

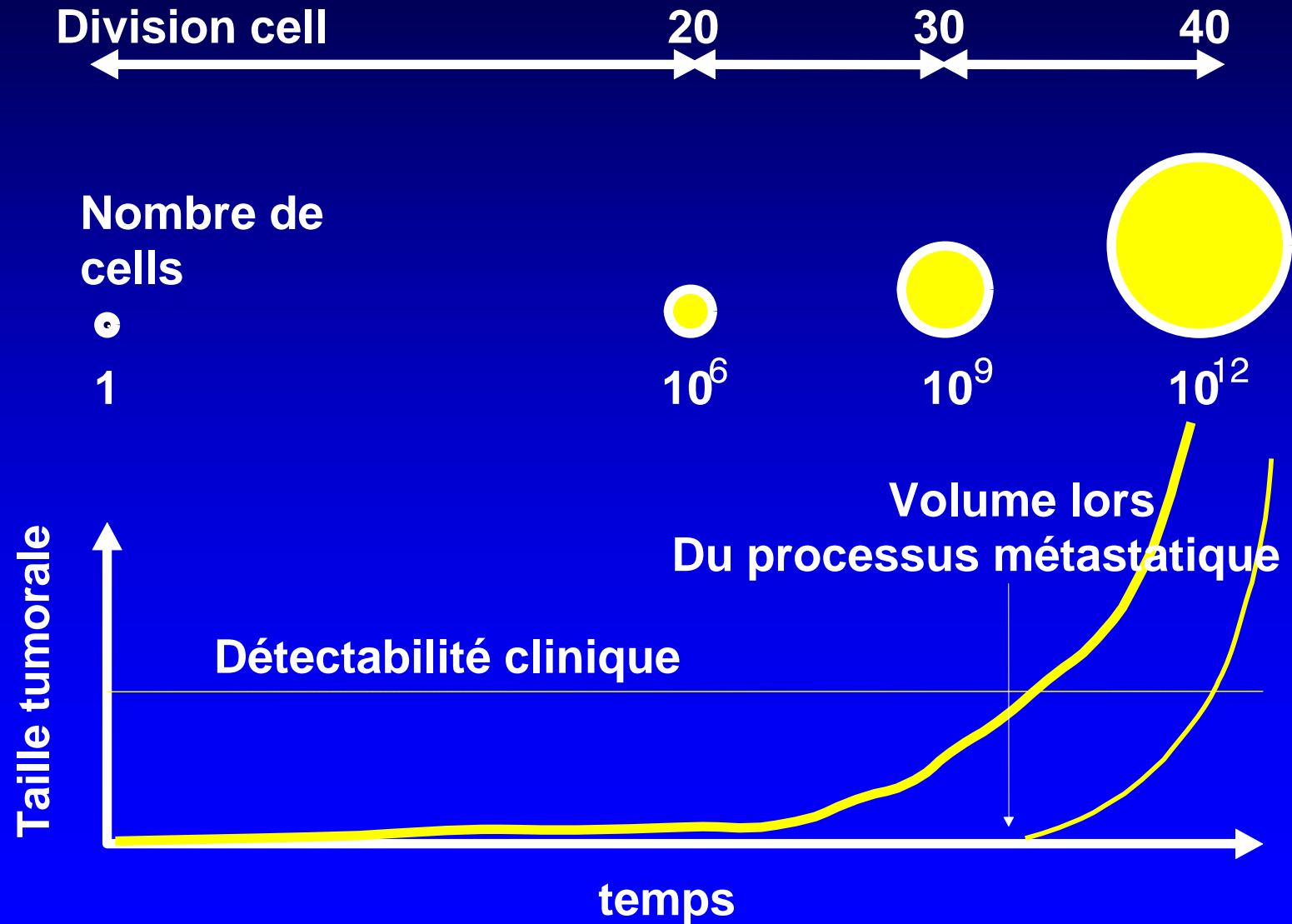
Métastase unique d'un NPC: Une question singulière?

Jean Louis Pujol - Xavier Quantin –
Mohammad Chakra – Fabrice Barlési

Deux grandes questions

- Cette modalité de présentation, requiert elle une prise en charge spécifique ?
- parce qu'elle est plus fréquemment observée, il y a là un fait biologique original?

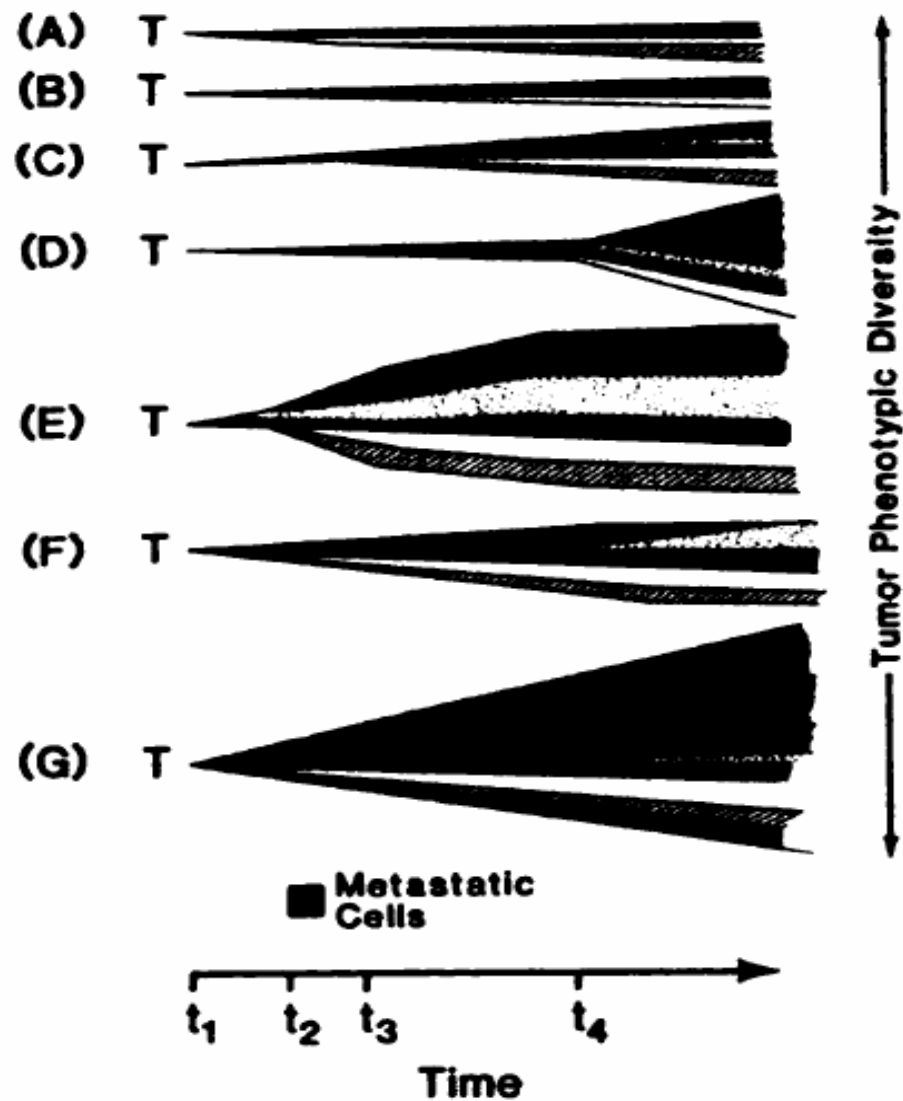
Histoire naturelle



Évènements qui dirigent la diversification phénotypique

ÉVÉNEMENTS INTRA-CELLULAIRES	ÉVÉNEMENTS EXTRA-CELLULAIRES
Altérations chromosomiques	Interactions de cellule à cellule
Altérations de l'ADN par mutation	Angiogénèse
Translocation	Matrice extra-cellulaire
Délétion	Tyrosine kinase pour la famille HER
Méthylation	Modificateurs de la réponse biologique
Perte d'homozygotie	
Altérations du cytosol	
Modifications post-transcriptionnelles	

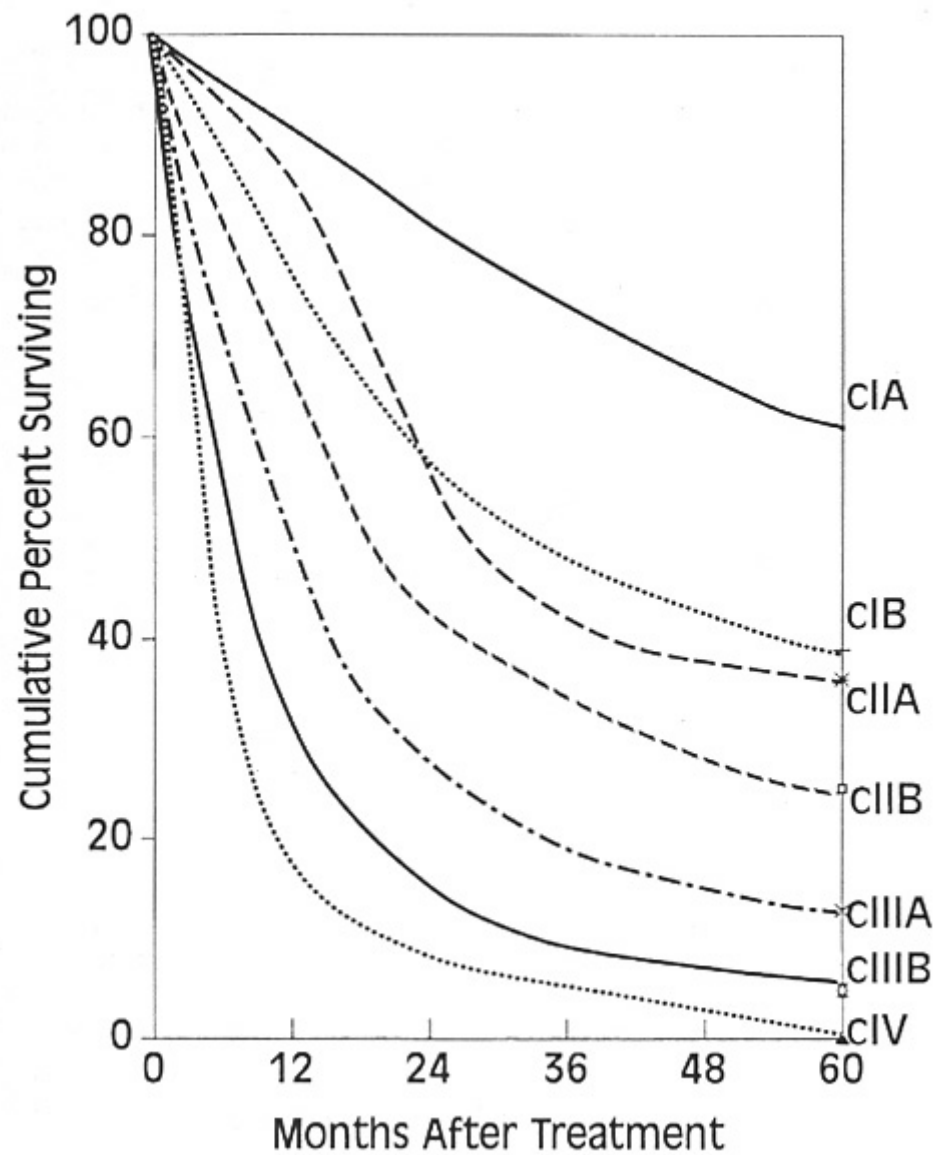
Exemple théorique de diversification phénotypique



Gart L.Nicolson, *Cancer Res* 47, 1473-1487,

pronostic ?

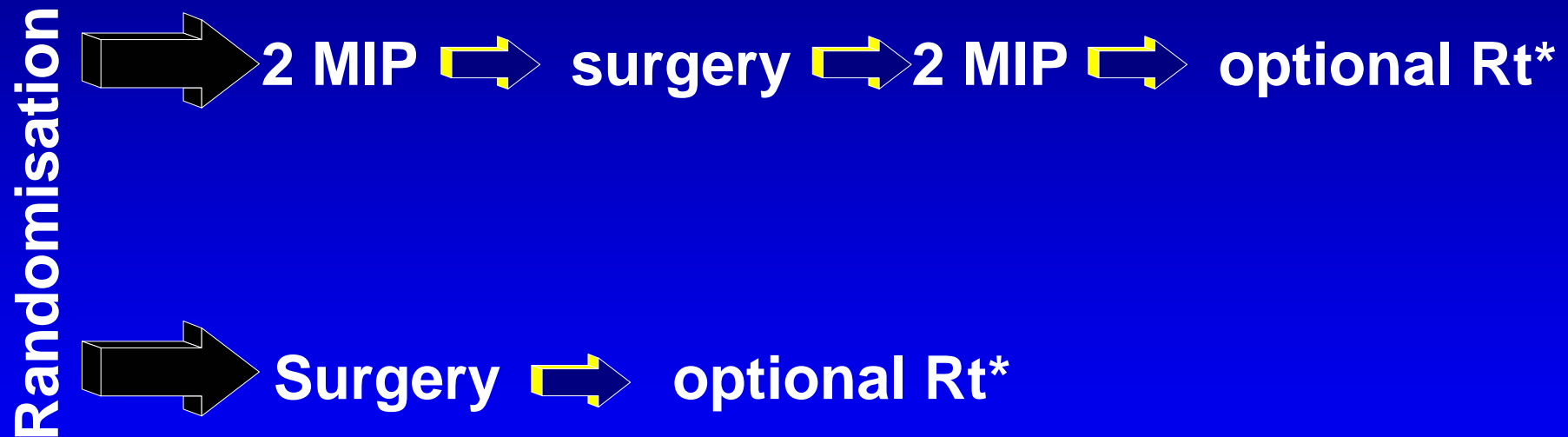
5 319 patients



Mountain, 1997

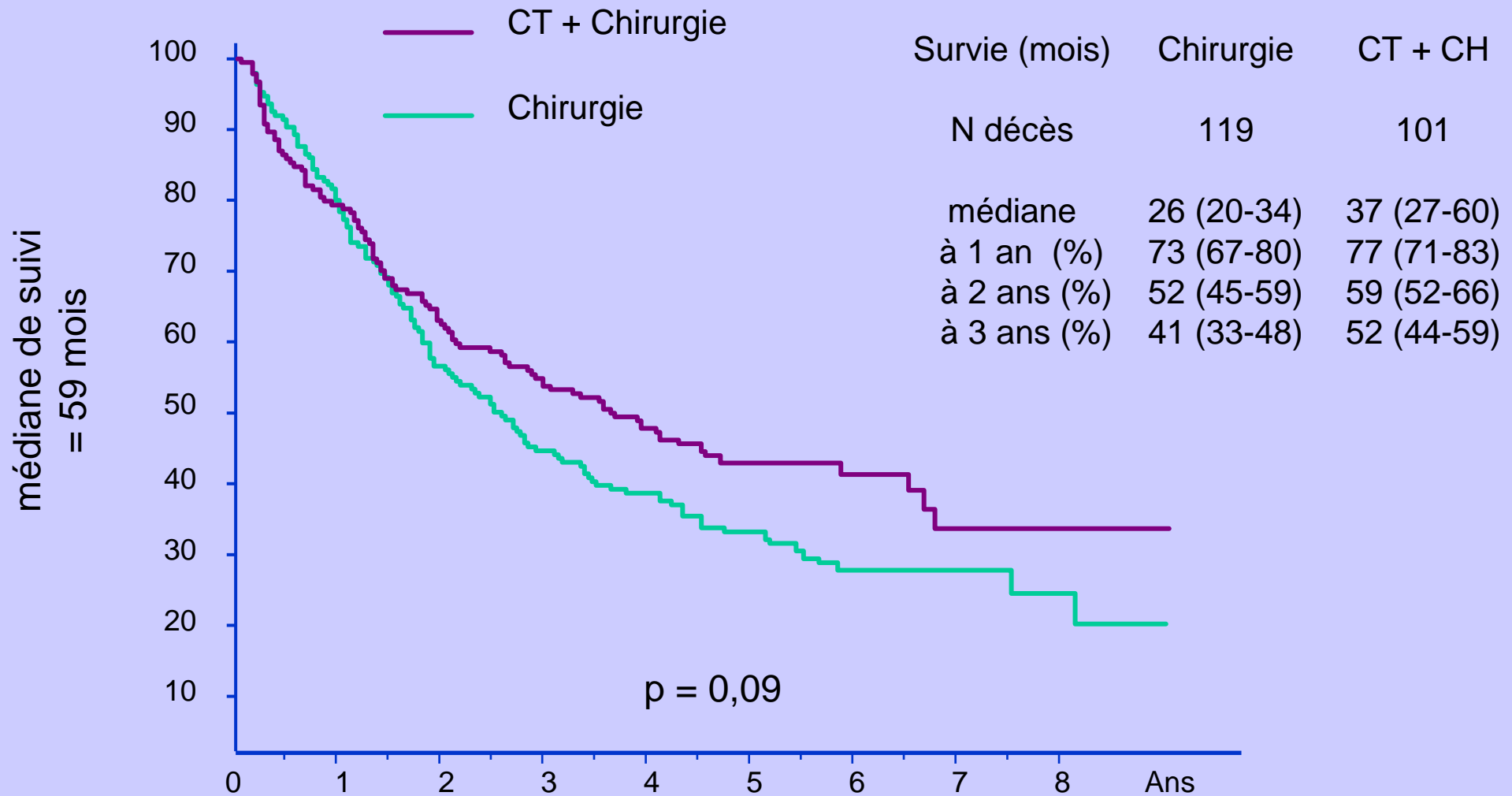
Exemple d'impact de la maladie métastatique

