



La maladie oligométastatique dans le CBNPC

Elisabeth Quoix,
Bruxelles - GOLF 2014

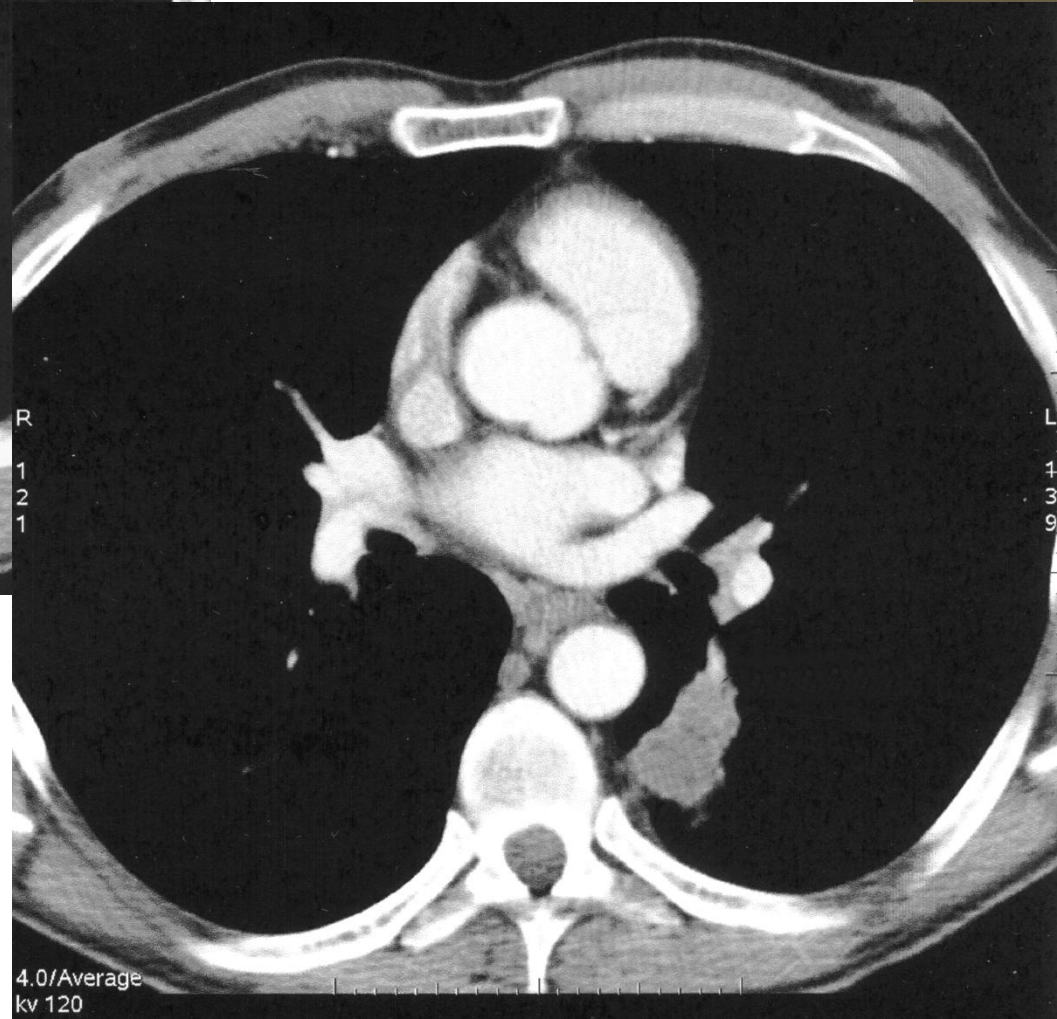


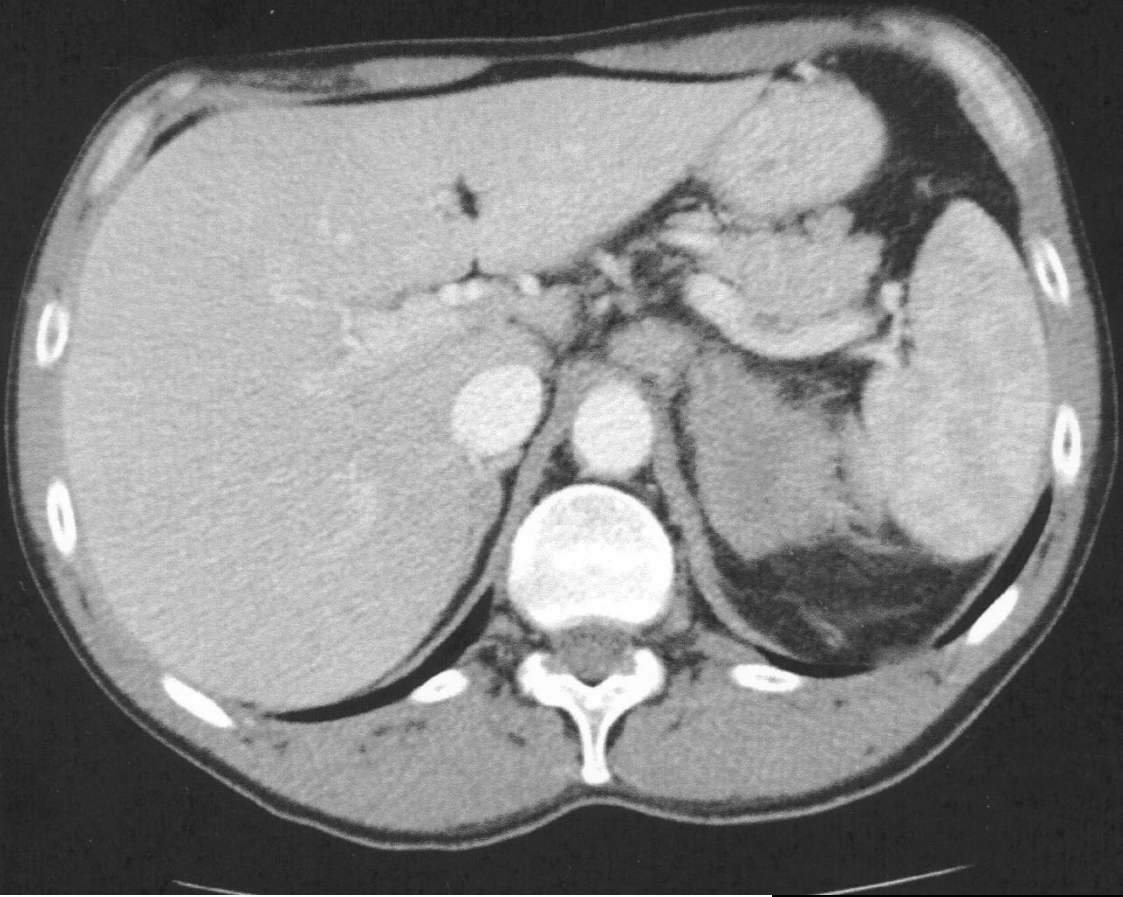
Pas de conflit d'intérêt sur cette
thématique

Mr Fuc...Christian, 50 ans (1)

- Août 2008 augmentation de taille d'un nodule mammaire gauche connu depuis avril 2008
- Biopsie : métastase d'un carcinome peu différencié présumé bronchique
- Scanner thoracique : masse tumorale ALIG, adénopathies médiastinales bilatérales
- Scanner abdomino-pelvien : masse surrénalienne gauche
- Biopsie surrénale : carcinome peu différencié à grandes cellules, TTF1 négatif

Août 2008





Août 2008



Questions

- 1) Le stade est :
 - cT2aN2M1a
 - cT3N2M1b
 - cT2aN3M1b
- 2) Il s'agit :
 - D'une forme polymétastatique
 - D'une forme oligométastatique
- 3) Quel(s) traitement(s) proposez-vous
 - Chirurgie d'emblée sur tous les foyers
 - Chimiothérapie suivie d'une radiothérapie médiastino-tumorale, d'une surrénalectomie gauche et d'une mammectomie
 - Chimiothérapie seule
 - Chimiothérapie suivie de chirurgie sur tous les foyers atteints?

