

Évolution de l'histoire naturelle et du pronostic des métastases des cancers du sein sur quatre décennies Étude de 4 110 cancers du sein métastasés

T. Delozier, O. Switsers, J.M. Ollivier, C. Lévy, A. Rivière, D. Allouache,
C. Delcambre, P. Berthet et K. Gunzer

Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, dans les pays occidentaux. Il a fait l'objet d'une attention particulière pour en diminuer la morbidité et la mortalité.

Le dépistage organisé par mammographie a été institué puis généralisé à toute la France. Les traitements locaux ont évolué vers la conservation du sein. Les traitements adjuvants, hormonothérapie et chimiothérapie, ont fait leur apparition dans la fin des années 70. Ils ont apporté une diminution significative des rechutes métastatiques. Les traitements adjuvants les plus récents ont encore accru le bénéfice (inhibiteurs de l'aromatase en hormonothérapie, anthracyclines puis taxanes en chimiothérapie). Depuis peu, les thérapeutiques ciblées font partie de notre arsenal thérapeutique. Malgré tous ces progrès, 30 % des patientes présentent encore une évolution métastatique.

La prise en charge de la phase métastatique a, elle aussi, évolué. L'arsenal thérapeutique s'est accru dans cette phase de la maladie, de nouvelles chimiothérapies et hormonothérapies sont disponibles et les thérapeutiques ciblées y ont également fait leur apparition. D'autre part, les patientes prises en charge pour métastases ont de plus en plus souvent reçu un traitement adjuvant.

Nous avons tenté d'évaluer l'évolution de l'histoire naturelle des métastases au cours des quatre dernières décennies, en tenant compte en particulier des modalités de la prise en charge au moment de la tumeur primitive, l'évolution de la prise en charge des métastases et le pronostic des cancers du sein métastatiques.

Matériel et méthode

Nous avons revu, dans une population homogène de cancers traités dans un seul centre, les modes de présentation des métastases, les traitements antérieurs, les traitements appliqués en première ligne et la survie des patientes. Depuis 1973, les données cliniques de toutes les femmes prises en charge au centre François Baclesse pour un cancer du sein sont enregistrées dans un fichier prospectif. Nous avons extrait du fichier les patientes qui avaient présenté une évolution métastatique entre 1973 et septembre 2003. Les 4 110 patientes ont été regroupées en quatre cohortes en fonction de la date d'apparition de la métastase : 70 pour les métastases apparues entre 1973 et 1979 ($n = 1\ 034$), 80 pour les métastases apparues entre 1980 et 1989 ($n = 1\ 596$), 90 pour les métastases apparues entre 1990 et 1999 ($n = 1\ 315$), 2000 pour les métastases apparues entre 2000 et 2003 ($n = 178$). Pour chaque patiente, nous avons revu les données de la maladie initiale, du traitement initial (chirurgie notion d'hormonothérapie ou de chimiothérapie adjuvante), les localisations des métastases ainsi que le traitement appliqué en première ligne. Toutes les métastases qui touchaient plusieurs organes ont été classées en métastases multiples. Les probabilités de survie ont été calculées selon la méthode Kaplan et Meyer et les comparaisons effectuées par un test du Log-Rank. Les comparaisons de pourcentages ont été effectuées par un test du χ^2 .

Résultats

Les données de la tumeur initiale sont détaillées dans le tableau I. Il y a peu de variation de l'âge selon les décennies des métastases. Les tumeurs T1 sont en augmentation alors les T4 sont en diminution ($p < 0,001$). Les tumeurs lobulaires sont en augmentation, elles représentent maintenant 15 % des cancers métastasés. Les tumeurs SBR3 sont les plus fréquentes parmi les cancers métastasés, les tumeurs de grade 1 sont les moins nombreuses. Les deux tiers des cancers métastasés sont hormono-sensibles (RE+ ou RP+), leur fréquence a augmenté depuis les années 90. Les trois quarts des cancers métastasés présentaient initialement un envahissement ganglionnaire axillaire. Ce taux est stable au cours des décennies. Les traitements initiaux reçus varient dans le temps avec une augmentation importante des traitements adjuvants, chimiothérapie et hormonothérapie.

