

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1744

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Gauthier GLEMAREC

le 22/10/2021

**Traitements systémiques avec ou sans traitement ablatif dans le
cancer du sein oligométastatique : une étude monocentrique.**

Directeur de thèse : Docteur Ciprian CHIRA

JURY

Madame le Professeur Anne LAPRIE

Présidente

Madame le Professeur Florence DALENC

Assesseur

Monsieur le Docteur Ciprian CHIRA

Assesseur

Monsieur le Docteur Jean Louis LACAZE

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2021

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SUG Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARLET Philippe	Professeur LAURENT Guy
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BOCCALON Henri	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur BOUTAULT Franck	Professeur MANELFE Claude
Professeur BONEU Bernard	Professeur MARCHOU Bruno
Professeur CARATERO Claude	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CHAP Hugues	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur CONTE Jean	Professeur MURAT
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GRAND Alain	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SERRE Guy
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive
Mme RAUZY Odile	Médecine Interne	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. DELMAS Clément	Cardiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie, Addictologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro	M. HERIN Fabrice	Médecine et Santé au Travail
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence		
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		

Professeurs des Universités de Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeurs Associés Médecine générale

M. CHICOULAA Bruno
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. CORRE Jill	Hématologie, Transfusion
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. DELOORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	Mme MARTINEZ Alejandra	Cancérologie, Radiothérapie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. SAVALL Frédéric	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. OTAL Philippe	Radiologie		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		
		Professeur des Universités de Médecine générale	
		Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme De GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNRO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition
M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
Mme MOREAU Jessika	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. REVET Alexis	Pédopsychiatrie, Addictologie
M. RIMALHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

Maitres de Conférences Universitaires de Médecine Générale

M. BRILLAC Thierry	M. BISMUTH Michel
Mme DUPOUY Julie	M. ESCOURROU Emile

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr FREYENS Anne	Dr BIREBENT Jordan
Dr PIPONNIER David	Dr. BOUSSIER Nathalie
Dr PUECH Marielle	Dr LATROUS Leila

Remerciement

Tout d'abord je souhaite remercier les membres de mon jury :

A mon président de jury, **Professeur Anne Laprie**.

Merci pour ton accompagnement durant mon internat, ton engagement dans notre formation est précieux.

A mon directeur de thèse, **Docteur Ciprian Chira**.

Ciprian,

Merci de m'avoir fait découvrir la radiothérapie, ta rigueur et tes connaissances sont un exemple pour moi. Merci d'avoir encadrer mon travail de thèse et d'avoir été si impliqué et disponible.

Au **Professeur Florence Dalenc**.

Merci pour vos enseignements, votre engagement auprès des patientes et pour l'oncologie médicale. Travailler à vos côtés durant mes stages aura été très formateur.

Au **Docteur Jean Louis Lacaze**.

Merci pour votre investissement dans ce travail. Votre expertise en sénologie apportera un éclairage avisé sur mes travaux.

Une mention spéciale à Fanny Mathevet et Bastien Cabarro, biostatisticiens, qui ont beaucoup travaillé avec moi sur cette thèse. Merci pour la qualité de votre travail.

Je souhaite ensuite remercier les médecins qui m'ont formé pendant mon internat :

Au Professeur Elizabeth Moyal, merci pour votre compagnonnage tout au long de mon cursus. Merci de m'avoir encadré pour mon mémoire, ce fut un plaisir de travailler avec vous, notamment grâce à votre bienveillance et votre optimisme.

A l'oncologie médicale 2A, et particulièrement à Madame Chevreau. Votre investissement pour les patients est un exemple.

Au Professeur Rosine Guimbaud, Marion Deslandres, Pascale Rivera, Corinne Couteau, Sara Viennes, et Cécile Liffraud merci pour ce semestre en oncologie digestive. Nadim, ce semestre n'aurait pas été le même sans ton soutien sans faille, ta bonne humeur et ta fameuse prise en charge « salade tomate oignon ».

Karine, Willy et Vladimir, merci pour vos conseils et votre bienveillance durant ces 6 mois dans le Gers.

Mihaela et Hélène, merci pour votre formation durant ce semestre aveyronnais.

Vincent et Maxime, merci pour votre expertise et votre verbe si pédagogique.

Anne Ducassou, merci pour ce semestre, ta bonne humeur et ta gentillesse.

Aux autres médecins de radiothérapie Anouchka, Pierre, Lucie, Jonathan, Justine, Carole, Monsieur Rives et Madame Izar.

A ma famille,

A mes parents qui ont toujours été là pour moi. Maman, merci pour ta tendresse, ta gentillesse et l'amour que tu portes à la famille. Papa, merci de m'avoir accompagné toutes ces années, et surtout merci de m'avoir laissé essayer tes guitares.

A mon frère Yannick et sa famille bretonne méditerranéenne, je te souhaite plein de bonnes choses, notamment de trouver un van qui ne prend pas l'eau.

A mes grands-parents de Marignane, je n'oublierai jamais ces grandes tablées de paëlla, couscous et molokheya !

A mes grands-parents toulonnais, du vrai sud, merci pour tous ces souvenirs.

A Christophe, Stéphanie et Matthieu, même si vous êtes loin, merci pour les bons moments passés à vos côtés !

A Philippe, Stéphanie, Florian, Quentin, Mathilde, Charlène, Joris, elles commencent à être loin les vacances à Laragne ! C'était top !

A la famille Valette, merci pour la découverte de l'île de Ré et de ses atouts culinaires. Merci à Philippe de prendre tant à cœur son travail de guide safari, dont l'uniforme est légendaire. Emeline et Théo, j'ai hâte de faire d'autres sommets avec vous.

A mes amis d'enfance,

A César et Geoffrey, des échappées du collège jusqu'aux dernière virées alpines, je ne saurais résumer toutes ces années en quelques lignes. Que le reste de notre amitié reste toujours aussi infable.

A Baptiste et François, même si on se voit moins, ces moments partagés resteront mémorables !

A Théo, j'ignore quelle punchline résumerait le mieux toutes ces soirées, et tous ces repas très variés que nous avons fait à base de crêpes et de pizzas. Tant que nos pêches miraculeuses continuent d'impressionner le port de St Mandrier, tout n'est pas perdu !

A Kévin, caribou depuis peu, saches qu'il y aura toujours un peu de pesto au frais pour ton retour.

Aux marseillais,

A Thib, Rob et Flo, depuis le début de la fac jusqu'à aujourd'hui, votre talent humoristique ne cessera de m'impressionner. Malgré l'éparpillement aux 4 coins de la France, j'espère continuer à emporter mes repas en terrasse avec vous. Jawohl ! Flot, merci de continuer à faire croire à Thib qu'il gagne au molkky.

A Gab, depuis cette rencontre russe, l'amour de la gastronomie n'aura jamais été si facile à trouver. Complices de toutes les fourberies, je sais que je pourrai toujours compter sur toi. Même si tu frappes comme une végétarienne et que tu bois de la Despé.

A Julien, mon externat aurait été bien différent sans toi. De papaz à la dégustation de tripes, sans oublier le fameux mariage, ta folie rend unique chaque moment à tes côtés. J'espère te revoir dans ta nouvelle contrée insulaire, heureux comme jaja avec ta nouvelle famille !

A Timothé et Rémi, les hommes aux doigts de fer. A Bastien, pour ces sous-colles de tortues ninja. A Jules, pour tes conseils vestimentaires. A Leslie et Laurence, ce voyage malgache restera inoubliable.

Aux toulousains,

Aux oncouilles du début, Auranne et Benoit, ces deux amis qui sont aussi des amoureux, et à Marion, toujours prête pour relancer la soirée ! A Victor, prix de la veine du bibi la plus impressionnante du Sud-Ouest, conducteur à tout épreuve de hors-bord. A Samy, navigateur, grimpeur, danseur, infectiologue, où s'arrêteront tes talents ?? A Vincent N, même si on n'a jamais travaillé ensemble, on aura appris à se connaître en soirée. A Céline, nous savons très bien que la plus belle côte est varoise, le reste n'est que baliverne. A Jacques, chevalier échappé du Puy, avec ton entraînement course/vélo tu pourras bientôt réintégrer ton escadron. A Laëtitia, pour ton dynamisme, ta gentillesse et ton rire si communicatif. A Ilfad, pour ton commerce fructueux de logiciels pirates et affaires en tout genre dont tu nous as si bien vendu les mérites à Nancy. A Emily, une pensée à tous les fans qui n'auront jamais eue le plaisir de nous écouter à l'Olympia. A Anaïs, paratonnerre de météo France. A Juliette, la vraie bretonne de Bretagne. A Célia, la vraie bretonne de Bretagne. A Corentin, le vrai breton de la Loire. Tes capacités de

bronzage en un weekend resteront un mystère, tout autant que tes compétences à passer des coups de bigo aux proximités. A Ludo, sacré Ludo, toujours en vacances au Cap d'Agde. Même si désormais tu as pris du galon et que tu as été séduit par l'élégance de la Toscane. Tant que tu ne renie pas le babyfoot. A François, tes conseils cinématographiques sont d'une aide précieuse, ne change rien au placement de tes blagues. A Benjamin, pilier du bureau, merci pour tes pépites éclatées de tous les jours. A Maëva, merci pour tes apéros et la qualité de tes chaises qu'apprécient tant Célia. A Blandine, Charly, Caroline, Marie, Jeanne et Théo.

Aux intrépides croisées durant mes stages,

A Lise, improbable d'avoir passé autant de stages ensemble. A Paul, Rémi, Gladys, Anaïs, Mathilde, Claudia, quelle équipe ! A Pierre, éminent radiologue, ce stage à tes côtés aura été sans équivalent. Dire que quelqu'un a osé t'abandonner à la gare de Tarbes. A Lorraine, feu le cinéma auscitain. A Elorie, je n'oublierai pas de t'appeler lors de la prochaine compétition de trottinettes, ton talent est bien trop précieux. A Axel, les jam se font plus rares mais la recherche du son parfait ne faiblit pas. A Jean, malgré les courbatures tu continues à marcher et à montrer des plants de myrtilles, ou apparentés, dont j'attends toujours les conséquences digestives.

A Chloé, je ne réalise toujours pas la chance que j'ai eue de te rencontrer à ce weekend si intelligent. Une vie d'aventure nous attend.

