



# **Le cancer du sein métastatique d'emblée : place du traitement locorégional du sein**

G. Vlastos, E. Rapiti, H.M. Verkooijen, C. Bouchardy

## **► To cite this version:**

G. Vlastos, E. Rapiti, H.M. Verkooijen, C. Bouchardy. Le cancer du sein métastatique d'emblée : place du traitement locorégional du sein. 29<sup>e</sup> journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM), Avignon, 2007. Cancer du sein avancé, Nov 2007, Avignon, France. pp.71. <hal-03575226>

**HAL Id: hal-03575226**

**<https://hal.science/hal-03575226v1>**

Submitted on 15 Feb 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.



HAL Authorization

# **Le cancer du sein métastatique d'emblée : place du traitement locorégional du sein**

G. Vlastos, E. Rapiti, H.M. Verkooijen et C. Bouchardy

## **Introduction**

Le cancer du sein métastatique est considéré comme une maladie incurable (1, 2). Après le diagnostic, la survie globale à 5 ans n'excède pas 20 % pour la plupart des patientes (3). L'approche thérapeutique est purement palliative et consiste en une association de différents traitements systémiques, tels que la chimiothérapie, l'hormonothérapie, les thérapies ciblées... dont l'objectif principal est de prolonger la survie (4-6). La chirurgie d'exérèse des métastases a une indication limitée dans le traitement de patientes sélectionnées (7-11).

La place de la chirurgie locale dans le traitement du cancer du sein précoce est bien établie (12, 13). Pour les patientes métastatiques d'emblée, le rôle du traitement locorégional semblait jusqu'à présent limité à prévenir les complications locales telles qu'ulcérations, saignements ou infections. La chirurgie de la tumeur primaire ne semblait pas apporter un quelconque bénéfice en termes de survie, une fois que les métastases étaient apparues. Cette approche était même considérée, pour certains, comme dangereuse, car parfois suivie d'une prolifération métastatique postopératoire.

Aucun essai clinique randomisé n'a prouvé le bien fondé de cet argument. Toutefois, plusieurs études d'observation récemment ont démontré l'importance de la chirurgie de la tumeur primaire dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée. Ces études seront présentées et discutées dans ce chapitre et serviront à apporter des recommandations utiles dans la pratique clinique.

## Études

Seules quatre études relatives au rôle du traitement locorégional ont été publiées à ce jour (PubMed jusqu'à avril 2007) (14-17). Parmi celles-ci, trois constituent des séries importantes qui fournissent des résultats robustes du point de vue statistique (14, 16, 17). La quatrième série (15) porte sur un nombre de patientes plus limité, mais arrive à des conclusions similaires.

Une autre étude similaire a été récemment présentée sous forme de communication lors d'un congrès international (18), mais n'a pas encore été publiée. Au vue de son intérêt, elle sera également présentée dans cette revue.

### Étude de S.A. Khan *et al.*, Northwestern University Medical School, Chicago, IL, États-Unis

L'étude de Khan SA *et al.* de la Northwestern University Medical School, Chicago, IL, États-Unis, est la première étude (14) qui s'est intéressée à la place de la chirurgie de la tumeur primaire pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée. Elle repose sur la base de données de l'American College of Surgeons (ACS)- National Cancer Data Base (NCDB) et inclut un total de 16 023 patientes diagnostiquées initialement au stade IV entre 1990 à 1993. Ce groupe représente 4,1 % de tous les cas de cancer du sein traité durant cette période. Parmi ces patientes, 6 861 (42,8 %) n'ont pas été opérées et ont bénéficié seulement de diverses procédures diagnostiques ou de palliation et, 9 162 (57,2 %) ont été traitées chirurgicalement soit par traitement conservateur (3 513, 38,3 %), soit par mastectomie (5 649, 61,7 %). La plupart des patientes ont reçu des traitements systémiques adéquats sous forme d'hormonothérapie (6 880) ou de chimiothérapie, seule ou en association avec d'autres traitements (7 779). Une faible proportion des patientes a été traitée par chirurgie seulement (1 432, 8,9 %).

Dans cette large série, la survie à 3 ans était de 24,9 %. La survie était respectivement de 39 %, avec en particulier une survie de 35 % à 3 ans si les marges chirurgicales obtenues sont négatives, de 26 % avec des marges positives et de 17,3 % pour les patientes qui n'ont pas été opérées ( $p < 0,0001$ ). En revanche, la chirurgie axillaire ne contribue pas de manière significative à une amélioration de la survie.

Après prise en compte dans un modèle de Cox des autres variables liées au pronostic, à savoir l'étendue du traitement, le nombre de sites métastatiques, l'effet de la chirurgie fait baisser d'environ 30 % la mortalité.

