



HAL
open science

Irradiation de la tumeur primitive en cas de cancer du sein métastatique synchrone

Y. Ghannam, C. Bourgier, F. Legouté, A. Gonzalez-Moya, T. Lizée, P. Trémolières, C. Hennequin

► To cite this version:

Y. Ghannam, C. Bourgier, F. Legouté, A. Gonzalez-Moya, T. Lizée, et al.. Irradiation de la tumeur primitive en cas de cancer du sein métastatique synchrone. *Cancer/Radiothérapie*, 2020, 24, pp.567 - 575. 10.1016/j.canrad.2020.06.008 . hal-03492125

HAL Id: hal-03492125

<https://hal.science/hal-03492125>

Submitted on 21 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Irradiation de la tumeur primitive en cas de cancer du sein métastatique synchrone

Treatment of primary disease with irradiation in case of de novo metastatic breast cancer

Youssef GHANNAM ^{a*}, Céline BOURGIER ^b, Florence LEGOUTÉ ^a, Ana GONZALEZ-MOYA ^a,
Thibaut LIZÉE ^a, Pierre TRÉMOLIÈRES ^a, Christophe HENNEQUIN ^c

^aDépartement de radiothérapie, Institut de cancérologie de l'Ouest Paul-Papin, 15, rue André-Boquel, 49100 Angers, France

^b Université de Montpellier, avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier cedex 05, France

^c Service de cancérologie-radiothérapie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris, France

*Auteur correspondant ; e-mail : youssef.ghannam@ico.unicancer.fr ; tél. : 02.41.35.27.00 ; fax : 02.41.35.27.35

Conflit d'intérêts

Aucun

Résumé

Le cancer du sein métastatique synchrone représente 5 à 6% de l'ensemble des cancers du sein dans les pays occidentaux, ce qui correspond en France à près de 2500 nouveaux cas par an. L'irradiation de la tumeur primitive en cas de maladie métastatique au diagnostic était historiquement réservée à des indications palliatives. Cependant, le progrès des traitements systémiques, la meilleure compréhension des bases biologiques de la dissémination métastatique, la genèse du concept de maladie oligométastatique et des traitements ablatifs dirigés vers les métastases, sont en train de révolutionner la prise en charge chez les patientes atteintes de cancer du sein de stade IV de novo. Un net allongement de la survie a été observée chez ces patientes au fil des années, et plusieurs études se sont ainsi intéressées au bénéfice carcinologique du traitement local de la tumeur du sein en cas de maladies évoluées au moment du diagnostic Cet article propose une mise au point sur la place de l'irradiation de la tumeur primitive dans le cas de cancer du sein avec métastases synchrones, et discute son intérêt à travers les essais publiés ou en cours.

Mots clés

Sein ; Tumeur primitive ; Traitement locorégional ; Cancer métastatique ; Métastases synchrones ; Radiothérapie ; Essais cliniques

Abstract

Synchronous metastatic breast cancer accounts for 5 to 6% of all breast cancers in Western countries, which corresponds to nearly 2,500 new cases per year in France. Irradiation of the primary tumour in cases of metastatic disease at diagnosis was historically reserved for palliative indications. However, progress in systemic treatments, a better understanding of the biological basis of metastatic dissemination, the genesis of the concept of oligometastatic disease and ablative treatments directed towards metastases are revolutionizing the management of patients with de novo stage IV breast cancer. Survival of these patients has improved markedly over the years, and several studies have investigated the carcinological benefit of local treatment of the breast tumour in patients with advanced diseases at diagnosis. This article provides an update on the role of irradiation of the primary tumour in breast cancer with synchronous metastases, and discusses its interest through published or ongoing trials.

Keywords

Breast ; Primary tumour; Locoregional treatment; Metastatic cancer; Synchronous metastases; Radiation therapy; Clinical trials

1. Introduction

Le cancer du sein se situe au premier rang des cancers chez la femme, il représente 14 % des décès féminins par cancer et son incidence est en augmentation constante. Entre 1990 et 2018, le nombre annuel de nouveaux cas a quasiment doublé, passant de 30 000 à 58 400 cas (1).

Le cancer du sein métastatique de novo représente 5 à 6% de l'ensemble des cancers du sein dans les pays occidentaux, soit en France environ 2500 nouveaux cas par an (2). Le traitement standard de première intention repose sur une thérapie systémique à base de chimiothérapie, d'hormonothérapie et de thérapie ciblée. Au fil des années, le progrès des traitements systémiques a permis une nette amélioration de la survie globale avec une probabilité de survie à 5 ans passant de 17,4% en 1978 à 24,7% en 2013 (3).

Une proportion importante de cancers du sein métastatiques sont en situation de réponses complètes et prolongées. Dans la série de Greenberg et al., 263 patientes (16%) étaient en situation de réponse complète après chimiothérapie, et 49 d'entre elles de rémission complète à 5 ans, ce qui soulève chez cette population la question d'un traitement local (4). Dans des séries rétrospectives récentes, 35% à 65% des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade IV de novo ont reçu un

traitement local de la tumeur primitive. Cette stratégie a parfois permis un impact bénéfique sur la survie globale (Tableau 1). La radiothérapie adjuvante à la chirurgie a montré son intérêt dans les stades localisés en réduisant le risque de mortalité à la fois par cancer et globale (5), mais sa place et ses modalités au stade métastatique restent discutées. Cet article propose une mise au point sur la place de l'irradiation de la tumeur primitive dans le cas de cancer du sein avec métastases synchrones, et discute son intérêt à travers les essais publiés ou en cours.

2. Rationnel

2.1. Théorie du « *seed and soil* »

Stephen Paget a émis sa théorie du « Seed and soil » en 1889, la dissémination métastatique n'est pas aléatoire, mais serait régie par une coopération entre les cellules tumorales « graines » et l'organe hôte « sol »(6). Une préparation en amont à la dissémination métastatique suppose dans l'organe à distance, un microenvironnement propice. Une niche prémétastatique est nécessaire pour que la métastase puisse se développer (7). Ce microenvironnement est composé d'un ensemble de cellules immunitaires et de protéines de la matrice extracellulaire constituant le lit métastatique. La tumeur primitive est à l'origine du processus de formation de ces niches dans des organes distants, en produisant des facteurs de croissance qui augmentent la prolifération des cellules stromales notamment, mais également en recrutant des cellules hématopoïétiques dérivées de la moelle osseuse vers la niche pré-métastatique (7). En outre, des précurseurs myéloïdes sont recrutés par la tumeur primitive par l'intermédiaire de cytokines pour permettre aux cellules tumorales de ne pas être détectées par le système immunitaire et permettre ainsi le développement métastatique (8). Un autre rôle de la tumeur primitive est la sécrétion d'exosomes, nanovésicules de 40 à 100 nm de diamètre impliquées dans la communication intercellulaire, permettant d'échanger des protéines et des acides nucléiques notamment (9)(10).