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

Tables des matières

I.	Introduction.....	14
A.	Définition.....	14
a)	Maladie oligométastatique	14
b)	Sous type-histologique	15
B.	Physiopathologie	16
C.	Traitements focaux.....	18
a)	Chirurgie	18
b)	Radiologie interventionnelle	18
c)	Radiothérapie stéréotaxique.....	19
D.	Traitements systémiques	20
a)	Triple négatif	20
b)	HER 2 surexprimé	20
c)	Récepteurs hormonaux positifs	20
E.	Perspectives.....	22
II.	Material and methods.....	23
A.	Patients.....	23
B.	Focal therapy.....	24
a)	Radiotherapy	24
b)	Other focal therapy	24
C.	Outcomes	25
D.	Statistical analysis.....	26
E.	Funding source	26
F.	Declaration of competing interest	26
III.	Results	27
A.	Patients and treatments characteristics	27
B.	Outcomes :	28
C.	Toxicity :.....	29
IV.	Discussion	30
V.	Conclusion	33

Figures et tableaux

<i>Figure 1: Oligométastase, oligorécidive et oligoprogression.</i>	34
<i>Figure 2 : Oligometastatic vs systemic disease</i>	34
<i>Figure 3: Couverture dosimétrique d'une irradiation stéréotaxique d'une métastase vertèbre lombaire délivrant 27 Gy en 3 fractions de 9 Gy, délivrée en modulation d'intensité par arc thérapie dynamique</i>	35
<i>Figure 4 : Couverture dosimétrique d'une irradiation palliative délivrant 30Gy en 10 fractions de 3Gy, délivrée en modalité d'intensité par arc thérapie dynamique.</i>	36
<i>Figure 5 : Study profile</i>	37
<i>Figure 6 : Progression-free survival (PFS) according to focal treatment 3 (A) and 6 (B) months after initiation of first treatment (landmark analysis)</i>	41
<i>Figure 7 : Overall survival according to focal treatment 3 (A) and 6 (B) months after initiation of first treatment (landmark analysis)</i>	42
<i>Tableau 1 : Résumés des différentes études en 1ère ligne métastatique des cancers du sein RH+</i>	21
<i>Tableau 2 : Patient and tumor characteristics at oligometastatic disease diagnosis (n=102).....</i>	38
<i>Tableau 3 : Systemic treatments and focal treatments of metastases</i>	39
<i>Tableau 4 : Univariate and multivariate analysis of OS and PFS.....</i>	40
<i>Tableau 5 : Prospective and retrospective studies involving OMBC with curative focal treatment.....</i>	43

I. Introduction

Le cancer du sein métastatique est une maladie hétérogène, aux formes cliniques variées, allant de la métastase unique à la dissémination multiviscérale. L'incidence est en augmentation de par le dépistage et les imageries anatomiques et fonctionnelles avec $\approx 10\%$ de cancers métastatiques au diagnostic, et 30 à 40% de récurrences métastatiques¹. Les traitements actuels ont permis une augmentation des taux de survie qui pourrait parfois atteindre deux à trois ans voire plus². Parfois même une guérison peut survenir. Néanmoins, dans les séries publiées, il n'y a pas de critère clinique, biologique ou radiologique permettant d'individualiser le pronostic et sélectionner les patientes métastatiques pouvant bénéficier d'un projet thérapeutique ambitieux³. Parmi ces patientes, plusieurs avaient un nombre limité de métastases, identifiées comme oligométastatiques. Ces patientes représenteraient moins de 10% des cancers du sein métastatiques⁴. Toutefois ces données sont anciennes, sans définition exacte de la maladie oligométastatique avec une confusion fréquente entre le nombre de métastases et le nombre d'organes envahis. L'incidence actuelle serait de 17 %, motivant la recherche d'un traitement personnalisé de cette entité⁵.

A. Définition

a) Maladie oligométastatique

Le cancer du sein oligométastatique est défini par les recommandations américaines et européennes comme une maladie à faible volume métastatique avec un nombre limité de lésions et d'organes envahis, en excluant les volumineuses métastases non accessibles à un traitement focal^{6,7}. Le terme oligométastatique comprend différentes entités qu'il convient de distinguer, et d'illustrer (figure 1)⁸ :

- La maladie oligométastatique synchrone : il s'agit de la détection simultanée de la tumeur primitive et d'un nombre limité de métastases (≤ 5 métastases avec lésion primitive active)
- La maladie oligométastatique métachrone, appelée également oligo-récurrente : il s'agit de la détection d'un nombre limité de métastases (≤ 5) au moins 6 mois après le diagnostic de la tumeur primitive qui doit être contrôlée.
- La maladie oligo-progressive : il s'agit de la progression d'un nombre limité de métastases (< 5) dans un contexte de maladie disséminée mais stable.

- La maladie oligo-persistante : il s'agit de la persistance d'un nombre limité de métastases (< 5) après un traitement systémique.

b) Sous type-histologique

L'analyse de l'expression des récepteurs hormonaux (RH) et du statut HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) est indispensable dans la prise en charge du cancer du sein. Les cancers du sein qui expriment les RH sont regroupés sous le terme luminal A (récepteur œstrogène et/ou progestérone positif, HER2 négatif, index mitotique faible avec Ki<20%) et luminal B (Récepteur œstrogène et/ou progestérone positif, HER2 surexprimé ou négatif, index mitotique élevé avec Ki >20%). Les cancers Luminal A sont de meilleur pronostic que les Luminal B. Les cancers du sein surexprimant uniquement HER2 sont regroupés sous le terme HER2 enrichi. Les cancers du sein ne surexprimant ni les RH ni HER2 sont regroupés sous le terme *basal-like* ou triple négatif.

Parmi les cancers du sein oligométastatiques, 80 à 66% expriment les RH, 17 à 39% expriment HER2 et 13 à 24% sont *basal like*^{5,9}.

B. Physiopathologie

Les premières hypothèses de la cancérogénèse ont été émises en 1894 par Halsted et al, en se basant sur le modèle du cancer du sein ¹⁰. Ainsi le cancer s'étendrait par étapes ordonnées selon le stade : d'abord localement, puis par les voies lymphatiques et enfin par voie systémique. Cela a été le fondement de l'association radio-chirurgicale pour le traitement de la majorité des cancers localisés ou localement avancés. Le concept de maladie systémique émergea dans les années 50, toujours basé sur le modèle du cancer du sein. Cette théorie considère que les petites tumeurs ne sont qu'une manifestation précoce d'une maladie systémique qui, si elle doit évoluer sous une forme métastatique, l'a déjà fait sur un mode infra clinique, sous la forme de métastases microscopiques. Le traitement local ne serait alors pas suffisant, à la différence des « vraies » tumeurs localisées ¹¹. Enfin, dans les années 90, il a été prouvé que la capacité métastatique d'une tumeur est une caractéristique biologique du cancer sous tendue par des modifications moléculaires multiples acquises par étapes ^{12,13}.

Le concept de maladie oligométastatique a été décrit en 1994 par Hellman and Weichselbaum partant de l'hypothèse que le cancer du sein oligométastatique pourrait avoir des caractéristiques biologiques spécifiques, formant une phase intermédiaire entre la maladie localisée et la maladie disséminée ^{14,15}. Dans cette phase, les cellules de la tumeur primitive pourraient être présentes dans un organe à distance, en nombre limité, sous forme d'agrégats cellulaires, où elles pourraient y rester dans un état de latence, appelé « dormance cellulaire »¹⁶. Des modèles pré-cliniques ont été étudiés afin d'expliquer cet état intermédiaire.

Premièrement, les cellules tumorales pourraient présenter une dysfonction de la néoangiogénèse, nécessaire à la croissance tumorale. Deuxièmement, le micro-environnement de l'organe envahi pourrait ne pas supporter la prolifération métastatique, les cellules tumorales se retrouveraient alors dans un organe hostile. Troisièmement, le système immunitaire pourrait empêcher la tumeur de sortir de la dormance cellulaire en éliminant les cellules qui se réactivent ¹⁷⁻¹⁹. Ces hypothèses suggèrent qu'il existe des patientes qui pourraient bénéficier d'une prise en charge spécifique, comprenant notamment les traitements focaux ciblant ces cellules dormantes. La figure 2 illustre ces informations.

Des paramètres biologiques ont alors été décrits afin d'établir un rationnel biologique de la dissémination métastatique. L'étude de ces paramètres a ensuite été étendue aux cancers oligométastatiques.

Un premier paramètre biologique intéressant est le compte des cellules tumorales circulantes (CTC), avec un seuil à 5 CTC / 7.5mL de sang. Les patientes, avec une valeur supérieure à ce seuil à l'initiation des traitements, avaient un taux de survie sans progression et survie globale significativement plus faible dans une population de cancer du sein polymétastatique²⁰. Cela a été également étudié dans le cadre des cancers du sein oligométastatiques²¹. Un décompte > 5 CTC / 7.5mL de sang avant les traitements était en faveur d'un nombre de métastases et de sites envahis plus important au diagnostic. A la progression, il y avait également un nombre de métastases et de nouveaux sites envahis plus important, y compris pour les patientes avec une seule métastase au diagnostic.

Les micro-ARN (miARN) sont de petits ARN non codants, jouant un rôle dans la régulation de l'expression des gènes. Leur dérégulation participe à la cancérogénèse. Certains microARN sont des biomarqueurs pour le diagnostic, le pronostic, et pour les réponses aux traitements, notamment dans les cancers du sein métastatiques²². Dans les maladies oligométastatiques qui ont reçu un traitement par radiothérapie stéréotaxique, une analyse des microARN a permis de créer un score pour distinguer les patientes avec un meilleur pronostic²³.

Les informations liées à l'ADN tumoral circulant sont peu nombreuses et non applicables pour le cancer du sein oligométastatique²⁴.

Enfin, la dissémination tumorale résultant d'un passage hématogène, le traitement focal des métastases visibles n'est pas suffisant et les traitements systémiques sont indispensables afin de traiter la maladie microscopique. Une approche multidisciplinaire associant les traitements focaux et les traitements systémiques semblerait donc plus intéressante que l'utilisation des deux traitements de façon indépendante, avec un bénéfice en survie potentiel²⁵.

C. Traitements focaux

La chirurgie, la radiofréquence et cryothérapie, ainsi que la radiothérapie en condition stéréotaxique font partie des traitements focaux à visée curative qui peuvent être utilisés dans la prise en charge de maladie oligométastatique.

a) Chirurgie

La chirurgie est le traitement historique des métastases. De nombreuses études rétrospectives rapportent des cas de rémissions durables, notamment dans le cancer colorectal, le cancer du rein, le cancer du sein, les cancers ORL, le mélanome, les sarcomes des tissus mous et les ostéosarcomes pédiatriques^{26,27}. Plusieurs séries ont décrit des taux de contrôle local et de survie plus importants chez des patientes sélectionnées qui ont bénéficiées de métastasectomie pulmonaire, hépatique, osseuse, surrénalienne et cérébrale²⁸. La qualité de la résection R0 est un critère majeur de la résection puisque la survie médiane peut passer de 37 à 25 mois en cas de résection R1 avec un taux de survie à 5 ans de 38% à 18%, en cas de métastasectomie pulmonaire dans les cancers du sein métastatiques²⁹. La résection chirurgicale doit également avoir lieu chez des patientes en réponses, ou contrôlées, par un traitement systémique, avec un gain en survie globale médiane (80 mois contre 30 mois), en cas de métastasectomie hépatique dans les cancers du sein métastatiques³⁰.

b) Radiologie interventionnelle

Les traitements de destruction tumorale percutanés par radiologie interventionnelle tels que la radiofréquence ablativité et la cryothérapie ont montré des taux de contrôle local à 1 an et 2 ans de 83% et 76.1%, avec une efficacité plus limitée chez les patientes triples négatives et dont la taille de la métastase est > 4 cm³¹. Les atteintes osseuses, sans rupture corticale et à distance des structures nerveuses sont également des facteurs positifs de contrôle local, significatifs en analyses multivariées. Le statut oligométastatique métachrone était également retrouvé³². Le geste s'effectue sous anesthésie locale ou générale, avec un contrôle rapide des douleurs, et un taux de complications grade ≥ 3 de 5%³³.

c) Radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie en condition stéréotaxique a été décrite initialement par Leksell pour le traitement par radiochirurgie des métastases cérébrales à l'aide d'un cadre rigide fixé au crâne, et de rayonnement ionisant gamma ³⁴.