Définition d'une forme oligométastatique

- 1 à 5 métastases (préférentiellement une)
- Synchrones ou métachrones (plus de 6 mois après diagnostic primitif)
- Localisations préférentielles : surrénales, cerveau et poumon
- Fréquence des métastases uniques 7% dans les séries anciennes, 6,6 ‰ à 1% si confirmées par Pet-scan
- Compte-tenu de cette rareté, la plupart des études sont rétrospectives et il n'y aura sans doute jamais d'études prospectives randomisées comparant différentes stratégies thérapeutiques

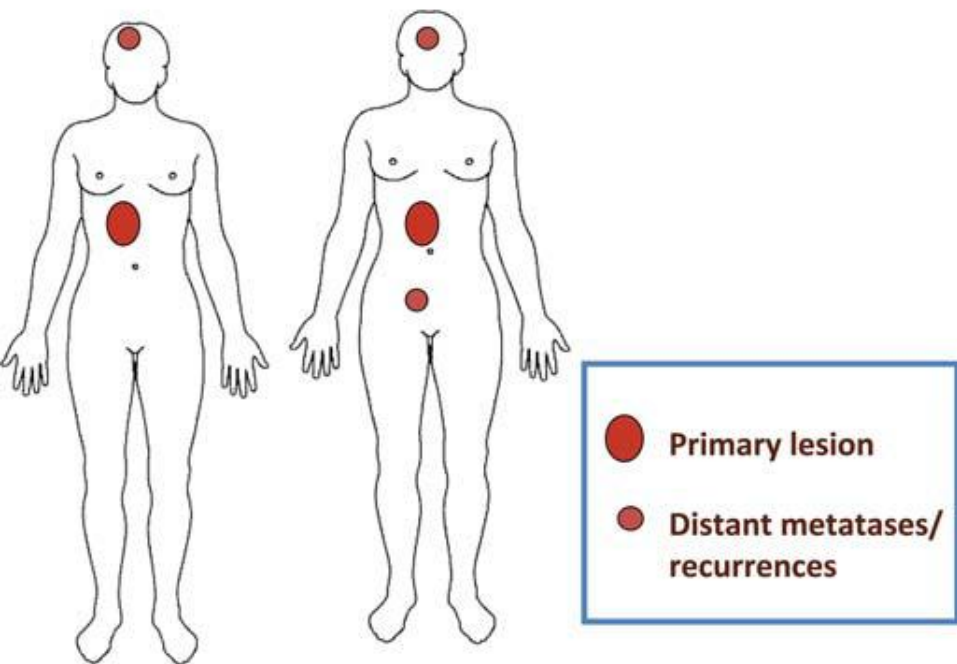
Gomez et al. Pulm Medicine 2012;

Pfannschmidt J & Dienemann H Lung Cancer 2010; 69:251-8

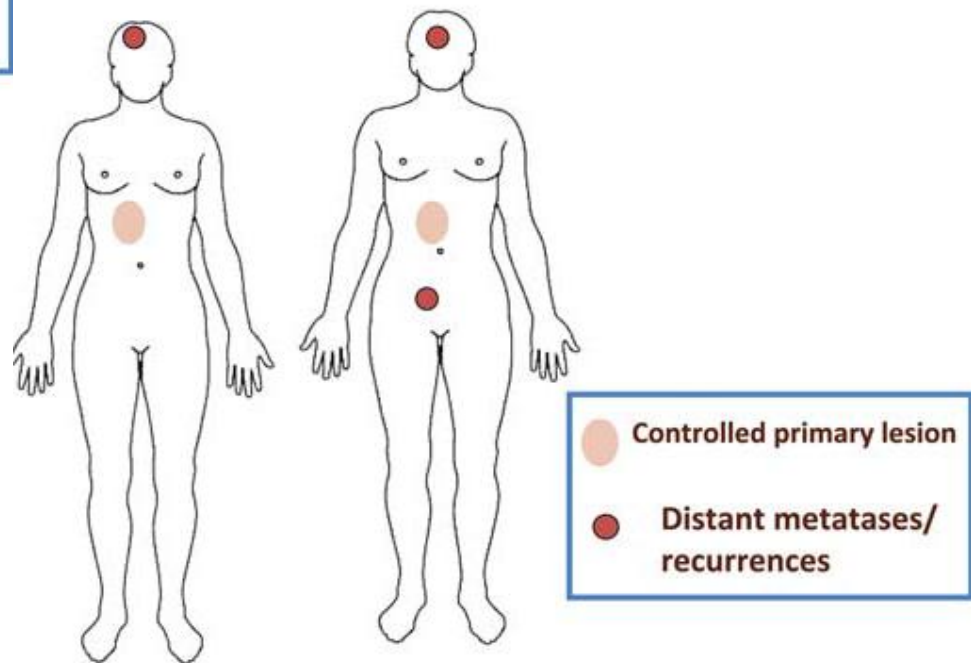
De Pas TM et al. Ann Thorac surg 2007;83:231-4

Jabbour SK et al. J Thorac Dis 2011;3:4-9

Schema of oligometastases



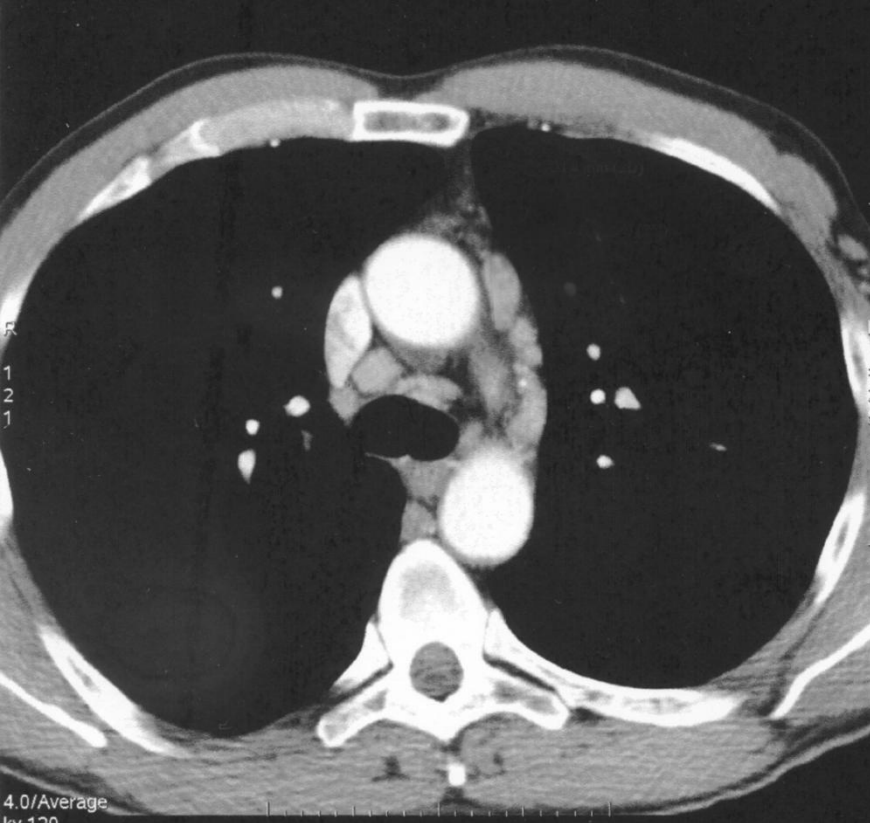
Schema of oligo-recurrence



Mr Fuc...Christian, 50 ans (2)