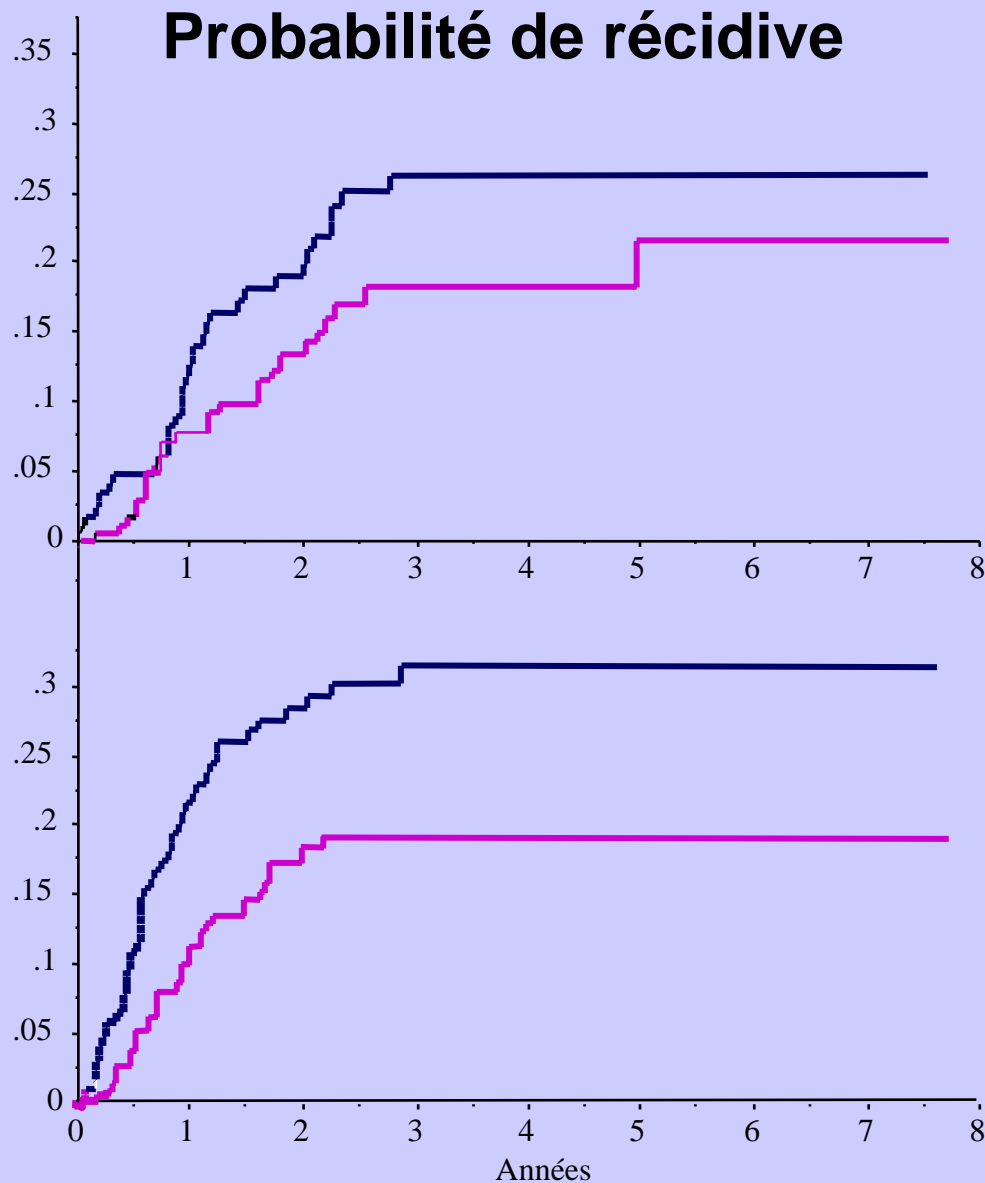
Eligibility : Ib - resectable IIa



** if pathological T3 and/or N2*

Survie : ensemble des patients





Loco-régionale
 RR = 0.68 (0.41-1.15)
 p = 0.14

— Chirurgie
 — CT + Chirurgie

Métastatique
 RR = 0.53 (0.33-0.85)
 p = 0.009

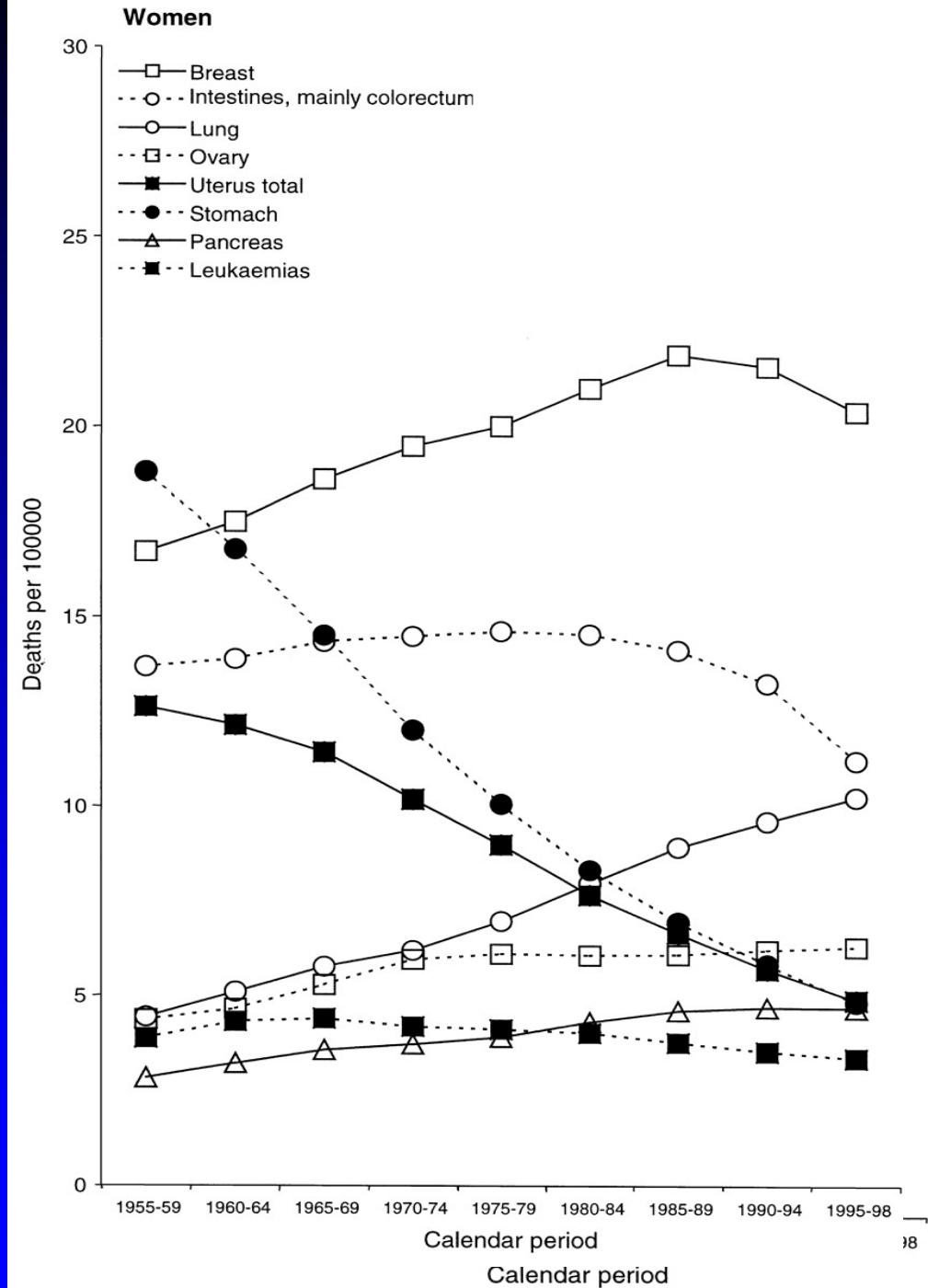
Métastase unique: une question émergente

- ✓ **Progression épidémiologique des adénocarciomes (skip)**
- ✓ **Performance des examens non vulnérants**
- ✓ **Changement de classification: changement de paradigme**