Depuis, de nombreuses avancées techniques ont permis de garder l'efficacité de cette technique mais en délivrant une forte dose de rayonnement ionisant X dans un volume réduit en se libérant du cadre invasif, avec un nombre de fractions limité. Pour réaliser ces traitements, des moyens de contentions efficaces et des techniques d'imageries embarquées innovantes sont nécessaires. Il devient alors possible d'irradier des métastases dans des organes mobiles grâce à une acquisition scanographique 4D et un traitement guidé par l'asservissement respiratoire tels que le *tracking* (suivi et irradiation de la tumeur en même temps) et le *gating* (irradiation de la tumeur lorsqu'elle atteint une zone anatomique spécifique en fonction de la respiration) ³⁵. Le mouvement de la tumeur à l'intérieur de l'organe est alors défini par l'ITV (*Internal Target Volume*). Les modalités de prescription, de préparation et de délivrance de dose sont décrites dans le rapport dédié ICRU91 (International Commission on Radiation Units and Measurements) ³⁶. Les avantages en coût, en conservation d'organes, et en doses curatives ont permis à la radiothérapie stéréotaxique d'avoir une place de choix dans la prise en charge des maladies oligométastatiques. Une revue de 28 études utilisant la radiothérapie stéréotaxique pour le traitement des métastases de maladie oligométastatique, toutes histologies confondues, a rapporté un taux de contrôle important (80% de control local) et des effets secondaires limités (5% de toxicité grade 3) ³⁷. Les meilleurs candidats à ce traitement étaient les patientes avec un cancer du sein, un nombre de métastases ≤ 3 , > 6 mois de stabilité carcinologique, une taille de métastases < 3 cm, et une dose efficace biologique > 100 Gy.

Les deux plans de traitements en figure 3 et 4 illustrent le gain en précision, en couverture et la réduction des volumes de traitement de deux métastases rachidiennes.

L'irradiation du volume A, en condition stéréotaxique, permet d'illustrer la décroissance de dose très rapide autour du volume cible par rapport au volume B, avec une isodose de couverture passant de 80% à 60% puis 40% etc. (rouge puis vert puis bleu). De plus les volumes d'irradiation sont nettement différents entre les 2 plans avec une irradiation limitée au corps vertébral en A et une irradiation intégrant les vertèbres sus et sous-jacentes à la vertèbre atteinte en B. Des recommandations internationales de délimitation sont décrites pour les irradiations stéréotaxiques ³⁸⁻⁴⁰.

D. Traitements systémiques

Les avancées techniques en radiothérapie ont été conjointes aux avancées des traitements systémiques. La prise en charge diffère selon les sous types histologiques précédemment décrits.

a) Triple négatif

Le traitement de référence en 1^{ère} ligne est une chimiothérapie, à base de taxanes ou d'anthracyclines. Une polychimiothérapie est privilégiée en cas de crise viscérale sauf insuffisance d'organe (hépatique, rénale, cardiaque).

La recherche de mutation germinale BRCA1 et 2 est indispensable dès le début de la prise en charge afin de discuter l'utilisation d'inhibiteur de PARP (Poly-ADP-ribose polymérase) dans les tumeurs HER2 non surexprimée^{41,42}. Cette mutation est présente dans 5% des cancers du sein tous types histologiques confondus⁴³. Dans les cancers du sein triple négatif, celle-ci est présente dans 30.8% des cas⁴⁴.

b) HER 2 surexprimé

Le choix du traitement de première ligne dépend de l'intervalle libre à partir de la fin de la thérapie adjuvante avec trastuzumab. En cas de maladie métastatique de novo ou avec un intervalle libre ≥ 12 mois, le traitement de première ligne comprend un double blocage antiHER2 associé à une chimiothérapie à base de taxanes⁴⁵. En cas d'intervalle libre < 12 mois, le traitement sera du trastuzumab-emtansine TMD1⁴⁶.

c) Récepteurs hormonaux positifs

Actuellement, le standard de la prise en charge des maladies métastatiques exprimant les récepteurs hormonaux dépend des statuts d'hormono-résistance primaire, secondaire et hormono-sensibilité dont les définitions sont les suivantes.

- Hormono-résistance primaire : progression durant les 2 premières années d'hormonothérapie en adjuvant ou dans les 6 mois en cas de maladie métastatique.
- Hormono-résistance secondaire : progression après 2 ans d'hormonothérapie adjuvante ou après 6 mois d'hormonothérapie.

En 1^{ère} ligne (L1) métastatique, le développement des inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4/6 a modifié la stratégie thérapeutique des cancers du sein métastatiques RH+. Palbociclib, ribociclib et abémaciclib sont des inhibiteurs de CDK 4/6 réversibles hautement sélectifs, actifs par voie orale, approuvés dans le traitement des cancers du sein métastatiques RH+ en association avec une hormonothérapie spécifique. Le tableaux 1 résume les différents essais utilisant les inhibiteurs de CDK 4/6 en première ligne métastatique et souligne le gain en survie grâce à ces molécules, même si les gains en survie globale ne sont connus qu'avec les études MOLASEESA 3 et 7 ⁴⁷⁻⁵¹.

Tableau 1 : Résumés des différentes études en 1ère ligne métastatique des cancers du sein RH+

Traitement	Population	Hormonosensible/ hormonorésistance	Phase	N	PFS	OS
PALOMA 2 Letrozole +/- palbociclib	Post-ménopause	Hormonosensible L1	Phase 3 randomisée	666	24.8 mois vs 14.5 mois (HR 0,58)	-
MONALESSA 2 Letrozole +/- ribociclib	Post-ménopause	Hormonosensible L1	Phase 3 randomisée	668	25.3 mois vs 16 mois (HR 0,568)	-
MONARCH 3 Anti aromatase non stéroïdien +/- abemaciclib	Post-ménoapuse	Hormonosensible Hormonorésistant L1	Phase 3 randomisée	493	28.1 mois vs 14.7 mois (HR 0.54)	-
MONALEESA 7 (Tamoxifene ou anti aromatase non stéroïdien) + groselin +/- ribociclib	Pré-ménopause	Hormonosensible Hormonorésistant L1	Phase 3 randomisée	672	23.8 mois vs 13 mois (HR 0.55)	À 42 mois: 70.2% vs 46% (HR 0.71)
MONALEESA 3 Fulvestrant +/- ribociclib	Post-ménopause	Hormonosensible Hormonorésistant L1 et L2	Phase 3 randomisée	726	33.6 mois vs 19.2 mois (HR 0.593)	À 42 mois: 57.8% vs 45.9% (HR 0.72)

E. Perspectives

Une récente revue de la littérature sur l'incidence, la biologie et les stratégies thérapeutiques du cancer du sein oligométastatique a mis en avant les limites des études prospectives ou rétrospectives déjà publiées⁹. Ces limites étaient des séries avec une taille d'échantillon faible, un manque de comparaison entre traitement focal des oligométastases et traitement systémique seul, peu de facteurs pronostiques de survie identifiés et enfin la plupart des séries ont été publiées avant l'utilisation des traitements systémiques modernes, notamment les inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines (CdK) 4/6 qui ont un bénéfice en survie globale^{50,51}. Enfin la seule étude randomisant l'ajout de la radiothérapie stéréotaxique aux traitements systémiques dans la prise en charge des maladies oligométastatiques est une étude de phase II, toutes histologies confondues. Elle comprenait seulement 18 patientes présentant un cancer du sein oligométastatique. Dans cette étude la survie globale (SG) médiane dans le bras SBRT était de 41 mois, avec 70% de SG à 2 ans ($p=0.09$) et une survie sans progression (SSP) médiane de 12 mois dans le bras SBRT avec 45% de SSP à 2 ans ($p=0.012$)⁵². Les données de survies spécifiques par types histologiques ne sont pas connues.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective monocentrique évaluant l'utilisation des traitements focaux combinée aux traitements systémiques par rapport aux traitements systémiques exclusifs, incluant les thérapies systémiques comme les anti CdK 4/6, dans les cancers du sein oligométastatiques synchrones et oligo-récurent avec primitif contrôlé. L'objectif principal de cette étude est la survie sans progression. Les objectifs secondaires sont le taux de contrôle local après traitement focal, la survenue de toxicité et la survie globale. Nous avons également cherché à identifier des facteurs pronostiques.

Le travail de cette thèse est destiné à être soumis à un journal international de radiothérapie et est présenté en suivant.

II. Material and methods

A. Patients

We retrospectively reviewed the medical records of metastatic breast cancer (BC) patients who were registered for multidisciplinary analysis at our weekly tumor board dedicated to metastatic BC patients only. These patients were analyzed for baseline characteristics, treatment modalities and survival.

To be included in this study, patients had to have 1 to 5 metastatic lesions without limit of organs involved. Only patients with synchronous “*de novo*” and oligorecurrent metastatic BC, according to the oligometastatic paradigm of Palma et al ⁵³, were included. To date, there is no standard interval between treatment of the primary tumor and the development of metastasis to differentiate synchronous OMBC from oligorecurrent ones. Metastatic relapses occurring > 6 months with controlled primary were considered oligorecurrent. Primary breast cancer and lymph nodes had to be treated according to the same modalities as non-metastatic BC in case of oligo recurrent BC. We excluded patients with oligoprogressive disease, brain metastases or uncontrolled loco-regional recurrence. The extent of disease had to be assessed with FDG-PET/CT, whole-body MRI, or by thoracic-abdo-pelvic CT with bone scintigraphy. Liver, spinal and brain MRI was performed at the discretion of the physician. We used the definition proposed by Kelly et al. to calculate the number of metastatic sites ⁵⁴. For lesions in the bone, lung, and liver, each radiologically identifiable lesion was considered one site of disease. For lesions in the lymph nodes, radiologic involvement of each echelon of the lymphatics was considered a single site of disease, even if there were multiple nodes noted in a given echelon. For mediastinal nodes, we used the thoracic lymph node stations of Chapet et al ⁵⁵, and for cervical lymph nodes we used the consensus of Gregoire et al ⁵⁶.

Biopsy of a metastasis was not required but was preferred. For synchronous OMBC, pathology data used in this analysis was obtained from the primary tumor or metastasis. For all others, it was obtained from the last site of recurrence or metastases. In the event of contralateral axillary lymph nodes, workup included, in all cases, ultrasound and mammography, breast MRI and PET-CT ⁵⁷. In the absence of contralateral breast tumor, contralateral axillary lymph nodes were considered distant metastases. Tumors were defined as hormone receptor-positive (HR+) when estrogen receptor or progesterone expression was $\geq 10\%$. HER2 immunohistochemical score (IHC) 3 or IHC score 2 with a positive fluorescence in situ hybridization (FISH) classified

the cancer as HER2-positive. All cancers with an IHC score 0, 1 or 2 and with a negative FISH/CISH test, as well as patients with a negative FISH/CISH test without IHC data, were considered as HER2-negative ⁵⁸.

The study was approved by our multidisciplinary breast committee and our institutional board committee (BEC-FO-0227).