Les cellules cancéreuses primitives en sécrétant des quantités importantes d'exosomes influencent non seulement les cellules tumorales proximales, les cellules stromales du microenvironnement local, mais exercent aussi des effets systémiques à distance. Elles modulent le système immunitaire, par exemple en stimulant l'induction de l'apoptose des cellules T cytotoxiques ou encore l'inhibition de la cytotoxicité des lymphocytes *natural killer*. Ces vésicules peuvent également stimuler l'angiogenèse par des interactions avec les cellules endothéliales lorsqu'elles sont sécrétées en condition d'hypoxie (11)(12). Il existe une véritable communication moléculaire entre la tumeur primitive et les métastases. Karnoub et al. ont montré à l'aide d'un modèle d'adénocarcinome mammaire murin, que les cellules tumorales du sein stimulent la sécrétion d'une cytokine CCL5 par les cellules mésenchymateuses, qui par une action paracrine sur les cellules cancéreuses augmentent le potentiel de prolifération et de dissémination métastatique (13).

Ainsi, un traitement local de la tumeur primitive pourrait annihiler cette signalisation favorable au développement métastatique.

2.2. Charge tumorale et cellules tumorales circulantes

La tumeur primitive est considérée comme la principale source de cellules métastatiques (14). En effet, Fehm et al. ont démontré que les anomalies chromosomiques trouvées dans les cellules tumorales circulantes isolées chez des patients atteints d'un cancer épithélial métastatique étaient similaires à celles des cellules cancéreuses de la tumeur primitive. Les cellules cancéreuses de la tumeur primitive peuvent produire des métastases dans des organes éloignés, mais pas seulement. Des études ont montré que les cellules tumorales circulantes peuvent également coloniser la tumeur primitive. Ce processus de « self seeding » met en jeu des cytokines et peut accélérer la croissance tumorale et l'angiogenèse locale mais également à distance (15) (16). L'ensemble de ces phénomènes favorise des mécanismes de réensemencement. Ainsi, un cercle d'interactions cellulaires favorable à la dissémination métastatique est pérennisé. La présence et le nombre de cellules tumorales circulantes sont corrélées avec la taille tumorale et le pronostic du cancer du sein (17)(18). Tous ces éléments étayent l'hypothèse que le traitement de la tumeur primitive pourrait réduire le nombre de cellules tumorales circulantes et, par conséquent, l'ensemencement métastatique.

Rashid et al. se sont intéressés à la charge tumorale avec un modèle d'adénocarcinome mammaire murin implanté chez des souris de manière orthotopique. L'extension métastatique débute dans les ganglions régionaux, puis se poursuit dans les organes distants. La résection de la tumeur primaire permet de réduire considérablement la charge tumorale globale, et améliore la survie des souris. La diminution de la charge tumorale était corrélée avec une augmentation des lymphocytes CD4 et CD8, suggérant une modulation de la réponse immunologique (19).

Ainsi, le traitement local de la tumeur primitive pourrait neutraliser l'entretien d'une maladie métastatique déjà installée via tous les mécanismes sus cités, et favoriser la réponse aux traitements systémiques avec un bénéfice carcinologique potentiel sur la survie.

3. Cancer métastatique de novo : épidémiologie

3.1. Définition

La survie des patients atteints de cancer métastatique d'emblée est très hétérogène, suggérant l'existence de groupes pronostiques distincts. Hellman et Weichselbaum ont alors émis l'hypothèse d'une nouvelle entité : le cancer oligométastatique. Il s'agirait d'une forme de néoplasie intermédiaire et indolente associée à un nombre de sites métastatiques limités (classiquement moins de cinq) et une croissance lente (20).

Les traitements locaux de ces sites métastatiques pourraient améliorer la survie comme le suggère certains essais randomisés (21) (22). Mais la démonstration formelle de l'intérêt du traitement des oligométastases manque encore. L'essai SABR COMET a randomisé 99 patients (dont 18 atteints de cancer du sein) en rechute métastatique (la tumeur primitive devait avoir été traitée) avec moins de cinq métastases entre une irradiation stéréotaxique des sites métastatiques ou bien un traitement systémique seul (23). Les résultats à long terme publiés récemment ont rapporté un bénéfice significatif de survie globale : avec une médiane de suivi de 51 mois, la probabilité de survie globale à cinq ans était de 17,7 % après un traitement systémique seul contre 42,3 % avec une radiothérapie en conditions stéréotaxiques ($p = 0,006$) (24). Il y a eu trois décès secondaires à la radiothérapie en conditions stéréotaxiques. L'hétérogénéité de la population ne permet pas de conclure sur l'intérêt d'une irradiation des sites métastatiques, en particulier dans le cancer du sein. Cependant, pour le cancer du sein oligométastatique de novo, l'idée d'associer un traitement maximaliste, avec un traitement ablatif des métastases et un traitement local du primitif pourrait être une stratégie intéressante.

3.2. Importance du bilan d'extension

Le nombre de métastases au moment du diagnostic semble être un paramètre important pour la sélection des patientes. La qualité du bilan d'extension est primordiale, tant pour les techniques d'imagerie utilisées, que pour les délais de réalisation. Pour le cancer du sein, lorsqu'un bilan d'extension est utile (atteintes ganglionnaires, tumeurs localement avancées) l'Institut national du cancer et la Haute autorité de santé préconisent la réalisation préférentielle d'une tomographie par émission de positons (TEP) au (^{18}F)-fluorodésoxyglucose. La TEP présente des performances supérieures à celles de l'imagerie conventionnelle (scanographie thoracique abdominopelvienne, échographie hépatique, scintigraphie osseuse) (25). Un bilan d'extension précis permet d'évaluer la masse tumorale locorégionale et métastatique. Il permet de définir les patientes en situation oligométastatique, qui sont les meilleures candidates à une intensification du traitement locorégional.

4. Études

4.1. Études rétrospectives

La plupart des études rétrospectives qui se sont intéressées au sujet ne sont pas des études spécifiques à la radiothérapie mais plutôt au traitement local de la tumeur primitive associant la chirurgie avec ou sans une radiothérapie postopératoire. Elles sont majoritairement monocentriques et présentent des méthodologies diverses avec parfois des résultats contradictoires. A visée palliative, le traitement local du primitif par irradiation semble contrôler la symptomatologie avec une morbidité acceptable. Par exemple, dans une analyse de la base de données Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) portant sur 3660 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade T4M1, 1558 (43%) avaient reçu un traitement local par chirurgie (15 %), par irradiation (15 %), ou les deux (9 %) (27). Il a été

observé une amélioration des symptômes chez près de 50 % des patientes, mais avec une augmentation de la morbidité locale dans 20 % des cas chez des patientes initialement asymptomatiques. Ces symptômes étaient plutôt liés à la chirurgie axillaire avec des lymphoedèmes et des douleurs neuropathiques notamment.