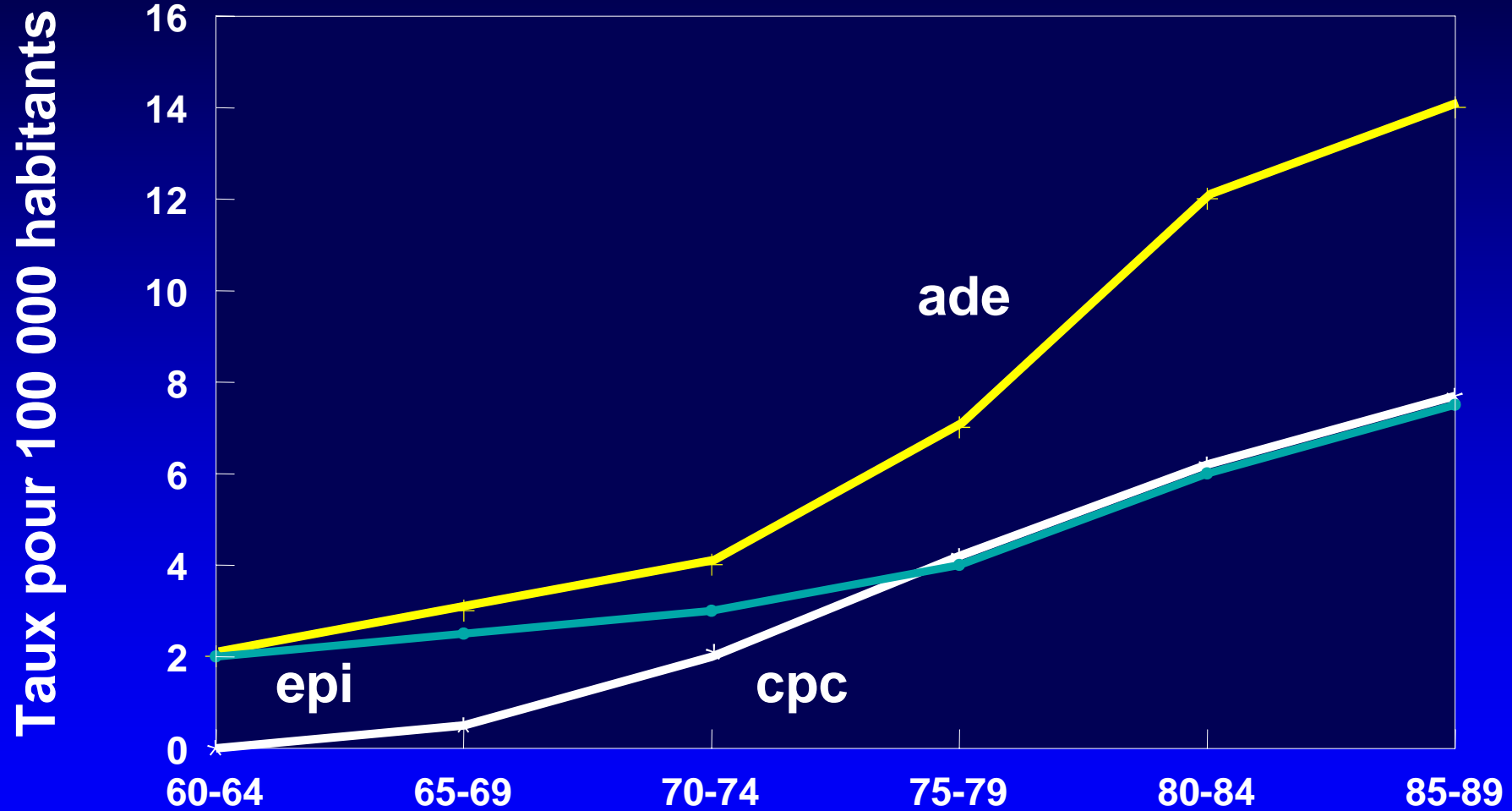
Progression épidémiologique

Mortality rates per 100 000 women
15 countries of the European Union,
1955–98

Levi, F. et al. Ann Oncol 2003 14:490-495

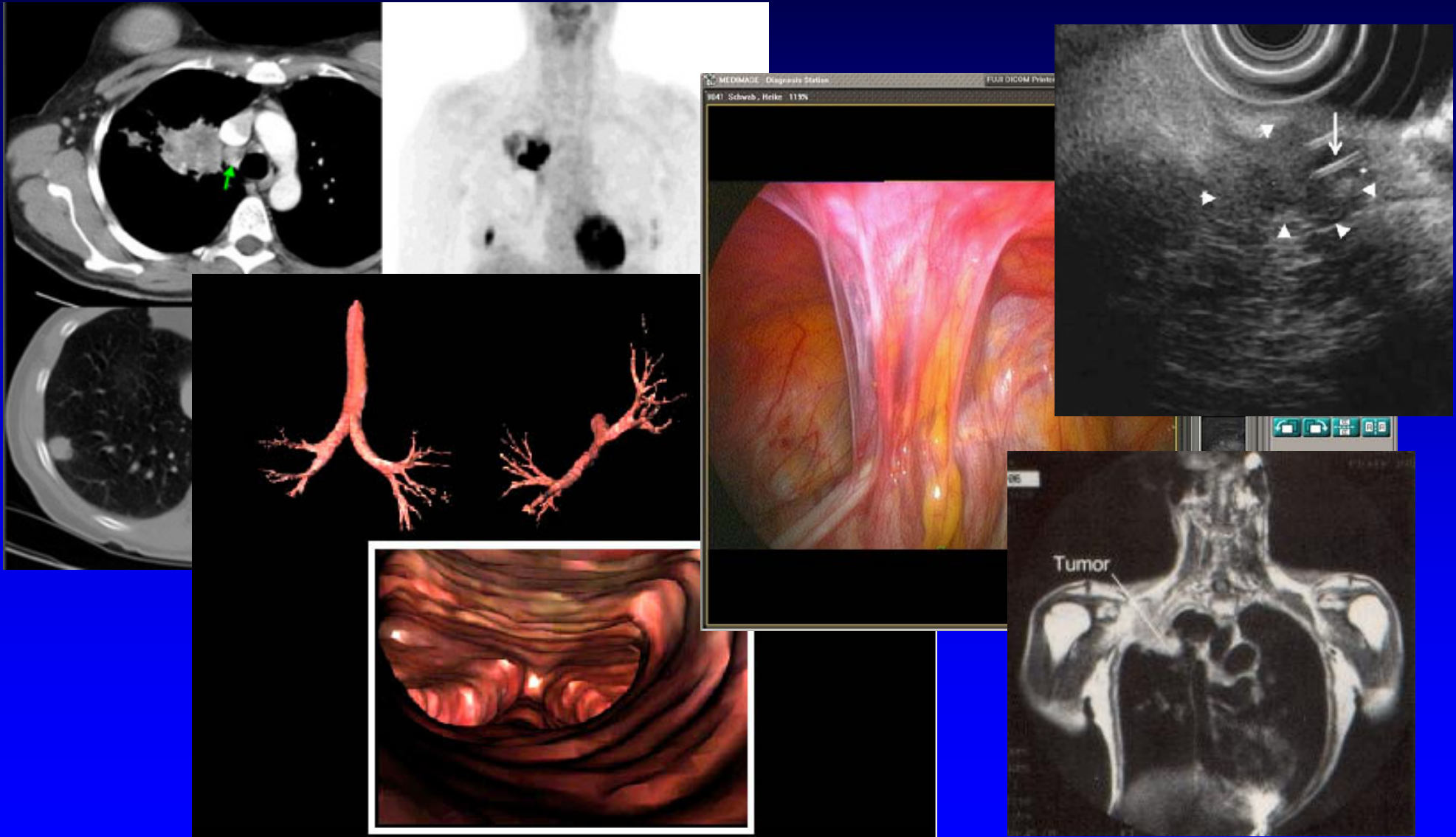


Féminisation



Zheng et al. 1994

Performance des examens non vulnérants



Histologie du cancer bronchique de patients avec métastases cérébrales selon qu'ils soient symptomatiques (Groupe 1) ou asymptomatiques (Groupe 2)

	Adenocarcinoma	Squamous	Large cell	NSCLC NOF	Poorly differentiated	Unknown
Total <i>n</i> = 181	106 (58.6%)	18 (9.9%)	32 (17.7%)	9 (5%)	9 (5%)	7 (3.9%)
Group 1 <i>n</i> = 120	71 (59.2%)	10 (8.3%)	22 (18.3%)	5 (4.2%)	8 (6.7%)	4 (3.3%)
Group 2 <i>n</i> = 61	35 (57.4%)	8 (13.1%)	10 (16.4%)	4 (6.6%)	1 (1.6%)	3 (4.9%)

NSCLC, non-small cell lung carcinoma; NOF, not otherwise specified.

Corrélat du nombre de métastases et de la survie

- ✓ 1284 patients naïfs de tout traitement, histologie NCPC
- ✓ OS pour les patients sans métastases cérébrales
fortement corrélée au nombre de sites métastatiques ($P = .0009$)

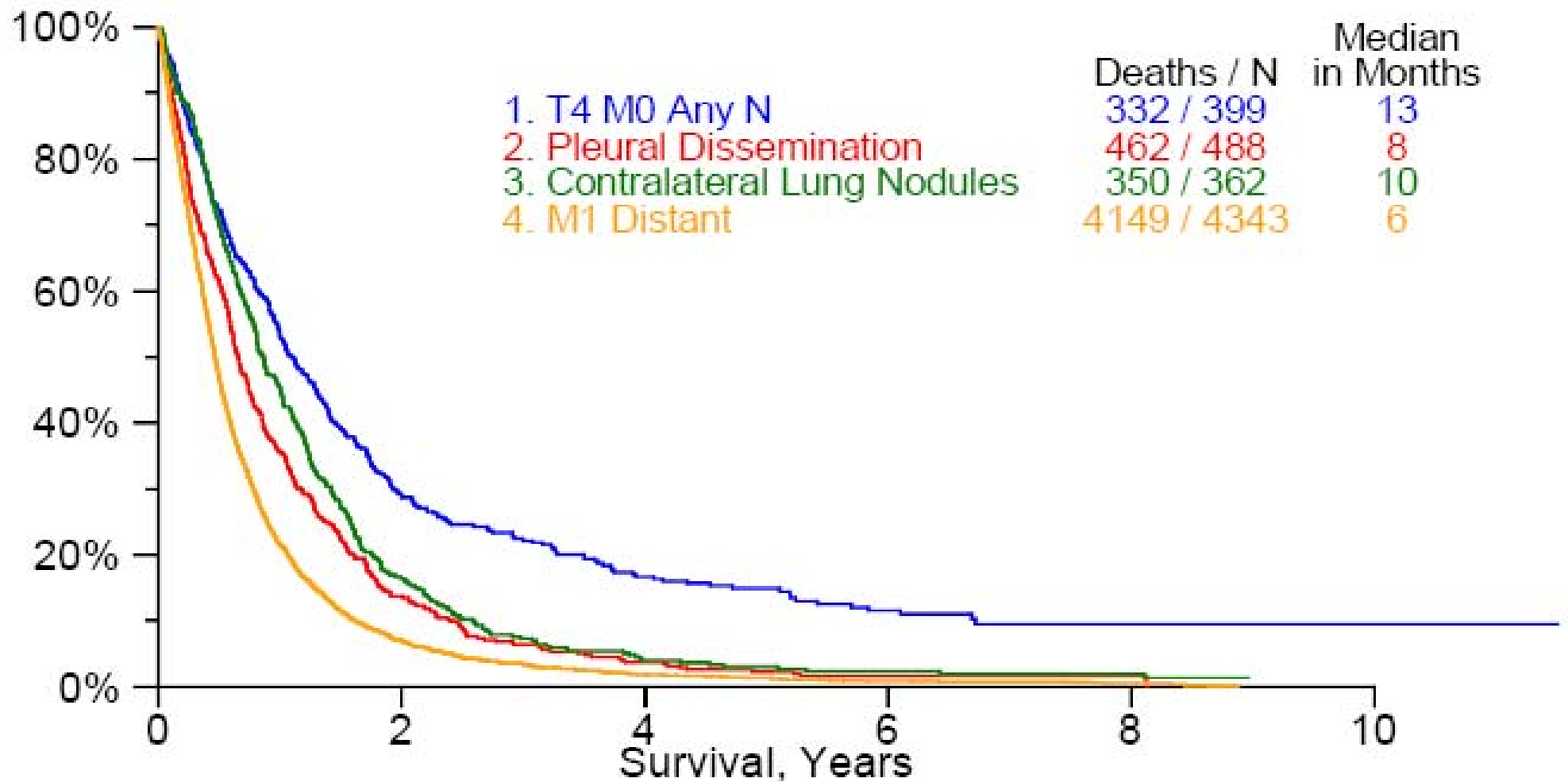
Table 2. Summary of data source types for 6,596 cases included in analyses.

	Group Type			Total
	Clin Trial	Consortium/Surgical Series	Registry/Series	
Category				
T4 M0 Any N**	148	782	176	1106
Pleural Dissemination	253	330	188	771
Contralateral Lung Nodules	313	7	49	369
M1 Distant	2012	742	1596	4350
Total	2726	1861	2009	6596

**This category: 1) includes same side nodules (UICC 6 stage M1 but recommended change to T4 in a separate paper (4));

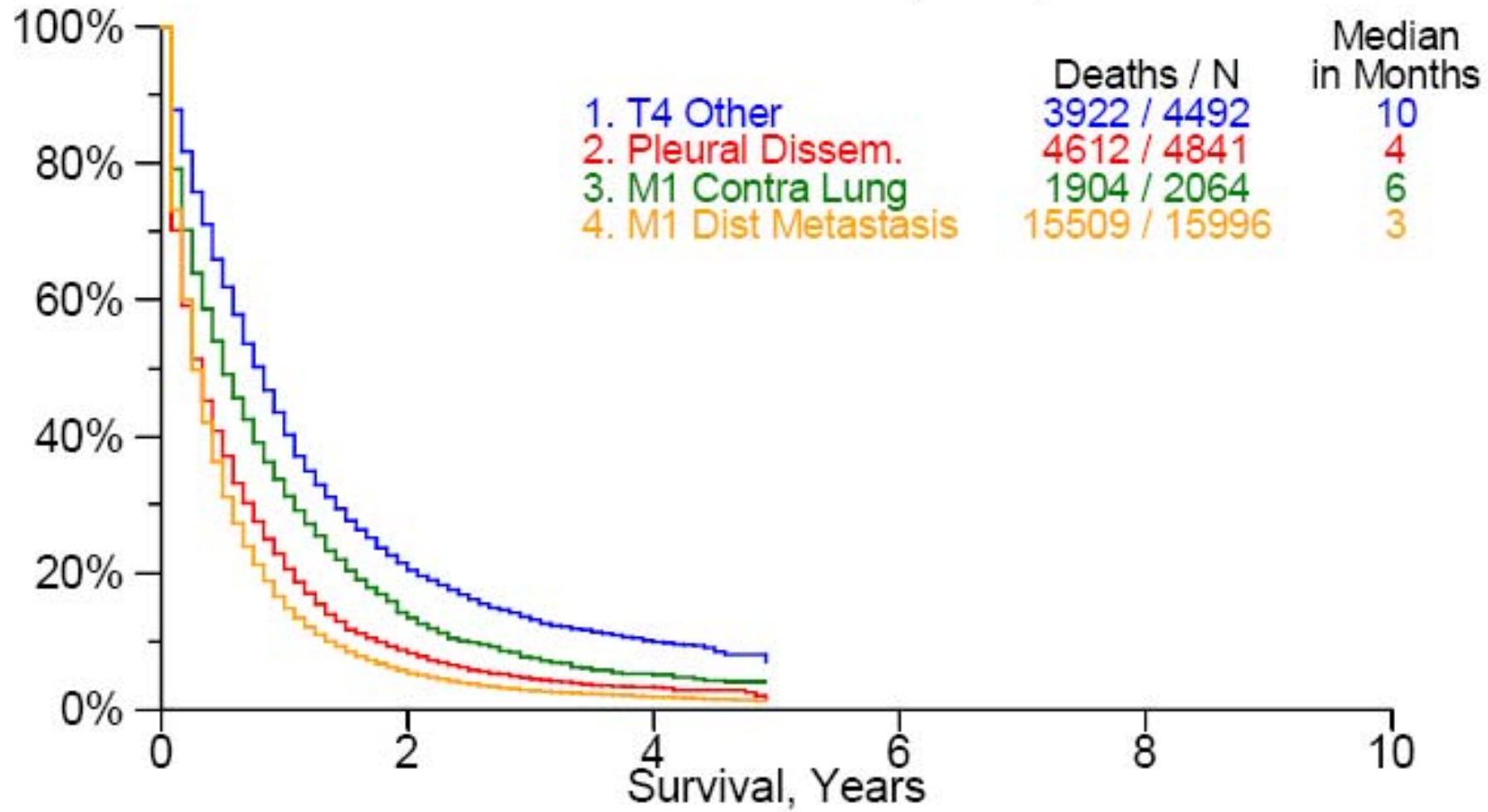
2) excludes same lobe nodules (UICC 6 stage T4 but recommended change to T3 in a separate paper (4).)

forthcoming (7th) edition of the TNM classification of lung cancer.



forthcoming (7th) edition of the TNM classification of lung cancer.

SEER Selected T4/M1 (1998+)



Les cancers primitifs multiples sont ils un mythe?

70 cancers analysés provenant de 30 patients opérés
Extraction de l'ADN analyse génomique microdissection

- Perte d'hétérozygotie : 87 % (CI = 75% - 99%) de concordance complète
- 100% d'homologie des mutations ponctuelles de TP53
- 78% (CI = 67% to 98%) d'homologie de l'inactivation du chromosome X chez 23 femmes

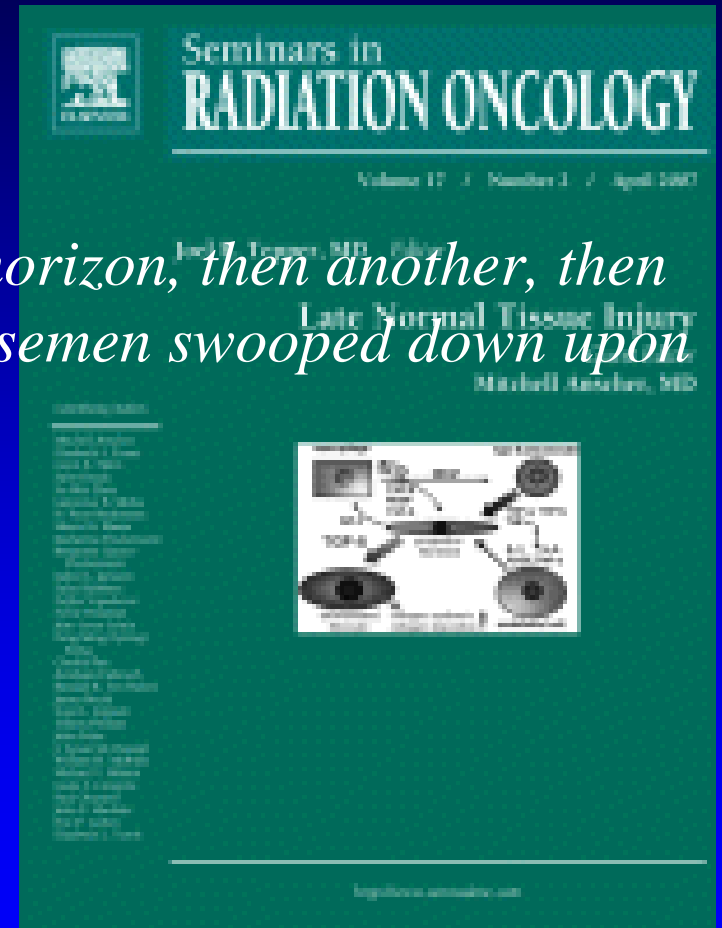
✓ Conclusion : origine clonogénique probablement unique

Wang X; JNCI 2009;101:560-70

Métastases solitaires: illusion ou réalité

“Suddenly a solitary horseman appeared on the horizon, then another, then another...in a few moments a whole crowd of horsemen swooped down upon him.”—Leacock

Rubin P, Brasacchio R, Katz A. Avril 2006





TRAITEMENTS

3 ou 4 situations...