- Traitements

- Cisplatine + gemcitabine 4 cycles avec RP thoracique et surrénalienne
- Mammectomie gauche en janvier 2009 car reprise évolutive sur cette localisation : nodule fibreux mais aux curages axillaire et sous-claviculaire respectivement 7 ggl/17 et 3/12 envahis
- Deuxième ligne par Taxotère et Vinorelbine (4 cycles) en Février 2009. Poursuite de la réponse sur tumeur ALIG et surrénale gauche après 4 cycles.
- Pet-scan du 3 juin 2009 : reprise évolutive loco-régionale
- Traitement par Tarceva juin-octobre 2009
- Bilan fin Octobre 2009 : progression loco-régionale, stabilité de la localisation surrénalienne
- Mise en évidence *a posteriori* d'une mutation de *K-RAS*
- Carboplatine + Alimta à partir de Novembre 2009 : 7 cycles avec RP
- Avril 2010 : reprise évolutive loco-régionale, stabilité de la lésion surrénalienne



Août 2008

e.5
:23

[A]

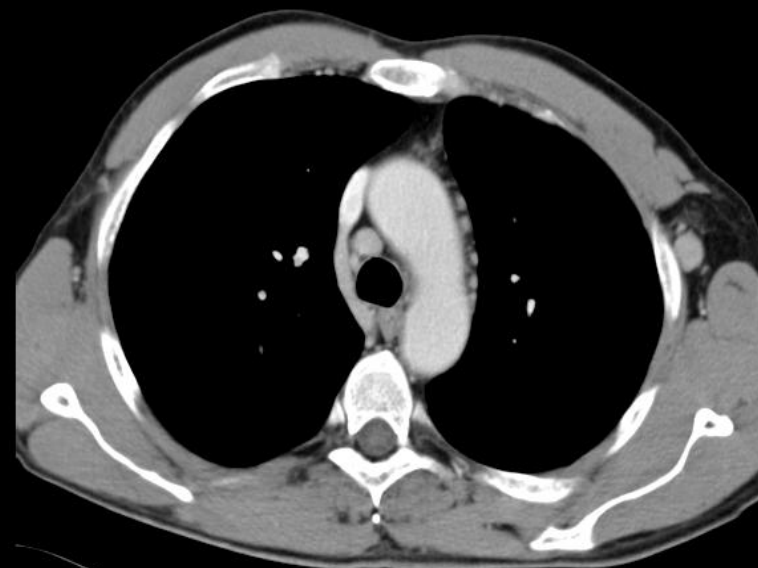
FUCHS, CHRISTIAN
Study Date: 13/10/2008
Study Time: 17:57:37
MRN: 1557183

Octobre 2008



[R]

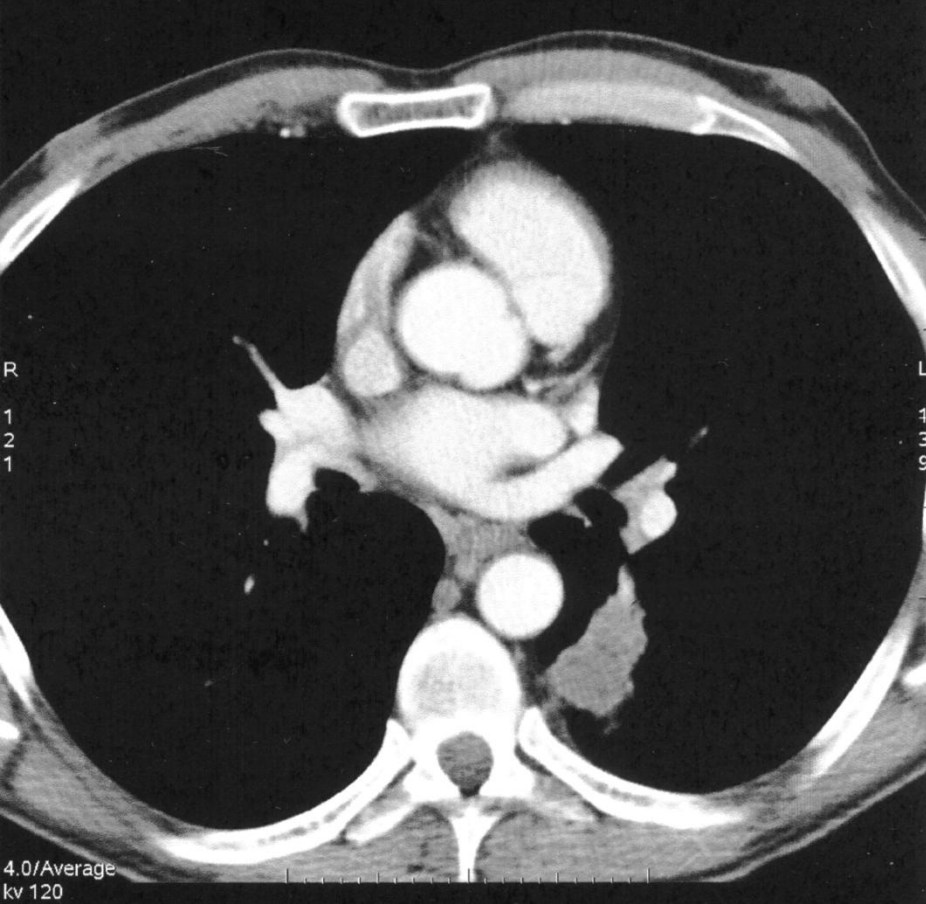
ThAbdo +C 5.0 B35f



[L]

[P]