Le moment de la réalisation du traitement locorégional (parfois avant le diagnostic de métastases), l'indication (palliative ou curative), le pourcentage de patientes opérées varient dans les séries rétrospectives. Les traitements systémiques sont très variables et ont évolué au cours du temps, de même que les modalités de chirurgie et de radiothérapie. L'analyse de ces séries rétrospectives est rendue complexe par l'hétérogénéité des populations et des approches thérapeutiques. En outre, les techniques d'irradiation (doses, champs, volumes) sont dans la plupart des cas peu détaillées.

4.1.1. Impact du traitement local sur la survie

Au sein de la National Cancer Data Base, entre 1990 et 1993, 16 023 patientes (4,1%) étaient atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée (28). Une chirurgie mammaire a été réalisée chez 9162 patientes (57,2 %) dont 61,7% de mastectomies. Une radiothérapie a été réalisée chez 5806 patientes, essentiellement les patientes opérées, mais on ignore s'il s'agissait d'une irradiation mammaire ou des sites métastatiques. La probabilité de survie globale à 3 ans était de 17,3 % dans le groupe sans chirurgie, de 26 % dans le groupe avec chirurgie avec envahissement des berges chirurgicales ($p = 0,1$), et de 35 % dans le groupe chirurgie avec des marges chirurgicales saines ($p = 0,01$).

Entre 1977 et 1996, Rapiti et al. ont analysé les dossiers de 300 patientes atteintes de cancer métastatiques d'emblée du Geneva Cancer Registry. Une chirurgie complète de la tumeur primitive améliorait la probabilité de survie spécifique (à 5 ans, 27 % si la chirurgie était R0, de 16 % si R1 ou R2 et 12 % en l'absence de chirurgie réalisée, $p = 0,049$). Ce bénéfice se maintenait après ajustement sur les différents facteurs pronostiques retrouvés (âge, grade, récepteurs hormonaux, etc.). L'intérêt de la chirurgie était surtout net pour les patientes atteintes de métastases uniquement osseuses. La radiothérapie a été réalisée chez 266 patientes (89%) et a été associée à un allongement significatif de la survie dans l'analyse multifactorielle, mais les auteurs n'ont pas précisé si l'irradiation était administrée après la chirurgie dans le site primitif (mammaire), ou pour traiter les sites métastatiques (29) (30).

Dans la série de Gnerlich et al. (analyse de la base de données SEER) portant sur 9734 patientes, 47% ont eu une chirurgie mammaire. Un bénéfice de survie globale était associé à la réalisation de la chirurgie, bénéfice qui persistait en analyse multifactorielle ou avec un ajustement par un score de propension. Dans le groupe des patientes opérées, 41% ont reçu une radiothérapie, contre 34% dans le groupe sans chirurgie. L'irradiation du site primitif était associée à une réduction du

risque de décès en analyse unifactorielle mais elle n'a pas été évaluée en analyse multiparamétrique (31) (30).

Les résultats d'une large étude française rétrospective, analysant les données de la base de données Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME database cohort ; NCT03275311) ont été publiés récemment (32)(33). Entre 2008 et 2014, 4276 femmes d'emblée atteintes de cancer métastatique ont été incluses dans l'étude (32). Parmi elles, 1706 (soit 40%) ont eu un traitement local : une chirurgie seule pour 26%, une radiothérapie exclusive pour 31% ou une combinaison des deux pour 43% des patientes. Les patientes qui ont reçu un traitement local étaient plus jeunes ($p < 0,0001$), ne présentaient souvent qu'un seul site métastatique ($p < 0,0001$) ou des métastases uniquement osseuses ($p < 0,0001$). Le traitement local du cancer primitif était associé à une probabilité de survie globale significativement meilleure en analyse multifactorielle à un an (*hazard ratio* [HR] : 0,65, intervalle de confiance à 95% [IC 95 %] : 0,55-0,76, $p < 0,001$). Dans les analyses de sous-groupes, le bénéfice du traitement local sur la survie globale a été retrouvé chez les patientes atteintes de tumeur exprimant des récepteurs hormonaux mais pas le *Human epidermal growth factor receptor-2* (HER2 ; 61,6 contre 45,9 mois, $p < 0,001$), et chez les patientes atteintes de tumeur surexprimant HER2 (77,2 contre 52,6 mois, $p = 0,008$), mais pas dans les tumeurs de phénotype triple négatif (19 contre 18,6 mois, $p = 0,54$). Une réduction du risque de décès a également été retrouvée chez les patientes atteintes de métastases viscérales ($p < 0,001$).

Dans une seconde analyse ne prenant en compte que les patientes en vie à un an, et n'incluant alors que 1965 patientes, 891 ont eu un traitement local (soit 45,3%) : une chirurgie exclusive pour 13,7%, une radiothérapie exclusive pour 41,1%, ou une chirurgie et une radiothérapie pour 45,2% des patientes (33). La radiothérapie exclusive ou la combinaison thérapeutique allongeait significativement la survie globale par rapport à l'absence de traitement local (cellules tumorales circulantes HR : 0,63, $p < 0,001$ et HR : 0,61, $p < 0,001$), mais pas la chirurgie (HR : 0,87, $p = 0,466$). Comme dans toute étude rétrospective, des biais de sélection ne peuvent être évités.

Une méta-analyse publiée en janvier 2020 reprenant 42 études rétrospectives évaluant l'effet d'un traitement locorégional chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique de novo, a retrouvé une réduction significative du risque de décès de 32% chez les patientes ayant reçu un traitement local du cancer primitif par rapport à celles n'ayant pas reçu ce traitement (HR : 0,68, IC 95% : 0,64;0,73)(34). Cette méta-analyse vient confirmer les résultats de celle publiée par Harris et al. en 2013 qui a étudié les données de dix études rétrospectives et qui a retrouvé un bénéfice de la chirurgie avec un taux de survie à 3 ans de 40% dans le groupe opéré contre 22% dans le groupe sans traitement local (35).

4.1.2 Facteurs pronostiques

Dans plusieurs études rétrospectives, les patientes atteintes de métastases osseuses isolées semblaient être celles qui bénéficiaient le plus de la thérapie locale en termes de survie globale (28) (29) (36). Ce bénéfice n'est pas constant dans la littérature (37). Certains facteurs pronostiques de survie globale en faveur du traitement local ont été fréquemment rapportés : la résection chirurgicale R0, l'âge jeune des patientes opérées (50–60 ans), l'atteinte oligométastatique (une métastase contre plusieurs métastases). D'autres critères sont rapportés inconstamment dans la littérature : la taille tumorale, le statut des récepteurs hormonaux et l'atteinte axillaire ganglionnaire (tableaux 1 et 2).