B. Focal therapy

MDT included surgery, stereotactic body radiation therapy (SBRT) and intensity-modulated radiation therapy (IMRT), cryotherapy and percutaneous radiofrequency ablation (PRA). At least one metastatic site had to be treated. Patients with palliative irradiation were excluded from this study.

a) Radiotherapy

All patients underwent computer tomography (CT)-based planning. Patients were immobilized using a personalized foam cradle or immobilization mask. Contouring of the gross tumor volume (GTV) was undertaken using all available imaging modalities including PET-CT or MRI. A 3-5 mm margin was given to the GTV to define a planning target volume (PTV). Various dose fractionation schedules were used. Specific dosimetry data is available in supplemental materials. Due to various dose fractionation schedules used, an equivalent dose in 2-Gy per fraction (EQD2) was calculated using the linear quadratic model with an alpha/beta ratio of 4 ⁵⁹ as well as the biologically effective dose (BED).

b) Other focal therapy

Cryotherapy, RPA and surgery were performed in accordance with good medical practice with curative intent.

C. Outcomes

The primary endpoint was progression-free survival (PFS). Secondary endpoints were OS, local control and toxicity. Toxicity was scored on the NCI CTCAE v5 toxicity scale ⁶⁰. Best response was assessed by the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1 ⁶¹.

D. Statistical analysis

Data were summarized by frequency and percentage for categorical variables and by median and range for continuous variables. Comparison between groups were assessed using the Chi-square or Fisher's exact test for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables.

PFS and OS were computed from initiation of the first treatment and survival rates were estimated by the Kaplan-Meier method with 95% confidence intervals (CI), using the following first-event definitions: progression or death from any cause for PFS and death from any cause for OS. Patients who did not experience the event of interest were censored at their last follow-up. Univariable and multivariable analysis were performed using the Logrank test and the Cox proportional hazards models. Hazard Ratios (HR) were estimated with 95% CI. To avoid the guarantee-time bias, a Cox model with time-dependent variable was used to study the impact of MDT on PFS and OS. Sensitivity landmark analyses were also performed at 3 and 6 months. Groups were defined according to treatments received before landmark time and patients who progressed, died or were censored before the landmark time were excluded. All statistical tests were two-sided and p-values < 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were conducted using Stata Software®, version 16.1.

E. Funding source

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

F. Declaration of competing interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

III. Results

A. Patients and treatments characteristics

One hundred sixty patients were screened for the study between January 2014 and December 2018. Patient and tumor characteristics are reported in Table 2. Figure 5 shows flow chart. Fifty-three patients had oligometastatic disease at diagnosis (synchronous or de novo) and 49 had recurrent OMBC. Most patients had only one metastasis (n=54, 52.9%). Most metastases were located in bone structures (n=100), lymph nodes (n=37) and liver (n=35) and most were under 3 cm. Patients had only one (n=88, 86.3%) or two metastatic sites involved (n=14, 13.7%).

Treatment characteristics are shown in Table 3. Estrogen-receptor positivity was more common in the group of patients with ablative therapy (62.5% vs., 40.3% vs. $p=0.029$, result not shown). 72% of patients had an FDG-PET/CT examination of metastatic spread, as recommended by deSouza et al ⁶².

For patients who are treated by MDT, median time between systemic treatment and MDT was 4.4 months (range 0.0 ; 47.1). Thirteen patients received MDT before systemic treatment, especially for spine bone tumors. Fourteen patients were treated by radiotherapy alone, 11 patients by surgery alone, 8 patients by both surgery and radiotherapy, 5 patients by PRA alone, 1 patient by PRA and SBRT, and 1 patient by cryotherapy and SBRT. All metastases were treated in 35 of the 40 patients (87.5%) with MDT. When several metastases were present in the same organ or site, all metastases were treated. For all others (12.5%), not all metastases were treated by metastasis-directed therapy.

Cdk4/6 inhibitors were more often prescribed for those receiving STA than in patients receiving MDT (46.5% and 17.2% respectively, $p=0.011$). The duration of hormonal therapy was longer in the group of patients with MDT than in those with STA [24.2 months (range 6.6-70.2) and 12.8 months (range 2.0-76.8), in median, $p=0.034$]. (data not shown)

B. Outcomes :

Median follow-up was 50.4 months (95% CI [44.4 ;53.4]).

Patients who are treated by MDT (n=40), 34 (85%) achieved a complete response (CR), while 6 (14.5%) achieved a partial response (PR) or stable disease (SD). Patients who are treated by STA (n=62), 12 patients (19.4%) achieved CR while 42 patients (67.7%) achieved PR or SD (date not shown).

Median PFS for all patients was 27.6 months (95% CI [17.2; 48.4]). Two-and 5-year PFS was 52.7% (95% CI [42.57; 61.88]) and 34.75% (95% CI [24.42; 45.26]) respectively. Fifteen patients (37.5%) of MDT group and 47 patients (75.8%) in STA group experienced disease progression. Twelve of the 15 patients (80%) of MDT group had an isolated failure in a single metastatic site compared to 30 patients (63.8%) with STA. Four patients of MDT group suffered progression distant from the treated site but in the same organ, and 3 of these had salvage focal treatment. Only one had progression at the treatment site.

Two-and 5-year OS was 86.19 % (95% CI [77.80; 91.58]) and 63.21% (95% CI [50.69; 73.37]) respectively considering all patients. At the time of analysis, 5 patients (12.5%) in the MDT group and 22 patients (35.5%) in the STA group had died of disease evolution.

Using Cox time-dependent covariate hazards model, a statistically significant difference in PFS was seen in favor of patients with MDT compared to those with STA (HR 0.39 [0.22; 0.72], p=0.002). A median OS was not reached. A significant difference in OS was also seen in favor of patients with MDT compared to STA (HR 0.31 [0.13; 0.78] p=0.002). There was no significant difference in OS or PFS between patients with MDT on 1 vs. ≥ 2 metastases. In addition, landmark analyses were carried out at 3 and 6 months after the start of the first treatment to demonstrate differences in PFS or OS between patients with MDT and those with STA (Figures 6 and 7).

Results from univariate and multivariate analysis are detailed in Table 4. In multivariate analyses, MDT was significantly associated with favorable PFS and OS compared to STA. Overexpression HER2 and hormone receptor-positivity were significantly favorable factors for both PFS and OS. Liver metastases led to worse PFS rates. Bone metastasis was significantly associated with favorable PFS in univariate analysis but did not reach significance in multivariate analysis.

C. Toxicity :

MDT was well tolerated, and no grade ≥ 3 toxicity was observed in patients with radiotherapy, surgery or cryotherapy. Only one patient presented grade 3 toxicity (pneumothorax) after PRA. Three patients (13.6%) experienced grade II toxicity.

IV. Discussion

We evaluated two therapeutic strategies in synchronous and recurrent OMBC: STA including the most recent and advanced therapies and MDT of at least one metastasis in addition to systemic treatment. We hypothesized that by adding MDT, especially by using radical radiation therapy, we could improve the overall outcome in OMBC patients. In our study, patients who underwent MDT had an improved 2- and 5-year PFS and OS without significant toxicity.

In our study, synchronous “de novo” and oligorecurrent metastatic BC were defined by ≤ 5 metastases without brain metastases, mostly detected by ^{18}F -FDG-PET/CT or CT/ bone scintigraphy combination, with primary breast cancer controlled in oligorecurrent MBC. Half of our patients (52.9%) had only one metastasis and most (72.9%) presented with bone and lymph node metastases and with a limited number of metastatic lesions (≤ 3 in 89.2%). This population was comparable with Trovo et al (one metastasis in 50%, 90% with bone and lymph node metastases, ≤ 3 metastases in 96.3%)⁶³.

The OS and specific survival rates here are comparable to studies described in Table 5. All these series reported OMBC patients treated with intention-to-cure strategies combining systemic treatment and MDT. However, none of them evaluated STA with and without MDT. Three prospective non randomized phase II trials including in total 117 patients showed excellent tolerability rates without any grade III toxicities after ablative SBRT or IMRT⁶³⁻⁶⁵. They all reported a 2-year PFS and OS of about $\approx 60\%$ and 90% , respectively, while 5-year OS was $\approx 80\%$ ⁶⁴. Few prognostic factors of PFS and OS could be identified in multivariate analysis except significantly better OS for OMBC with bone only lesions^{64,66}. Significant findings from other studies, all retrospective, are detailed in Table 5. All the above data reflect the heterogeneity of OMBC and the lack of prognostic criteria other than metastatic site (bone vs. visceral) and number of lesions (1 vs. >1).

We were able to identify several prognostic factors of PFS and OS in univariate analysis. Importantly, we found a significantly better OS and PFS with systemic and ablative treatment of at least one metastatic deposit when compared to STA. However, there was no difference in outcomes between patients with synchronous vs. metachronous presentation. Furthermore, the number of lesions (1 vs. ≥ 2) or metastatic sites (1 vs. ≥ 2) was not associated with PFS or OS.

This may be explained by the fact that patients with few metastatic lesions have probably received ablative treatments more often than those with multiple lesions.

Secondly, patients with HER2 positive status and patients with estrogen-receptor expression had significantly longer PFS and OS when compared to patients with triple negative (TN) cancers, regardless MDT. This confirms the importance of adapting treatment to the IHC subtype. Indeed, HER2 positivity was not always captured in earlier studies while in others HER2 status was not correlated with any endpoint^{63,64,67,68}. Anti-HER therapies like trastuzumab used as single agent⁶⁹, in combination with pertuzumab⁴⁵ or with emtansine (T-DM1)^{46,70}, have shown improvements in OS rates from ~ 30 to 56 months. We believe that local therapies have the potential to improve even further the response to the above-mentioned HER2 therapies and thereby the prognosis of HER2-amplified OMBC patients. Furthermore, if local therapies can sterilize metastatic foci, then systemic therapy with anti-HER2 agents may be discontinued in some elderly and fragile patients with an unfavorable profile of cardiac toxicity with anti-HER2 agents. Of course, this would need confirmation in prospective randomized control studies. However, since HER2 status accounts for only 15%–20% of all BC patients and a randomized controlled trial needs large sample sizes, these studies will probably not see the light of day.

The other innovation about directed systemic treatment of MBC is anti CdK 4/6 therapy. These drugs have anti-tumour immune response with two mechanisms: firstly they stimulate production of type III interferons and enhance tumour antigen presentation. Secondly, CDK4/6 inhibitors suppress the proliferation of regulatory T cells^{71,72}. Association of “vaccine-like effect” via SBRT and immune response via anti CdK 4/6 could improve outcomes in combined treatment

Further research is needed to confirm that the above mentioned subgroup of patients, i.e. HER2- and estrogen-positive status, without liver metastatic deposits, are potential candidates for this kind of approach. Other prognostic factors should also be identified.

This study has some limitations. First, it is retrospective. To date, only Palma *et al* published prospective randomized trial has explored STA with or without ablative irradiation of metastases from solid tumors. However, only 18 OMBC patients were included since all the others had different primary tumors (prostate, colorectal, etc). This study showed that SBRT to all sites of metastatic disease significantly improves the 5-year OS rate from ~ 18% to ~ 42%.

In this study, only 13 OMBC patients received SBRT compared to 5 patients in the control group⁷³. To our knowledge, our study is the first to analyze the addition of local therapies to STA in a large number of OMBC, including more recent systemic treatment approaches like cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors.