1. Stades II et IIIa minimales
2. Stade IIIa non réséquable et stade IIIb sans pleurésie
3. Stades IV oligo-métastatiques.
4. Stades avancés IIIb avec pleurésie et IV.

Situation clinique 1

- ✓ Monsieur Jacques P., 72 ans
- ✓ Radiographique pour bilan cardiologie: opacité
- ✓ Charlson 1 (angine de poitrine), PS 0, perte de poids 0%
- ✓ Work up...



[R]

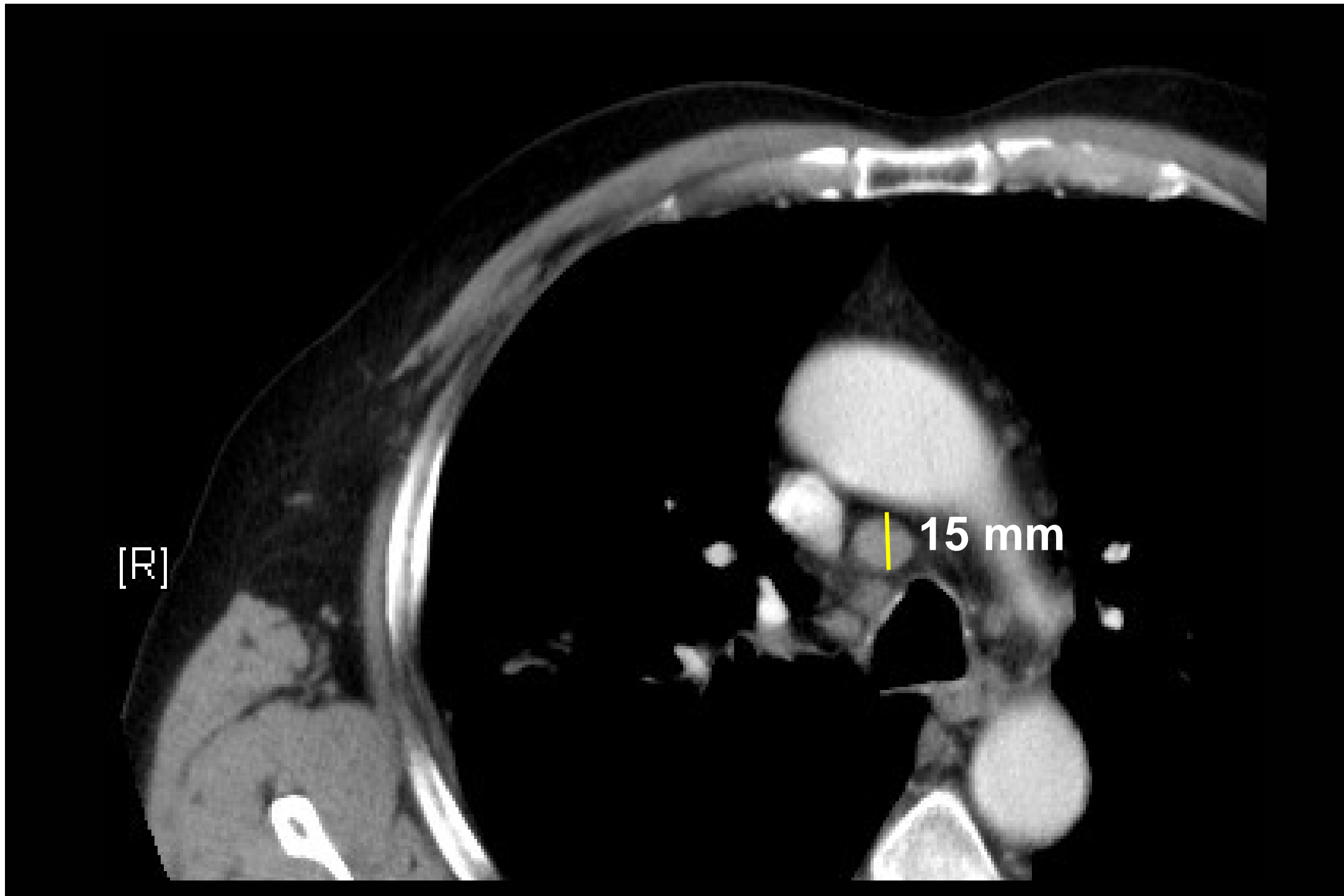
100
mm

[L]

60

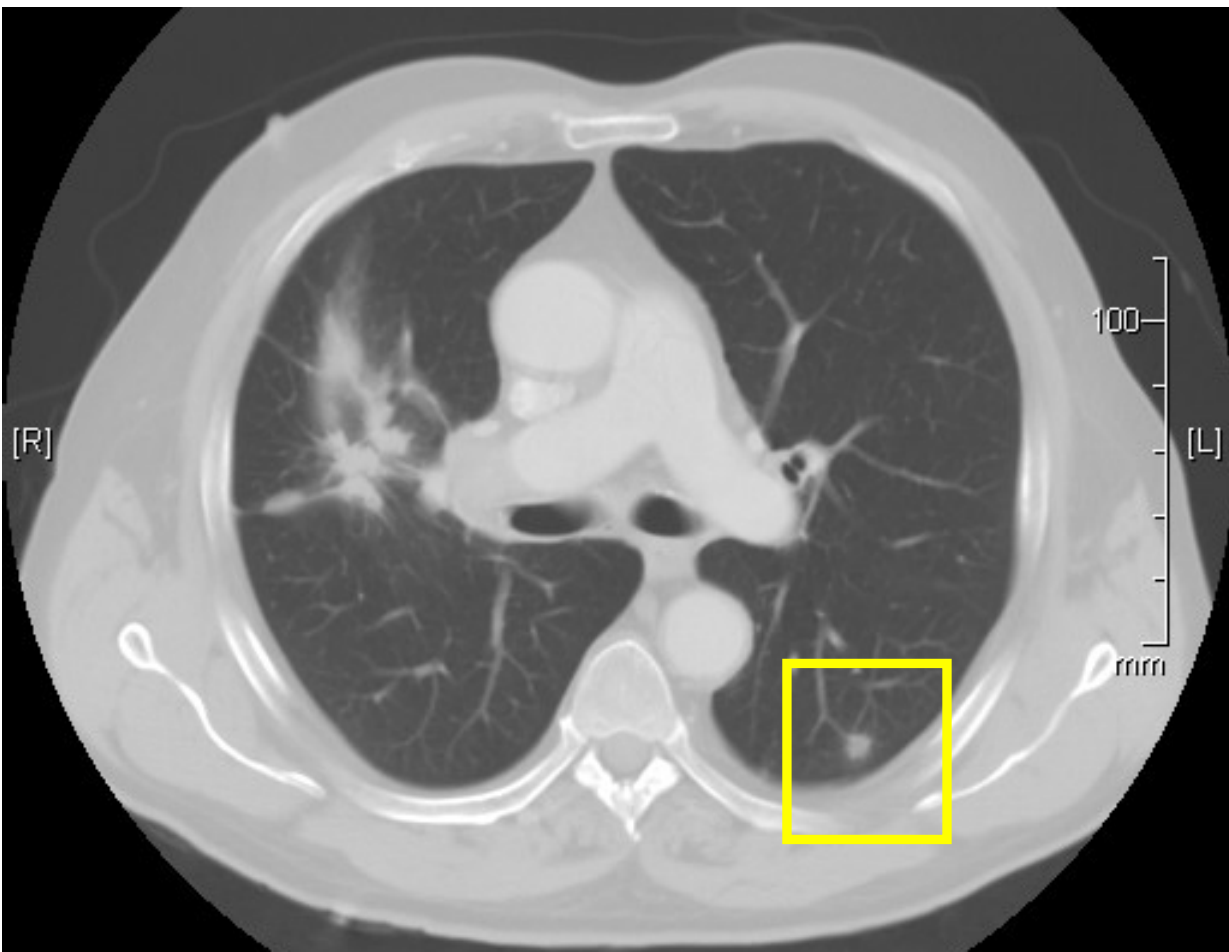
[P]

C40
W350

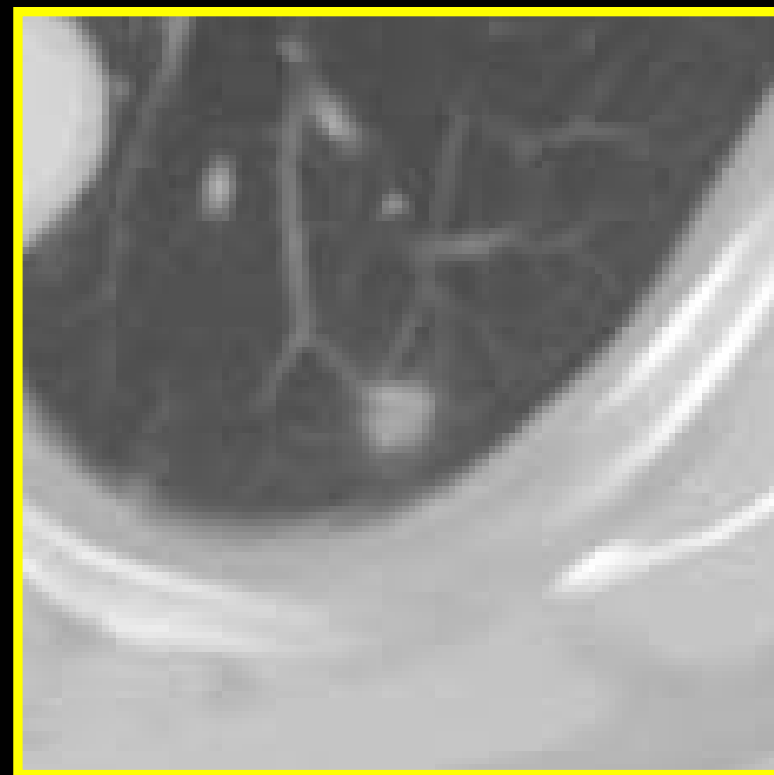


[R]

15 mm



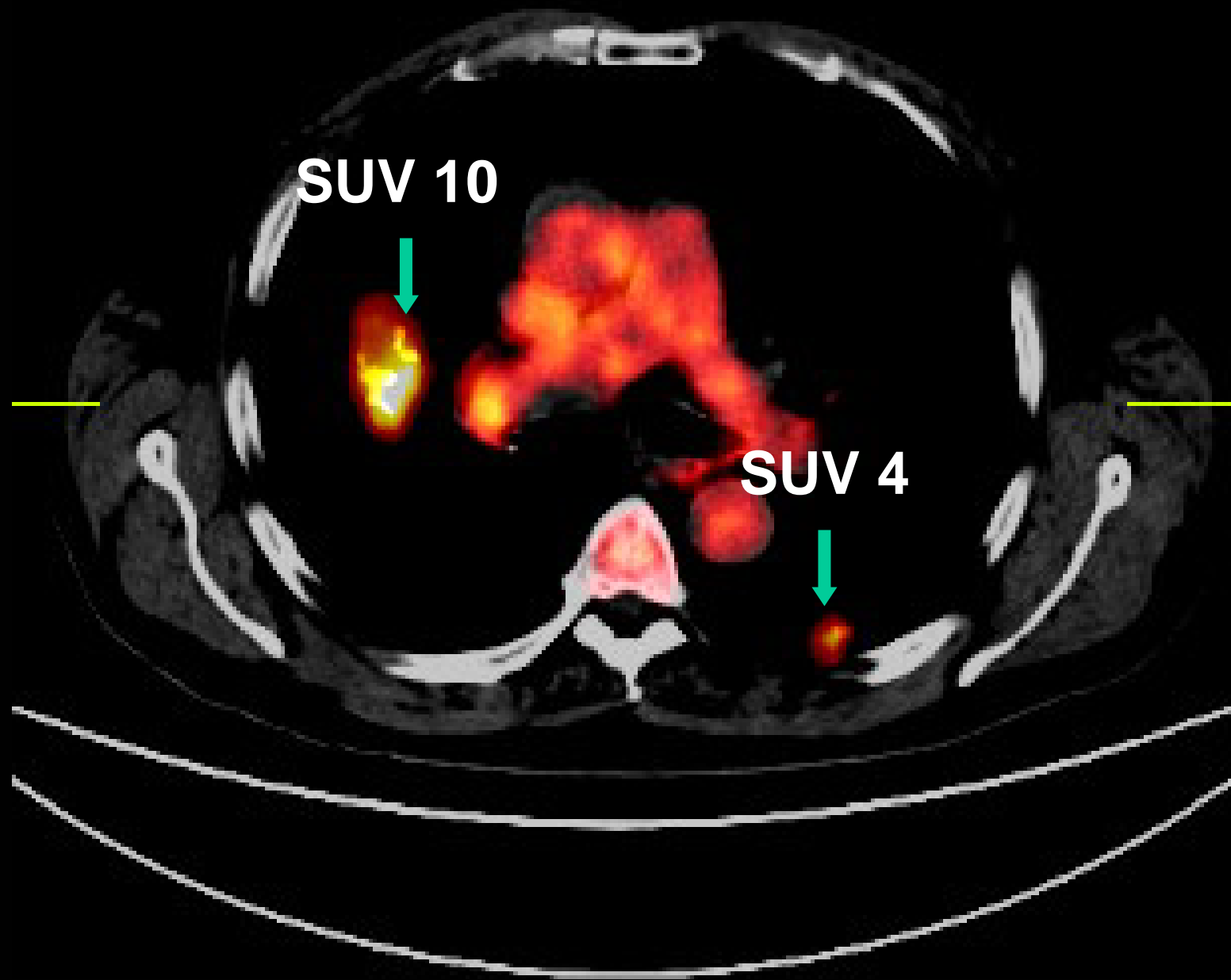
C T2N2M1

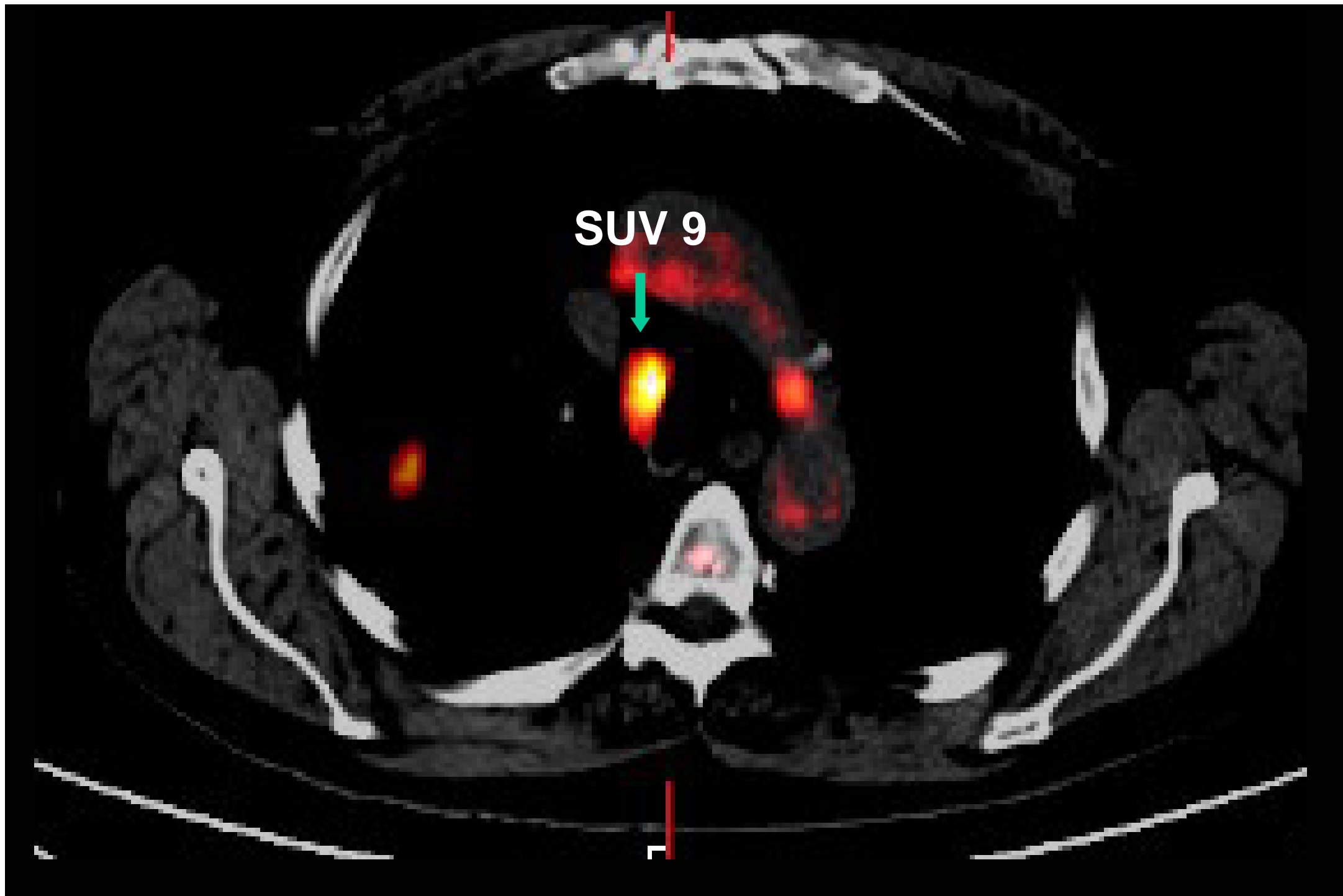


✓ **C T2 N2 M1**

✓ **Fibroskopie négative**

✓ **Décision: TEP Scan (FDG)**





- ✓ **C T2 N2 M1 documenté par TEP**
- ✓ **M1a de la future classification**
- ✓ **Toujours pas d'histologie: médiastinoscopie**

