

# Traitement locorégional du cancer du sein métastatique d'emblée: cas cliniques

Hélène Charitansky<sup>1</sup>, Alain Fourquet<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Service de chirurgie sénologique, Institut Universitaire du Cancer Toulouse  
Oncopole

<sup>2</sup>Département de Radiothérapie Oncologique, Institut Curie

# Cancer du sein métastatique d'emblée

- 5 à 6%\* cancers du sein présentent des métastases au primo diagnostic
- France: 2500 nouveaux cas / an
- Maladie incurable
  - Survie globale à 5 ans < 20%
  - Médiane de survie: 16 – 29 mois

# Paradigme

- Traitements systémiques palliatifs
- Les traitements loco régionaux ne sont pratiqués qu'à visée symptomatique dans cette prise en charge palliative (ex: chirurgie de « propreté »)

# 11 à 61% des patientes métastatiques d'emblée ont bénéficié d'un traitement locorégional

Overall survival and risk of death in patients with metastatic breast cancer treated with or without local surgery.

Authors	Year of publication	Period of study	Number of patients	Number of patients receiving LRT (%)	Overall survival		P value	Hazard ratio (CI <sub>95%</sub> )
					With LRT	Without LRT		
Khan et al. [8]	2002	1990–1993	16,023	9162 (57)	27.7–31.8% (3 years)	17.3% (3 years)	<0.0001	0.6 (0.58–0.65)
Rapiti et al. [17]	2006	1977–1996	300	127 (42)	27% (5 years)	12% (5 years)	0.0002	0.6 (0.4–1.0)
Fields et al. [13]	2007	1996–2005	409	187 (46)	26.8 months (median)	12.6 months (median)	<0.0001	0.53 (0.42–0.67)
Babiera et al. [9]	2006	1997–2002	224	82 (37)	95% (3 years)	79% (3 years)	0.091	0.5 (0.21–1.19)
Gnerlich et al. [14]	2007	1988–2003	9734	4578 (47)	36 months (median)	21 months (median)	<0.001	0.63 (0.60–0.66)
Blanchard et al. [11]	2008	1973–1991	395	242 (61)	27.1 months (median)	16.8 months (median)	<0.0001	0.61 (0.49–0.76)
Cady et al. [12]	2008	1970–2002	622	234 (38)	44% (3 years)	24% (3 years)	<0.0001	ND
Bafford et al. [10]	2008	1998–2005	147	64 (41)	4.1 years (mean)	2.4 years (mean)	0.003	0.47 (p = 0.003)
Hazard et al. [15]	2008	1995–2005	111	47 (42)	43% (3 years)	37% (3 years)	ND	0.8 (0.4–1.6)
McGuire et al. [20]	2009	1990–2007	566	154 (27)	33% (5 years)	20% (5 years)	0.0015	ND
Ruiterkamp et al. [1]	2009	1993–2004	728	288 (40)	24.5% (5 years)	13.1% (5 years)	<0.0001	0.62 (0.51–0.76)
Shien et al. [18]	2009	1962–2007	344	160 (47)	27 months (median)	22 months (median)	0.049	ND
Leung et al. [19]	2010	1990–2000	157	52 (33)	25 months (median)	13 months (median)	0.06	ND
Pérez-Fidalgo et al. [21]	2011	1982–2005	208	123 (59)	40.4 months (median)	24.3 months (median)	<0.001	0.52 (0.35–0.77)

Mais absence de standardisation des indications chirurgicales, de l'étendue du geste, du moment de la chirurgie, des modalités d'irradiation ....

# Intérêt potentiel du traitement locorégional?

1. Palliatif: contrôle local
2. Diminuer le volume tumoral
3. Eviter le ré-essaimage à partir de la tumeur primitive
4. Diminuer la résistance aux traitements systémiques
5. Contribuer à la stabilisation d'une maladie métastatique " chronicisée "

# Quels traitements locorégionaux?

- Chirurgie
  - Mastectomie
  - Chirurgie conservatrice
  - Chirurgie axillaire
- Radiothérapie
  - Seule
  - Sein, paroi thoracique
  - Irradiation des aires ganglionnaires
- Traitements combinés

# Cas clinique 1

- **Diagnostic:**
    - Patiente âgée de 39 ans
    - Cancer du QSI (4cm) du sein gauche inopérable d'emblée T4dN1 PEV2
    - Biopsie: CCI gr 3 (3) RE 20%+, RP 10%+, HER2-
    - Forte suspicion d'atteinte métastatique d'emblée au niveau du segment IV du foie: 2 lésions de 6 et 13mm (écho, scanner, IRM, hypermétabolisme au TEP scann), non biopsiables
  - **1<sup>er</sup> traitement 3FEC 100:** pas de réponse sur le sein ni sur le foie
  - **2<sup>ème</sup> traitement 4 cures de Taxotere:**
    - Régression des signes inflammatoires sur le sein mais stabilité de la lésion du QSI
    - Quasi disparition des lésions hépatiques: pas de possibilité chirurgicale
- Maladie initiale oligométastatique, asymptomatique
- Après 7 cures de chimiothérapie: maladie métastatique en régression majeure/ réponse dissociée avec la tumeur primitive