Le profil moléculaire est probablement important à prendre en compte : les patientes atteintes de cancer exprimant des récepteurs hormonaux positifs ou une amplification de HER-2 ($p = 0,004$) bénéficieraient plus du traitement local, probablement du fait de l'efficacité du traitement systémique (38).

4.1.3 Radiothérapie exclusive

Deux séries françaises rétrospectives se sont intéressées à l'impact de la radiothérapie exclusive comme traitement local de la tumeur primitive. Dans la série Curie-Huguenin rapportée par Le Scodan et al., sur 18 753 patientes atteintes d'un cancer du sein traité entre 1980 et 2004, 598 (soit 3,2 %) étaient atteintes de métastases au moment du diagnostic (39). Parmi les 581 patientes éligibles, 320 ont reçu un traitement local, par irradiation exclusive chez 249 patientes (78%), par chirurgie suivie de radiothérapie chez 41 patientes (13%) ou bien par chirurgie seule chez 30 patientes (9%). La dose de radiothérapie moyenne était de 48 Gy dans le sein, avec la possibilité d'un *boost* local de 22 Gy. Avec une durée médiane de suivi de 39 mois, la probabilité de survie à 3 ans était de 43,4 % contre 26,7 % pour les groupes respectivement avec et sans traitement local ($p = 0,00002$).

En analyse multifactorielle, la radiothérapie représentait un facteur indépendant améliorant significativement la survie globale. L'amélioration de la survie était particulièrement marquée chez les femmes atteintes de métastases viscérales. La radiothérapie exclusive pourrait ainsi être proposée comme traitement alternatif à la chirurgie chez des patientes atteintes de cancer métastatique au moment du diagnostic.

La deuxième série est celle de l'institut Gustave-Roussy (40). De 1990 à 2003, parmi 9138, 308 patientes étaient atteintes d'une maladie de stade IV. Deux-tiers des patientes avaient un seul site métastatique et 49 % avaient des métastases non viscérales au moment du diagnostic. Un traitement locorégional a été réalisé chez 80% des patientes ($n = 239$) soit par irradiation exclusive ($n = 147$) soit par chirurgie mammaire et axillaire avec ou sans radiothérapie postopératoire ($n = 92$). Dans le groupe opéré, les cancers avaient une taille inférieure, un grade tumoral inférieur, moins d'atteinte clinique des ganglions axillaires et une charge tumorale plus faible que dans le groupe traité par irradiation

exclusive. Avec une médiane de suivi de 6,5 ans, le contrôle locorégional était assuré chez 85 % des patientes. Les probabilités de survie sans métastase et de survie globale à 3 ans étaient de 20 % et 39 % avec la radiothérapie exclusive et 39 % et 57 % avec la chirurgie, sans différence significative.

4.1.4 Discussion des études rétrospectives

L'analyse des séries rétrospectives montre que le rôle de la radiothérapie postopératoire n'a pas été clairement exploré et défini. Les résultats souvent issus d'analyses uni- ou multifactorielles sont parfois contradictoires et à interpréter avec prudence en raison des biais de sélection potentiels. L'avantage de survie des patientes subissant une intervention chirurgicale s'explique en grande partie par un biais de sélection des cas (41). Les analyses publiées indiquent qu'il existe un déséquilibre entre les groupes et que les patientes dont la charge tumorale est plus faible et la dissémination moins importante sont plus susceptibles d'être candidates à la chirurgie. Par exemple, dans l'étude de Blanchard et al., il est apparu qu'au moins 25% des cancers qui ont été opérés et 3% des tumeurs non-opérées ont été reclassés (37). C'est-à-dire que leur présentation initiale était de stade I, II ou III et ce n'est qu'après l'achèvement du bilan d'extension qu'elles étaient reclassées en stade IV. Cela signifie que pour certaines patientes l'indication chirurgicale était basée sur une intention curative et non pour un objectif palliatif (42).

Dans les plus grandes bases de données rétrospectives que sont celles du SEER et de la NCDB, l'irradiation locale mammaire ne peut être distinguée de l'irradiation des sites métastatiques, ce qui limite l'interprétation des résultats (42). Il n'est pas aisé de définir la place de la radiothérapie mammaire postopératoire dans le contexte métastatique. Dans la plupart de ces séries, une irradiation postopératoire a été réalisée dans plus de la moitié des cas, sans que son impact ait été clairement évalué. Les études rétrospectives publiées présentent des biais de sélection qui peuvent avoir influencé le bénéfice de survie constaté chez les patientes traitées localement pour un cancer du sein métastatique de novo. Seuls des essais prospectifs randomisés pourraient permettre de s'affranchir de ces biais de sélection.

4.2. Études prospectives

4.2.1. Études prospectives publiées

L'étude 13 de registre prospective multicentrique du Translational Breast Cancer Research Consortium qui a tenté d'évaluer le rôle de la chirurgie de la tumeur primitive en cas de cancer du sein métastatique synchrone (43). Entre 2009 et 2012, 112 patientes incluses ont reçu un traitement systémique de première ligne, et en cas de réponse la chirurgie était effectuée. Le taux de survie globale à 3 ans était de 70% et la majorité des tumeurs ont répondu au traitement de première ligne (87%) et la probabilité de survie à 3 ans était bien supérieure chez elles que chez les patientes en situation de non-réponse. Parmi les patientes en situation de réponse au traitement de première ligne,

41 % ont été opérées et la chirurgie n'a pas eu d'impact sur la survie globale à 3 ans (77% avec la chirurgie contre 76% sans chirurgie), quel que soit le sous-type de la tumeur. Dans cet essai, les patientes qui ont choisi la chirurgie étaient atteintes de tumeurs plus volumineuses (3,8 cm contre 3,2 cm, $p = 0,01$), elles étaient plus susceptibles d'être atteintes d'une maladie métastatique limitée à un seul organe (77 % contre 41 %, $p = 0,001$) et d'avoir reçu une chimiothérapie comme traitement de première ligne (39 % contre 17 %, $p = 0,002$). Les auteurs ont suggéré la prudence quant à la sélection des patientes pour un traitement local en dehors des essais cliniques.