Adénocarcinome TTF1 ++, CK7 +++, CK 20 -

✓ cT2 pN2 cM1

✓ Ou cT2 pN2 cM0 à droite et cT1 N0 M0 à gauche

✓ Décision de RCP ?

Si pas de contrôle histologique du nodule gauche:

**Risque de ne pas le retrouver après chimiothérapie
et incertitude définitive sur sa nature**

Si contrôle histologique du nodule gauche:

**Si même histologie : n'apporte pas la preuve du
caractère secondaire (inverse vrai).**

Temps chirurgical supplémentaire: retard estimé 10 jours

Résection par vidéothoroscopie du nodule controlatérale

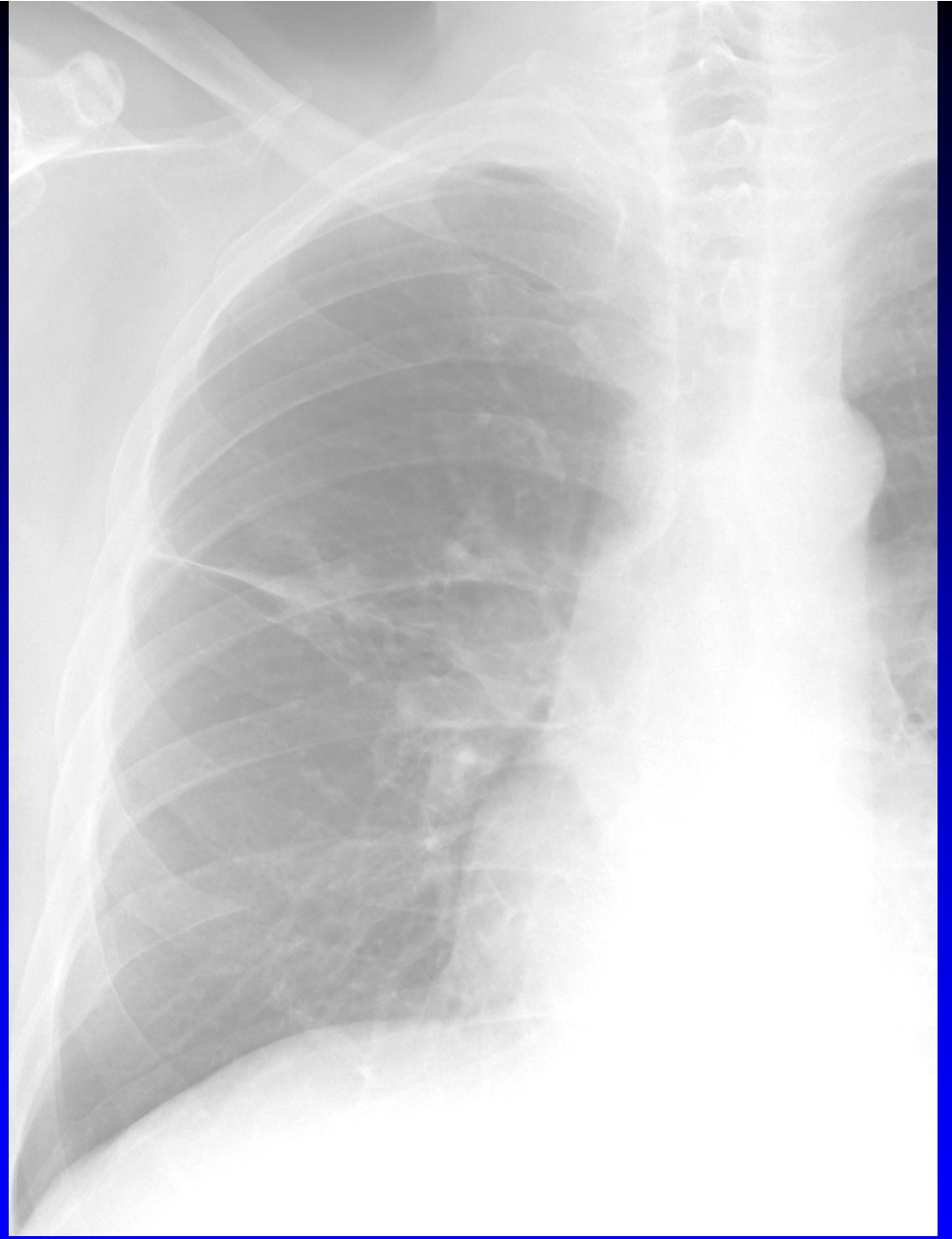
Foyer de pneumonie organisée



cT2 pN2 pM0: chimiothérapie néoadjuvante



C1



C2

Etiology of Solitary Extrapulmonary Positron Emission Tomography and Computed Tomography Findings in Patients With Lung Cancer

Didier Lardinois, Walter Weder, Marina Roudas, Gustav K. von Schulthess, Michaela Tutic, Holger Moch, Rolf A. Stahel, and Hans C. Steinert

Conclusion

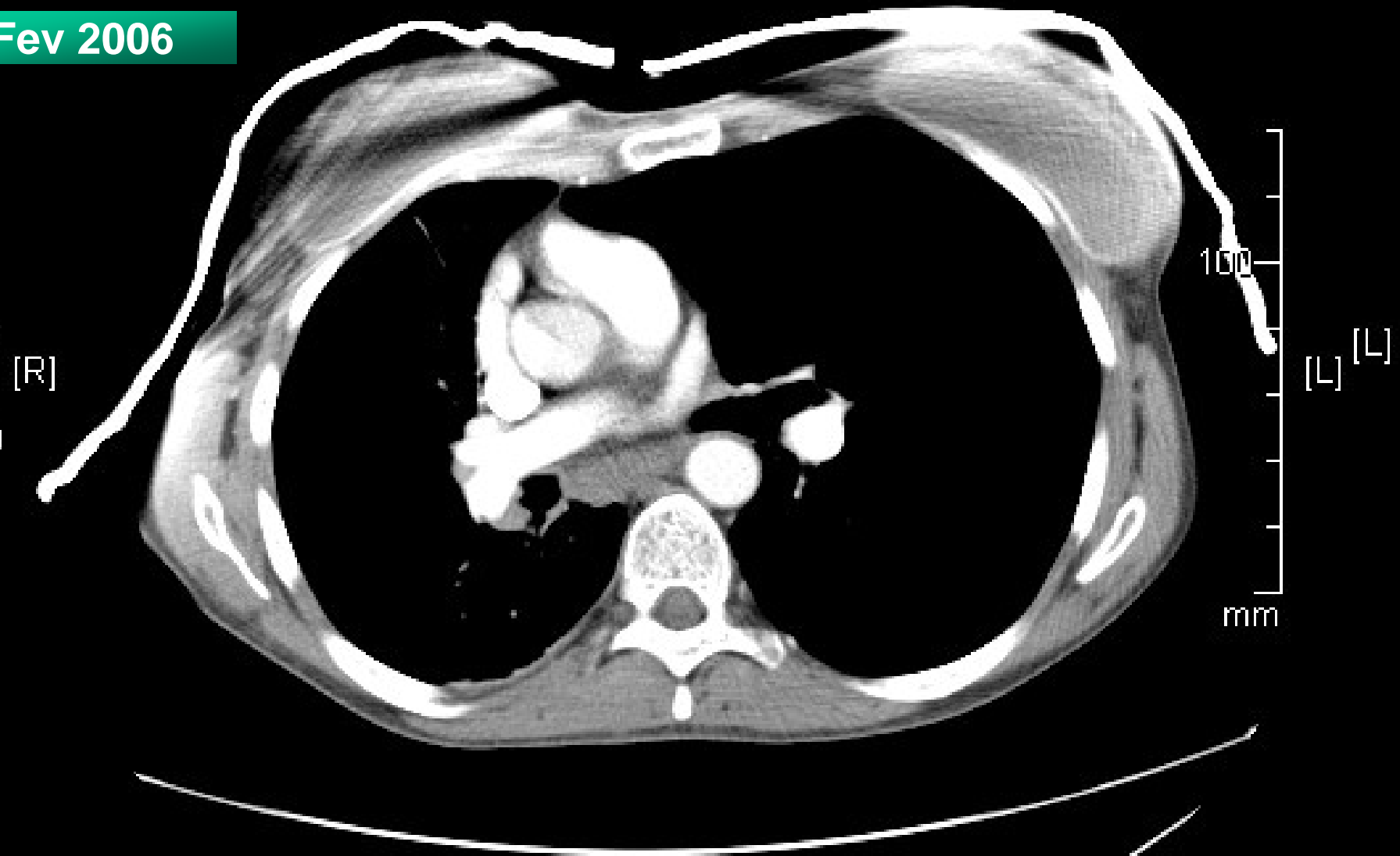
Solitary extrapulmonary FDG accumulations in patients with newly diagnosed lung cancer should be analyzed critically for correct staging and optimal therapy, given that up to half of the lesions may represent unrelated malignancies or benign disease.

J Clin Oncol 23:6846-6853. © 2005 by American Society of Clinical Oncology

Situation clinique 2

- ✓ Madame Olga M.B., 44 ans
- ✓ Signes cliniques thoraciques
- ✓ Charlson 0, PS 0, perte de poids 0%
- ✓ Work up...

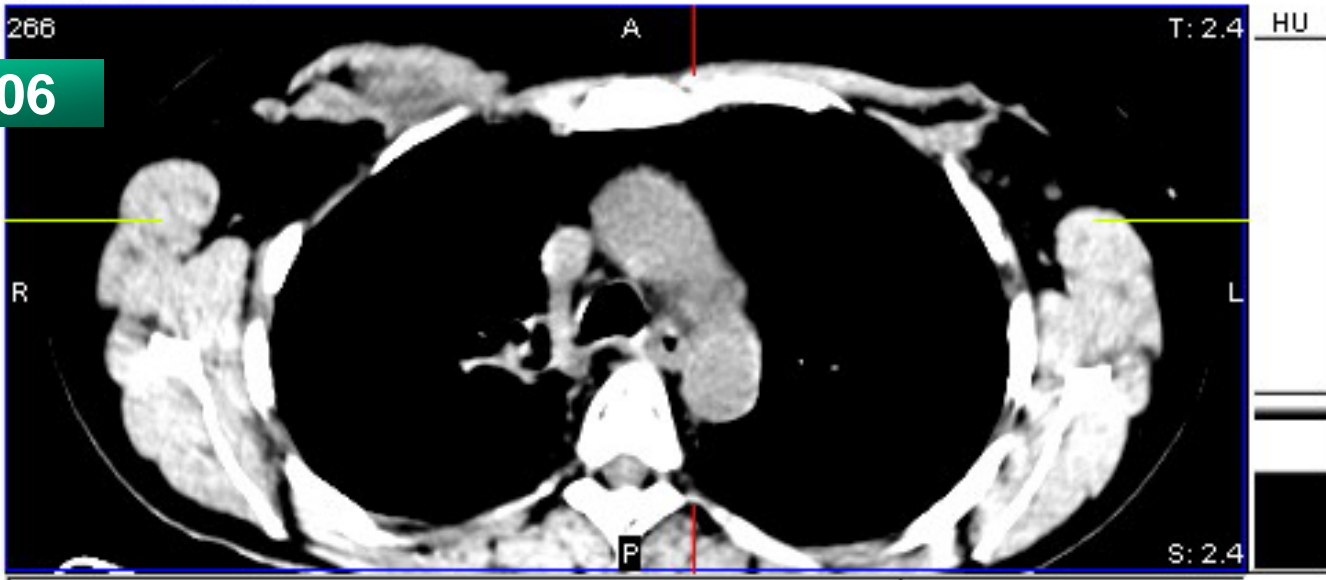
Fev 2006



Décision: Cis – Vin Radioth. concomitant C40 40
w350 50

Juillet 2006

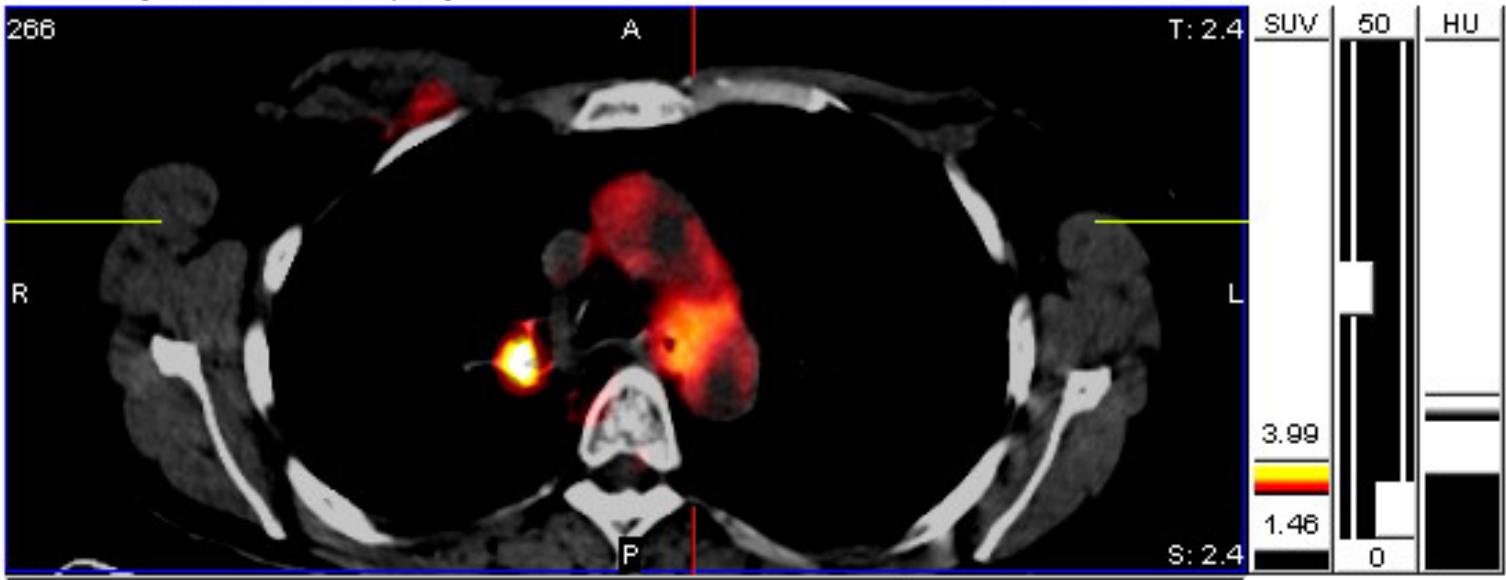
CT TAP 5.0 B40s



HU(B:-85,T:165)