**1 Proposition chirurgicale** pour optimiser le contrôle local + volonté de la patiente:

- **Mastectomie:** lésion trop volumineuse/ au volume mammaire
- **Pas de reconstruction immédiate:** caractère inflammatoire de la maladie initiale
- **Curage axillaire** car N+ initial

→ *Persistance d'un CCIS remanié par le traitement de 3cm. Pas de reliquat infiltrant. Absence d'embolie. 23 ganglions dont 1 seul présente deux amas de cellules tumorales. Grade 2 de Chevallier et T-A de Sataloff, grade N-B de Sataloff*

**2 Radiothérapie** de paroi (50Gy) et des aires ganglionnaires, en tenant compte de la présentation initiale de maladie

**3 Hormonothérapie** par Tamoxifene

... **Evolution:** suspicion de progression hépatique (lésion unique de 7mm) à 6 mois de la fin des traitements

# Cas clinique 2

- 68 ans
  - T4d N1 quadrifocal du sein D
  - Biopsie (2 lésions mammaires)
    - CCI grade III, Ki67 60%
    - RO-RP-
    - HER2 +++
  - Cytologie axillaire positive
  - Lésions multifocales du foie
  - **Traitements systémiques**
    - Chimiothérapie: Docétaxel x 6
    - Trastuzumab + Pertuzumab concomitants
- Réponse clinique partielle avec persistance d'un érythème localisé.
- Réponse complète au TEP

# Traitement locorégional

1. Radiothérapie du sein D et des ganglions axillo susclaviculaires D: 50 Gy/25 f
2. Trastuzumab + Pertuzumab concomitants
3. Chirurgie: Mastectomie totale

# Impact du traitement locorégional sur la survie des patientes M+

Depuis 2002, nombreuses études rétrospectives en faveur du traitement locorégional:

- 2 études issues de grandes databases: NCDB (National Cancer DataBase)\* et SEER\*\* ( Surveillance, Epidemiology, End Results Program)
- nombreuses études unicentriques (plus petites, mais plus précises sur le traitement loco régional).

→ Diminution de **40 à 50%** du risque de décès (après ajustement sur le nombre et le type de métastases, sur les traitements systémiques)

Mais toujours pas d'études prospectives publiées...

\*Khan SA Surgery 2002;132:620-7

\*\*Gnerlich J Analysis of the 1988–2003 SEER Data. Ann Surg Oncol 2007

# Questions

- A quel moment faire le TLR?
- Quel type de chirurgie? Quel type de radiothérapie?
- A qui s'adresse ces traitements?

# A quel moment opérer?

- Souvent **après traitement systémique** premier et en cas de réponse des sites métastatiques à la chimiothérapie
  - + Faire régresser la tumeur primitive souvent inopérable d'emblée,
  - + Augmenter le taux de conservation mammaire avec berges indemnes,
- Les complications éventuelles de la chirurgie ne doivent pas retarder les traitements systémiques
- Amélioration de la survie (90% à 2 ans) pour les patientes recevant les traitements systémiques **avant** la chirurgie\*

## Timing of Surgical Intervention for the Intact Primary in Stage IV Breast Cancer Patients

Roshni Rao, MD,<sup>1</sup> Lei Feng, MS,<sup>2</sup> Henry M. Kuerer, MD,<sup>3</sup> S. Eva Singletary, MD,<sup>3</sup>  
Isabelle Bedrosian,<sup>3</sup> Kelly K. Hunt, MD,<sup>3</sup> Merrick I. Ross, MD,<sup>3</sup>  
Gabriel N. Hortobagyi, MD,<sup>4</sup> Barry W. Feig, MD,<sup>3</sup> Frederick C. Ames, MD,<sup>3</sup>  
and Gildy V. Babiera, MD<sup>3</sup>

Etude rétrospective de 1997 à 2002,  
224 patientes, 82 patientes opérées,  
dont seulement 41 à visée curative

Amélioration de la survie sans  
progression, pour les patientes opérées  
de façon précoce, à la fin des  
traitements systémiques (patientes  
bonnes « répondeuses », avec objectif  
de chirurgie curative)  
Pas d'impact sur la survie globale