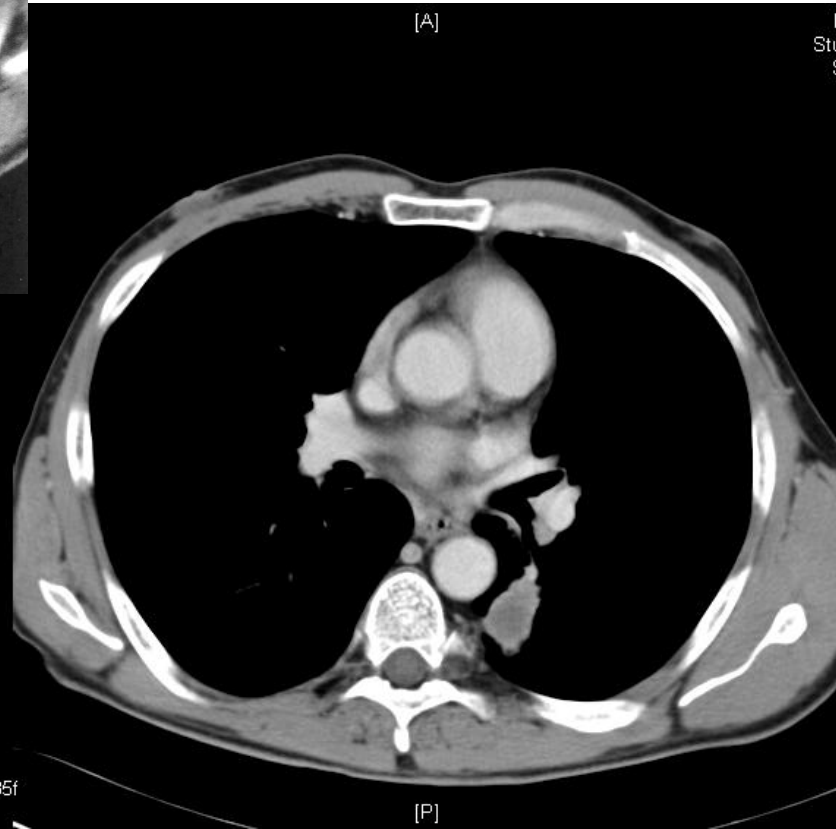
C40
W350



Août 2008

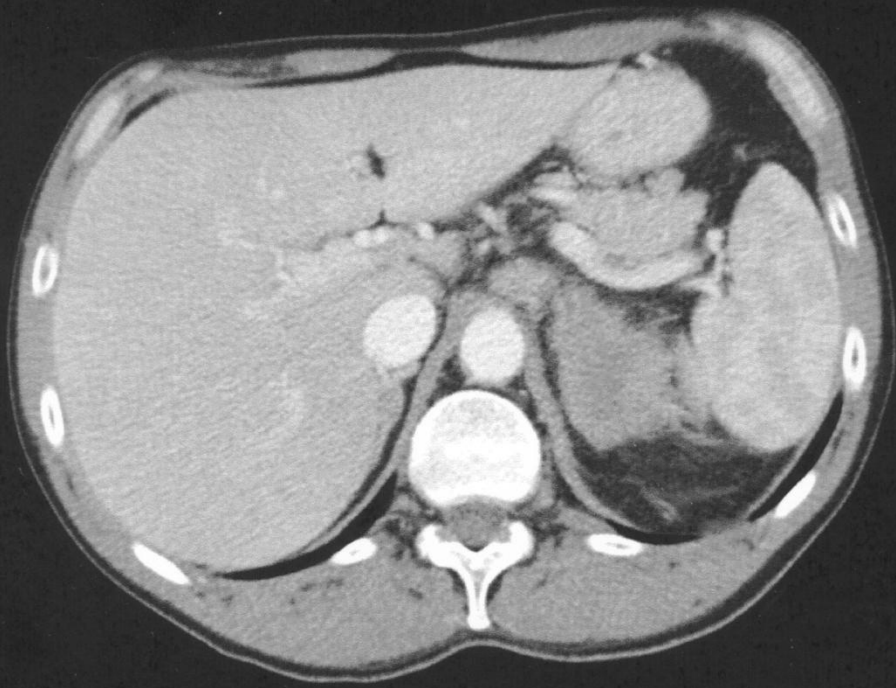
FUCHS, CHRISTIAN
Study Date: 13/10/2008
Study Time: 17:57:37
MRN: 1557183

Octobre 2008



ThAbdo +C 5.0 B35f

C40
W350



Août 2008



Se:5
Im:61

[A]

FUCHS, CHRISTIAN
Study Date:13/10/2008
Study Time:17:57:37
MRN:1557183

Octobre 2008



[R]



[L]

ThAbdo +C 5.0 B35f

[P]

C40
W350

Que proposez-vous?

- Une radiothérapie médiastino-tumorale avec surveillance de la lésion surrénalienne
- Une cinquième ligne de chimiothérapie
- Une pneumonectomie gauche
- Un voyage à Lourdes

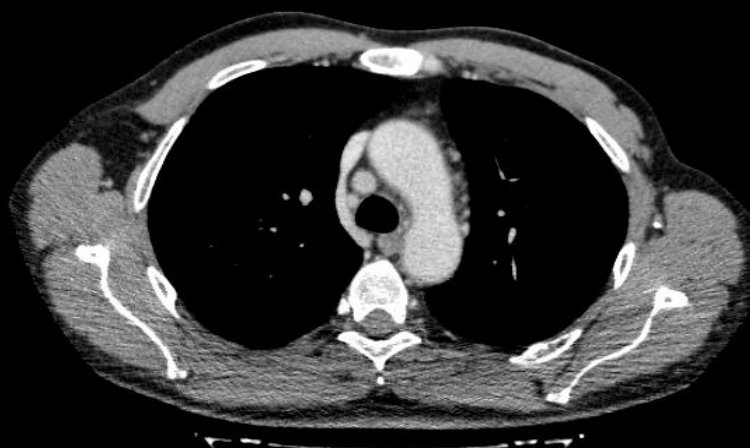


Mr Fuc...Christian, 50 ans (3)

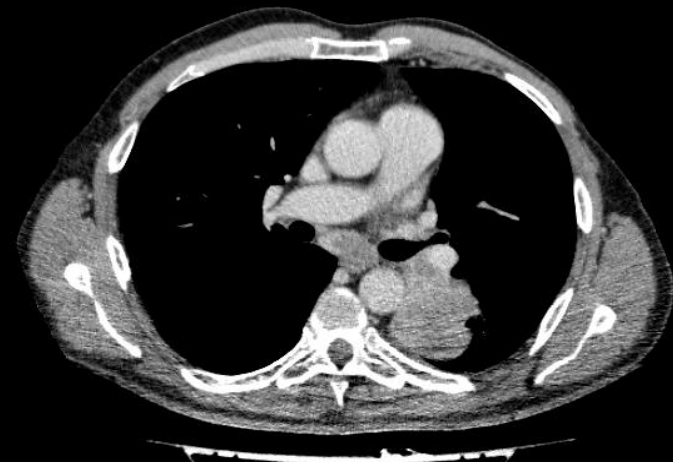
• Traitements

- 5^{ème} ligne : Taxol hebdomadaire
- Poursuite de la progression loco-régionale
- Echoendoscopie négative
- Juillet 2010 Pneumonectomie gauche
- Stade ypT2aNO (adp nécrotiques sans néo)
- Janvier 2011 : surrénalectomie gauche avec curage ggl : pas de néoplasme résiduel
- Octobre 2012, 2013 et 2014 : bilans de réévaluation satisfaisants

[R]



[R]



[L]

/INJECTION/Vol.///FC13/

/INJECTION/Vol.///FC13/

C50
W350

[P]

[P]

Juin 2010
avant pneumonectomie

[R]

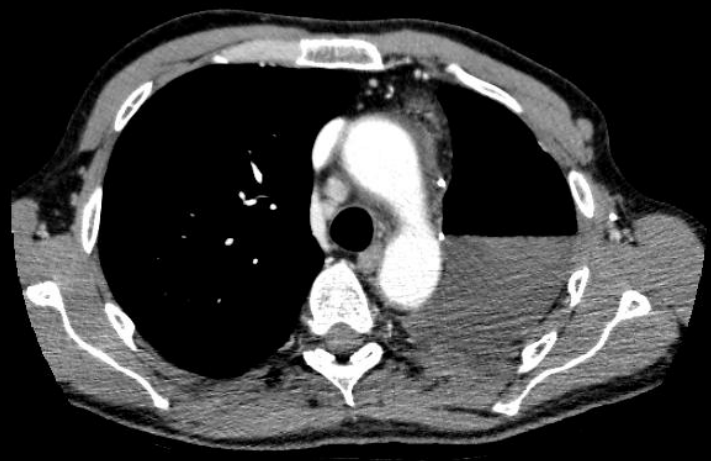


[L]

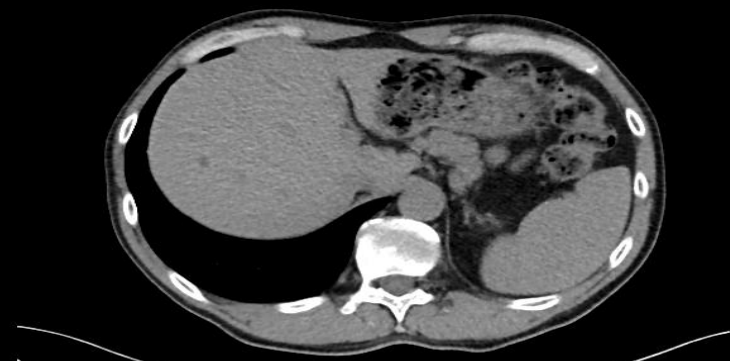
/INJECTION/Vol.///FC13/

C50
W350

[P]