	<i>Décennies des métastases</i>				
	<i>Années 70-79</i>	<i>Années 80-89</i>	<i>Années 90-99</i>	<i>Années 2000 et +</i>	
Âge au traitement initial					
Âge moyen	58,4	57,7	57,3	59,8	$p = 0,02$
Tumeur primitive					
T1 (%)	9,0	12,9	17,4	20,1	$p < 0,001$
T2 (%)	31,4	38,7	38,9	38,1	
T3 (%)	22,1	17,8	15,3	16,9	
T4 (%)	37,6	30,6	28,4	20,6	
Type histologique					
Canalaire	89,1	87,7	82,1	74,4	$p < 0,001$
Lobulaire	3,5	6,4	10,2	14,9	
Mixte	2,0	2,7	5,3	7,5	
Autre type	5,5	3,2	2,4	3,2	
Grade histologique					
Grade SBR1 (%)	6,8	10,5	7,5	5,0	$p < 0,001$
Grade SBR2 (%)	56,8	54,8	48,4	45,9	
Grade SBR3 (%)	36,4	34,7	44,1	49,1	
Récepteurs hormonaux					
RE+ ou RP+ (%)	34,1	55,6	68,8	67,0	$p < 0,001$
Envahissement ganglionnaire					
N+ (%)	78,8	71,6	72,9	73,9	$p = 0,09$
Traitements initiaux					
Chirurgie (%)	79,1	83,5	87,6	76,9	$p < 0,001$
Radiothérapie (%)	71,8	66,6	71,0	61,6	$p = 0,001$
Hormonothérapie (%)	37,4	39,4	58,8	63,2	$p < 0,001$
Chimiothérapie (%)	13,4	25,2	35,2	42,5	$p < 0,001$

Tableau I – Caractéristiques des tumeurs initiales.

L'histoire naturelle des métastases est détaillée dans le tableau II. L'âge au moment de la découverte des métastases est stable. Le taux de métastases d'emblée est plus élevé dans la dernière décennie, il peut s'agir d'un biais de recrutement. Au fil des ans, les rechutes dans la première année de surveillance diminuent. Il peut s'agir d'un bénéfice du traitement adjuvant qui retarde certaines évolutions. La localisation des métastases montre une augmentation des métastases multiples, ce qui peut s'expliquer par les progrès de l'imagerie. La répartition métastases osseuses et viscérales est relativement stable. L'augmentation isolée du Ca15-3 se retrouve en majorité dans les années

	<i>Décennies des métastases</i>				
	<i>Années 70-79</i>	<i>Années 80-89</i>	<i>Années 90-99</i>	<i>Années 2000 et +</i>	
<i>Âge au moment des métastases</i>					
Âge moyen	60,7	61,0	61,4	62,0	<i>p = 0,36</i>
<i>Délai d'apparition</i>					
Concomitante	17,5	16,0	15,6	26,8	<i>p < 0,001</i>
< 12 mois	23,6	14,2	12,6	10,9	
> 12 mois	58,8	69,8	71,8	62,3	
<i>Localisation des métastases</i>					
Ganglions, tissus mous	7,6	9,7	7,3	3,9	<i>p < 0,001</i>
Os	34,4	34,1	29,7	29,6	
Viscères	28,0	26,4	24,4	20,6	
Cerveau	3,1	2,4	3,2	2,9	
Ca 15-3 isolé	0	0,6	4,4	0,3	
Métastases multiples	26,9	26,9	30,9	42,8	

Tableau II – Histoire naturelle des métastases selon les décennies.

1990, lorsque le Ca 15-3 était surveillé régulièrement. Il ne se retrouve plus dans les années 2000, faute de recherche systématique.