Les auteurs sur la base de ces résultats ont proposé l'initiation d'un essai clinique prospectif randomisé pour confirmer le bénéfice de la chirurgie dans le cancer du sein métastatique.

### **Étude de A.R. Carmichael *et al.*, Edinburgh Breast Unit, Western General Hospital, Edinburgh, Grande-Bretagne**

Carmichael *et al.* (15) ont présenté l'expérience de l'Edinburgh Breast Unit du Western General Hospital à Edinburgh, Grande-Bretagne. Cette étude s'est intéressée au rôle de la chirurgie de la tumeur primaire chez des patientes métastatiques d'emblée ou chez qui une métastase a été découverte le premier mois après la chirurgie. Vingt patientes ont été traitées dans cette institution de 1993 à 1999. Cette étude s'est intéressée à la survie et aux récides locales. Le suivi médian était de 23 mois. Toutes les patientes ont reçu des traitements systémiques appropriés. Parmi celles-ci, dix étaient vivantes sans signes de récide locale à 20 mois et trois sont décédées en ayant développé une récide locale. Toutefois, un contrôle local a été obtenu pour 85 % des cas.

Les auteurs concluent que la chirurgie de la tumeur primaire a un rôle dans le contrôle de l'évolution de la maladie en général et dans le contrôle local pour un groupe sélectionné de patientes avec une maladie métastatique stable. Ils proposent que la chirurgie soit discutée dans une approche multidisciplinaire et intégrée au traitement.

### **Étude de E. Rapiti *et al.*, Registre des tumeurs et Hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse**

L'étude de Rapiti *et al.* porte sur l'ensemble des patientes diagnostiquées avec un cancer métastatique dans la population genevoise entre 1977-1996 (16). Il s'agissait de cas avec des métastases à distance lors du diagnostic (stade IV ou autres, mais avec mention de métastases).

Près de 300 patientes ont été prises en compte, soit environ 6 % du total des patientes diagnostiquées avec un cancer du sein durant cette période.

Les analyses multivariées ont montré l'effet significatif sur la mortalité de nombreux facteurs. Il convient surtout de mentionner le rôle aggravant des métastases « viscérales » estimé à 50 % et celui des métastases du système nerveux central qui augmentent le risque de près de 100 %. En ce qui concerne les traitements, leur prise en compte dans les analyses statistiques montre que leur administration s'accompagne, en général, d'une mortalité par cancer du sein réduite. Ainsi, par exemple, l'absence d'un traitement hormonal est associée à une augmentation du taux de mortalité d'environ 160 %, lorsque celui-ci est calculé dans une optique multivariée prenant en compte toutes les autres variables mentionnées ci-dessus. Le même phénomène se manifeste également pour la radiothérapie, mais de manière moins importante et d'ailleurs non significative.

La mise en évidence des effets de la chirurgie, en distinguant les cas avec métastases où l'excision est réalisée en tissu sain et ceux où les métastases ne sont qu'osseuses, montre des différences importantes et statistiquement significatives. Une des situations les plus favorables est celle où les marges chirurgicales sont négatives, car le risque est alors réduit de 40 %. En cas de métastases osseuses, le risque n'est plus que le 20 % de celui que l'on observe en l'absence de chirurgie locale. Le bénéfice d'une chirurgie locale avec excision en tissu sain subsiste lorsque les métastases sont situées dans d'autres organes, mais de façon beaucoup moins importante et d'ailleurs non significative.

Les auteurs concluent en suggérant que la chirurgie de la tumeur primaire en cas de cancer du sein métastatique apporte un gain de survie surtout pour les patientes avec des métastases osseuses. Monica Morrow et Lori Goldstein plaident en faveur de ces arguments dans un éditorial du *JCO* (19).

## **Étude de G.V. Barbiera *et al.*, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, États-Unis**

Barbiera *et al.* (17) ont revu les cas de cancer du sein d'emblée métastatiques ou ayant développé des métastases dans les 3 mois qui suivaient le diagnostic et qui avaient été traités par chirurgie à l'Université du Texas MD Anderson Cancer Center de 1997 à 2002. Parmi les 224 patientes identifiées, 82 (37 %) ont bénéficié de chirurgie pour la tumeur primaire, respectivement 39 (48 %) un traitement conservateur et 43 (52 %) une mastectomie, alors que 142

(63 %) n'ont pas eu de chirurgie. Le suivi médian était de 32,1 mois. L'analyse multivariée a démontré que la présence d'un seul site de métastase et l'absence d'amplification d'Her2/neu étaient associées à un gain de survie globale. Toutefois, après ajustement pour d'autres variables, la chirurgie d'exérèse de la tumeur primaire était associée à une amélioration de la survie globale pour ce groupe de patientes ( $p = 0,12$ , risque relatif, 0,50; 95 % CI, 0,21-1,19) et une amélioration de l'intervalle de progression vers des métastases ( $p = 0,0007$ ; risque relatif, 0,54; 95 % CI 0,38-0,77). Ceci semblait particulièrement plus marqué pour les patientes avec une tumeur hormonosensible aux estrogènes.