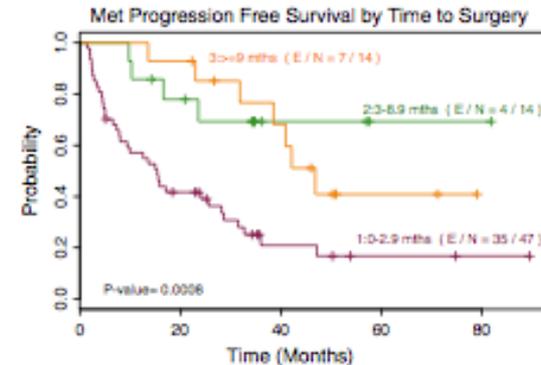


FIG. 1. The effect of the timing of surgical intervention at the primary tumor site on metastatic progression-free survival. Patients who underwent surgery during the 3-8.9 month period (group 2) after diagnosis had improved metastatic progression-free survival, where E/N denotes the number of events/total sample size. However, log-rank testing between groups 2 and 3 revealed no statistically significant differences ( $p = 0.79$ ).

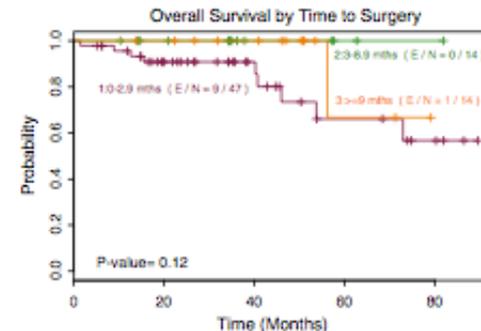


FIG. 2. The effect of the timing of surgical intervention at the primary tumor site on overall survival. There was no statistically significant survival advantage for any group, where E/N denotes the number of events/total sample size.

# Quelle chirurgie mammaire: Conservatrice ou non?

- Tient compte de la présentation de la maladie primitive\*

Table I. Type of surgical procedure by tumor size

	Tumor size category					Total	Percent
	T1	T2	T3	T4	TX		
Mastectomy							
Partial	1251	1363	284	405	210	3513	38.3
Total	738	1750	978	1768	215	5449	59.5
Radical	9	29	27	110	10	185	2.0
NOS*	4	3	2	2	4	15	0.2
Total	2002	3145	1291	2285	439	9162	
Percent	21.9	34.3	14.1	24.9	4.8		100.0

NOS\*, mastectomy, not otherwise specified.

- Mastectomie plus fréquente quand un seul site métastatique\*

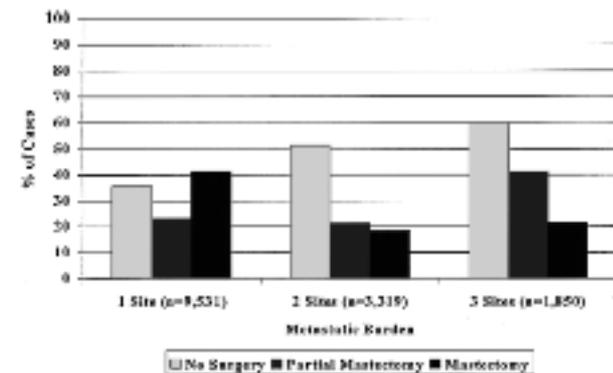


Fig 1. Distribution of surgical procedures by the number of metastatic sites.

# Quelle chirurgie mammaire: Conservatrice ou non?

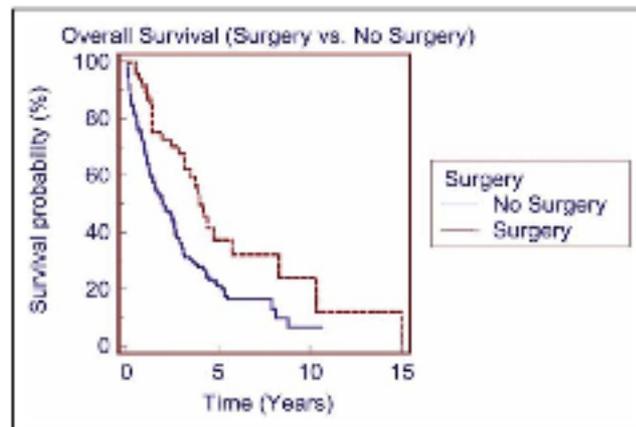
\*Etude rétrospective 1990 à 2007 du Moffitt Cancer Center: **impact sur le survie globale (SG) du traitement conservateur vs mastectomie.**

- 566 patientes dont 27,4% opérées
- Suivi médian: 37 mois (1 à 98)

