

Jusqu'où aller dans la recherche de métastase (et pourquoi) ?

H. Roché
ICR, IUCT-O, Toulouse



SOINS ET VIE DES MALADES

JUILLET 2012

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

Cancer du sein infiltrant non métastatique

Questions d'actualité

RAPPORT INTÉGRAL

COLLECTION

Revis & Recommandations

RECOMMANDATIONS DE PRISE
EN CHARGE *spécialisée*

BILAN D'EXTENSION

RADIOTHÉRAPIE

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE

DESTINÉ À L'USAGE
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Tableau 6. Facteurs prédictifs de métastases asymptomatiques

Référence	Facteurs prédictifs	Résultats
[GERBER2003]	Taille de la tumeur	pT ≤ 2 cm : 1,6 % métastases pT 2,1-5 cm : 3 % métastases pT > 5 cm : 15,1 % métastases
	Nombre de ganglions atteints	pN0 : 1,9 % métastases pN1-3+ : 1,8 % métastases pN4-9+ : 4,0 % métastases pN ≥ 10+ : 18,7 % métastases

Tableau 7. Facteurs prédictifs de métastases osseuses

Référence	Facteurs prédictifs	Résultats
[KOIZUMI2001]	Taille de la tumeur	Tumeur 0.1-2 cm : référence Tumeur 2,1-3 cm : OR = 1,9 [0,6-6,4] Tumeur 3,1-5 cm : OR = 7,1 [2,4-20,8] Tumeur ≥ 5,1 cm : OR = 9,6 [3-30,8]
	Nombre de ganglions atteints	cN = 0 : référence cN = 1 : OR = 2,5 [1,4-4,6] cN = 2 : OR = 6,7 [3,2-14,1] cN = 3 : OR = 16,4 [7,2-37,7] cM = 1 : OR = 17,3 [7,7-38,9]

Intitulé de la question 2

Lors du bilan initial, en l'absence de signe clinique, existe-t-il des patientes pour lesquelles il est justifié de réaliser un bilan d'extension à distance par l'imagerie ? Si oui, quels examens seraient alors recommandés ?

Recommandations

Compte tenu des faibles prévalences observées chez les patientes atteintes de tumeur T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire clinique, il n'est pas recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique, en l'absence de point d'appel clinique chez ces patientes.

En pratique, un bilan d'imagerie d'extension est recommandé :

- pour les tumeurs cT3-T4 ou cN+ (que les patientes reçoivent ou non un traitement systémique néoadjuvant)
- après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macrométastatique confirmé

Le bilan de première intention peut reposer sur l'une des trois options suivantes :

- radiographie de thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse
- TDM thoracoabdominale et scintigraphie osseuse
- TEP-TDM au ^{18}F FDG