Au terme de cette étude, tout en mentionnant que la période de suivi était courte, les auteurs relèvent l'importance de la chirurgie de la tumeur primaire, en particulier pour les patientes jeunes, Her2/neu positives, traitées par chimiothérapie, avec peu de ganglions axillaires envahis et un seul site de métastases.

## Communications scientifiques

### Étude de D.K. Blanchard *et al.*, Breast Care Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX, États-Unis

Blanchard *et al.* (18) ont récemment présenté sous forme de communication (poster) au congrès international Breast Cancer Symposium de San Antonio en décembre 2006 l'expérience du Baylor College. Parmi les 10 000 patientes incluses dans la base de données de cette institution, 807 étaient des patientes diagnostiquées au stade IV (8,1 %). Parmi celles-ci, 427 ont survécu plus de 90 jours et ont été analysées. Dans cette étude, 169 patientes (39,6 %) n'ont pas été opérées et respectivement, 258 (60,4 %) l'ont été. Les patientes opérées étaient plus âgées, Caucasiennes, avec une tumeur hormonosensible aux estrogènes et/ou à la progestérone, sans métastases viscérales ou des métastases isolées. La chirurgie de la tumeur primaire était associée à un meilleur pronostic, même après ajustement pour les récepteurs positifs pour les estrogènes et/ou la progestérone et le nombre de sites métastatiques. L'impact des marges chirurgicales n'a pas pu être étudié dans cette étude, car cette information n'était pas disponible de manière fiable dans cette database. Toutefois, comme la plupart de ces patientes opérées ont été traitées par

mastectomie, on peut extrapoler en postulant que celles-ci étaient négatives. Les auteurs insistent également sur la nécessité d'une étude prospective randomisée.

## **Implications dans la prise en charge clinique des patientes métastatiques d'emblée**

La survie chez les patientes métastatiques d'emblée est de 16 à 24 mois. Les différentes études rétrospectives (14-18) démontrent une diminution de la mortalité jusqu'à 50 % pour les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie de la tumeur primaire.

Bien que Khan, Rapiti et Barbiera (14, 16, 17) aient ajusté pour des facteurs comme le nombre de sites métastatiques, la localisation des métastases (viscérales ou osseuses), le type de traitements systémiques qui aurait pu varier entre le groupe opéré et non opéré, tous les auteurs s'accordent à dire que des facteurs de sélection non reconnus peuvent avoir influencé ces analyses et avoir contribué au bénéfice de survie observé pour les patientes opérées.

Il semble aussi intéressant de noter qu'un meilleur contrôle local de la maladie semble influencer la maladie à distance, en évitant la survenue de métastases ou en ralentissant le développement de celles-ci lorsqu'elles existent déjà (20).

Il est important de mentionner que les tumeurs d'emblée métastatiques étaient accessibles à la chirurgie, respectivement 45 % des cas sont des T1-T2 dans l'étude de Khan (14) et 31 % dans celle de Rapiti (16) par exemple. La chirurgie mammaire est une chirurgie avec une mortalité et une morbidité minime de nos jours qui, dans la plupart des cas, pourrait même être conservatrice.

En revanche, la chirurgie axillaire ne semble pas contribuer de manière significative sur la survie. En effet, la présence de métastases axillaires est plutôt un marqueur de présence de micro-métastases systémiques ; d'ailleurs, après la publication de l'essai B-04 du NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) (21), le curage axillaire est considéré comme une procédure diagnostique et non thérapeutique.

D'autre part, il est possible que d'autres formes de traitement locorégional comme la radiothérapie pourraient influencer le pronostic des patientes métastatiques. En particulier, il a été démontré dans des essais prospectifs randomisés que la radiothérapie après mastectomie, chez des patientes ganglions positifs recevant de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie, améliore la survie (22).

Le même concept ressort de la méta-analyse d'Oxford (23) concernant le rôle de la radiothérapie dans le traitement conservateur. On observe avec la diminution du risque de récurrence locale une amélioration de la survie à 15 ans. Le rôle d'un meilleur contrôle local semble être démontré, car il évite un ensemenement par la tumeur.

## Perspectives

Seul un essai clinique prospectif randomisé va pouvoir répondre à la question de savoir s'il faut opérer ou non les patientes métastatiques d'emblée, de déterminer la relation biologique entre la tumeur primaire et les métastases et enfin de déterminer quels marqueurs pourraient jouer un rôle dans le développement des métastases et en particuliers quelles patientes pourraient bénéficier de chirurgie.