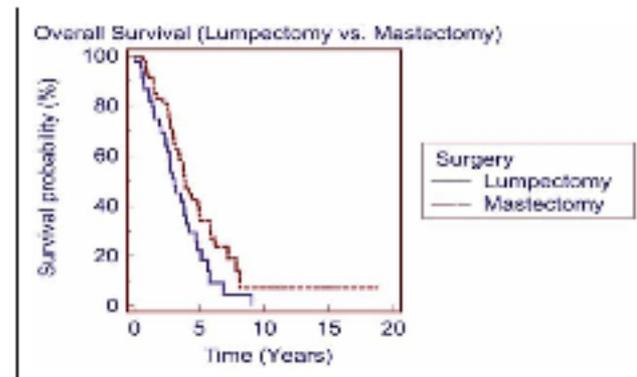
→ la chirurgie de la tumeur primitive améliore la SG: **33 vs 20%** ( $p=0,0012$ )

→ Meilleure survie des patientes traitées par mastectomie (64% des patientes)/ segmentectomie: **37% vs 20%** ( $p=0.04$ )

→ Marges positives: 26% des segmentectomies, vs 3% des mastectomies ( $p<0,001$ )



**Figure 1** OS in metastatic breast cancer patients at the Moffitt Cancer Center from 1990 to 2007. Kaplan-Meier survival analysis in surgical versus nonsurgical patients.



**Figure 2** OS in metastatic breast cancer patients undergoing surgery at the Moffitt Cancer Center from 1990 to 2007. Kaplan-Meier survival analysis in mastectomy versus lumpectomy patients.

# Importance des marges d'exérèse

16023 patientes issues de la National Cancer Data Base (NCDB) entre 1990 et 1993\*:

- 57,2% des patientes sont opérées dont 61% par mastectomie
- Berges saines pour 63% des mastectomies et 45% des segmentectomies
- Des berges saines améliorent la survie à 3 ans, que la chirurgie soit radicale ou non: **35% vs 26%**

**Table III. Observed survival: Margin status and type of operation**

	<i>3-year survival (%)</i>	<i>5-year survival (%)</i>	<i>Median survival (months)</i>
No operation	17.3	6.7	11.9
Clear margins			
Partial	34.7	16.6	22.9
Total	35.7	18.4	25.3
( <i>P</i> = .0137)			
Involved margins			
Partial	26.4	11.3	17.6
Total	26.1	11.5	20.0

## En analyse multivariée, l'impact de la chirurgie sur la survie est fonction de la qualité de la résection en berge saine ou non

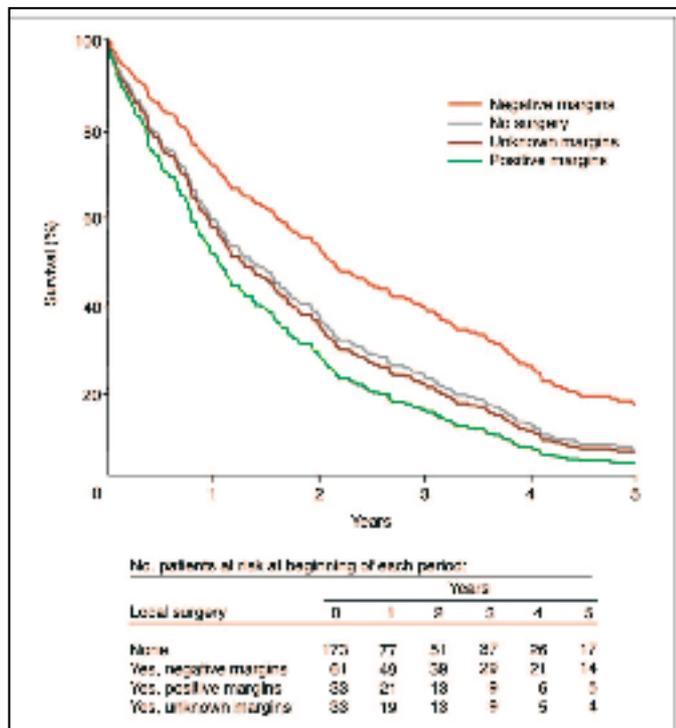
**Table II.** Multivariate Cox proportional hazards model\*

<i>Surgical margin status</i>	<i>No. patients</i>	<i>Hazard ratio</i>	<i>95% CI</i>
No operation	4735		
Negative margins	3099	0.612	0.581-0.646
Positive margins	2326	0.751	0.710-0.793
Metastatic burden			
1 Site	6490		
2 Sites	2352	1.250	1.185-1.319
3 Sites	1318	1.523	1.424-1.629
Type of metastasis			
Visceral	3944		
Soft tissue	6216	0.747	0.713-0.782
Systemic therapy			
None	2284		
Chemotherapy	3419	0.722	0.681-0.766
Hormonal therapy	2837	0.730	0.686-0.776
Both	1620	0.614	0.571-0.659

\*10,160 patients had complete information on all 4 covariates. *CI*, confidence interval.