Another limitation of our study is the statistical design including lack of matching between patients with or without MDT. This could have been compensated by using a propensity score to adjust for confounding variables between the two populations. Indeed, this was our intention in designing this study. However, our multivariate analysis took several confounding factors into account including a comparison between patients with "systemic + focal» vs. "systemic only». Using a propensity score often gives similar results to multivariate analysis and can reduce the sample size of the population.

Despite the absence of phase III trials, we believe that these favorable rates plead for the use of more aggressive strategies including MDT in OMBC patients, especially in those who have either estrogen or HER2-positive status.

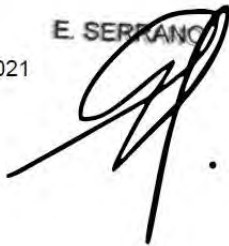
V. Conclusion

The results of this study confirm the necessity to analyze and manage oligometastases in a multidisciplinary approach and to individualize treatment with the use of MDT. While awaiting results from ongoing randomized controlled trials, treatment to all metastatic sites in patients with OMBC should be proposed to the appropriate candidates. Phase III trials are waiting to provide robust support for the OS benefits ^{74,75}.

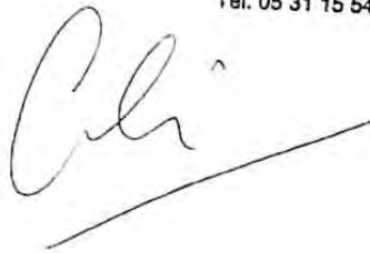
Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

12/10/2021



Pr Anne LAPRIE - RADIOTHERAPIE
IUCT - ONCOPOLE
1 avenue Irène Joliot-Curie
31059 TOULOUSE CEDEX 9
RPPS 10002916723
Tél. 05 31 15 54 30



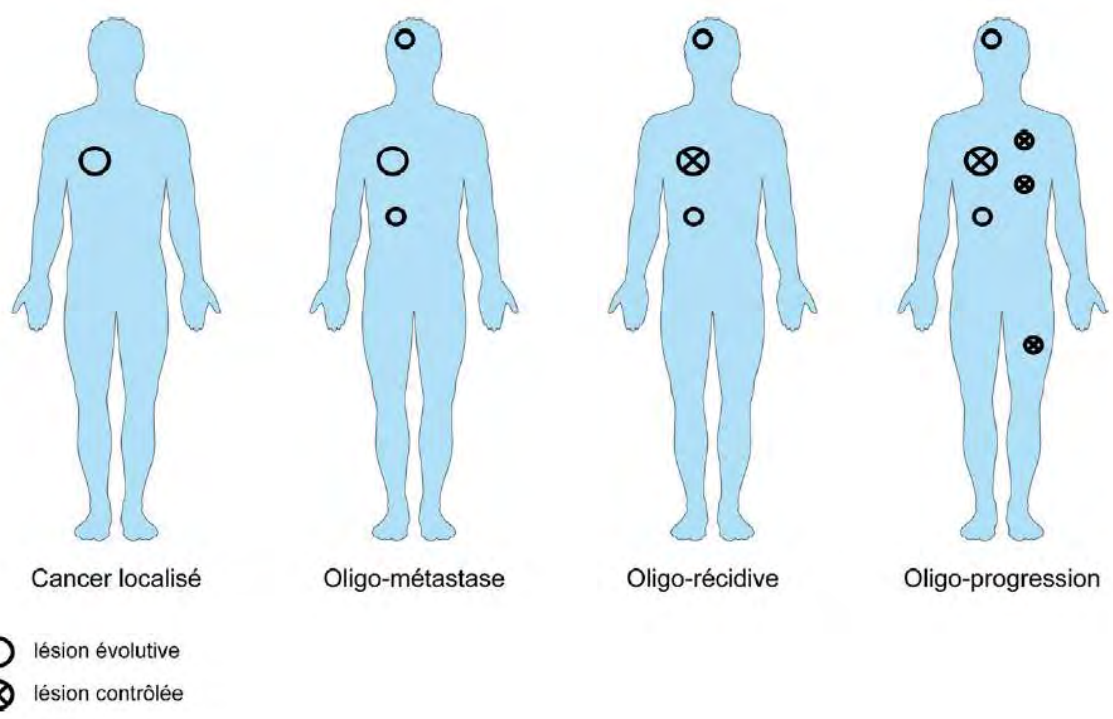


Figure 1: Oligométastase, oligorécidive et oligoprogression.

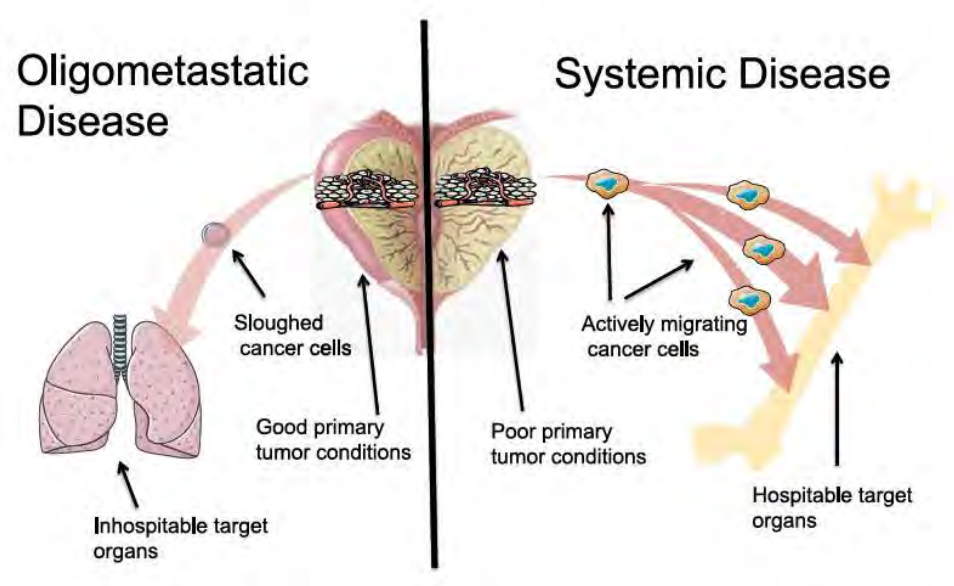


Figure 2 : Oligometastatic vs systemic disease

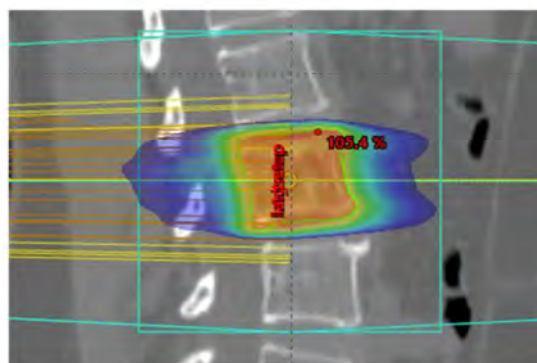
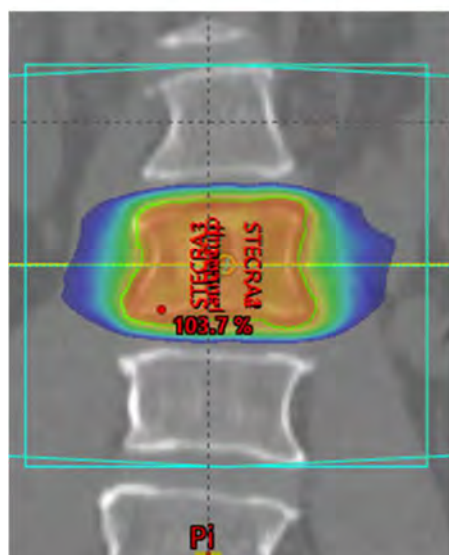
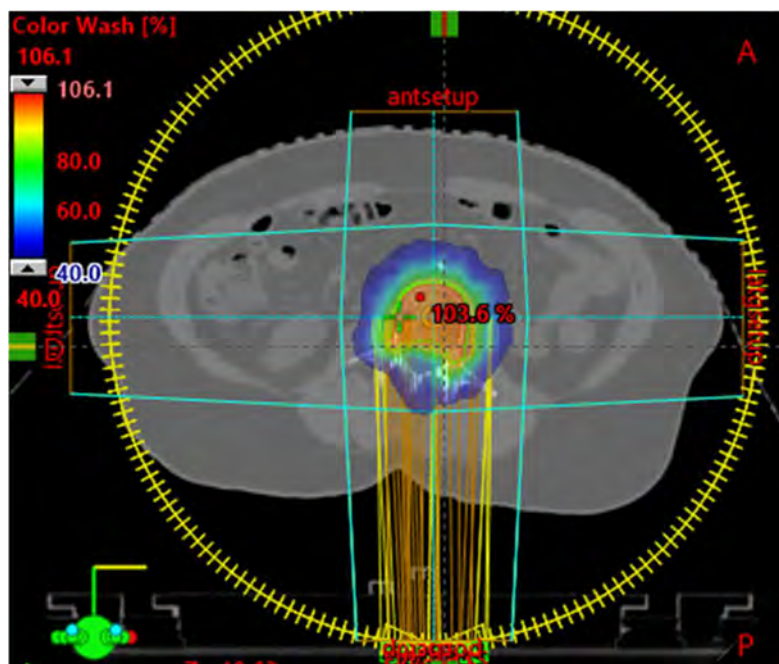


Figure 3: Couverture dosimétrique d'une irradiation stéréotaxique d'une métastase vertèbre lombaire délivrant 27 Gy en 3 fractions de 9 Gy, délivrée en modulation d'intensité par arc thérapie dynamique

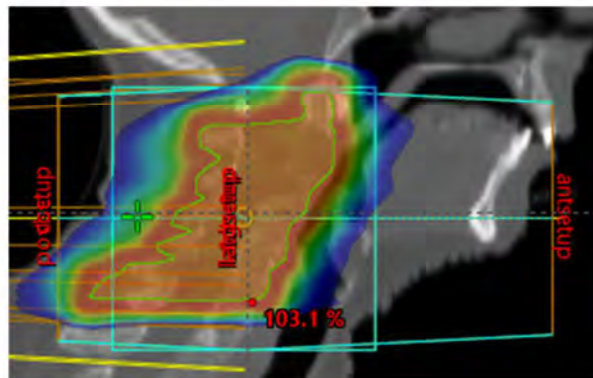
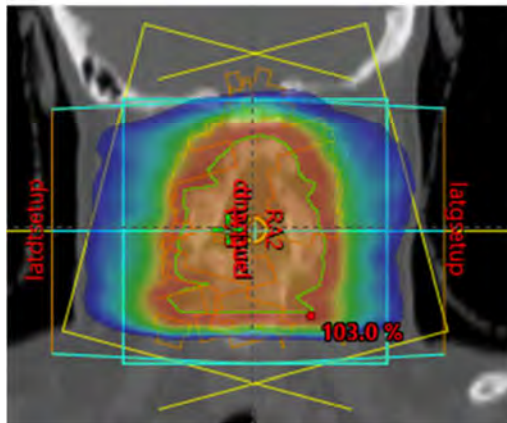
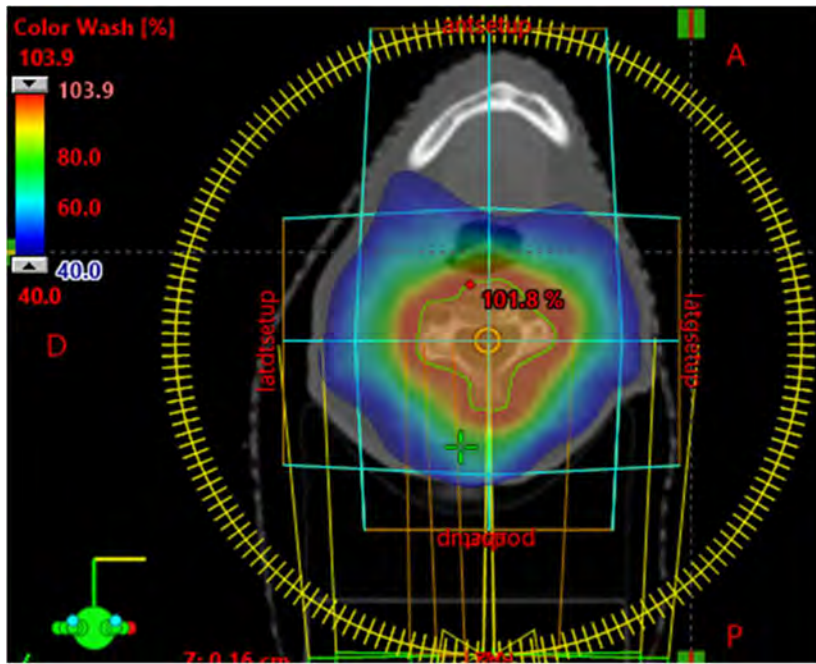