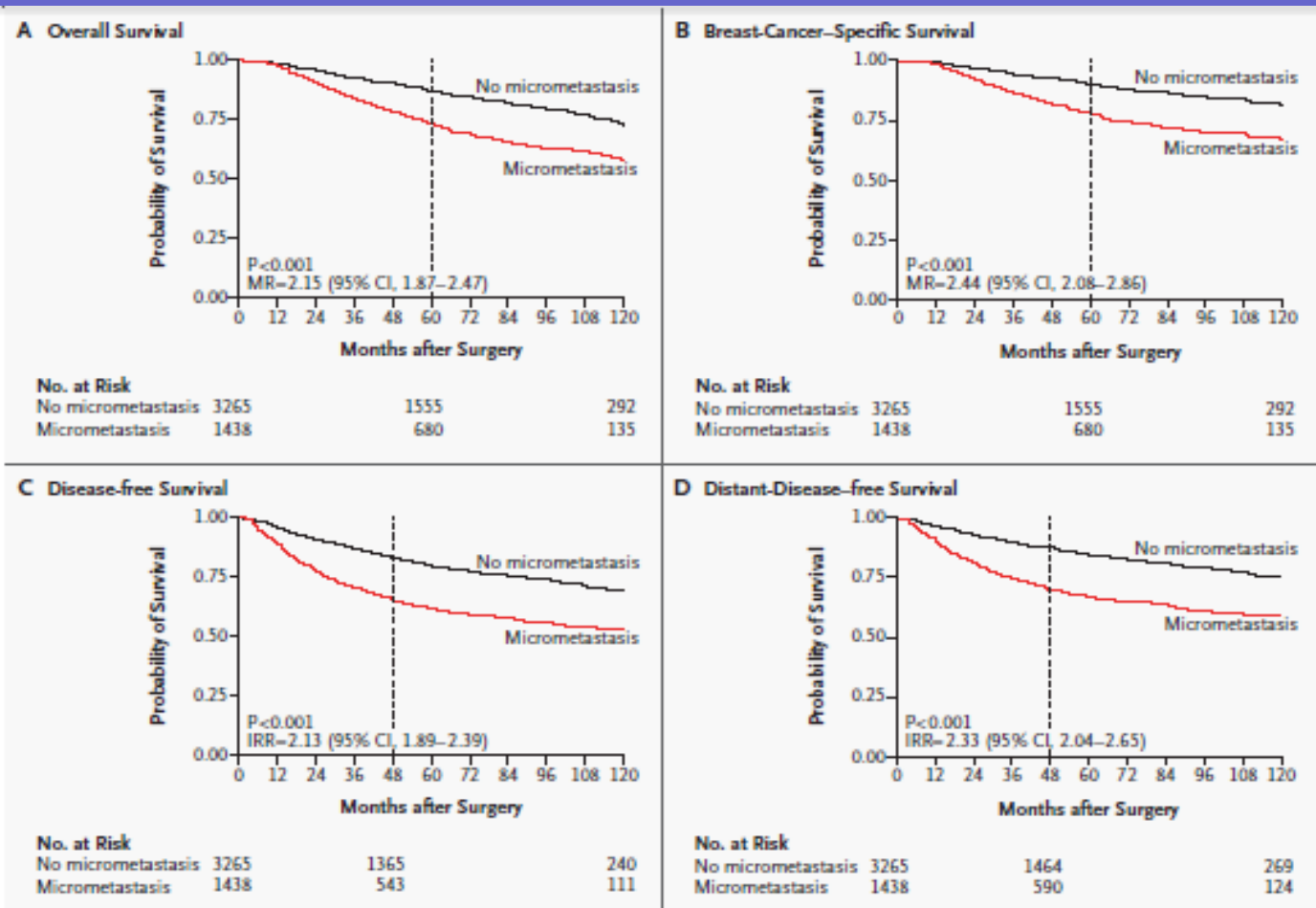


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Long-Term Survival and Outcome in the Complete Patient Group According to the Presence or Absence of Bone Marrow Micrometastasis.

Dotted lines indicate the cutoff point at five or four years used for piecewise Cox regression modeling. MR denotes mortality ratio (the ratio of the mortality rate among women with micrometastasis as compared with that among those without micrometastasis), IRR incidence-rate ratio (the ratio of the incidence of recurrence or death among women with micrometastasis as compared with that among those without micrometastasis), and CI confidence interval. P values were calculated by the log-rank test.

Pronostic selon la présence de cellules au niveau médullaire
 S. Braun, N. Eng. J. Med., 2005; 353: 793