PET WB [Transformed Object]

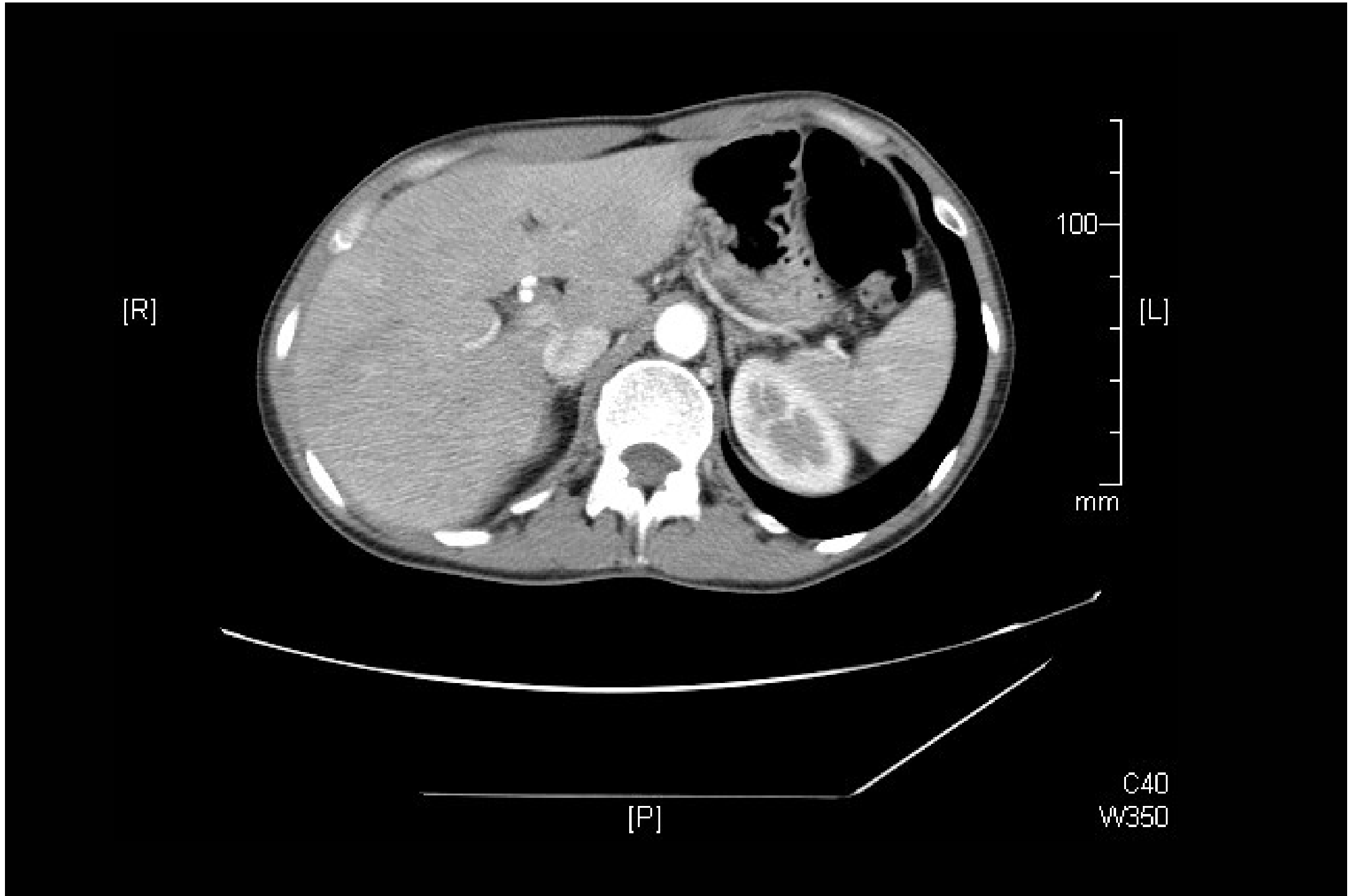
CT TAP 5.0 B40s



1: SUV(B:1.46,T:3.99) 2: HU(B:-85,T:165)

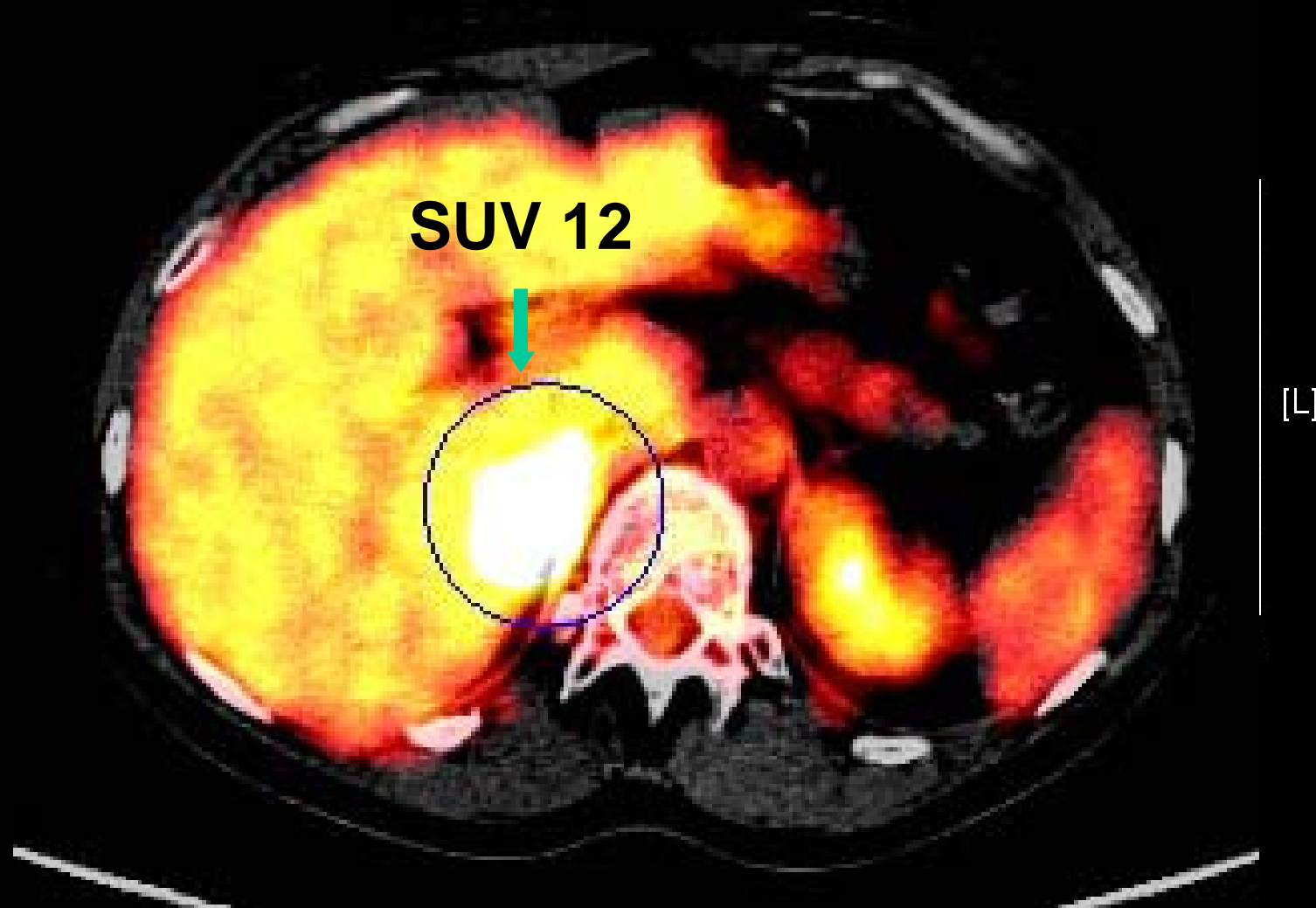
[R]

90



Octobre 2006

Bilan alors que Mme. M.B. est a-symptomatique



✓ cT0 cN0 cM1

✓ Décision : docétaxel deuxième ligne monothérapie

Oct 2006



NC



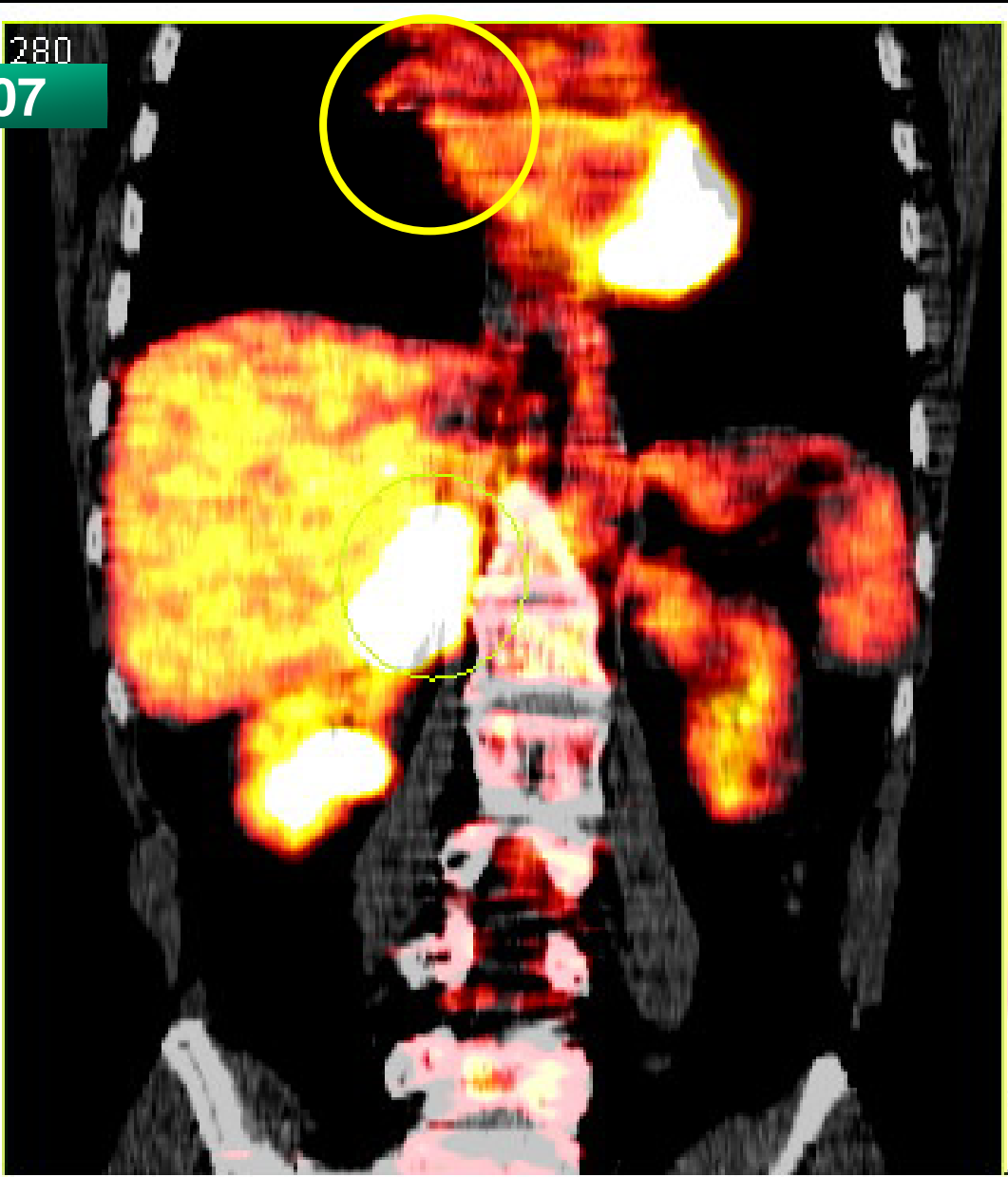
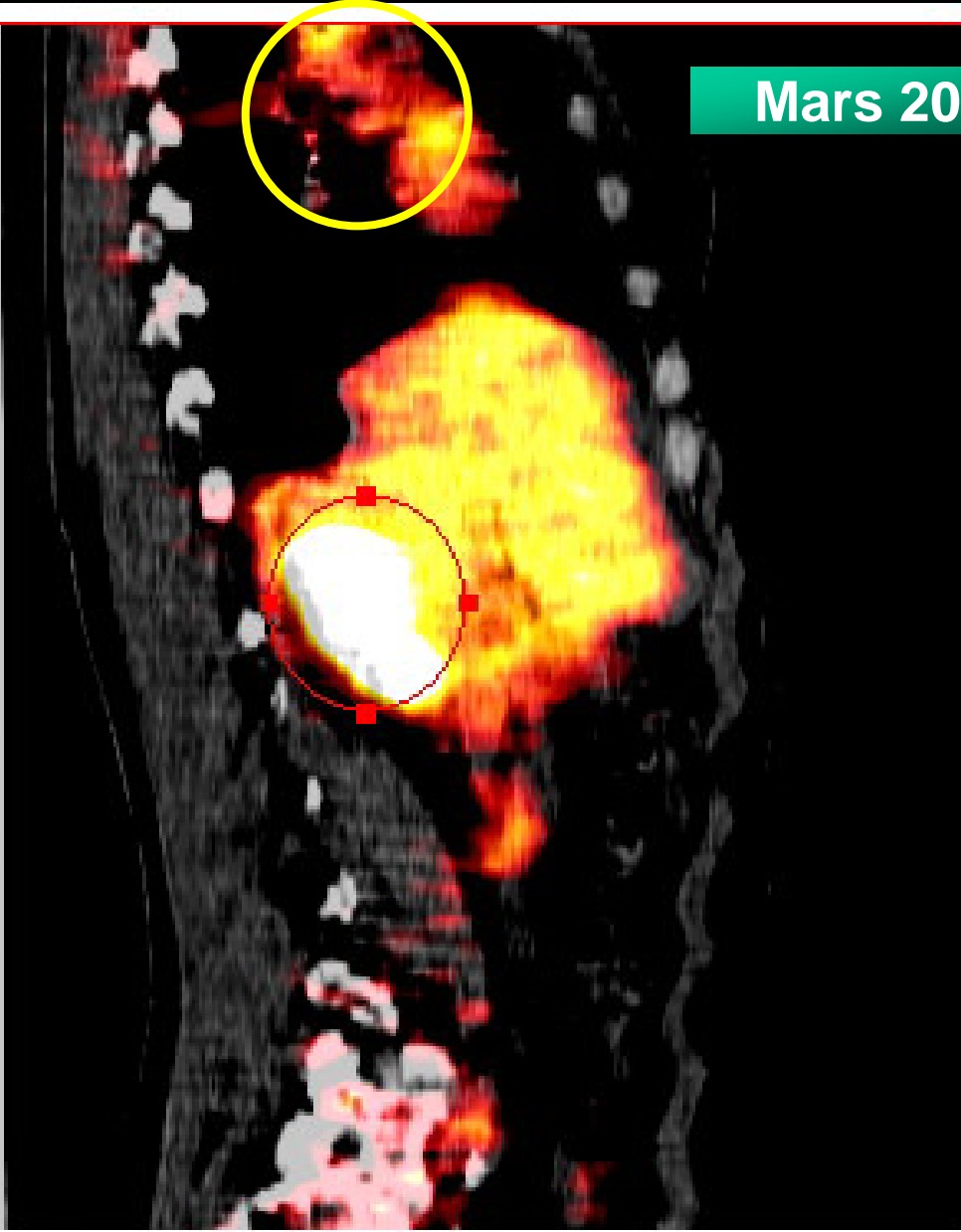
Docétaxel