## Complete Excision of Primary Breast Tumor Improves Survival of Patients With Metastatic Breast Cancer at Diagnosis

Elisabetta Rapiti, Helena M. Verkooyen, Georges Vlastos, Gerald Fioretta, Isabelle Neyroud-Caspar, André Pascal Sappino, Pierre O. Chappuis, and Christine Bouchardy



**Fig 1.** Five-year adjusted specific survival according to local surgery in 300 women with metastatic breast cancer at diagnosis; Geneva 1977 to 1996. Only deaths from breast cancer are considered. Survival curves are derived from a Cox model that includes age, period of diagnosis, method of discovery, lymph node involvement, estrogen receptor status, cytological confirmation, number of localizations of metastases, visceral metastasis, metastasis of central nervous system, surgery, radiotherapy, and hormonal therapy.

300 patientes issues du registre des cancers de Genève, entre 1977 et 1996  
 → **Effet + sur le survie de la chirurgie de la tumeur primitive, si elle est réalisée en berge saine**

→ Impact constaté surtout si patiente avec uniquement **métastases osseuses** au diagnostic (HR, 0.2; 95% CI, 0.1 to 0.4; P= 0.001)

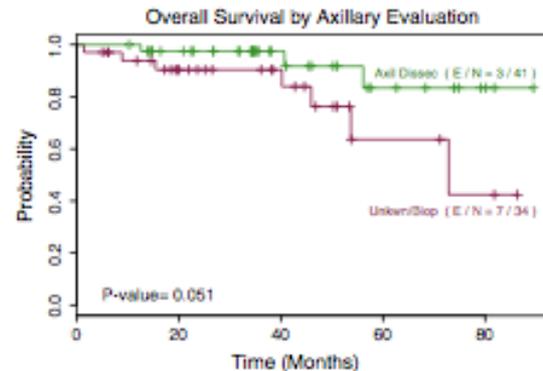
**Pas de chirurgie < chirurgie avec berges atteintes < chirurgie en berges saines**

# Quelle chirurgie axillaire?

- 224 patientes, 82 patientes opérées, dont seulement 41 à visée curative.
- Plus de la moitié ont eu une évaluation du creux axillaire (curage ou GS)

**TABLE 3.** Patients' characteristics ( $n = 75$ ) and their effects on overall survival and metastatic progression-free survival (univariate analysis)

	No. (%)	OS: $p$ -value (log-rank test)	MFS: $p$ -value (log-rank test)
Type of axillary evaluation			
ALND	41 (55)	0.051	0.025
SLNB or no surgery	34 (45)		
Regional node status (clinical)			
N0 or N1	54 (72)	0.41	0.72
N2 or N3	6 (8)		
Unknown	15 (20)		



**FIG. 4.** Effect of axillary evaluation on overall survival. In this univariate analysis, there is a statistically significant advantage for those patients who underwent axillary lymph node dissection, where E/N denotes the number of events/total sample size.

**Plus de décès pour les patientes avec GS ou sans geste axillaire/ au CA (analyse univariée)**

**Pas d'impact de la chirurgie axillaire sur la survie sans progression (analyse multivariée)**

# Quelle chirurgie axillaire?

- Peu de données, peu commentées
- Dans l'étude de Khan SA: **78,5%** des femmes opérées par mastectomies ont un curage axillaire (CA) dans le même temps chirurgical, contre seulement **18,9%** dans le groupe chirurgie conservatrice.  
→ Amélioration de la survie sans pouvoir prouver que cela est du au geste axillaire associé
- Mc Guire A: Tendence à une amélioration de la survie des patientes qui ont eu un curage axillaire, **46%** vs **17%** sans geste axillaire (p=0,26)
- Rapiti E: Impact positif du CA sur la survie quand il est associé à une chirurgie mammaire en berge saine (HR 0.2, 95% CI 0.02–1.9)

\*Khan SA Surgery 2002;132:620-7

\*McGuire KP. The American Journal of Surgery (2009) 198, 511–515)

# Place de la reconstruction mammaire en situation métastatique

- Aucune donnée de la littérature sur le sujet
- A traiter au cas par cas, après information éclairée de la patiente....

# Indications chirurgicales

- En fonction de la réponse au TTT systémique+++
- Autres facteurs :
  - La taille tumorale résiduelle
  - L'atteinte ganglionnaire
  - Le nombre de site métastatique
  - Les métastases osseuses vs viscérales
  - Le grade histologique
  - La surexpression d'Her2
- Les femmes jeunes sans autre pathologie, avec une maladie moins étendue, sont plus souvent opérées, et ont un meilleur bénéfice de la chirurgie.\*
- Impact + de la chirurgie pour: femmes jeunes, RE+, Her2+, traitées par CT, N+ « modéré», 1seul site métastatique\*\*

\*Rashaan ZM, et al European Journal of Surgical Oncology 2012;38:52–6.

