

# Cancer du sein oligométastatique : implications thérapeutiques d'un nouveau paradigme

## *Oligometastatic breast cancer : therapeutic implications of a new paradigm*

**B. Méry<sup>1</sup>, G. Moriceau<sup>2</sup>, A. Vallard<sup>3</sup>, J.-P. Jacquin<sup>1</sup> et N. Magné<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Département d'Oncologie médicale, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, <sup>2</sup>Département de Cancérologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon, <sup>3</sup>Département de Radiothérapie, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez, France

### RESUME

**Introduction :** L'incidence des cancers du sein oligométastatiques est en augmentation, grâce aux progrès du dépistage et de l'imagerie. Au contraire de la maladie métastatique, un faible pourcentage de ces patientes peut espérer une guérison définitive en cas de prise en charge menée en intention curative sur toutes les cibles. Nous rapportons le cas de l'évolution atypique d'une patiente oligométastatique, avec une récurrence tardive d'un cancer du sein, aux caractéristiques génétiques transformées.

**Résultats :** Une patiente de 46 ans a été prise en charge initialement pour un adénocarcinome mammaire d'emblée oligo-métastatique ne surexprimant pas Her2. Après un traitement à visée curative, la patiente a rechuté 5 ans plus tard avec une métastase hépatique unique, surexprimant Her2. La prise en charge locale curative et systémique avec une thérapie ciblant Her2 a permis la rémission complète persistante après 3 ans de suivi.

**Conclusion :** Le pronostic de la maladie oligométastatique du sein doit être abordé avec prudence, mais un traitement réalisé en intention curative peut apporter un bénéfice aux patientes. Le changement de statut Her2 entre le diagnostic primitif et la récurrence -fait très rare- souligne l'hétérogénéité de la population tumorale, dont une fraction présentant des caractéristiques génétiques particulières peut émerger, sous la pression de sélection des drogues anticancéreuses.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 111-3 - doi:10.30637/2018.16-054

### ABSTRACT

**Introduction :** Oligometastatic breast cancer incidence is recently increasing thanks to screening and imaging improvements. Unlike patients with metastatic disease, a small number of oligometastatic patients may expect a definitive remission, in case of aggressive management performed with intent to cure. We report the atypical evolution of an oligometastatic breast cancer patient, who lately relapsed with a different Her2 status.

**Results :** A 46 year old women was treated for an infiltrating duct breast carcinoma, initially diagnosed with oligometastases and an Her2-negative status. Treatments were performed in intent to cure but the patient relapsed 5 years later with a solitary Her2-positive liver metastasis. The aggressive local and systemic (using an anti-Her2 targeted therapy) management induced a still complete remission at last follow-up.

**Conclusion :** Prognosis of breast oligometastatic cancer is unpredictable, but an aggressive with intent-to-cure management may bring benefits to patients. However very rare, the switch of Her2 status between initial diagnosis and relapse highlights tumor heterogeneity, and the fact that a cell population featuring targetable characteristics may appear due to anticancer drug induced-cell selection.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 111-3 - doi:10.30637/2018.16-054

**Key words :** breast cancer, oligometastasis, biopsy, Her2 gene

## INTRODUCTION

Entre 3 et 6 % des nouveaux cancers du sein sont métastatiques d'emblée et 20 % des patients auront une rechute métastatique après le traitement d'un cancer du sein localisé. Si la maladie métastatique est considérée comme incurable, l'existence d'un nombre limité de métastases au diagnostic pourrait permettre d'élaborer une stratégie à visée potentiellement curative<sup>1</sup>. Actuellement, la pathologie oligométastatique définie par moins de deux organes touchés par des localisations secondaires et moins de 5 lésions par organe mesurant respectivement moins de 5 cm, correspond à une situation intermédiaire où une guérison définitive peut-être espérée dans quelques pourcents des cas, sans facteurs prédictifs<sup>2</sup>.