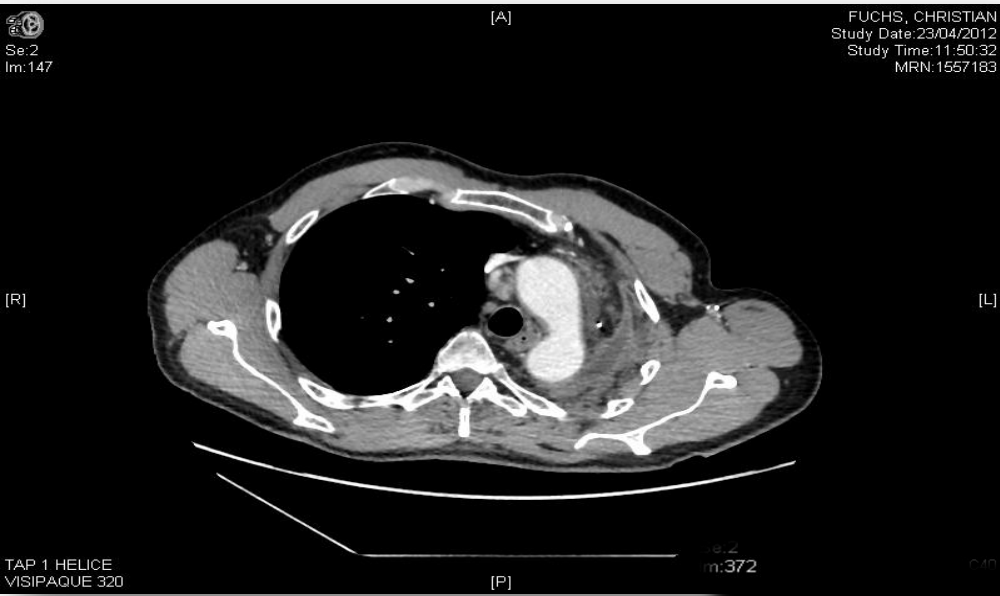


Août 2010
après pneumonectomie gauche



Janvier 2011
avant surrénalectomie

Avril 2012



Métastases surrenaliennes isolées

revue de 10 publications, 114 pts

Auteur	Année	Période de recrutement	N° pts éligibles	Survie (mois) pour métas synchrones	Survie (mois) pour métas métachrones
Reyes	1990	1986-1989	4*	10, 13, 27+	7+
Higashiyama	1994	1980-1992	5 [†]	9	17, 20, 24+, 40+
Bendinelli	1998	1993-1997	4*	9	8+, 10+, 18
Wade	1998	1988-1994	14 [‡]	None	0.7, 0.9, 3, 5, 6, 11, 11, 13, 23+, 25+, 32, 34, 36, 61+
Bretcha-Boix	2000	NR	5	8+, 16+, 58+	38, 52+
Lucchi	2005	1993-2003	10 ⁻	9, 12	14, 14, 18, 37+, 38, 43+, 44+, 80+
Mercier	2005	1989-2003	23	0.3+, 2, 5, 7, 8, 9+, 10, 11, 16, 16	2, 6, 9, 13, 14+, 16, 30+, 34, 41, 41+, 94+, 100, 110+
Pfannschmidt ⁹	2005	1997-2000	11	9, 10, 10, 12, 72+	6, 9+, 13, 31, 31, 40
Sebag ¹¹	2006	1997-2003	9 [‡]	1, 1+, 19+, 22, 23, 66+, 68+	24, 24+
Strong ¹⁹	2007	1995-2006	29 [§]	2, 3, 4, 4+, 5, 7, 7, 10, 12, 17, 17+, 36, 45+, 62+, 121, 127+	3+, 4+, 5, 8, 13, 14, 14, 18, 19, 40, 54, 62+, 97+

48 métastases synchrones
Biopsie surrénalienne notée
dans 7 études /10 et seuls
19/66 avaient une biopsie
positive en préopératoire.
Rechute sur le site de
surrénalectomie dans 21%
des cas.

Plus fréquente en cas
d'absence de curage ggl?
Biais : phénomène de Will
Rogers pour une étude qui
s'étend sur 27 ans d'où peu
de Pet-scans!

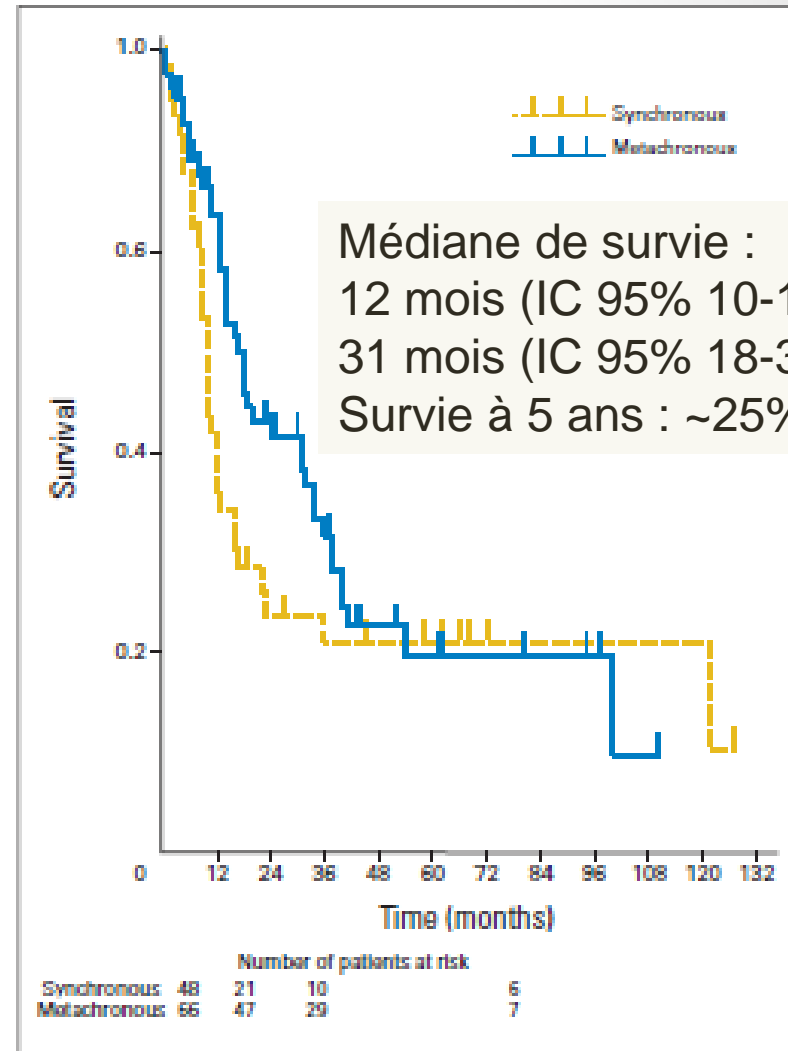
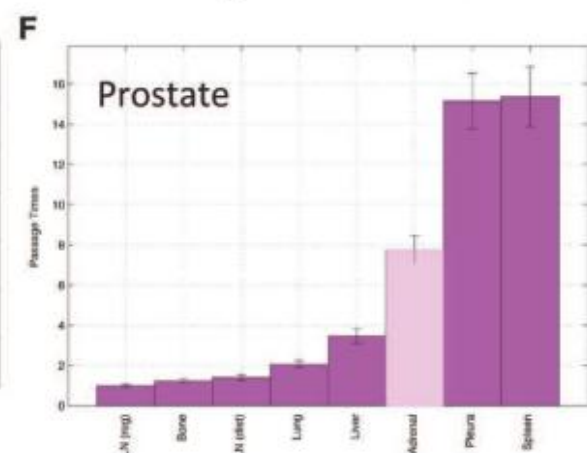
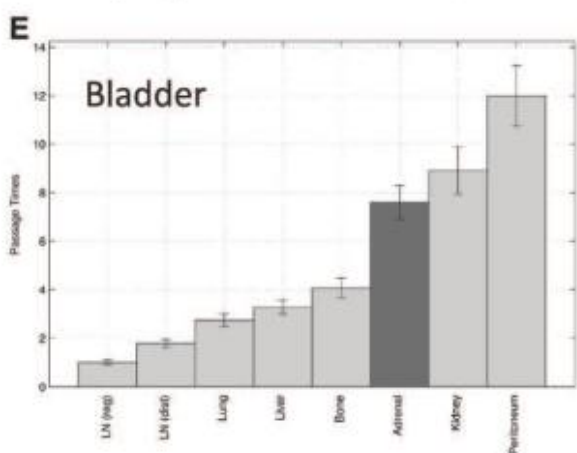
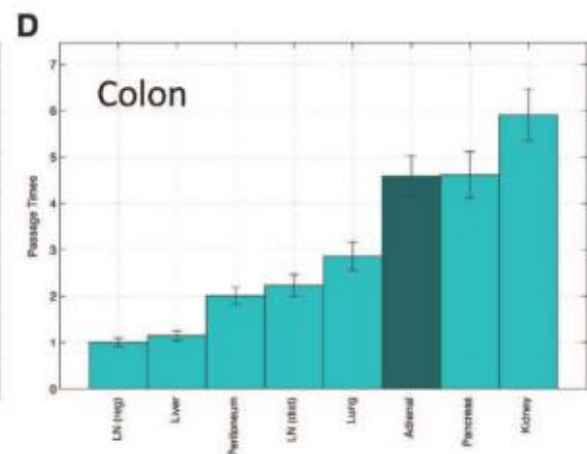
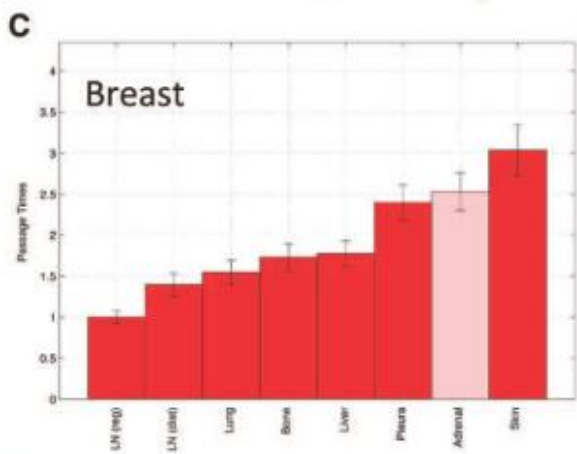
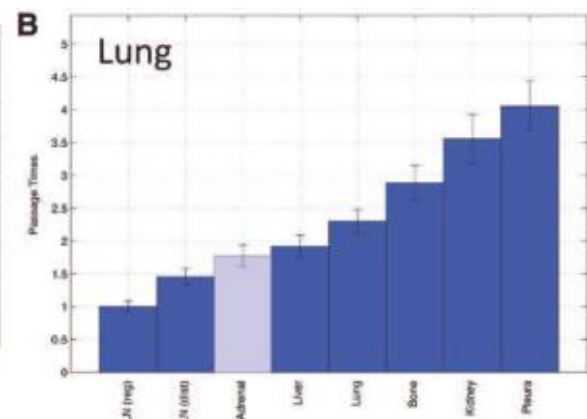
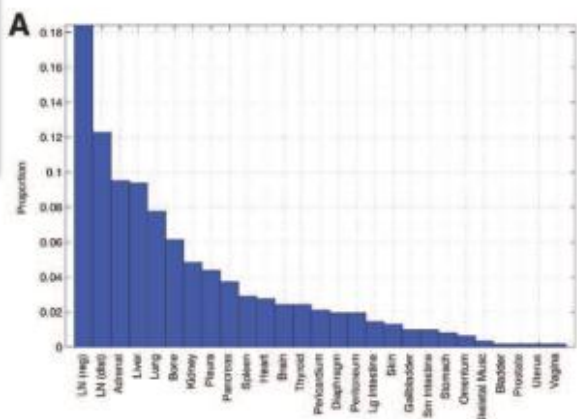