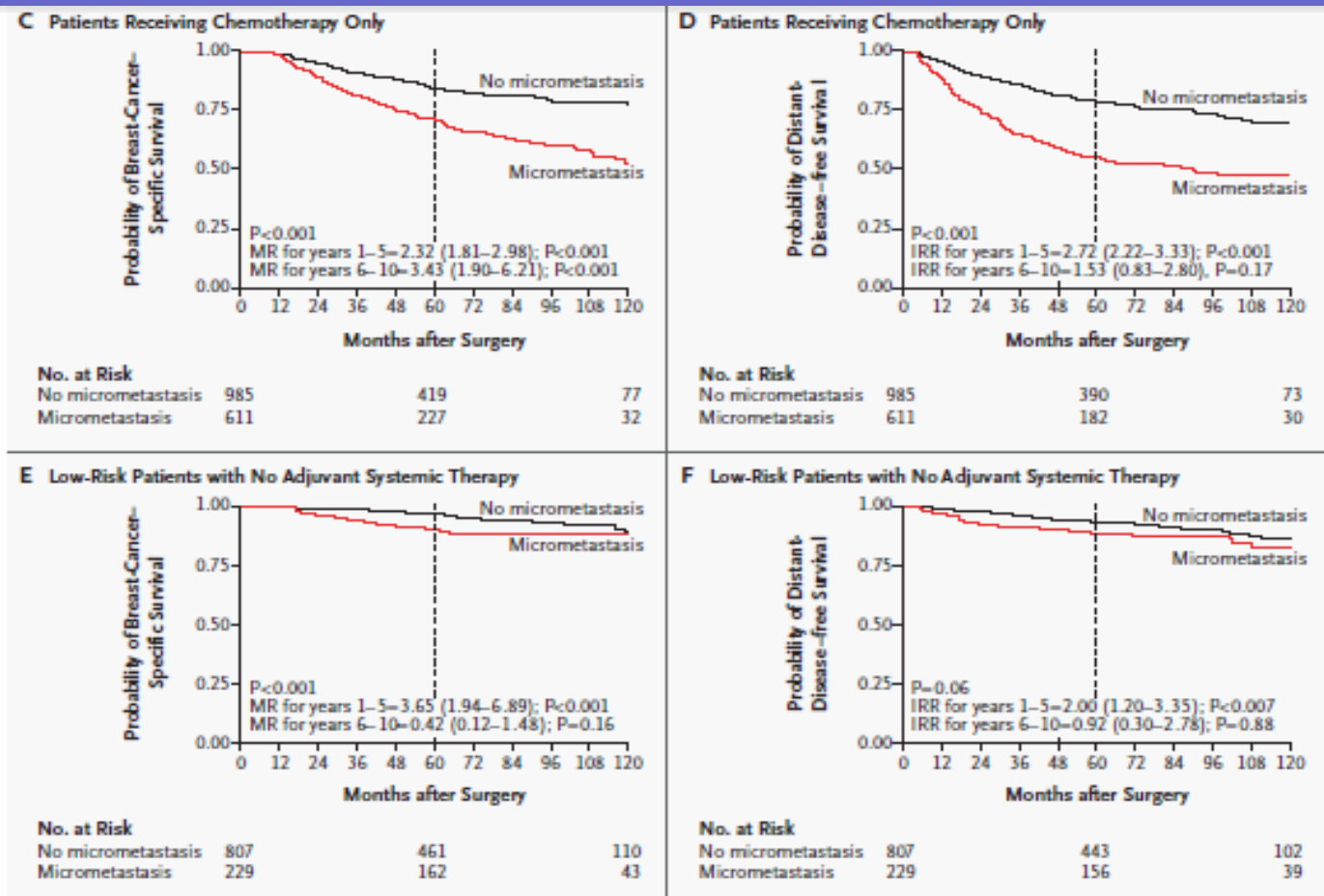