## OBSERVATIONS

Une patiente âgée de 46 ans, nous a été adressée au décours d'une tumorectomie avec curage axillaire, à l'encontre d'une tumeur du quadrant supéro-externe du sein droit. Il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant très indifférencié avec des récepteurs hormonaux positifs sans surexpression d'HER2/neu (score 0 en immunohistochimie), classé pT2 N1. Cette tumeur présentait des facteurs de mauvais pronostic avec un grade 3 selon le score de Scarff, Bloom et Richardson (SBR), un envahissement ganglionnaire et la présence d'emboles vasculaires. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien mettait en évidence une lésion nodulaire hépatique suspecte de 18 mm du segment III et une probable métastase pulmonaire lobaire supérieure droite de 12 mm. Une chimiothérapie première par 6 cures de TAC (docétaxel, doxorubicine, cyclophosphamide) suivie d'une radiothérapie du sein droit et de l'aire ganglionnaire sus-claviculaire ainsi qu'une hormonothérapie par tamoxifène étaient proposées, après présentation du dossier en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Le scanner d'évaluation montrait une réponse partielle. Une chirurgie carcinologique pulmonaire avec marges saines (résection cunéiforme) confirmait la nature secondaire de la lésion. Une radiofréquence hépatique était également pratiquée, permettant l'obtention d'une rémission clinique complète. Une surveillance régulière fut ensuite instaurée. Cinq ans plus tard, une métastase hépatique unique du segment VI était décelée sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien et un pet-scan confirmait le caractère isolé de la rechute. Une segmentectomie VI était réalisée, permettant l'exérèse complète de cette métastase, porteuse cette fois-ci d'une surexpression d'HER2/neu (score ++ avec amplification du gène HER2 en FISH) et d'une positivité conservée des récepteurs hormonaux. Ultérieurement, une chimiothérapie par paclitaxel était initiée pour 6 cures en concomitance avec du trastuzumab (anticorps monoclonal ciblant la protéine membranaire HER2/neu qui stimule la prolifération des cellules cancéreuses surexprimant HER/neu) puis un traitement d'entretien par trastuzumab et létrozole était poursuivi. Trois ans plus tard, huit ans après le diagnostic, le scanner thoraco-abdomino-pelvien et l'examen clinique

ne permettaient de déceler aucune lésion évolutive, et la patiente poursuit sans effet secondaire notable son traitement d'entretien par trastuzumab et létrozole.

## DISCUSSION

Le traitement de référence d'une patiente métastatique dont la tumeur du sein exprime les récepteurs hormonaux avec un statut HER2/neu négatif (et qui ne présente pas de crise viscérale) est une hormonothérapie de 1<sup>o</sup> ligne. Cependant, la présentation de la maladie métastatique est très variable et dans le cas présent d'une maladie oligométastatique, la patiente a pu être mise en rémission complète par des thérapeutiques menées en intention curative, à savoir la chirurgie et la radiofréquence. Le terme d'oligométastases est retenu pour un nombre limité de métastases (< 5) et postule que ces patients particuliers peuvent tirer bénéfice d'une thérapie locorégionale à but curatif. Il a été fait le choix chez cette jeune patiente d'une stratégie incisive associant chirurgie, chimiothérapie et hormonothérapie dans l'espoir d'une survie longue. L'évolution de la patiente semble conforter ce choix. Dans la littérature, un petit nombre de la sous-catégorie particulière de patientes oligométastatiques semble bénéficier des progrès des " thérapies locales radicales ", notamment des techniques chirurgicales ou de radiothérapie stéréotaxique, mais aussi, des nouvelles méthodes d'ablation tumorale telles que la cryochirurgie ou le laser<sup>3</sup>. C'est pourquoi actuellement les référentiels de prise en charge de la maladie oligométastatique sont évolutifs et un traitement agressif peut désormais s'envisager. Inimaginable il y a quelques années, il est donc possible de traiter en intention curative des patientes métastatiques, dans le cadre d'un cancer du sein oligométastatique, même si une rémission durable ne sera obtenue que pour un faible pourcentage de patientes. L'incidence de la maladie oligométastatique est en constante augmentation en raison de méthodes de diagnostic plus précises et d'examen de suivi plus fréquents, et une indication thérapeutique incisive collégiale se doit d'être discutée par une équipe multidisciplinaire pour chaque patient.