Fig 1. Kaplan-Meier estimates of overall survival for patients with synchronous versus metachronous metastases.

La théorie lymphatique des métastases surrénaliennes des cancers bronchiques

Données à partir de 3827 patients cancéreux non traités et autopsiés
 Modèle mathématique montrant que les surrénales sont les 1ères localisations après les ganglions dans le cancer bronchique primitif



La théorie lymphatique des métastases surrénaliennes des cancers bronchiques

- N'est pas nouvelle : déjà évoquée en 1957 par Onuigbo
- Suppose plusieurs pré-requis :
 - La présence d'une connexion anatomique entre la tumeur primitive et les glandes surrénaliennes
 - Si ces connections existent, la métastase devrait être ipsilatérale
 - Les patients ayant une métastase surrénalienne ipsilatérale devraient avoir un bon pronostic si cette métastase est traitée agressivement.
- La connexion des poumons vers les ggl coeliaques et rétropéritonéaux est démontrée par la présence de dépôts noirâtres chez les mineurs de fond dans ces ggl.
- Normalement le drainage du canal thoracique se fait de l'abdomen vers le thorax mais pourrait être inversé chez le sujet cancéreux
- Parmi les patients traités curativement et mourant dans le mois qui suit, un envahissement surrénalien était retrouvé à l'autopsie dans 3 à 7,6% des cas

Onuigbo WI Br J Cancer 1957;11:175-80

Matthews MJ Cancer Chemother Rep 1973;4:63-7

Finke NM Mayo Clinic Proc 2004;79:1409-14

L. Bazhenova JTO 2014;9:442-6

La théorie lymphatique des métastases surrenaliennes des cancers bronchiques

- ❑ L'ipsilatéralité est majoritaire lorsque la méta surrenalienne seul site à distance
- ❑ Il a été montré dans 2 petites études
 - ❑ qu'après résection d'une métastase surrenalienne isolée, les rechutes étaient plus fréquentes chez les patients chez lesquels elle était controlatérale
 - ❑ que la survie à 5 ans était de 83% en cas de métastase surrenalienne ipsilatérale isolée versus 0% en cas de méta surrenalienne controlatérale

Onuigbo WI Br J Cancer 1957;11:175-80
Porte HL Ann Throac Surg 1998 65:331-5
Raz DJ Ann Thorac Surg 2011;92:1788-92
L. Bazhenova JTO 2014;9:442-6

MÉTASTASES PULMONAIRES ISOLÉES

Métastases ou primitifs multiples?

Tumeurs multiples synchrones			
Localisation tumorale Même segment Segments différents		Même histologie Métastase Pas de carcinome dans des lymphatiques de drainage communs et pas de métastases systémiques : primitifs multiples Envahissement de lymphatiques de drainage communs ou présence de métastases systémiques : métastase	Histologie différente Primitifs multiples Primitifs multiples Primitifs multiples
Tumeurs multiples métachrones			
Délai entre les deux cancers >= 2 ans < 2 ans	Localisation Même lobe Lobe différent	Même histologie Primitifs multiples Métastases Pas de carcinome dans des lymphatiques de drainage communs et pas de métastases systémiques : primitifs multiples Envahissement de lymphatiques de drainage communs ou présence de métastases systémiques : métastase	Histologie différente naissance séparée à partir de foyers de CIS Primitifs multiples Primitifs multiples Primitifs multiples Primitifs multiples

Modifié à partir de Martini & Melamed par Pfannschmidt & Dienemann Lung Cancer 2010;69:251-8