Fev 2007

2

280

Mars 2007



✓ cT0 cN0 cM1

✓ Décision : Surrénalectomie



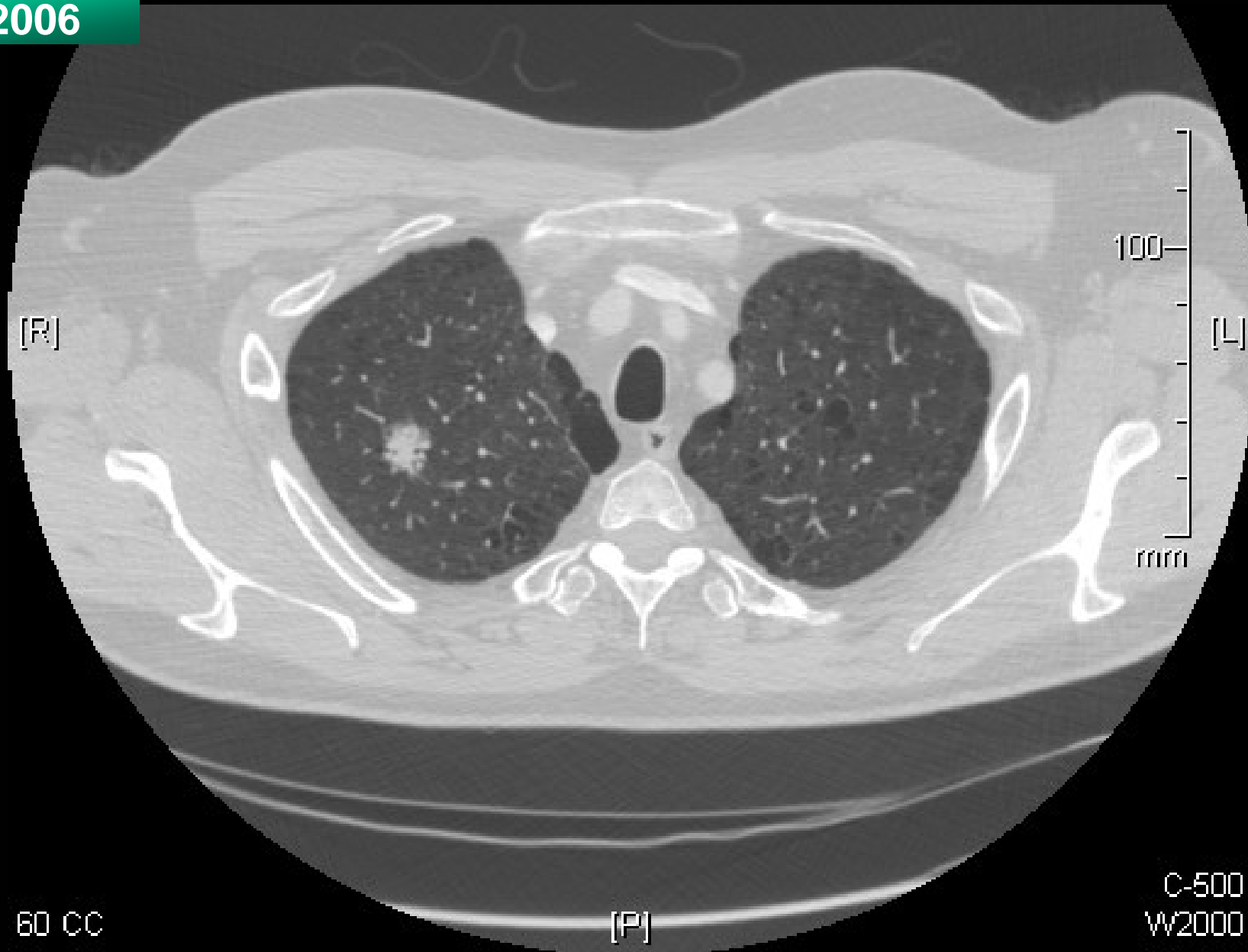
Métastase cancer épidermoïde
Nécrose et fibrose post CT: 90%

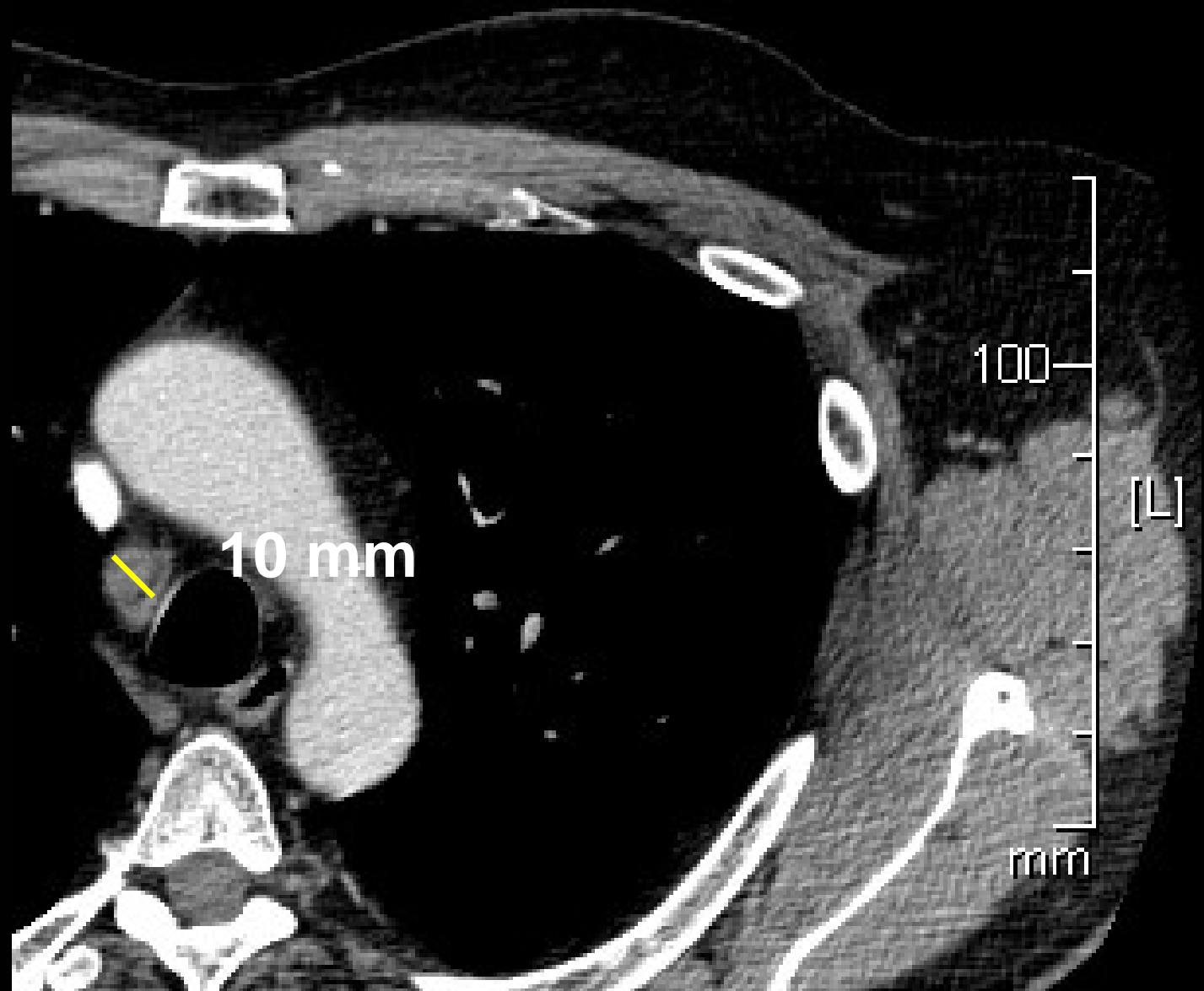
Question : que faire au niveau thoracique?

Situation clinique 3

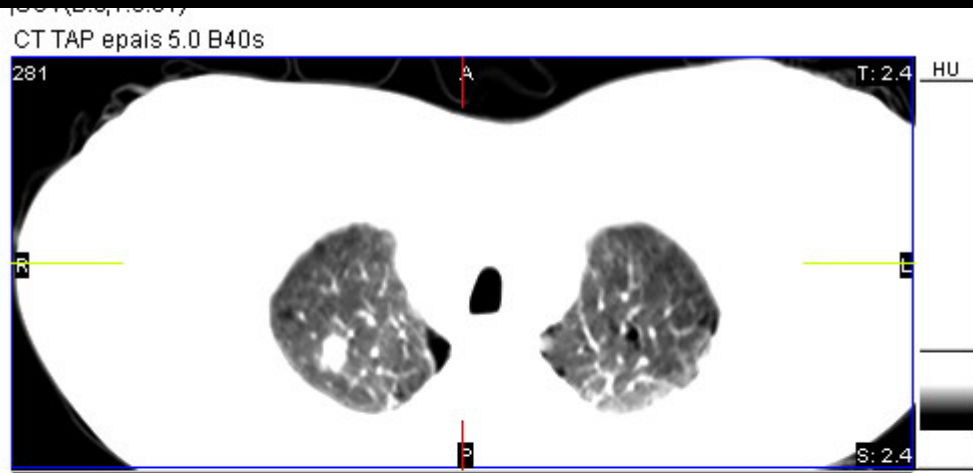
- ✓ Monsieur Philippe S., 49 ans
- ✓ Bilan systématique (frère traité dans le service M1)
- ✓ Charlson 1 (métabolique), PS 0, perte de poids 0%
- ✓ Work up...

Dec 2006

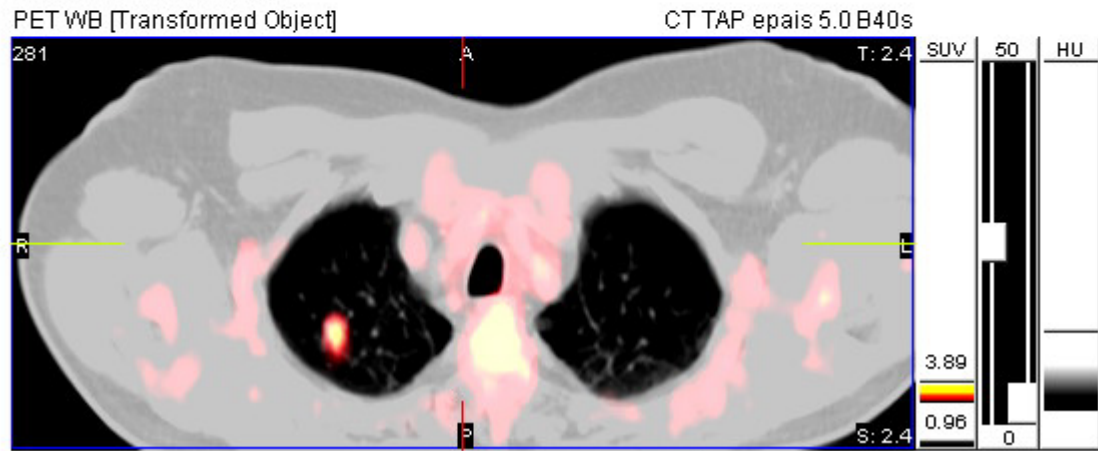




Dec 2006



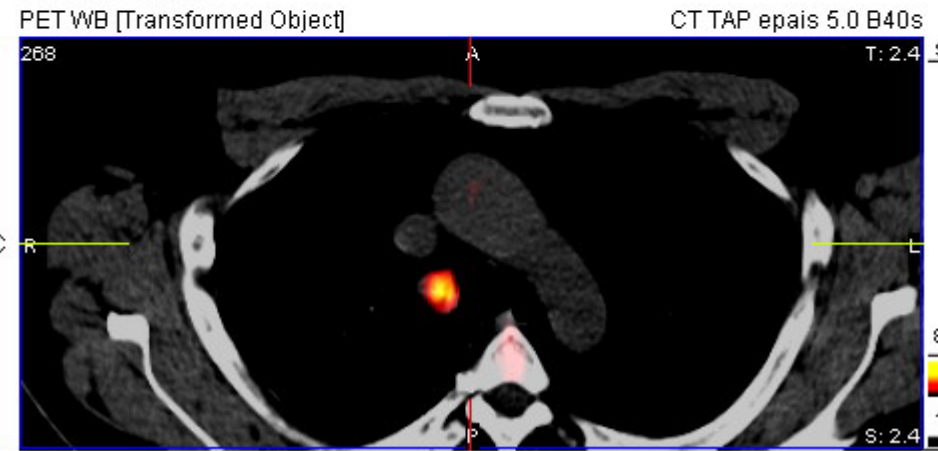
[HU(B:-1200,T:0.000061)]



1: SUV(B:0.964,T:3.89) 2: HU(B:-1200,T:0.000061)



[HU(B:-85,T:165)]



1: SUV(B:1.93,T:8.05) 2: HU(B:-85,T:165)