L'essai indien du Tata Memorial Centre a inclus 350 patientes de moins de 65 ans atteintes de cancer du sein métastatique de novo entre 2005 et 2013, n'ayant reçu aucun traitement (44). Les patientes étaient randomisées entre traitement locorégional ou non. Parmi les 350 patientes, 336 étaient atteintes d'une tumeur non résécable. Celles-ci ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante, puis ont été randomisées selon la réponse pour recevoir un traitement local ou non. Cent-soixante-treize patientes ont été opérées (soit 72 % de mastectomies) et 80% d'entre elles ont reçu une radiothérapie adjuvante. Les résultats de cet essai n'ont pas montré de bénéfice en termes de survie globale à 2 ans (respectivement 41,9 % contre 43 %). Dans l'analyse multifactorielle, la survie globale était indépendamment associée à l'expression des récepteurs hormonaux et au faible nombre de sites métastatiques lors de la présentation initiale. Le site des métastases à la présentation initiale n'était pas significativement associé à la survie globale. La survie globale enregistrée dans les deux groupes était inférieure aux chiffres communiqués par les pays occidentaux. Cet écart pouvait être dû au retard de diagnostic chez ces patientes. En outre, 107 patientes (soit 31%) étaient atteintes de cancers exprimant HER2, mais pour des contraintes financières, 98 patientes de ce sous-groupe (soit 92%) n'ont pas reçu de thérapie ciblée anti-HER2. Dans cette étude, le traitement locorégional a abouti à allongement significatif de la survie sans progression locorégionale par rapport au groupe sans traitement. Cela a été pondéré par les auteurs, qui suggèrent que le traitement locorégional initial ne peut être justifié pour le seul contrôle des symptômes locaux, car seulement une minorité (10 %) des patientes du groupe sans traitement local ont quand même été opérées pour des raisons palliatives locales.

L'essai randomisé turc MF07-01 a inclus 274 patientes entre 2007 et 2012 (45). Elles ont reçu un traitement local (chirurgie et radiothérapie en cas de chirurgie conservatrice) suivi d'un traitement systémique (pour 138 patientes) ou un traitement systémique seul (pour 136 patientes). Il n'y a pas eu de stratification sur les caractéristiques initiales, ce qui explique certains déséquilibres entre les groupes (expression des récepteurs hormonaux, 85,5 % contre 71,8%, et tumeurs triples négatives, 7,3% contre 17,4% respectivement dans les groupes avec et sans traitement local). A noter un nombre relativement important de métastases uniques (30%), alors que le bilan d'extension comportait une TEP au (^{18}F)-fluorodésoxyglucose. La survie globale était significativement allongée par le traitement locorégional (à 5 ans 41,6% contre 24,4% $p = 0,005$). Une analyse en sous-groupes non planifiée montrait un avantage significatif en termes de survie globale grâce au traitement locorégional, chez les

patientes atteintes de cancer exprimant des récepteurs hormonaux positifs mais non HER2, les patientes atteintes de métastases osseuses exclusives et les patientes de moins de 55 ans. Le bénéfice du traitement local apparaît particulièrement net en cas de métastase osseuse unique (45).

L'essai prospectif randomisé de phase III ABCSG-28 POSITIVE a tenté d'évaluer la survie médiane en comparant la chirurgie du primitif suivie d'un traitement systémique à une thérapie systémique seule dans le cancer du sein de stade IV de novo (46). L'essai a été arrêté prématurément faute d'inclusion. Quarante-treize patientes ont été incluses contre 254 sujets nécessaires. Cet essai n'a pas pu démontrer un bénéfice en termes de survie globale en faveur de la chirurgie. Les patientes randomisées pour un traitement systémique ont eu un taux de survie médian de 54 mois, contre 34 mois dans le groupe ayant subi une intervention chirurgicale. Bien que l'essai n'ait pas été suffisamment puissant, les auteurs ont déclaré que cette tendance indique qu'il faut être prudent en ce qui concerne la chirurgie du primitif dans le contexte.

L'étude hollandaise Systemic Therapy With or Without Upfront Surgery in Metastatic Breast Cancer (SUB-MIT) qui a été conçue selon le même schéma a été également close suite à un défaut de recrutement (47).

4.2.2. *Essais en cours*

L'essai PRIM-BC du Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 1017 a été mené pour confirmer la supériorité, en termes de survie globale, du traitement local du primitif par chirurgie (48). Toutes les patientes ont reçu un traitement systémique standard après le premier enregistrement. Après 3 mois, les patientes en situation de non progression de la maladie ont été randomisées dans le groupe chirurgie avec thérapie systémique ou dans le groupe de thérapie systémique seule. Il n'était pas précisé sur le protocole de l'étude si les patientes du groupe chirurgie recevaient une radiothérapie postopératoire.

L'essai de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) E2108 évalue le bénéfice du traitement local de la tumeur primitive sur la survie globale chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique synchrone, avec un groupe ayant une chirurgie avec ou sans radiothérapie après un traitement systémique et un groupe recevant un traitement systémique simple (49). Dans cette étude l'intervention chirurgicale doit avoir lieu au plus tard 10 semaines après l'achèvement de 32 semaines de traitement systémique. Toutes les patientes ayant eu un traitement conservateur du sein reçoivent de la radiothérapie selon un fractionnement standard, les patientes qui auront une mastectomie pourront avoir une radiothérapie adjuvante à la discrétion de l'oncologue. Après la fin du traitement, les patientes seront suivies pendant 5 ans.

L'essai intitulé « Palatine », porté par Unicancer, est à bras unique, de "phase II en une seule étape", mené chez des patientes atteintes de cancer du sein exprimant des récepteurs hormonaux mais

non HER2 métastatique de novo (50). L'objectif principal de cet essai est d'évaluer l'efficacité de la combinaison du traitement systémique standard avec un traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie) sur le taux de survie globale à un an. Après six cures de traitement systémique, le traitement locorégional de la tumeur primitive mammaire est réalisé. Il consiste en une chirurgie mammaire suivie d'une radiothérapie hypofractionnée selon les indications habituelles ou, à défaut une radiothérapie exclusive hypofractionnée avec un *boost* dans la tumeur..

5. Discussion

5.1. Place du traitement locorégional en cas de maladie métastatique d'emblée

Au terme de cette analyse de la littérature, aucune conclusion formelle ne peut être donnée sur l'intérêt du traitement locorégional en cas de maladie métastatique. Plusieurs séries rétrospectives sont en sa faveur, mais elles sont grevées de nombreux biais qui rendent leurs interprétations délicates. Les essais prospectifs sont également imparfaits. L'essai indien est critiquable par l'absence d'un traitement systémique efficace dans un grand nombre de patientes (44). Cela explique probablement les mauvais résultats globaux de cet essai, et permet d'insister sur le fait qu'un traitement locorégional ne se justifie que si un traitement systémique est réalisé en parallèle. Il autorise à penser qu'en cas de mauvaise réponse à ce traitement, il n'y aurait pas d'intérêt à réaliser un traitement local. L'essai turc est positif avec un bénéfice en termes de survie globale à 5 ans, mais 30% des patientes étaient atteintes d'une maladie oligométastatique, ce qui explique probablement l'importance du bénéfice observé (45). En définitive, il existe probablement un sous-groupe de patientes qui bénéficieront d'un traitement locorégional. Même s'il est difficile de le définir précisément, on perçoit que l'âge jeune, la présence de récepteurs hormonaux ou d'une surexpression de HER2, une faible charge tumorale et l'absence de métastases viscérales sont des facteurs incitant à le proposer.