Figure 4 : Couverture dosimétrique d'une irradiation palliative délivrant 30Gy en 10 fractions de 3Gy, délivrée en modalité d'intensité par arc thérapie dynamique.

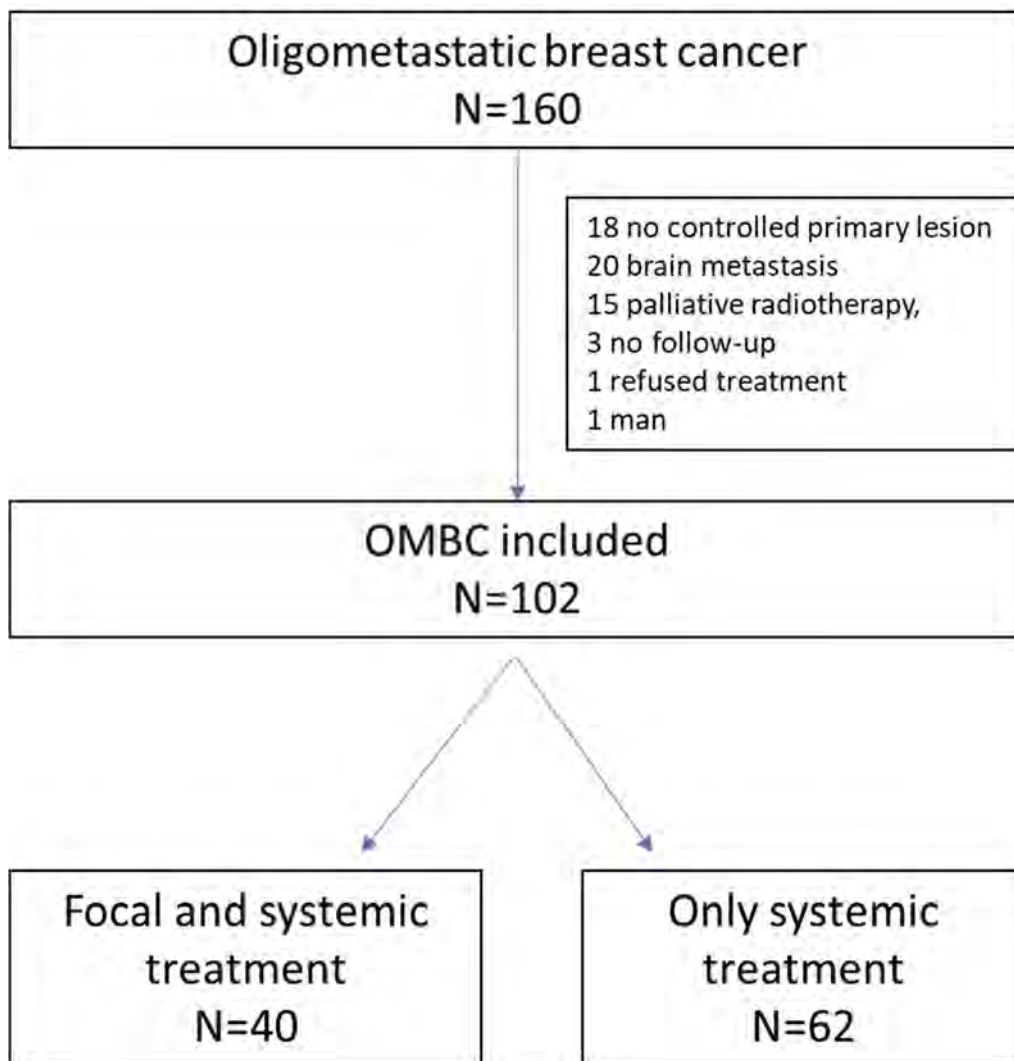


Figure 5 : Study profile

Tableau 2 : Patient and tumor characteristics at oligometastatic disease diagnosis (n=102)

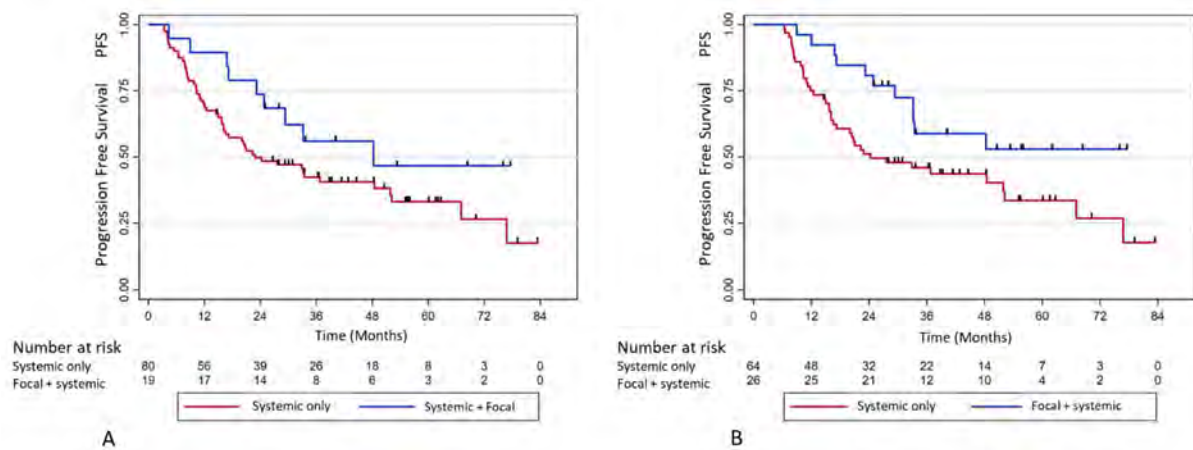
	Total N=102	STA N=62	MDT N=40	p-value
Age (years)				0.207
Median	55	56.5	53.5	
(Range)	(28-90)	(28-90)	(30-76)	
OMS				-
0 - 1	99 (97.1%)	59 (95.2%)	40 (100%)	
2 - 3	3 (2.9%)	3 (4.8%)	0 (0%)	
Menopause				0.5
No	42 (42.0%)	24 (39.3%)	18 (46.2%)	
Yes	58 (58.0%)	37 (60.7%)	21 (53.8%)	
Missing	2	1	1	
Oligometastatic				0.47
Synchronous	53 (52.0%)	34 (54.8%)	19 (47.5%)	
Oligorecurrent	49 (48.0%)	28 (45.2%)	21 (52.5%)	
T				0.16
T0/T1/T2	68 (68.0%)	39 (62.9%)	29 (76.3%)	
T3/T4	32 (32.0%)	23 (37.1%)	9 (23.7%)	
Missing	2	0	2	
N				0.84
N0	27 (26.7%)	17 (27.4%)	10 (25.6%)	
N+	74 (73.3%)	45 (72.6%)	29 (74.4%)	
Missing	1	0	1	
IHC Subtype				0.446
RH +	78 (76.5%)	48 (77.4%)	30 (75.0%)	
RH + / HER2 -	66 (64.7%)	43 (69.4%)	23 (57.5%)	
HER2 +	18 (17.6%)	9 (14.5%)	9 (22.5%)	
TNBC	18 (17.6%)	10 (16.1%)	8 (20.0%)	
Histologic type				-
NST	83 (81.4%)	48 (77.4%)	35 (87.5%)	
Lobular	12 (11.8%)	9 (14.5%)	3 (7.5%)	
Other	7 (6.9%)	5 (8.1%)	2 (5.0%)	
Grade				0.49
Well differentiated (G1)	5 (5.0%)	2 (3.3%)	3 (7.5%)	
Moderately differentiated (G2)	53 (52.5%)	31 (50.8%)	22 (55.0%)	
Poorly differentiated (G3)	43 (42.6%)	28 (45.9%)	15 (37.5%)	
Missing	1	1	0	
Diagnostic imaging				-
PET/CT	72 (70.6%)	40 (64.5%)	32 (80%)	
Whole body MRI	7 (6.9%)	3 (4.8%)	4 (10%)	
Liver MRI	16 (15.7%)	13 (21%)	3 (7.5%)	
Bone MRI	23 (22.6%)	14 (22.6%)	9 (22.5%)	
Chest/abdo/pelvis CT	91 (89.2%)	57 (92%)	34 (85%)	
Bone Scintigraphy	69 (67.6%)	42 (67.7%)	27 (67.5%)	
Number of metastases/patient				-
1	54 (52.9%)	30 (48.4%)	24 (60%)	
2	22 (21.6%)	13 (21%)	9 (22%)	
3	15 (14.7%)	9 (14.5%)	6 (15%)	
4	10 (9.8%)	9 (14.5%)	1 (2.5%)	
5	1 (1.0%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)	
Size metastases (cm)				0.66
< 3	71 (71.7%)	41 (68.3%)	30 (76.9%)	
3-5	20 (20.2%)	13 (21.7%)	7 (17.9%)	
> 5	8 (8.1%)	6 (10.0%)	2 (5.1%)	
Missing	3	2	1	
Sites involved				0.76
1	88 (86.3%)	54 (87.1%)	34 (85%)	
2	14 (13.7%)	8 (12.9%)	6 (15%)	
Number of metastases/sites	188 (100%)	123 (100%)	65 (100%)	-
Bone	100 (53.2%)	65 (52.9%)	35 (53.9%)	
Node	37 (19.7%)	18 (14.6%)	19 (29.2%)	
Liver	35 (18.2%)	29 (23.6%)	6 (9.2%)	
Lung	12 (6.4%)	9 (7.3%)	3 (4.6%)	
Skin	1 (0.5%)	0 (0%)	1 (1.5%)	
Pancreas	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0 (0%)	
Adrenal	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0 (0%)	
Choroid	1 (0.5%)	0 (0%)	1 (1.5%)	