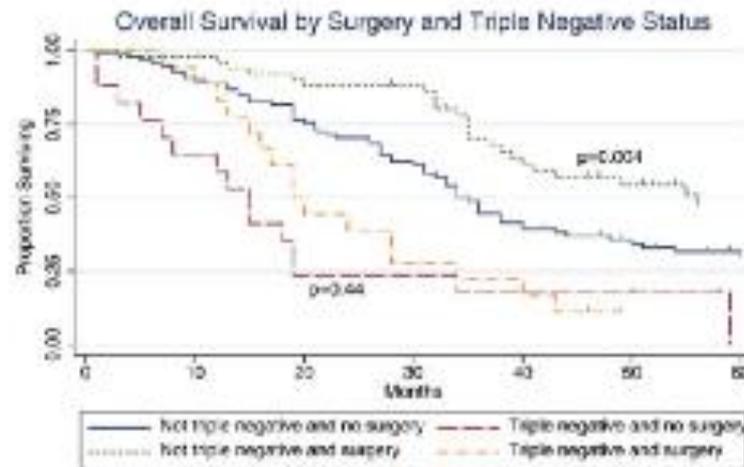
\*\* Barbiera GV, et al. Ann Surg Oncol 2006 Jun; 13(6):776-82

# Stage IV Breast Cancer in the Era of Targeted Therapy

## Does Surgery of the Primary Tumor Matter?

Heather B. Neuman, MD, MS<sup>1</sup>; Mary Morrogh, MD<sup>2</sup>; Mithat Gonen, PhD<sup>2</sup>; Kimberly J. Van Zee, MD, MS<sup>1</sup>; Monica Morrow, MD<sup>3</sup>; and Tari A. King, MD<sup>1</sup>

Intérêt de la chirurgie de la tumeur primitive en fonction des sous types moléculaires: pour les femmes avec **RH+ et /ou amplification de Her2**, pouvant bénéficier de thérapies ciblées (hormonothérapie, Trastuzumab)



**Figure 1.** The overall survival of patients with stage IV breast cancer and an intact primary tumor, with and without triple-negative disease, is shown by surgical status.

# **Radiothérapie locorégionale dans le cancer du sein métastatique**

# Etude de l'Institut Curie-Centre René Huguenin

- 1980 – 2004
- 581 ptes
- Stade IV d'emblée avec une survie estimée  $\geq 30$  j
- Traitement locorégional : 320 pts
- Pas de traitement locorégional: 261 pts
- Suivi médian: 39 mois (6 - 138)

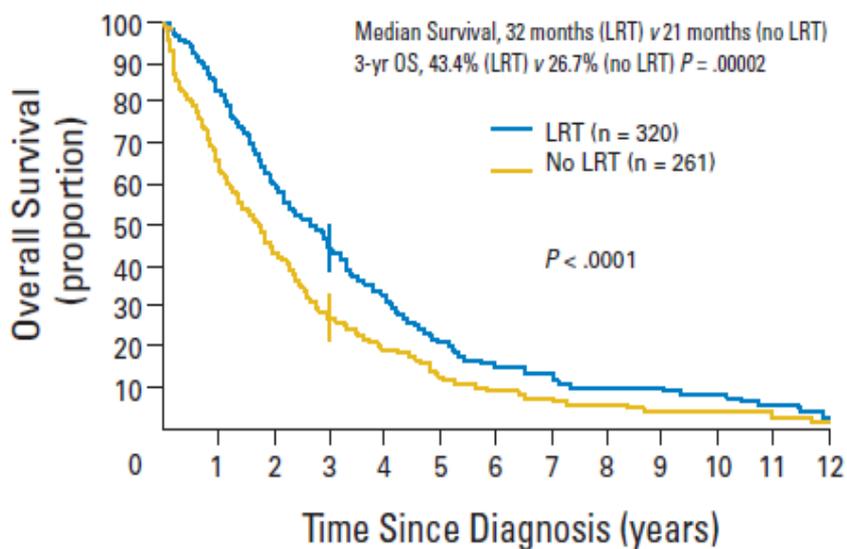
# Etude CRH

	Traitement LR n=320	Sans traitement LR n=261	p
<b>% T3-T4</b>	<b>63</b>	<b>72</b>	<b>0,01</b>
<b>% cN1-3</b>	<b>66</b>	<b>75</b>	<b>0,001</b>
<b>% Métastases viscérales</b>	<b>38</b>	<b>65</b>	<b>&lt;0,00001</b>
<b>% Sites multiples</b>	<b>30</b>	<b>55</b>	<b>&lt;0,000001</b>
<b>% Traitement systémique</b>			<b>0,02</b>
<b><i>Aucun</i></b>	<b>2,2</b>	<b>2,7</b>	
<b><i>CT</i></b>	<b>12,5</b>	<b>19,9</b>	
<b><i>HT</i></b>	<b>27,2</b>	<b>31</b>	
<b><i>CT +HT</i></b>	<b>58,1</b>	<b>46,4</b>	

