIEDEL, Godehard, PASTORINO, Ugo, GINSBERG, Robert J., *et al.* Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 2002, vol. 22, no 3, p. 335-344.

[58] SOLOMAYER, E.-F., DIEHL, I. J., MEYBERG, G. C., *et al.* Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast cancer research and treatment*, 2000, vol. 59, no 3, p. 271-278.

[59] LARGILLIER, R., FERRERO, J.-M., DOYEN, J., *et al.* Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 2008, vol. 19, no 12, p. 2012-2019.

[60] SCORSETTI, Marta, FRANCESCHINI, Davide, DE ROSE, Fiorenza, *et al.* Stereotactic body radiation therapy: a promising chance for oligometastatic breast cancer. *The Breast*, 2016, vol. 26, p. 11-17.

[61] YOO, Gyu Sang, YU, Jeong Il, PARK, Won, *et al.* Prognostic factors in breast cancer with extracranial oligometastases and the appropriate role of radiation therapy. *Radiation oncology journal*, 2015, vol. 33, no 4, p. 301.

[62] ONAL, Cem, GULER, Ozan Cem, *et al.* YILDIRIM, Berna Akkus. Treatment outcomes of breast cancer liver metastasis treated with stereotactic body radiotherapy. *The Breast*, 2018, vol. 42, p. 150-156.

[63] BOCKEL, S., ANTONI, D., DEUTSCH, É., *et al.* Immunothérapie et radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*, 2017, vol. 21, no 3, p. 244-255.

[64] NESSELER, J. P., PEIFFERT, D., VOGIN, G., *et al.* Cancer, radiothérapie et système immunitaire. *Cancer/Radiothérapie*, 2017, vol. 21, no 4, p. 307-315.

[65] REITS, Eric A., HODGE, James W., HERBERTS, Carla A., *et al.* Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *The Journal of experimental medicine*, 2006, vol. 203, no 5, p. 1259-1271.

[66] MCBRIDE, William H., CHIANG, Chi-Shiun, OLSON, Jennifer L., *et al.* A sense of danger from radiation. *Radiation research*, 2004, vol. 162, no 1, p. 1-19.

[67] GARNETT, Charlie T., PALENA, Claudia, CHAKARBORTY, Mala, *et al.* Sublethal irradiation of human tumor cells modulates phenotype resulting in enhanced killing by cytotoxic T lymphocytes. *Cancer research*, 2004, vol. 64, no 21, p. 7985-7994.

[68] MOLE, R. H. Whole body irradiation—radiobiology or medicine?. *The British journal of radiology*, 1953, vol. 26, no 305, p. 234-241.

[69] LIEVENS, Yolande, GUCKENBERGER, Matthias, GOMEZ, Daniel, *et al.* Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiotherapy and Oncology*, 2020.

AUTEUR : Nom : LEMOINE GOBERT

Prénom : Pauline

Date de soutenance : 29 Juin 2020

Titre de la thèse : Évaluation de la survie sans progression après radiothérapie stéréotaxique des oligométastases de cancer du sein

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Oncologie Radiothérapie

DES + spécialité : Oncologie Radiothérapie

Mots-clés : Cancer du sein, oligométastases, radiothérapie stéréotaxique, Cyberknife®

Résumé :

Introduction : La radiothérapie stéréotaxique pourrait améliorer le pronostic des patients oligométastatiques. Dans la littérature peu de données spécifiques au cancer du sein sont disponibles.

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique, dont l'objectif principal est la survie sans progression après radiothérapie stéréotaxique (RTS) à visée ablative, d'oligométastases d'un cancer du sein. Les objectifs secondaires étaient la survie globale, le contrôle local et la tolérance. Les critères d'inclusion étaient les suivants : cancer du sein oligométastatique avec un maximum de 5 lésions réparties dans 1 à 3 organes différents, diagnostiqué sur TDM/TEP et/ou IRM, à l'exclusion des métastases cérébrales et des oligoprogessions. Un traitement médical systémique était associé.

Résultats : Nous avons inclus 44 patientes sur une période de 10 ans de 2007 à 2017, dans 3 centres de lutte contre le cancer de Lille, Nancy et Caen. La RTS était réalisée avec le Cyberknife®. La dose médiane était de 40 Gy (15-54) prescrite sur l'isodose 80%, le nombre médian de séances était de 3 (3-10). La D50% médiane était de 42 Gy (17-59). Après un suivi médian de 3.4 ans, la survie sans progression (SSP) à 1 an, 2 ans et 3 ans était de 81% (IC95% : 66-90%), 59% (IC95% : 41-72%) et 45% (IC95% : 28-60%) respectivement. La SSP médiane était de 2.65 ans (1.3 – 4.9). La survie globale à 3 ans était de 81% (IC95% : 63-90%). Le taux de contrôle local à 2 et 3 ans était de 100%. Trois patientes ont présenté une toxicité aiguë de G2, aucune toxicité de grade ≥ 3 n'a été rapportée.

Conclusion : La RTS des oligométastases est peu appliquée dans le cancer du sein au vu de l'effectif de notre étude. La SSP des patientes oligométastatiques d'un cancer du sein traitées par RTS semble longue, avec une toxicité faible. Le contrôle local est élevé. Des études de phase III sont en cours.

Composition du Jury :

Président : Pr Éric Lartigau

Assesseurs : Pr Pierre Collinet, Dr Marc Tokarski, Dr Audrey Mailliez

Directeur de thèse : Dr David Pasquier