Tableau 3 : Systemic treatments and focal treatments of metastases

	Total N=102	STA N=62	MDT N=40	p-value
Systemic treatment				
- HT / HR+ subtype	74 (94.9%)	43 (89.6%)	30 (100%)	0.368
Aromatase inhibitor	52 (66.7%)	31 (64.6%)	21 (70%)	
Tamoxifen	13 (16.7%)	5 (10.4%)	8 (26.7%)	
Fulvestrant	9 (11.5%)	7 (14.6%)	2 (6.7%)	
- Chemotherapy	50 (49%)	26 (41.9%)	24 (60.0%)	0.075
Anthracycline	8 (7.8%)	4 (6.5%)	4 (16.7%)	
Taxane	17 (16.7%)	9 (14.5%)	8 (33.3%)	
Anthracycline + taxane	21 (20.6%)	10 (16.1%)	11 (45.8%)	
Other	4 (3.9%)	3 (4.8%)	1 (4.2%)	
- Cdk4/6 inhibitors / HT treatment	25 (33.8%)	20 (46.5%)	5 (16.7%)	0.011
- Anti HER2 / HER2+ subtype	18 (100%)	9 (100%)	9 (100%)	0.320
Systemic treatment combined				
- HT + Cdk4/6 inhibitors	25 (24%)	20 (32.3%)	5 (16.7%)	-
- CT exclusive	20 (19.6%)	13 (58.1%)	7 (17.5%)	
- CT + HT	13 (12.7%)	4 (6.5%)	9 (22.5%)	
- CT + AntiHER2	8 (7.8%)	6 (9.7%)	2 (5.0%)	
- HT + AntiHER2	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (2.5%)	
- CT + HT + AntiHER2	9 (8.8%)	3 (4.8%)	6 (15%)	
Focal treatment				
- Radiotherapy	24 (23.5%)	0	24 (60.0%)	-
- Surgery	19 (18.6%)	0	19 (47.5%)	
- PRA	6 (5.8%)	0	6 (15.0%)	
- Cryotherapy	1 (1.0%)	0	1 (2.5%)	
All metastases treated				
No	67 (65.7%)	62 (100%)	5 (12.5%)	-
Yes	35 (34.3%)	0 (0%)	35 (87.5%)	
Time between start of 1st treatment and focal treatment (month)				
Median	-	-	4.4	-
(Range)			(0.0 ; 47.1)	

Tableau 4 : Univariate and multivariate analysis of OS and PFS

Characteristics	Univariable analysis		p-value		Multivariable analysis		p-value	
	HR and 95% CI		OS	PFS	HR and 95% CI		OS	PFS
	OS	PFS			OS	PFS		
Focal therapy								
No	1	1			1	1		
Yes								
- Cox model with time-dependent variable	0.31 [0.13;0.78]	0.39 [0.22;0.72]	0.01	0.002	0.13 [0.04;0.38]	0.35 [0.19;0.65]	<0.001	0.001
- Landmark 3 months	0.39 [0.12;1.30]	0.57 [0.28;1.15]	0.1	0.1	-	-		
- Landmark 6 months	0.31 [0.09;1.05]	0.50 [0.25;0.97]	0.05	0.03	-	-		
OMS								
0	1	1						
≥ 1	2.69 [1.32;5.48]	1.70 [1.03;2.82]	0.005	0.03	-	-	-	-
Synchronous Oligorecurrent	1	1						
	1.07 [0.53;2.17]	1.33 [0.81;2.19]	0.85	0.25	-	-	-	-
Number of metastases								
1	1	1			1	1		
≥ 2	1.54 [0.76;3.13]	1.32 [0.80;2.17]	0.23	0.27	0.98 [0.46;2.10]	1.08 [0.63;1.86]	0.9	0.77
Grade								
I/II	1	1						
III	2.33 [1.13;4.81]	1.65 [1.00;2.73]	0.02	0.047	-	-	-	-
Bone metastases only								
No	1	1			1	1		
Yes	0.36 [0.17;0.79]	0.49 [0.29;0.81]	0.01	0.005	0.62 [0.26;1.44]	0.63 [0.34;1.17]	0.3	0.14
Liver metastases								
No	1	1				1		
Yes	2.61 [1.24;5.47]	1.86 [1.05;3.30]	0.01	0.03	-	2.13 [1.05;4.31]	-	0.035
HT + CdK inhibitor								
No	1	1						
Yes	0.62 [0.12;3.11]	0.96 [0.47;1.95]	0.5	0.9	-	-	-	-
HT only								
No	1	1						
Yes	0.26 [0.12;0.59]	0.88 [0.53;1.44]	0.005	0.6	-	-	-	-
CT only								
No	1	1						
Yes	11.53 [5.54;24.00]	5.16 [2.88;9.25]	<0.001	<0.0001	-	-	-	-
Subtype								
TN	1	1	<0.0001	<0.0001	1	1		
RH+ / HER2-	0.09 [0.04;0.20]	0.30 [0.16;0.55]			0.04 [0.02;0.12]	0.28 [0.14;0.56]	<0.001	<0.001
HER2+	0.12 [0.04;0.38]	0.14 [0.05;0.36]			0.05 [0.02;0.18]	0.07 [0.03;0.20]	<0.001	<0.001



Landmarks 6 mois	Evt / N	S(t=24) [95%CI]	S(t=48) [95%CI]	HR [95%CI]
Non	40 / 64	73.4% [60.8;82.6]	43.6% [30.9;55.7]	p = 0.0362
Oui	11 / 26	92.3% [72.6;98.0]	58.8% [36.7;75.5]	

Figure 6 : Progression-free survival (PFS) according to focal treatment 3 (A) and 6 (B) months after initiation of first treatment (landmark analysis)

A : PFS analysis in group treated by systemic treatment only (n=80) and group treated by focal and systemic treatment (n=19) depending on the presence of focal treatment 3 months after first treatment. (landmark 3 months analysis).

B : PFS analysis in group treated by systemic treatment only (n=64) and group treated by focal and systemic treatment (n=26) depending on the presence of focal treatment 6 months after first treatment. (landmark 6 months analysis).

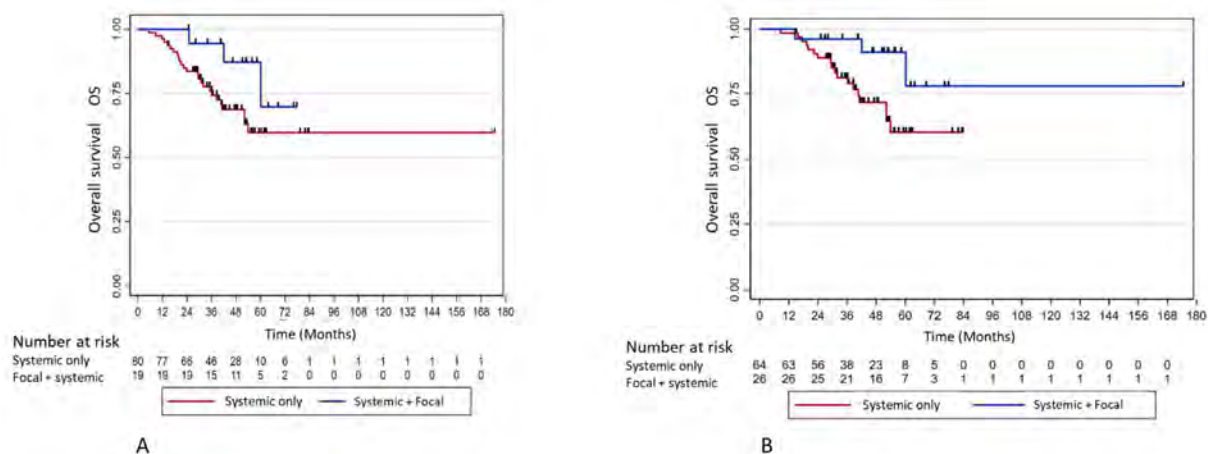


Figure 7 : Overall survival according to focal treatment 3 (A) and 6 (B) months after initiation of first treatment (landmark analysis)

A : OS analysis in group treated by systemic treatment only (n=80) and group treated by focal and systemic treatment (n=19) depending on the presence of focal treatment 3 months after first treatment (landmark 3 months analysis).

B : OS analysis in group treated by systemic treatment only (n=64) and group treated by focal and systemic treatment (n=26) depending on the presence of focal treatment 6 months after first treatment (landmark 6 months analysis)

Tableau 5 : Prospective and retrospective studies involving OMBC with curative focal treatment

Author and study design	Period	Patients OMBD	Treatment focal	Comparison with systemic treatment	PFS 2y	5y	OS 2y	5y	Longterm outcomes in multivariate analysis (OS or PFS)
Glemarec et al Retrospective	2014 - 2018	102 Synchronous (52%) Metachronous (48%)	SBRT Surgery PRA Cryotherapy	Yes	52.7%	34.7%	86.2%	63.2%	MDT (OS & PFS) Liver metastasis (PFS) RH+ subtype (OS & PFS) HER2 overexpression (OS & PFS)
Tan et al Retrospective	2011 - 2017	66 Synchronous (100%)	SBRT	No	52%	-	82.5%	-	Luminal subtype (OS) Starting/changing of CT or HT (PFS) Number lines of CT/HT after SBRT (OS)
Trovo et al Prospective	2012 - 2015	54 Synchronous (74%) Metachronous (26%)	SBRT	No	53%	-	95%	-	Not significant correlation.
Milano et al Prospective	2001 - 2011	48 Synchronous (86%) Metachronous (14%)	SBRT	No	42% (no BO) 75% (BO)	30% (noBO) 67% (BO)	-	31% (noBO) 83% (BO)	Bone only (OS & PFS)
David et al Prospective	2014 - 2016	15 Bone metastases only (100%) Synchronous (13%) Metachronous (87%)	SBRT	No	100%	-	65%	-	No multivariate analysis
Scorsetti et al Retrospective	2010 - 2014	33 Liver and Lung metastases only (100%) Synchronous and metachronous not showed	SBRT	No	27%	-	66%	-	No significant correlation
Kobayashi et al Retrospective	1980 - 2010	75 Synchronous (19%) Metachronous (81%)	Radiotherapy Surgery	Yes	-	56.8%	-	79.2%	No multivariate analysis
Yoo et al Retrospective	2004 - 2008	50 Metachronous (100%)	Radiotherapy Only 34% had EQD2 ≥ 50Gy	No	-	24.5%	85.2%	49%	Luminal subtype (OS) pN stage (OS) Solitary bone metastasis (OS)

1. DeSantis, C. E., Ma, J., Goding Sauer, A., Newman, L. A. & Jemal, A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA. Cancer J. Clin.* **67**, 439–448 (2017).
2. Lobbezoo, D. J. A. *et al.* Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br. J. Cancer* **112**, 1445–1451 (2015).
3. Hortobagyi, G. N. Can we cure limited metastatic breast cancer? *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **20**, 620–623 (2002).
4. Buzdar, A. U. *et al.* Combined modality approach in breast cancer with isolated or multiple metastases. *Am. J. Clin. Oncol.* **7**, 45–50 (1984).
5. Lacaze, J. L. *et al.* 320P Oligometastatic breast cancer incidence and clinical presentation at diagnosis: About 131 cases. *Ann. Oncol.* **31**, S371 (2020).
6. Cardoso, F. *et al.* 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)[†]. *Ann. Oncol.* **0**, (2020).
7. Lievens, Y. *et al.* Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **148**, 157–166 (2020).
8. Annede, P. & Chargari, C. Oligométastases et oligoprogessions : concepts et histoire naturelle. *Cancer/Radiothérapie* **23**, 475–481 (2019).
9. Lacaze, J.-L. *et al.* Diagnosis, biology and epidemiology of oligometastatic breast cancer. *Breast Edinb. Scotl.* **59**, 144–156 (2021).
10. Halsted, J. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1493925/>.
11. Dao, T. L. A Biological Consideration of Treatment of Breast Cancer: George Crile, Jr. Springfield, Illinois: Charles C Thomas, 1967. 189 pp. \$8. *Cancer Res.* **28**, 1213–1213 (1968).