Par ailleurs, la réalisation d'une biopsie au diagnostic de rechute a été un événement décisif puisqu'elle a permis de réévaluer le phénotype tumoral au cours de l'évolution métastatique. En effet, une rare conversion du statut HER2/neu a été objectivée, permettant d'initier un traitement par trastuzumab, transformant ainsi le pronostic du cancer<sup>4</sup>. Depuis plus de 30 ans, les variations d'expression des statuts hormonaux des localisations secondaires dans le cancer du sein sont des phénomènes bien connus. A l'ère des thérapies ciblées et de la validation des théories de sélections clonales, la biopsie des métastases au diagnostic initial ou lors des rechutes prend tout son sens. Ainsi, de très récentes études en FISH et en immunohistochimie ont montré des discordances (mineures ou majeures) de 5 à 6 % dans la surexpression de HER2 entre la tumeur initiale et un site métastatique<sup>5</sup>. Ce phénomène a également été

décrit entre deux sites métastatiques distincts<sup>5,6</sup>, rendant compte de l'hétérogénéité parfois insoupçonnée de la population cellulaire tumorale et de son potentiel de réponse variable aux thérapies anticancéreuses. Le cancer a été réduit pendant des années à la multiplication anarchique d'un clone cellulaire. Actuellement, l'hétérogénéité tumorale est une caractéristique reconnue de la cancérologie solide. L'environnement, l'instabilité génique et les thérapeutiques sont autant de facteurs influençant la sélection clonale<sup>7</sup>. Ces propriétés nouvelles ouvrent la porte à de multiples possibilités, puisque les caractéristiques de la population cellulaire cancéreuse ne sont désormais plus figées dans le temps. Au cours de l'histoire de la maladie, le cancer peut ainsi devenir sensible à des thérapies initialement inefficaces, grâce à la pression de sélection d'autres drogues.

## CONCLUSION

Grace aux progrès combinés du dépistage et de l'imagerie, l'incidence de la maladie cancéreuse mammaire oligométastatique est en augmentation. S'il est vrai que seulement quelques pourcents des patientes bénéficieront d'une réelle guérison à l'issue de traitements réalisés à visée curative, ces derniers sont porteurs d'espoirs aussi bien pour les patients que pour les soignants, avec des rémissions durables. Ce cas clinique souligne également l'importance de la re-biopsie à la récurrence, permettant parfois de mettre en lumière de nouvelles anomalies génétiques tumorales pouvant être des cibles thérapeutiques de première importance.

Conflits d'intérêt : néant.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8-10.
2. Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T, Arakawa Y, Nagasaki E, Aiba K *et al*. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer*. 2012;19(3):218-37.
3. Di Lascio S, Pagani O. Oligometastatic breast cancer: a shift from palliative to potentially curative treatment ? *Breast Care (Basel)*. 2014;9(1):7-14.
4. Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, Perracchio L, Nisticò C, Di Filippo F *et al*. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. *Clin Cancer Res*. 2011;17(7):2055-64.
5. Rossi S, Basso M, Strippoli A, Dadduzio V, Cerchiaro E, Barile R *et al*. Hormone Receptor Status and HER2 Expression in Primary Breast Cancer Compared With Synchronous Axillary Metastases or Recurrent Metastatic Disease. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(5):307-12.
6. Gancberg D, Di Leo A, Cardoso F, Rouas G, Pedrocchi M, Paesmans M *et al*. Comparison of HER-2 status between primary breast cancer and corresponding distant metastatic sites. *Ann Oncol*. 2002;13(7):1036-43.
7. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature*. 2012;481(7381):306-13.

### Correspondance et tirés à part :

N. MAGNE  
Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth  
Avenue Albert Raimond, 108bis  
BP 60008  
F - 42270 Saint-Priest-en-Jarez  
E-mail : nicolas.magne@icloire.fr

Travail reçu le 21 juin 2016 ; accepté dans sa version définitive le 24 janvier 2017.