# CRH. Radiothérapie locorégionale

- Radiothérapie seule      249 pts (78 %)
  - Chirurgie + RTE :      41 pts (13%)
  - Chirurgie seule      30 pts (9 %)
- 
- Sein/paroi thoracique + ganglions axillosusclaviculaires ± CMI
  - Complément tumoral et ganglionnaire

# CRH. Survie globale. Suivi médian: 39 mois

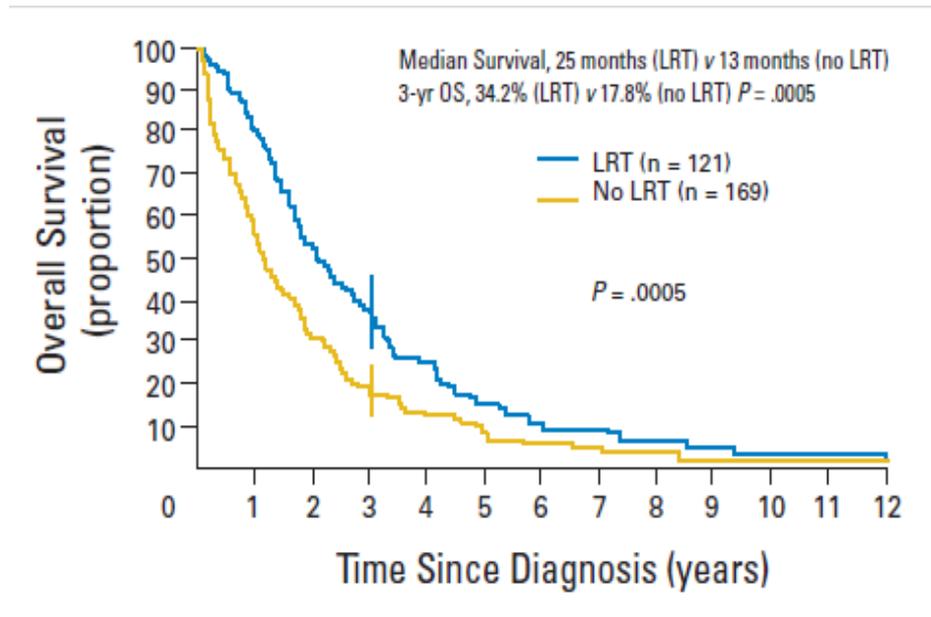


**Table 3.** Multivariate Analysis of Overall Survival, Cox Model (n = 564)

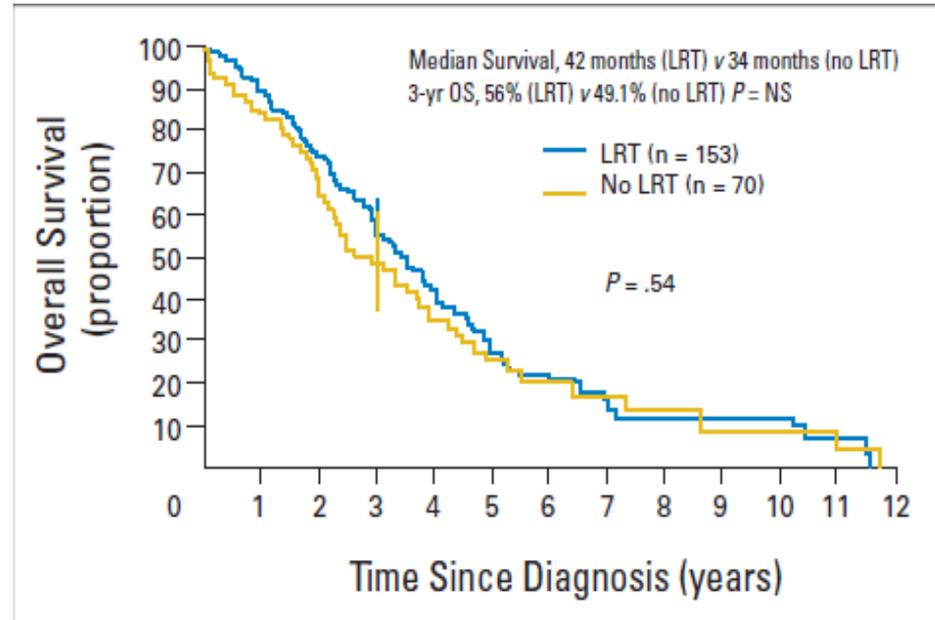
Characteristic	Hazards Ratio for Death	95% CI	P
Multiple sites			.00005
No	1		
Yes	1.60	1.30 to 2.00	
Medical treatment			.00001
CT alone	1		
HT ± CT	0.53	0.40 to 0.70	
LRT			.0002
No	1		
Yes	0.70	0.58 to 0.85	
Age, years			.003
24-54	1		
55-94	1.27	1.10 to 1.60	
Visceral metastases			.03
No	1		
Yes	1.27	1.00 to 1.60	
Clinical node stage			.0003
N0	1		
N1-3	1.50	1.20 to 1.85	