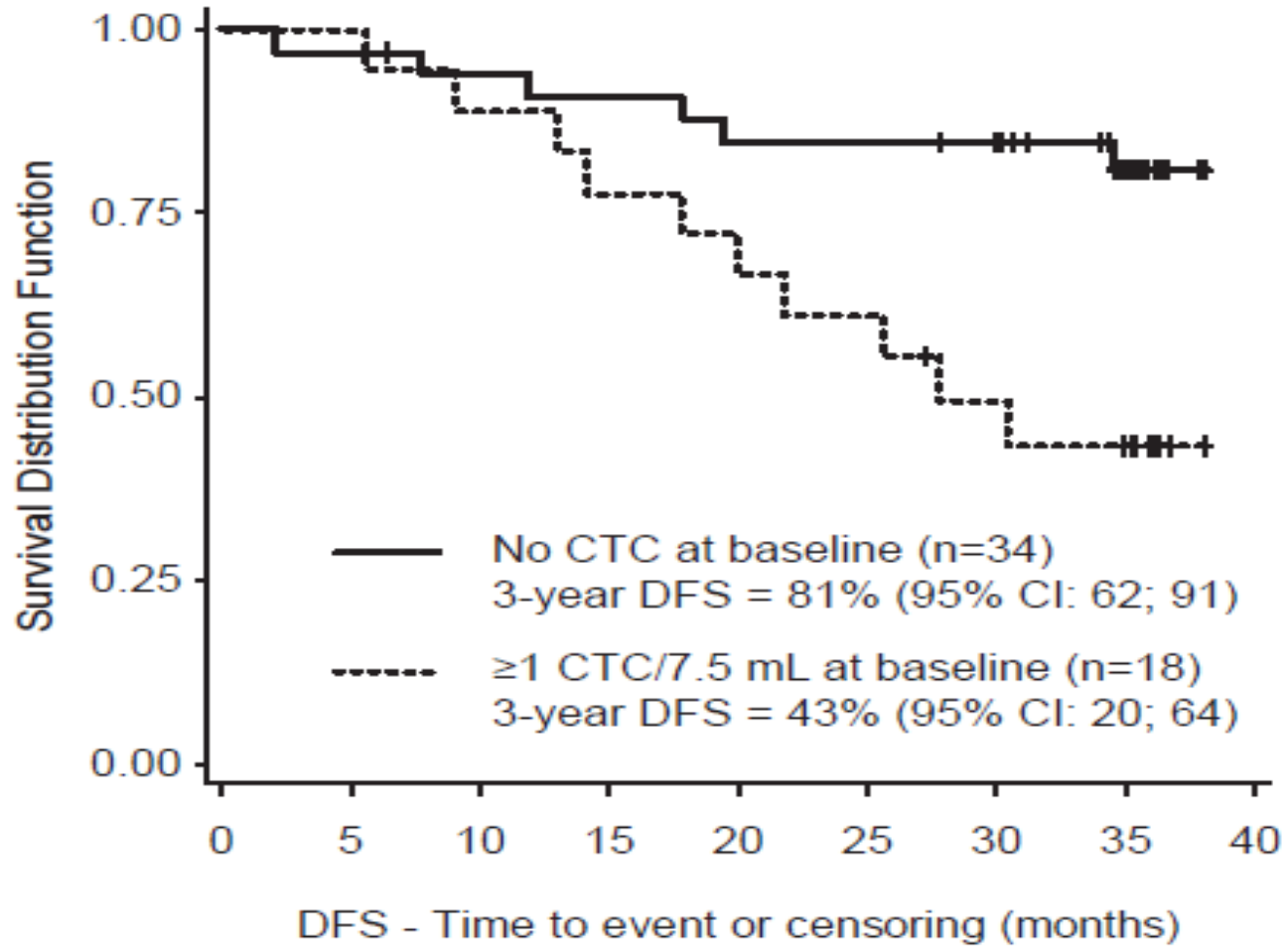