12. Schwegheimer, K. & Cavenee, W. K. Genetics of cancer predisposition and progression. *Clin. Investig.* **71**, 488–502 (1993).
13. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* **144**, 646–674 (2011).
14. Hellman, S. & Weichselbaum, R. R. Oligometastases. *J. Clin. Oncol.* **13**, 8–10 (1995).
15. Hellman, S. & Weichselbaum, R. Oligometastases revisited. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **8**, 378–382 (2011).
16. Aguirre-Ghiso, J. A. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat. Rev. Cancer* **7**, 834–846 (2007).
17. Uhr, J. W., Scheuermann, R. H., Street, N. E. & Vitetta, E. S. Cancer dormancy: opportunities for new therapeutic approaches. *Nat. Med.* **3**, 505–509 (1997).
18. Goss, P. E. & Chambers, A. F. Does tumour dormancy offer a therapeutic target? *Nat. Rev. Cancer* **10**, 871–877 (2010).
19. Reyes, D. K. & Pienta, K. J. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* **6**, 8491–8524 (2015).
20. Cristofanilli, M. *et al.* Circulating Tumor Cells, Disease Progression, and Survival in Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **351**, 781–791 (2004).
21. Giuliano, M. *et al.* Circulating tumor cells as early predictors of metastatic spread in breast cancer patients with limited metastatic dissemination. *Breast Cancer Res. BCR* **16**, 440 (2014).
22. Yang, Z. & Liu, Z. The Emerging Role of MicroRNAs in Breast Cancer. *J. Oncol.* **2020**, 9160905 (2020).
23. Wong, A. C. *et al.* Clinical and molecular markers of long-term survival after oligometastasis-directed stereotactic body radiotherapy (SBRT). *Cancer* **122**, 2242–2250 (2016).
24. Chamberlin, M. D. *et al.* Plasma DNA as a ‘liquid biopsy’ incompletely complements tumor biopsy for identification of mutations in a case series of four patients with oligometastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **182**, 665–677 (2020).

25. Pagani, O. *et al.* International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured? *J. Natl. Cancer Inst.* **102**, 456–463 (2010).
26. Pastorino, U. *et al.* Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **113**, 37–49 (1997).
27. Singletary, S. E. *et al.* A Role for Curative Surgery in the Treatment of Selected Patients with Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist* **8**, 241–251 (2003).
28. Kent, C. L., McDuff, S. G. R. & Salama, J. K. Oligometastatic breast cancer: where are we now and where are we headed?—a narrative review. *Ann. Palliat. Med.* **10**, 5954968–5955968 (2021).
29. Friedel, G. *et al.* Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.* **22**, 335–344 (2002).
30. Abbott, D. E. *et al.* Resection of liver metastases from breast cancer: Estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. *Surgery* **151**, 710–716 (2012).
31. Barral, M. *et al.* Percutaneous Thermal Ablation of Breast Cancer Metastases in Oligometastatic Patients. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **39**, 885–893 (2016).
32. Deschamps, F. *et al.* Thermal ablation techniques: a curative treatment of bone metastases in selected patients? *Eur. Radiol.* **24**, 1971–1980 (2014).
33. McMenemy, B. P. *et al.* Percutaneous cryoablation of musculoskeletal oligometastatic disease for complete remission. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* **24**, 207–213 (2013).
34. Leksell, L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir. Scand.* **102**, 316–319 (1951).
35. ITV, mid-ventilation, gating or couch tracking – A comparison of respiratory motion-management techniques based on 4D dose calculations. *Radiother. Oncol.* **124**, 80–88 (2017).
36. Wilke, L. *et al.* ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams : Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic

- radiotherapy and radiosurgery. *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft A1* **195**, 193–198 (2019).
37. Tree, A. C. *et al.* Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol.* **14**, e28–e37 (2013).
38. Soliman, H. *et al.* Consensus Contouring Guidelines for Postoperative Completely Resected Cavity Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **100**, 436–442 (2018).
39. Dunne, E. M. *et al.* International consensus recommendations for target volume delineation specific to sacral metastases and spinal stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **145**, 21–29 (2020).
40. Pichon, B., Thillays, F., Bourgier, C., Mahé, M.-A. & Supiot, S. [Hypofractionated stereotactic radiotherapy of bone metastases]. *Cancer Radiother. J. Soc. Francaise Radiother. Oncol.* **18**, 342–349 (2014).
41. Robson, M. *et al.* Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N. Engl. J. Med.* **377**, 523–533 (2017).
42. Litton, J. K. *et al.* Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N. Engl. J. Med.* **379**, 753–763 (2018).
43. Malone, K. E. *et al.* Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res.* **66**, 8297–8308 (2006).
44. Greenup, R. *et al.* Prevalence of BRCA Mutations Among Women with Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) in a Genetic Counseling Cohort. *Ann. Surg. Oncol.* **20**, 3254–3258 (2013).
45. Swain, S. M. *et al.* Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **372**, 724–734 (2015).
46. Verma, S. *et al.* Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1783–1791 (2012).

47. Finn, R. S. *et al.* Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1925–1936 (2016).
48. Hortobagyi, G. N. *et al.* Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **29**, 1541–1547 (2018).
49. Goetz, M. P. *et al.* MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **35**, 3638–3646 (2017).
50. Im, S.-A. *et al.* Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **381**, 307–316 (2019).
51. Slamon, D. J. *et al.* Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **382**, 514–524 (2020).
52. Palma, D. A. *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet* **393**, 2051–2058 (2019).
53. Palma, D. A. *et al.* The oligometastatic state—separating truth from wishful thinking. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **11**, 549–557 (2014).
54. Kelly, P. *et al.* Patterns of Progression in Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer: An Argument for Local Therapy. *Int. J. Breast Cancer* **2017**, 1–7 (2017).
55. Chapet, O. *et al.* CT-based definition of thoracic lymph node stations: An atlas from the University of Michigan. *Int. J. Radiat. Oncol.* **63**, 170–178 (2005).
56. Grégoire, V. *et al.* Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **110**, 172–181 (2014).
57. Moosdorff, M. Contralateral lymph node recurrence in breast cancer: Regional event rather than distant metastatic disease. A systematic review of the literature.
<https://www.clinicalkey.fr/#!/content/playContent/1-s2.0->

S0748798315004734?returnurl=https%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0748798315004734%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F.

58. Franchet, C. *et al.* Mise à jour 2021 des recommandations du GEFPICS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers infiltrants du sein en France. *Ann. Pathol.* (2021)
doi:10.1016/j.annpat.2021.07.014.
59. Qi, X. S., White, J. & Li, X. A. Is α/β for breast cancer really low? *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **100**, 282–288 (2011).
60. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 155 (2017).
61. Eisenhauer, E. A. *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **45**, 228–247 (2009).
62. deSouza, N. M. *et al.* Strategies and technical challenges for imaging oligometastatic disease: Recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur. J. Cancer* **91**, 153–163 (2018).
63. Trovo, M. *et al.* Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother. Oncol.* **126**, 177–180 (2018).
64. Milano, M. T. *et al.* Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive longer than a decade. *Radiother. Oncol.* **131**, 45–51 (2019).
65. David, S. *et al.* Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for bone only oligometastatic breast cancer: A prospective clinical trial. *Breast Edinb. Scotl.* **49**, 55–62 (2020).
66. Yoo, G. S., Yu, J. I., Park, W., Huh, S. J. & Choi, D. H. Prognostic factors in breast cancer with extracranial oligometastases and the appropriate role of radiation therapy. *Radiat. Oncol. J.* **33**, 301 (2015).
67. Scorsetti, M. *et al.* Stereotactic body radiation therapy: A promising chance for oligometastatic breast cancer. *Breast Edinb. Scotl.* **26**, 11–17 (2016).

68. Tan, H. *et al.* Outcomes of extra-cranial stereotactic body radiotherapy for metastatic breast cancer: Treatment indication matters. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **161**, 159–165 (2021).
69. Slamon, D. J. *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.* **344**, 783–792 (2001).
70. Diéras, V. *et al.* Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 732–742 (2017).
71. Yang, Y. *et al.* CDK4/6 inhibitors: a novel strategy for tumor radiosensitization. *J. Exp. Clin. Cancer Res. CR* **39**, 188 (2020).
72. Goel, S. *et al.* CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature* **548**, 471–475 (2017).
73. Palma, D. A. *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet* **393**, 2051–2058 (2019).
74. Olson, R. *Phase III Randomized Controlled Trial and Economic Evaluation of Stereotactic Ablative Radiotherapy for Comprehensive Treatment of Oligometastatic (1-3 Metastases) Cancer (SABR-COMET-3)*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03862911> (2021).
75. Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. *Multicentric Phase III Trial of Superiority of Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Metastatic Breast Cancer in First-line Treatment*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02089100> (2018).

Traitements systémiques avec ou sans traitement ablatif dans le cancer du sein oligométastatique : une étude monocentrique.

RESUME EN FRANÇAIS :

Nous avons mené une étude comparative monocentrique rétrospective pour étudier l'ajout du traitement focal des métastases dans les cancers du sein oligométastatiques synchrones et oligorécurrent sur la survie sans progression (SSP). Les objectifs secondaires étaient la survie globale (SG), le control local (CL) ainsi que la toxicité. Les critères d'inclusions étaient : cancer du sein oligométastatique synchrone ou oligorécurrent, tumeur primitive contrôlée, nombre de métastases ≤ 5 , métastases cérébrales exclues. Les traitements focaux comprenaient : radiothérapie stéréotaxique, chirurgie, radiofréquence et cryothérapie.

102 patientes ont été incluses entre 01/2014 et 12/2018. 40 patients ont été traité par traitements focal et systémique, et 62 par traitement systémique exclusif. Nous retrouvons un bénéfice en SG et survie sans progression statistiquement significatif en faveur du groupe traité par l'association traitement focal et systémique. Les traitements focaux sont bien tolérés. En analyses multivariées, l'ajout des traitements focaux, les sous types immuno-histochimiques RH+ ou HER+ sont associées à une meilleure SG et SSP. La présence de métastases hépatiques exclusives est associée à un pronostique plus péjoratif.

Ces résultats doivent être confirmés par des études de phase III en cours.

TITRE EN ANGLAIS : Systemic treatment with or without ablative therapies in oligometastatic breast cancer : A single institution analysis of Patient Outcomes.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Cancer du sein, oligométastase, radiothérapie stéréotaxique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier, Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Docteur Ciprian CHIRA