5.2 Place et modalités de la radiothérapie pour le cancer du sein métastatique

Dans la plupart des séries et études présentées, la chirurgie représentait la principale modalité du traitement locorégional. Mais pour la plupart des patientes, une radiothérapie postopératoire était réalisée (tableaux 1 et 2). Cela incite à la proposer dès qu'un traitement locorégional est indiqué, avec ses indications habituelles. En cas de contre-indication à la chirurgie, une radiothérapie exclusive pourrait être proposée. Les modalités de cette radiothérapie ne sont pas non plus clairement définies. En situation postopératoire, l'hypofractionnement doit être privilégié, chez des patientes atteintes de cancer métastatique qui ont des médianes de survies plus faibles. En cas de radiothérapie exclusive, l'hypofractionnement pour le cancer du sein permet un bon taux de contrôle local avec une toxicité acceptable (51). Dans la série de l'institut Gustave-Roussy, 63% des patientes dans le groupe traité par irradiation exclusive ont reçu une irradiation selon un schéma hypofractionné, 30 Gy en dix fractions avec une bonne efficacité sur le taux de contrôle local puisque une réponse clinique de longue durée a

été observée chez 85 % des patientes et seules huit patientes (5,4 %) ont été atteinte d' une récurrence locale (40).

La question de l'irradiation des aires ganglionnaires, premiers relais métastatiques en cas de cancer du sein n'est également pas élucidée. En effet, traiter de manière prophylactique les aires ganglionnaires chez une patiente atteinte de cancer métastatique au moment du diagnostic ne semble pas pertinent, d'autant plus que l'irradiation du creux axillaire n'est pas dénuée de morbidité. Cependant, des études suggèrent qu'une maladie régionale non contrôlée pourrait agir comme une source de réensemencement de la tumeur (52) (53). Dans la série de l'institut Gustave-Roussy, la grande majorité des patientes du groupe pris en charge par radiothérapie exclusive ont reçu un traitement de l'aire axillaire (71%) et de l'aire sus-claviculaire (76%), 43% ont reçu une irradiation de la chaîne mammaire interne. Dans l'étude de Curie-Huguenin (patientes prises en charge entre 1980 et 2004) la radiothérapie exclusive consistait à traiter en plus du sein, les aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaire, jusqu'à une dose totale de 45 à 50 Gy, tandis que la décision de traiter la chaîne mammaire interne était laissée à l'appréciation des oncologues radiothérapeutes (39). Des compléments de dose pouvaient être délivrées en axillaire et sus-claviculaire en cas d'adénopathie clinique. Dans l'essai prospectif turc, le choix de la réalisation d'une irradiation ganglionnaire était laissé à la discrétion des équipes. Ainsi, l'impact du traitement des aires ganglionnaires dans le cadre de cancer du sein métastatique synchrone n'est que très peu documenté et aucune recommandation ne peut être établie à ce sujet.

6. Conclusion

Malgré les nombreuses études sur le sujet, il n'y a à ce jour aucune recommandation ni consensus clair pour la radiothérapie de la maladie primitive en cas de cancer du sein métastatique synchrone. Il semblerait néanmoins qu'un traitement locorégional par chirurgie puis irradiation après réponse à un traitement systémique initial serait une bonne option, particulièrement chez les patientes jeunes atteintes d'un cancer exprimant des récepteurs hormonaux, mais non HER2 et oligométastatique, plutôt avec métastases osseuses exclusives. A contrario, les patientes atteintes de tumeurs de phénotype triple négatif ne semblent pas être de bonnes candidates à un traitement locorégional.

Le traitement local par irradiation exclusive semble être une bonne alternative lorsque la chirurgie n'est pas réalisable et permet un bon taux de contrôle local.

Parmi les enjeux futurs, l'identification des patientes atteintes de maladie à développement plus lent par l'intermédiaire des cellules tumorales circulantes ou encore de la biologie moléculaire pourrait aider à mieux sélectionner les sous-groupes de patientes qui bénéficieraient le plus du traitement local du primitif. Les essais prospectifs en cours pourraient préciser la place et les modalités de l'irradiation

locale dans le cadre de cancer du sein métastatique de novo et ainsi modifier la prise en charge pour de nombreuses patientes.

Contribution individuelle des auteurs

YG : conceptualisation, investigation, rédaction, révision ; CH : méthodologie, supervision, rédaction, révision ; CB : rédaction ; FL, TL, AGM, PT : révision.

Références bibliographiques

1. Anon. Épidémiologie des cancers. Les cancers les plus fréquents. Le cancer du sein. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer ; 2019. Disponible en ligne à l'adresse : <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>.
2. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(5):363–85.
3. Hölzel D, Eckel R, Bauerfeind I, Baier B, Beck T, Braun M, et al. Improved systemic treatment for early breast cancer improves cure rates, modifies metastatic pattern and shortens post-metastatic survival: 35-year results from the Munich Cancer Registry. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143(9):1701–12.
4. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(8):2197–205.
5. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087–106.
6. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989;8(2):98–101.
7. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005;438(7069):820–7.
8. Akhtar M, Haider A, Rashid S. Paget’s “Seed and Soil” theory of cancer metastasis: an idea whose time has come. *Adv Anat Pathol* 2019;26(1):6.
9. Weidle UH, Birzele F, Kollmorgen G, Rügner R. The multiple roles of exosomes in metastasis. *Cancer Genomics Proteomics* 2017;14(1):1–15.

10. Théry C, Zitvogel L, Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(8):569–79.
11. H Rashed M, Bayraktar E, K Helal G, Abd-Ellah MF, Amero P, Chavez-Reyes A, et al. Exosomes: from garbage bins to promising therapeutic targets. *Int J Mol Sci* 2017;18(3):538.
12. Soung YH, Nguyen T, Cao H, Lee J, Chung J. Emerging roles of exosomes in cancer invasion and metastasis. *BMB Rep* 2016;49(1):18–25.
13. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007;449(7162):557–63.
14. Fehm T, Jäger W, Krämer S, Sohn C, Solomayer E, Wallwiener D, et al. Prognostic significance of serum HER2 and CA 15-3 at the time of diagnosis of metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2004;24(3b):1987–92.
15. Kim M-Y, Oskarsson T, Acharyya S, Nguyen DX, Zhang XH-F, Norton L, et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell* 2009;139(7):1315–26.
16. Comen E, Norton L, Massagué J. Clinical implications of cancer self-seeding. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(6):369–77.
17. Raynor MP, Stephenson S-A, Pittman KB, Walsh DC, Henderson MA, Dobrovic A. Identification of circulating tumour cells in early stage breast cancer patients using multi marker immunobead RT-PCR. *J Hematol Oncol* 2009;2(1):24.
18. Bidard F-C, Michiels S, Riethdorf S, Mueller V, Esserman LJ, Lucci A, et al. Circulating tumor cells in breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(6):560–7.
19. Rashid OM, Nagahashi M, Ramachandran S, Graham L, Yamada A, Spiegel S, et al. Resection of the primary tumor improves survival in metastatic breast cancer by reducing overall tumor burden. *Surgery* 2013;153(6):771–8.
20. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8–10.
21. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol* 2019;37(18):1558–65.
22. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al.

Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36(5):446–53.

23. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, 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. *Lancet* 2019;393(10185):2051–8.

24. Palma D, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial. *J Clin Oncol*. 2020:JCO2000818.

25. Cottu P, Delaloge S, Stoppa Lyonnet D, Saule C, Wehrer D, Tardivon A, et al. *Cancers et pathologies du sein. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement 2019–2020*. Disponible en ligne à l'adresse : <https://www.gustaveroussy.fr/sites/default/files/referentiel-remagus-cancer-du-sein-gustave-roussy-institut-curie-2019-2021.pdf>.

26. Annede P, Chargari C. Oligométastases et oligoprogessions : concepts et histoire naturelle. *Cancer Radiother* 2019;23(6–7):475–81.

27. Fairweather M, Jiang W, Keating NL, Freedman RA, King TA, Nakhlis F. Morbidity of local therapy for locally advanced metastatic breast cancer: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare Registry. *Breast Cancer Res Treat* 2018;169(2):287–93.

28. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 2002;132(4):620–7.

29. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2743–9.

30. Ali D, Le Scodan R. Treatment of the primary tumor in breast cancer patients with synchronous metastases. *Ann Oncol* 2011;22(1):9–16.

31. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER Data. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2187–94.

32. Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, Campone M, Geffrelot J, Mazouni C, et al. Survival impact of locoregional treatment of the primary tumor in de novo metastatic breast cancers in a large multicentric cohort study: a propensity score-matched analysis. *Ann Surg Oncol* 2019;26(2):356–65.

33. Pons-Tostivint E, Kirova Y, Lusque A, Campone M, Geffrelot J, Rivera S, et al. Radiation

therapy to the primary tumor for de novo metastatic breast cancer and overall survival in a retrospective multicenter cohort analysis. *Radiother Oncol* 2020;145:109–16.

34. Gera R, Chehade HELH, Wazir U, Tayeh S, Kasem A, Mokbel K. Locoregional therapy of the primary tumour in de novo stage IV breast cancer in 216 066 patients: A meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10(1):2952.
35. Harris E, Barry M, Kell MR. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumour in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. *Ann Surg Oncol* 2013;20(9):2828–34.
36. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage iv disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2006;13(6):776–82.
37. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008;247(5):732–8.
38. Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, Van Zee KJ, Morrow M, King TA. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy: Does surgery of the primary tumor matter? *Cancer* 2010;116(5):1226–33.
39. Le Scodan R, Stevens D, Brain E, Floiras JL, Cohen-Solal C, De La Lande B, et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(9):1375–81.
40. Bourgier C, Khodari W, Vataire A-L, Pessoa EL, Dunant A, Delalogue S, et al. Breast radiotherapy as part of locoregional treatments in stage IV breast cancer patients with oligometastatic disease. *Radiother Oncol* 2010;96(2):199–203.
41. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3384–95.
42. Khodari W, Sedrati A, Naisse I, Bosc R, Belkacemi Y. Impact of locoregional treatment on metastatic breast cancer outcome: A review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87(1):69–79.
43. King TA, Lyman J, Gonen M, Reyes S, Hwang E-SS, Rugo HS, et al. A prospective analysis of surgery and survival in stage IV breast cancer (TBCRC 013). *J Clin Oncol* 2016;34(15_suppl):1006–1006.
44. Badwe R, Hawaldar R, Nair N, Kaushik R, Parmar V, Siddique S, et al. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label

randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1380–8.

45. Soran A, Ozmen V, Ozbas S, Karanlik H, Muslumanoglu M, Igci A, et al. Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation: protocol MF07-01. *Ann Surg Oncol* 2018;25(11):3141–9.
46. Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Knauer M, Steger G, Hubalek M, Balic M, et al. Impact of breast surgery in primary metastasized breast cancer: outcomes of the prospective randomized phase III ABCSG-28 POSYITIVE trial. *Ann Surg* 2019;269(6):1163–9.
47. Dutch Breast Cancer Trialists' Group (BOOG), Ruiterkamp J, Voogd AC, Tjan-Heijnen VC, Bosscha K, van der Linden YM, et al. SUBMIT: Systemic therapy with or without up front surgery of the primary tumor in breast cancer patients with distant metastases at initial presentation. *BMC Surg* 2012;12(1):5.
48. Shien T, Nakamura K, Shibata T, Kinoshita T, Aogi K, Fujisawa T, et al. A randomized controlled trial comparing primary tumour resection plus systemic therapy with systemic therapy alone in metastatic breast cancer (PRIM-BC): Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1017. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(10):970–3.
49. Early surgery or standard palliative therapy in treating patients with stage IV breast cancer - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).
50. Locoregional treatment and palbociclib in de novo, treatment naive, stage IV ER+, HER2-breast cancer patients (PALATINE) [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).
51. Courdi A, Ortholan C, Hannoun-Lévi J-M, Ferrero J-M, Largillier R, Balu-Maestro C, et al. Long-term results of hypofractionated radiotherapy and hormonal therapy without surgery for breast cancer in elderly patients. *Radiother Oncol J* 2006;79(2):156–61.
52. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337(14):949–55.
53. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353(9165):1641–8.
54. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the

primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3345–51.

55. Hazard HW, Gorla SR, Scholtens D, Kiel K, Gradishar WJ, Khan SA. Surgical resection of the primary tumor, chest wall control, and survival in women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2008;113(8):2011–9.

56. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(1):7–12.

57. Nguyen DHA, Truong PT, Walter CV, Hayashi E, Christie JL, Alexander C. Limited M1 disease: a significant prognostic factor for stage IV breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(9):3028–34.

58. Lang JE, Tereffe W, Mitchell MP, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, et al. Primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease is associated with improved survival. *Ann Surg Oncol* 2013;20(6):1893–9.

59. Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, Schroeder MC. Initial surgery and survival in stage IV breast cancer in the United States, 1988-2011. *JAMA Surg* 2016;151(5):424.

60. Choi SH, Kim JW, Choi J, Sohn J, Kim SI, Park S, et al. Locoregional treatment of the primary tumor in patients with de novo stage IV breast cancer: a radiation oncologist's Perspective. *Clin Breast Cancer* 2018;18(2):e167–78.

61. Mauro GP, de Andrade Carvalho H, Stuart SR, Mano MS, Marta GN. Effects of locoregional radiotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Breast* 2016;28:73–8.

Tableau 1. Irradiation de la tumeur primitive en cas de cancer du sein métastatique synchrone : résumés des séries rétrospectives.