La prise en charge médicale des métastases et l'évolution (tableau III) ont été étudiées chez les femmes de moins de 70 ans au moment de la métastase. La prise en charge a évolué au cours des décennies avec moins d'hormonothérapie seule et plus de chimiothérapie. L'hormonothérapie seule ne concerne que 29,9 % des femmes dans les années 2000 contre 54 % dans les années 1980. Aux mêmes dates, la chimiothérapie, seule ou en association, est proposée à 61,7 % des femmes contre 37,7. Sur l'ensemble de la population, la probabilité de survie s'est améliorée dans la décennie 80 avec peu de changement dans la décennie suivante. La probabilité de survie la plus importante (fig. 1) est retrouvée chez les femmes traitées récemment. Les médianes de survie sont respectivement de 12, 18, 18 et 23 mois ($p < 0,0001$). Chez les femmes qui n'ont pas reçu de chimiothérapie adjuvante (fig. 2), l'amélioration de la survie dans le groupe 2000 paraît plus évidente. Les médianes de survies sont respectivement de 13, 21, 20 et > 43 mois. L'augmentation de la survie ne se retrouve pas pour toutes les localisations, en particulier le pronostic des métastases cérébrales reste toujours aussi péjoratif. En analyse multivariée sur l'ensemble de la population, la décennie de prise en charge reste un facteur pronostique (tableau IV).

	<i>Décennies des métastases</i>				
	<i>Années 70-79</i>	<i>Années 80-89</i>	<i>Années 90-99</i>	<i>Années 2000 et +</i>	
Prise en charge					
Soins de confort	9,4	8,1	6,0	8,5	
Hormonothérapie	49,3	54,2	50,2	29,9	
Chimiothérapie	13,5	23,3	28,2	32,8	
Hormono. + chimio.	27,9	14,4	15,7	28,9	$p < 0,001$
Médianes de survie (mois)					
Globale	12	18	18	23	$p < 0,0001$
Soins de confort	6	5	6	1	$p = 0,12$
Hormonothérapie	12	25	27	> 31	$p < 0,0001$
Chimiothérapie	9	11	10	10	$p = 0,88$
Hormono + chimio	14	18	22	31	$p = 0,004$
Médiane de survie en fonction de la chimiothérapie adjuvante					
Chimiothérapie adjuvante	11	12	16	16	$p = 0,03$
Pas de chimiothérapie adjuvante	12	22	20	> 43	$p < 0,0001$
Médiane de survie en fonction de la localisation métastatique					
Ganglions, tissus mous	16	19	22	-	0,22
Os	15	26	28	> 41	0,0001
Viscères	9	15	14	14	0,32
Cerveau	4	4	10	3	0,03
Ca 15-3 isolé	-	103	51	-	0,23
Métastases multiples	8	15	12	20	0,009

Tableau III – Prise en charge et pronostic des métastases selon les décennies chez les femmes de moins de 70 ans.

<i>Facteur pronostique</i>	<i>p</i>
Grade SBR	$p < 0,001$
Récepteurs hormonaux (RE ou RP)	$p < 0,001$
Décennie de prise en charge	$p < 0,001$
Réponse au traitement de première ligne	$p < 0,001$
Localisation de la métastase	$p = 0,010$
Chimiothérapie adjuvante	$p = 0,043$
Âge (tranches de 10 ans)	$p = 0,059$
Délai d'apparition	$p = 0,077$
Envahissement ganglionnaire initial	$p = 0,095$

Tableau IV – Facteurs pronostiques de survie en analyse multivariée.