Nous allons réaliser une étude randomisée en tirant au sort des femmes avec des tumeurs métastatiques qui seront ou pas opérées ou rendues opérables par un traitement systémique néoadjuvant (*downstaging*). Un nombre de 80 patientes au minimum dans chaque groupe permettra d'obtenir une puissance statistique suffisante pour démontrer une baisse de la mortalité de 20 %. Une analyse multivariée permettra de corriger les biais. Le protocole est en cours de rédaction et devrait être conduit sous les auspices de l'IBCSG (International Breast Cancer Study Group).

## Conclusion

Les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique d'emblée sont considérées comme incurables. Le traitement de choix est systémique et palliatif. La chirurgie de la tumeur primaire n'est en principe proposée qu'avec un but de palliation des complications locales.

Toutefois, des études récentes semblent démontrer que la chirurgie d'exérèse de la tumeur primaire améliore la survie globale, en particulier pour les patientes chez qui des marges chirurgicales négatives ont pu être obtenues, ou chez celles avec des métastases osseuses.

Seul un essai clinique randomisé permettra définitivement d'établir la place du traitement locorégional pour les patientes métastatiques. Cette question est d'autant plus importante de nos jours où les modalités d'imagerie moderne permettent de diagnostiquer une maladie métastatique à ses débuts.



## Références

1. Wood WC, Muss HB, Solin LJ *et al.* (2005) Cancer of the Breast. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (ed): Cancer Principles & Practice of Oncology Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins: 1453-62
2. Hortobagyi GN (2002) Can we cure limited metastatic breast cancer? *J Clin Oncol* 20: 620-3
3. American Cancer Society (2006). Cancer facts and figures. <http://www.cancer.org>
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Preferred chemotherapy regimens for recurrent or metastatic breast cancer. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
5. Beslija S, Bonnetterre J, Burstein H *et al.* (2007) Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 18: 215-25
6. Bernard-Marty C, Cardoso F, Picart MJ (2004) Facts and controversies in systemic treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist* 9: 617-32
7. Singletary SE, Walsh G, Vauthey JN *et al.* (2003) A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 8: 241-51
8. Vlastos G, Smith DL, Singletary SE *et al.* (2004) Long-term survival after an aggressive surgical approach in patients with breast cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 11: 869-74
9. Elias D, Maisonneuve F, Druet-Cabanac M *et al.* (2003) An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg* 185: 158-64
10. Lanza LA, Natarajan G, Roth JA *et al.* (1992) Long-term survival after resection of pulmonary metastases from carcinoma of the breast. *Ann Thorac Surg* 54: 244-7
11. Pieper DR, Hess KR, Sawaya RE (1997) Role of surgery in the treatment of brain metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 4: 481-90
12. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L *et al.* (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1227-32
13. Fisher B, Anderson S, Bryant J *et al.* (2002) Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347: 1233-41
14. Khan A, Stewart AK, Morrow M (2002) Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 132: 620-7
15. Carmichael AR, Anderson ED, Chetty U *et al.* (2003) Does local surgery have a role in the management of stage IV breast cancer? *Eur J Surg Oncol* 29: 17-9
16. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G *et al.* (2006) Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 24: 2743-9
17. Barbiera GV, Rao R, Feng L *et al.* (2006) Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 13: 776-82
18. Blanchard DK, Bhatia P, Hilsenbeck SG, Elledge RM (2006) Does surgical management of stage IV breast cancer affect outcome? San Antonio Breast Cancer symposium (Abstract 2110)
19. Morrow M, Goldstein L (2006) Surgery of the primary tumor in metastatic breast cancer: Closing the barn after the horse has bolted. *J Clin Oncol* 24: 2634-6

20. Morrow M (2007) Improved survival in metastatic breast cancer following total excision of the primary tumor. *Nat Clin Pract Oncol* 4: 14-5
21. Fisher B, Montague E, Redmond C *et al.* (1980) Findings from NSABP protocol No. B-04-comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer, I: radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer* 46: 1-13
22. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J *et al.* (1997) 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* 337: 949-55
23. Clarke M, Collins R, Darbey S *et al.* (2005) Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366: 2087-106

### Déclaration de conflits d'intérêts

Auteur	Aucune situation d'intérêt particulière	Participation financière dans le capital d'une entreprise	Contrat consultant, interventions ponctuelles*, expertises, conférences, formation	Activité donnant lieu à versement au budget d'une structure	Autres liens Sans rémunération	Sans réponse
Georges Vlastos	<b>X</b>		<b>X</b>			

\* Pas de contrat fixe