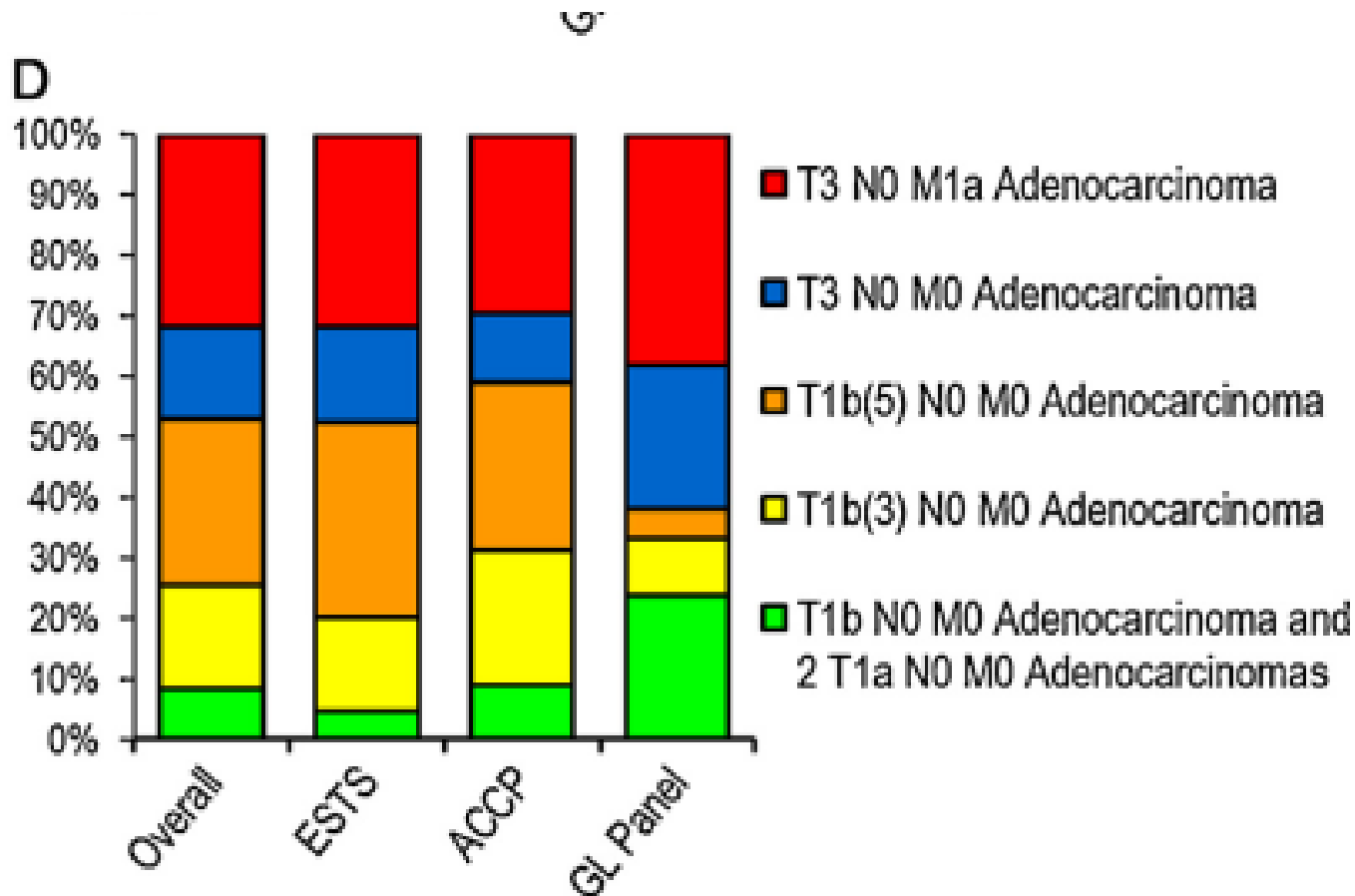
Les métastases pulmonaires isolées

- Modification en 2009 de la stadification montrant bien le pronostic différent des localisations secondaires pulmonaires :
 - Nodule(s) supplémentaire(s) dans le même lobe :
T4 → T3
 - Nodule(s) supplémentaire(s) ipsilatéraux dans un autre lobe (M1 → T4)
 - Nodules controlatéraux (M → M1a)
- En apparence, c'est clair mais

Les difficultés de la stadification

- Un homme de 60 ans a une opacité de 2,1 cm dans le LSD à prédominance de verre dépoli, deux autres nodules en verre dépoli de 1 cm de diamètre dans le même lobe et deux autres nodules en verre dépoli dans le LSG mesurant 6 et 8 mm respectivement
- Le Pet-scan ne montre qu'une hyperfixation du nodule de 2,1 cm du LSD aucun autre foyer d'hyperfixation et l'IRM cérébrale est normale.
- Une lobectomie supérieure droite est réalisée et met en évidence d'une part un adénocarcinome à prédominance lépidique avec une composante acinaire et deux adc *in situ*. Pas de ggl envahis
- Comment le classifiez-vous?
 - Adénocarcinome T1b N0M0 et adénocarcinomes T1aN0M0
 - Adénocarcinome T1b(3)N0M0
 - Adénocarcinome T1b(5)N0M0
 - Adénocarcinome T3N0M0
 - Adénocarcinome T3N0M1a
- Impact du choix sur une décision de RCP

Les résultats du sondage auprès de membres de sociétés savantes



MÉTASTASES CÉRÉBRALES ISOLÉES

Traitement combiné chirurgie thoracique métastasectomie cérébrale

	Patients (n)	Années	Survie à 1, 2, 5 ans (%)
Bonnette	103 (Sync)	1985-1998	56, 28, 11
Billing	28 (Sync)	1975-1997	64, 54, 21
Burt	185 (Sync, Méta)	1974-1989	55, 27, 18
Magilligan	41 (Sync, Méta)	1960-1985	55, 31, 21
Rossi	40 (Sync, Méta)	Non spécifié	35,25,12.5
Wronski	231 (Sync, Méta)	1976-1991	55, 31, 21

D'après SK Jabbour et al. J Thorac Dis 2011;3:4-9 et
C. Villareal –Garzia Clinical Lung Cancer 2012

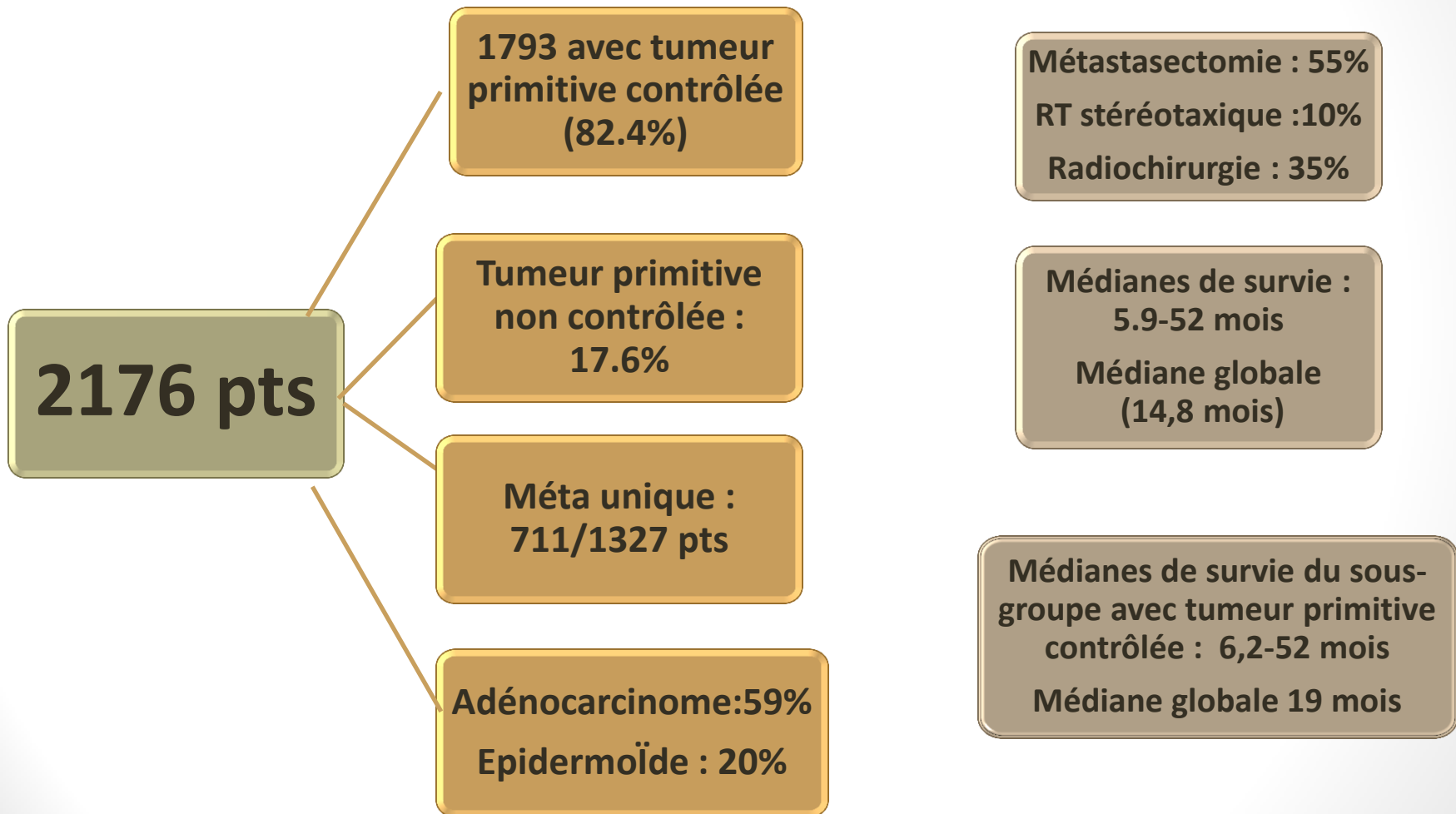
Métastases cérébrales (≤ 4)