Séries	Nombre de patientes	Chirurgie locale	Mastectomie	Berges atteintes	Radiothérapie	Résultats sur la survie		Valeur de p	Caractéristiques associées à un taux de survie globale plus élevé dans l'analyse multifactorielle
						Avec traitement local	Sans traitement local		
Khan et al., 2002 (28)	16 023	9162 (57%)	61%	25%	63%	27,7-31,8 % (3 ans) ^[1]	17,3 % (3 ans)	< 0,0001	Chirurgie, traitement systémique, nombre de sites métastatiques
Rapiti et al., 2006 (29)	300	127 (42%)	72%	11%	89%	27 % (5 ans spécifique)	12% (5 ans) ^[1]	0,0002	Âge < 60 ans, Pas d'atteinte N3, RE+, pas de métastase viscérale, aucune métastase du système nerveux central, traitement hormonal, chirurgie avec marges négatives
Babiera et al., 2006 (36)	224	82 (37%)	19	31	0	95%(3ans)	79% (3 ans)	0,091	Un seul site métastatique, HER2 +, ethnie caucasienne
Gnerlich et al., 2007 (31)	9734	4578 (47 %)	54 %	NA	41 %	36 mois (médian)	21 mois (médian)	< 0,001	NA

Fields et al., 2007 (54)	409	187 (46)	54 %	33 %	0	26,8 mois (médian)	12,6 mois (médian)	0,0005	Chirurgie, atteinte métastatique osseuse exclusive
Hazard et al., 2008 (55)	111	47 (42,3 %)	67 %	29 %	67 %	43 % (3 ans)	37 % (3 ans)	NA	NA
Cady et al., 2008 (41)	622	234 (38 %)	NA	NA	NA	44 % (3 ans)	24 % (3 ans)	< 0,0001	Patiente jeune, RH+, atteinte métastatique osseuse exclusive
Bafford et al., 2008 (56)	147	61 (41 %)	65 %	NA	NA	42,2 mois (médian)	28,3 mois (médian)	0,093	Chirurgie, aucune métastase du système nerveux central, RH+, HER 2+++
Blanchard et al., 2008 (37)	395	242 (61 %)	77,7 %	NA	99,7 %	27,1 mois (médian)	16,8 mois (médian)	< 0,0001	Chirurgie, RE+, RP+, nombre de sites métastatiques
Ruiterkamp et al., 2009 (47)	728	288 (39,6 %)	6 %6	NA	34 %	24,5 % (5 ans)	13,1 % (5 ans)	< 0,0001	Chirurgie, âge, pas plus d'un site métastatique, pas de maladie concomitante (p = 0,06), thérapie systémique
Shien et al., 2009 (48)	344	160 (47)	84 %	NA	0	27 mois (médian)	22 mois (médian)	0,049	Chirurgie, âge <50 ans, métastases des tissus mous ou des os

Neuman et al., 2010 (38)	186	69 (37 %)	40 %	41 %	13 %	NA	NA	NA	RE+, RP+, HER2+++
Nguyen et al., 2012 (57)	733	255 (67 %)	48,6 %	24,3 %	Radiothérapie seule : 22 % chirurgie avec radiothérapie : 11 %	21 % (5 ans)	14 % (5 ans)	< 0,001	Âge < 50 ans, tumeur T1, RE+, chirurgie R0, chimiothérapie, hormonothérapie, traitement locorégional
Lang et al., 2013 (58)	208	134 (64,4 %)	30,6 %	NA	32 %	56,1 mois (médian)	37,2 mois (médian)	0,002	Chimiothérapie
Thomas et al., 2016 (59)	21372	13042 (61 %)	NA	NA	NA	9,6 % (10 ans)	2,9 % (10 ans)	< 0,001	NA
Choi et al., 2018 (60)	245	82 (34 %)	78 %	NA	66 %	71 % (5 ans)	40 % (5 ans)	< 0,001	Hormonothérapie
<i>Prise en charge par radiothérapie</i>									
Le Scodan et al., 2009 (39)	598	320 (55 %)	71 (21 %) total	49 Gy sein/paroi <i>Boost</i> 22 Gy	Radiothérapie seule 78 % chirurgie avec radiothérapie 13 %	43,4 % (3 ans)	26,7 % (3 ans)	0,00002	Un seul site métastatique, jeune âge, traitement locorégional, pas de métastases viscérales, N0

Bourgier et al., 2010 (40)	308	239 (80 %)	92 (38 %)	50 Gy sein/paroi avec ou sans boost	Radiothérapie seule 62 %	39 % (3 ans) radiothérapie 57 % (3 ans) chirurgie avec radiothérapie	NA	NA	
Mauro et al., 2016 (61)	125	125	0	50 Gy ou hypofractionnée 42 Gy : 56 % 30 Gy 10 fractions : 40 %	Radiothérapie seule 100 %	23,4 mois (median)	NA	NA	Indice de Karnofsky, nombre de sites métastatique, hormonothérapie
Pons-Tostivint et al., 2018 (32)	4276	1706 (40 %)	443 (26 %) seule 55 % mastectomies	NA	Radiothérapie seule 31 % Chirurgie avec radiothérapie 43 %	63 mois (survivante > 1 an)	43,9 mois (survivante > 1 an)	0,006	Traitement loco régional ; RH+/HER2- ; HER2 +++

RE+ : expression des récepteurs aux estrogènes ; RP+ : expression des récepteurs à la progestérone ; RH+ : expression des récepteurs hormonaux ; HER2 + : expression du *Human epidermal growth factor receptor-2*.

Tableau 2. Irradiation de la tumeur primitive en cas de cancer du sein métastatique synchrone : essais randomisés publiés.

Essai	Nombre de patientes	Chirurgie locale	Mastectomie	Radiothérapie	Résultats sur la survie		Valeur de p	Progression locorégionale		Caractéristiques associées à un taux de survie globale plus élevé dans l'analyse multifactorielle
					Avec traitement local	Sans traitement local		Avec traitement local	Sans traitement local	
Badwe et al., 2015 (44)	350	173	72%	80%	Survie médiane : 19,2 mois Survie à 2 ans : 41,9%	Survie médiane : 20,5 mois Survie à 2 ans : 43%	HR : 1,04 (IC 95% : 0,81–1,34) p=0,79	5,3%	10,6%	RH+ ; au plus trois sites métastatiques
Sorani et al., 2016 (45)	274	138	46%	54%	Survie à 3 ans : 60%	Survie à 3 ans : 51%	p = 0,10	1%	11%	Age < 55 ans ; utilisation de biphosphonates
					Survie à 5 ans : 41,6% (46 mois)	Survie à 5 ans : 24,4% (37 mois)	p = 0,05			

HR : *hazard ratio* ; IC : intervalle de confiance ; RH+ : expression des récepteurs hormonaux.