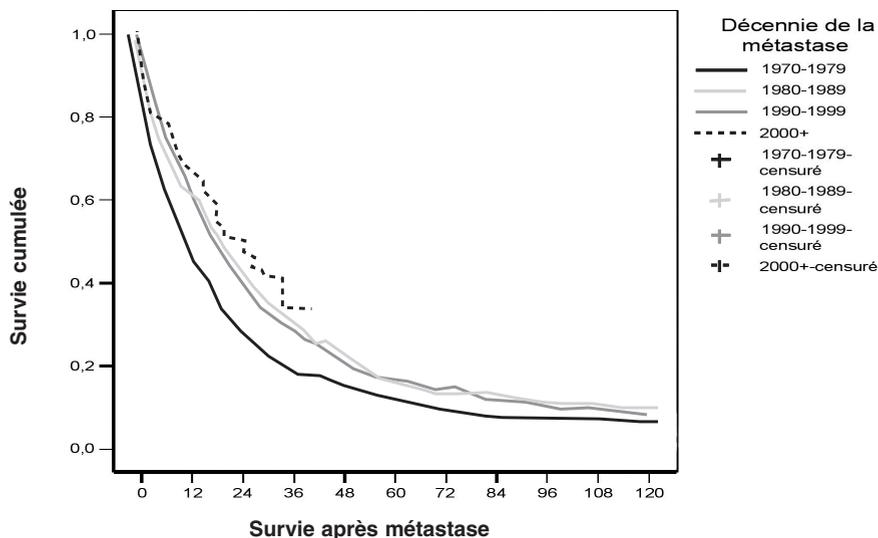


Fig. 1 – Probabilité de survie des cancers du sein métastasés selon la décennie de leur apparition.

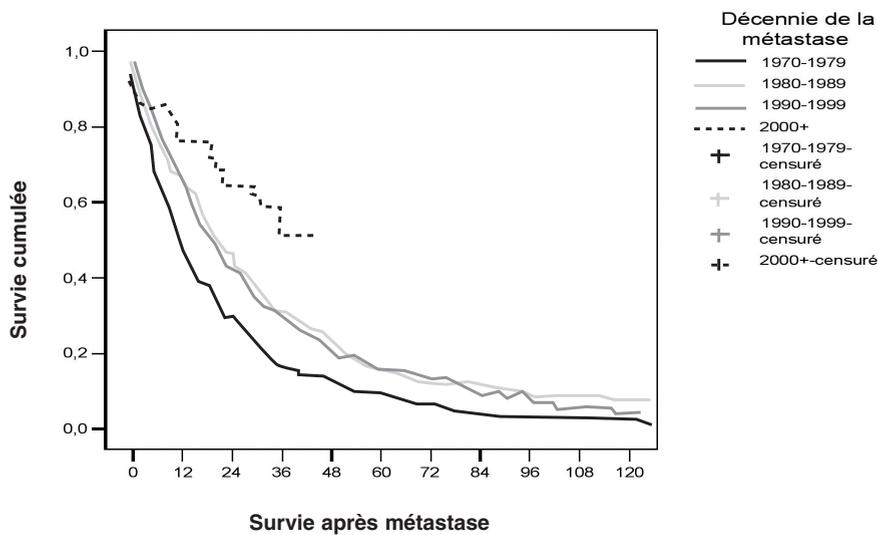


Fig. 2 – Probabilité de survie des cancers du sein métastasés naïfs de chimiothérapie adjuvante.

Conclusions

L'histoire naturelle des cancers du sein métastatique a peu évolué durant les quatre dernières décennies. Les localisations métastatiques les plus fréquentes restent le squelette, le foie et le poumon. Si les progrès sont incontestables dans les cancers du sein localisés, au moment de la rechute métastatique, malgré l'augmentation de notre arsenal thérapeutique, les progrès sont significatifs mais modestes. L'apparition du tamoxifène et des anthracyclines peut expliquer les progrès depuis les années 1970. Ces progrès ont été vite gommés par l'utilisation de ces molécules dans le traitement adjuvant, ne laissant au stade métastatique que des patientes déjà résistantes à ces traitements. Au stade métastatique, l'effet des nouvelles chimiothérapies se manifeste essentiellement chez les patientes non traitées en adjuvant.

Déclaration de conflits d'intérêts

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