- La radiochirurgie ou la radiothérapie stéréotaxique ablative associée à la RT de l'encéphale *in toto* est meilleure en terme de contrôle local et de survie que la RT de l'encéphale *in toto* seule chez les pts ayant de 1 à 4 métastases de l'encéphale
- Traitement chirurgical ou radiochirurgie?
 - Les deux modalités sont des stratégies efficaces aboutissant à des résultats relativement similaires en matière de survie. Cependant, la radiochirurgie n'a pas été évaluée pour les lésions >3 cm ou pour celles causant un effet de masse significatif.

Cancer bronchique primitif oligométastatique. Revue de la littérature

- Revue systématique de la littérature 1985-2012
- Données pronostiques et de survie
- CBNPC avec 1-5 métastases synchrones ou métachrones
- Tumeur primitive contrôlée (traitement radical de la tumeur primitive concomitant ou ancien) ou
- Tumeur primitive non contrôlée (RT, CT palliatives ou pas de traitement)
- Ablation métas par chirurgie, RT stéréotaxique ou irradiation externe radicale
- Données extraites : auteur, référence, année de publication, nb patients, âge, PS, traitement de la tumeur primitive et des métastases, T et N, histologie, suivi médian, survie globale, intervalle sans maladie, facteurs pronostiques, toxicité.
- Finalement 49 articles font l'objet de la revue soit 2176 pts

Revue de la littérature



Facteurs pronostiques

- Nb de sites métastatiques (1-2 vs 3-5)
- Stade T et N de la tumeur primitive
- Traitement radical tumeur primitive et sites métastatiques
- Type histologique adénocarcinome
- Délai de survenue des métastases (métachrones meilleur pronostic que synchrones)
- PS, âge

Gomez DR Pulm Med 2012;

Collaud S Lung Cancer 2012; 78:234-8

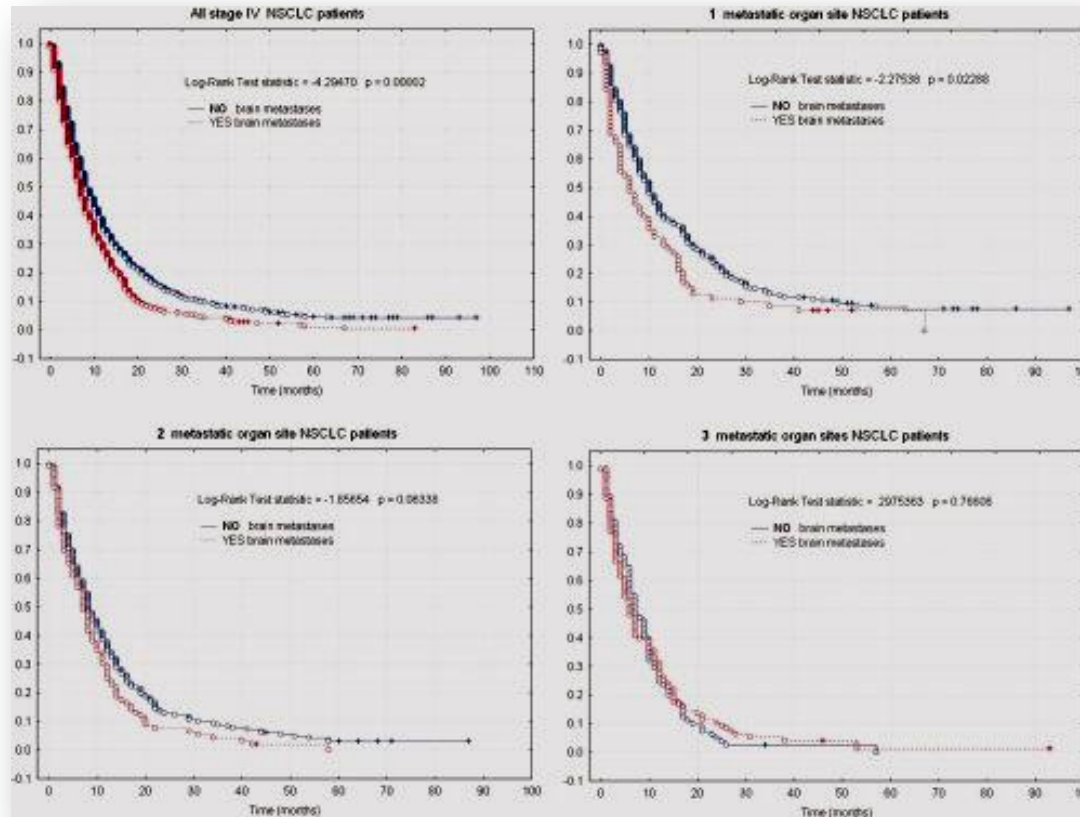
Salah S Lung Cancer 2012;75:9-14

Inoue T JJCO 2010;40:788-94

Yano T J Surg Oncol 2010;102:852-5

Villarreal-Garza C Clin Lung Cancer 2013;14:6-13

Le nombre de sites métastatiques est un facteur pronostique de survie fort chez les patients ayant un CBNPC avec ou sans métastases cérébrales



Rôle de la thérapie systémique

- Très mal établi
- Souvent non rapportée ou alors pas de façon détaillée
- Phase II récemment publiée:
 - 39 pts avec 1 à 3 métastases (cerveau : 17; os : 7; surrénale : 4)
 - Pour lesquels un traitement systémique a été administré à 36/39 pts soit de façon séquentielle (15 pts) soit de façon concomitante à la radiothérapie (21 pts) soit de façon adjuvante (1 pt).
 - Médiane de survie 13,5 mois, taux de survie à 3 ans : 17,5%.
- Quid d'une chimiothérapie néoadjuvante systématique qui permettrait peut-être un meilleur tri des patients réellement oligométastatiques et le restant pouvant ainsi bénéficier ensuite de traitements locaux radicaux

ELÉMENTS BIOLOGIQUES PRÉDICTIFS

Survenue d'une résistance aux TKI et maladie oligométastatique

- Les patients ayant une mutation d'EGF-R et traités par TKI ont une histoire naturelle de leur maladie plus indolente que ceux non mutés avec une maladie métastatique et ce même après acquisition d'une résistance aux TKI
- Lors de l'acquisition d'une résistance aux TKI par mutation T790M ou amplification de *MET*, la maladie est parfois oligométastatique justifiant un traitement local
- 18 pts/184 ont ainsi eu des traitements locaux après développement d'une résistance aux TKI.
Le temps médian jusqu'à progression a été de 10 mois et la médiane de survie de 41 mois

Conclusion

- Maladie oligométastatique : concept relativement ancien mais manifestement remis au goût du jour
- A ne pas méconnaître car traitements curatifs locaux itératifs possibles.
- Ne pas confondre cependant phénotype oligométastatique et réduction des métastases sous chimiothérapie (qui ne justifient pas un traitement local sauf exceptions)
- Place et timing du traitement systémique?
- Pronostic meilleur et ce d'autant que l'apparition de métastases sera métachrone et éloignée dans le temps
- Rôle pronostique majeur de l'envahissement ggl médiastinal
- Biologie différente sous-jacente en cours d'investigation
- Fréquence des mutations connues (EFG-R, ALK ...) différente?

Merci!



Et...
Rendez-vous au cours du GOLF à Strasbourg
15 au 18 Octobre 2015!