Dec 2006

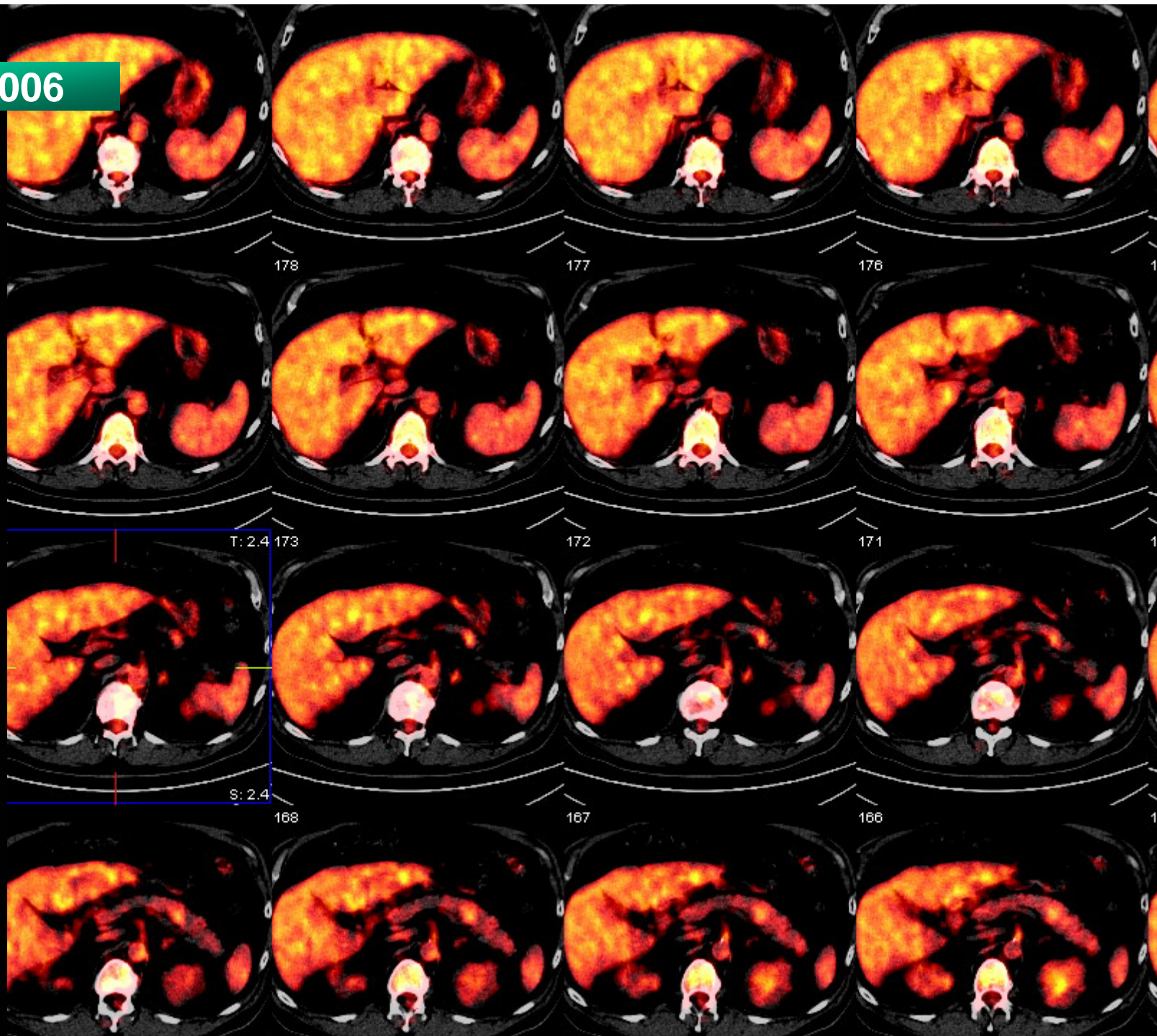
- ✓ C T2 N2 documenté par TEP
- ✓ résultat de la médiastinoscopie:

Adénocarcinome TTF1 ++, CK7 +++, CK 20 -



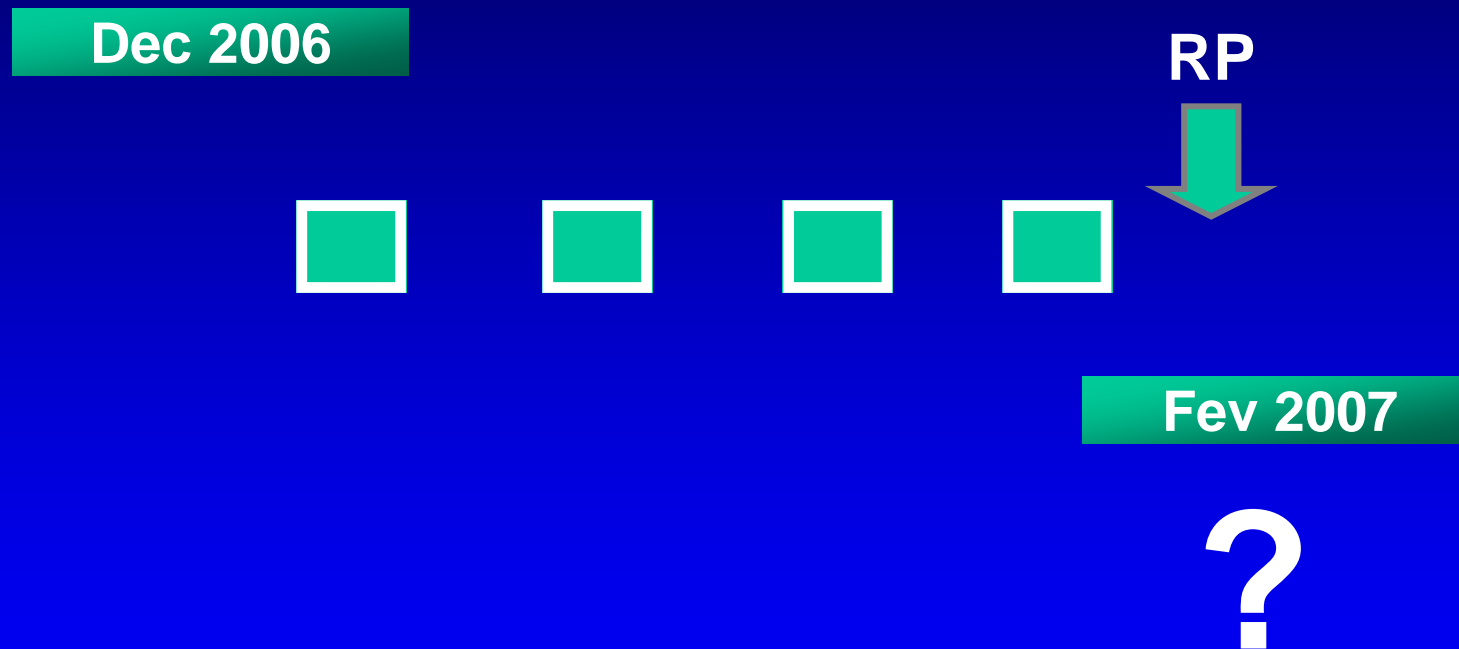
cT2 pN2

Dec 2006



✓ cT1 pN2 cM0

✓ Décision : Néoadjuvante



Fev 2007

[R]

[R]

100

[L]

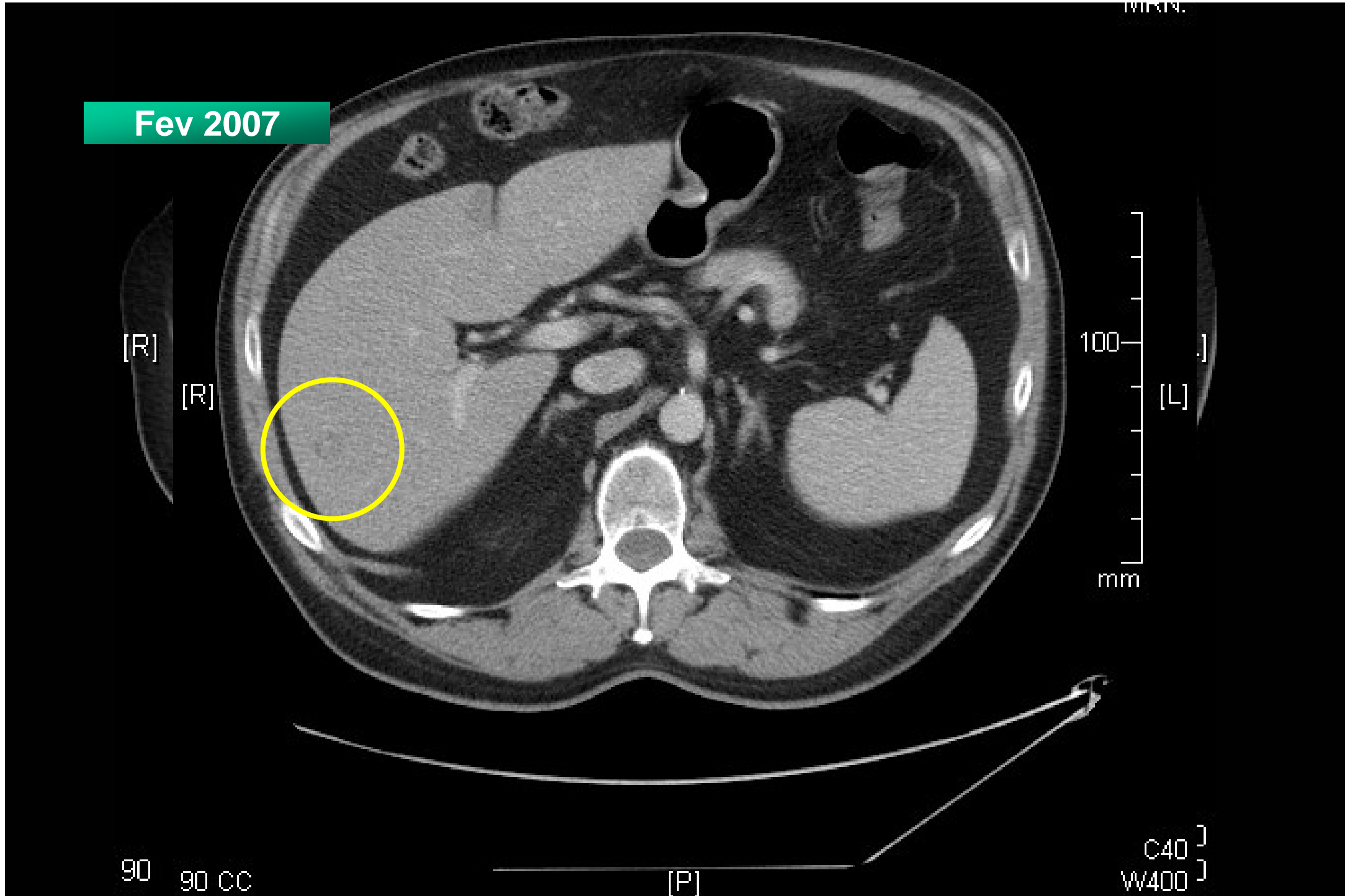
mm

90

90 CC

[P]

C40
W400



Mars 2007

- ✓ Down staging documenté par pneumonectomie
- ✓ pT1 pN0
- ✓ Décision ponction hépatique

Cellules tumorales nécrosées CK7 +++

Question fréquente au programme hépatique?
Radiothérapie en programme hépatique?

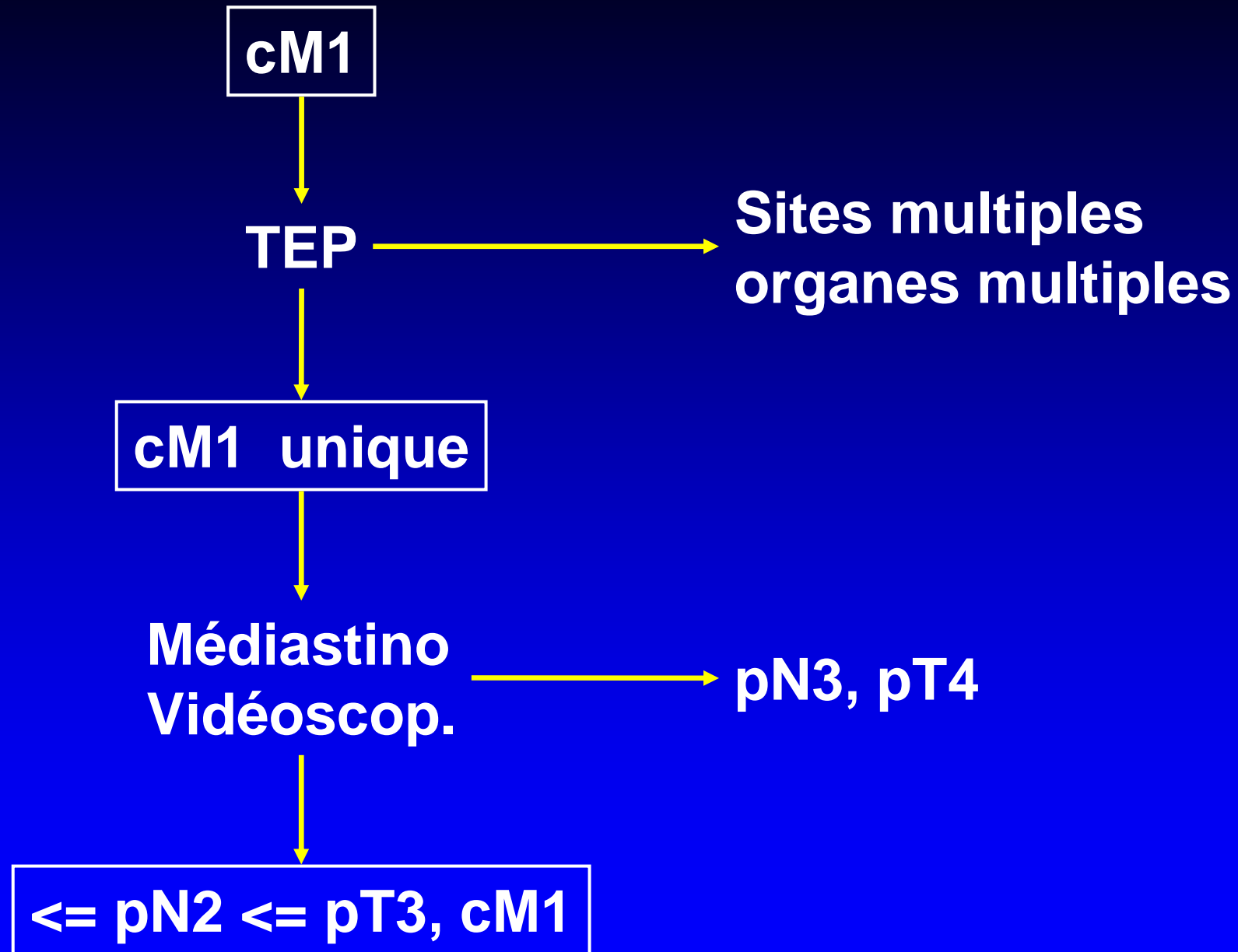
Histologies: arguments pro...

- ✓ Aucun examen non vulnérant n'apporte de certitude
- ✓ Démontrer qu'un site est pM1 modifie la stratégie
- ✓ Démontrer qu'un site n'est pas métastatique modifie la stratégie
- ✓ L'imprécision initiale du staging ne peut être corrigé à posteriori

Histologies: arguments cons...

- ✓ Certains sites sont très difficiles d'accès histologique
- ✓ La démonstration histologique est nuisible si elle retarde le PPS
- ✓ La démonstration histologique est futile si le TEP est convaincant
- ✓ La démonstration histologie est futile si les possibilités sont limitées (IIB)
- ✓ La démonstration histologique est discutable si la chirurgie est possible

e.g. métastases cérébrales unique



<= pN2 <= pT3, cM1

cM1 cérébral

IRM

cM1

ttt local

**cM1
Poumon
...**

histologie

pM1

cM1 surrénale

**TEP
noriodoChol.**

cM1 ou pM1

Surrénalectomie

DISCUSSION

Quelle que soit la précision de la stadification, la survie dépend de

1. La qualité du contrôle local
2. La prise en charge de la maladie métastatique connue ou inconnue

La combinaison des modalités thérapeutiques est une voie possible de progrès.