Abbreviations: CT, chemotherapy; HT, hormonal treatment; LRT, locoregional treatment.

# CRH. Survie par site métastatique



**Métastases viscérales**



**Métastases osseuses seules**

# Etude de l'Institut Gustave Roussy

- 1990 – 2003
- 308 Stades IV
- 239 ptes (80%) ont reçu un traitement locorégional
  - Radiothérapie seule 147 ptes
  - Chirurgie + RT 64 ptes
  - Chirurgie seule 28 ptes
- Suivi médian: 6,5 ans

# Etude IGR

## Présentation selon les groupes

	RT seule n=147	Chirurgie ± RT n=92	p
% T4	59	32	< 0,0001
% cN1	68	84	0,007
% Métastases viscérales	54	46	ns
% Sites multiples	41	21	0,0009

## Taux de survie à 3 ans

	RT seule n=147	Chirurgie ± RT n=92	HR
SSPM	20%	39%	1.05 (0.72-1.53)
SG	39%	57%	1.05 (0.70-1.57)

# Analyse de la base de données SEER

- ▶ 1988-2003
- ▶ 8761 stades IV
- ▶ Traitement locorégional
  - Aucun 2432
  - Chirurgie seule 2871
  - Radiothérapie seule 1473
  - Chirurgie + RT 1985
- ▶ Suivi médian: 29 mois

# SEER

	All cases		No breast surgery		Breast-conserving surgery		Mastectomy	
	No RT	With RT	No RT	With RT	No RT	With RT	No RT	With RT
No. patients	5303	3458	2432	1473	1188	882	1683	1103
Median OS (mo)	19	22	13	16	20	28	28	28
2-year OS (%)	42.3	47.2	33.7	37.9	43	54.1	54	54.1
<i>P</i> of RT vs No RT	<0.0001		0.0003		<0.0001		0.895	

**Table 5 - Overall mortality reduction with radiation treatment by type of surgery**

	Hazard ratio		Relative overall mortality reduction with RT
	No RT	RT	
No surgery	1	0.89	11%
Breast-conserving surgery	0.76	0.57	19%
Mastectomy	0.52	0.57	-5%

Overall mortality hazard ratios were computed taking into account registry area, age, year of diagnosis, marital status, race, histology, grade, and hormone receptors status.

# Conclusion - Chirurgie

- Limite des études rétrospectives
- Impact + du traitement loco régional sur la survie globale et survie sans progression des patientes présentant un cancer du sein métastatique d'emblée
- Si elle est pratiquée, la chirurgie mammaire doit:
  - être précoce, à la fin des traitements systémiques, en cas de bonne réponse.
  - Être en berge saine,
  - probablement associé à un geste axillaire, surtout si N+ initial
  - Place du GS????
- Le bénéfice de la chirurgie est probablement plus marqué pour les femmes jeunes, RH+, HER2+, oligométastatique
- Absence de donnée sur la place de la reconstruction mammaire

# Conclusions - Radiothérapie

- Etudes rétrospectives biaisées par la sélection des patients
- Suggèrent néanmoins un bénéfice de la radiothérapie locorégionale sur la survie
- Pas de données sur la radiothérapie ganglionnaire

# Essais de phase III

4 essais randomisés actuellement en cours :

## ▶Tata Memorial Hospital 2005

- 350 pts
- Randomisation du Tt loco-régional après CT première 6 cures à base d'anthracyclines
- Arrêt du recrutement?

## ▶Société turque de sénologie 2007

- 2007-2012
- 281 ptes
- Chirurgie d'emblée vs tt systémique

# Essais de phase III

## ▶ ECOG E2108

- 2011-2025
- 880 ptes randomisation après CT 4 mois pour les ptes répondeuses ou stabilisées
- tt systémique vs chirurgie ± RT

## ▶ SUBMIT (Netherlands)

- Février 2012- Janvier 2014
- Chirurgie d'emblée puis tt systémique vs traitement systémique ± tt local
- 516 pts. Interrompu (10 pts)

**Merci**