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Breast-Cancer–Specific and Distant-Disease–free Survival among Predefined Patient Subgroups According to the Presence or Absence of Bone Marrow Micrometastasis.

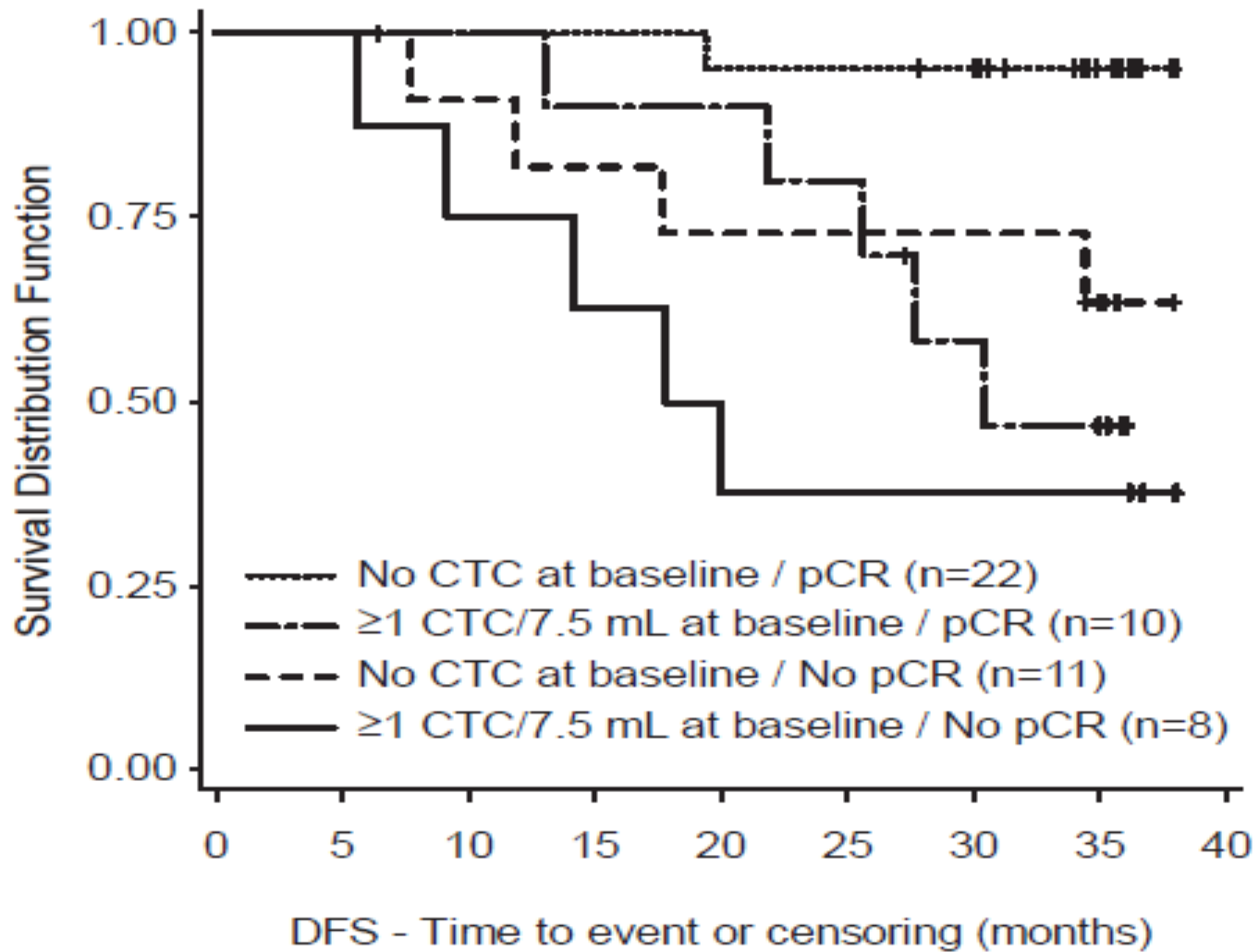
Dotted lines indicate the cutoff point at five or four years used for piecewise Cox regression modeling. MR denotes mortality ratio (the ratio of the mortality rate among women with micrometastasis as compared with that among those without micrometastasis), IRR incidence-rate ratio (the ratio of the incidence of recurrence or death among women with micrometastasis as compared with that among those without micrometastasis), and CI confidence interval. P values were calculated by the log-rank test.

Figure 3



DFS selon le nombre de CTC au départ
J-Y Pierga, Beverly2, in press

Figure 4



DFS selon les CTC au départ et la pCR
J-Y Pierga, Beverly2, in press

DNA circulant

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Analysis of Circulating Tumor DNA to Monitor Metastatic Breast Cancer

Sarah-Jane Dawson, F.R.A.C.P., Ph.D., Dana W.Y. Tsui, Ph.D.,
Muhammed Murtaza, M.B., B.S., Heather Biggs, M.A.,
Oscar M. Rueda, Ph.D., Suet-Fung Chin, Ph.D., Mark J. Dunning, Ph.D.,
Davina-Gale, B.Sc., Tim Forshew, Ph.D., Betania Mahler-Araujo, M.D.,
Sabrina Rajan, M.D., Sean Humphray, B.Sc., Jennifer Beag, Ph.D.,
David Halsall, M.R.C.Path., Ph.D., Matthew Wallis, M.B., Ch.B.,
David Bentley, D.Phil., Carlos Caldas, M.D., F.Med.Sci.,
and Nitran Rosenfeld, Ph.D.

ABSTRACT

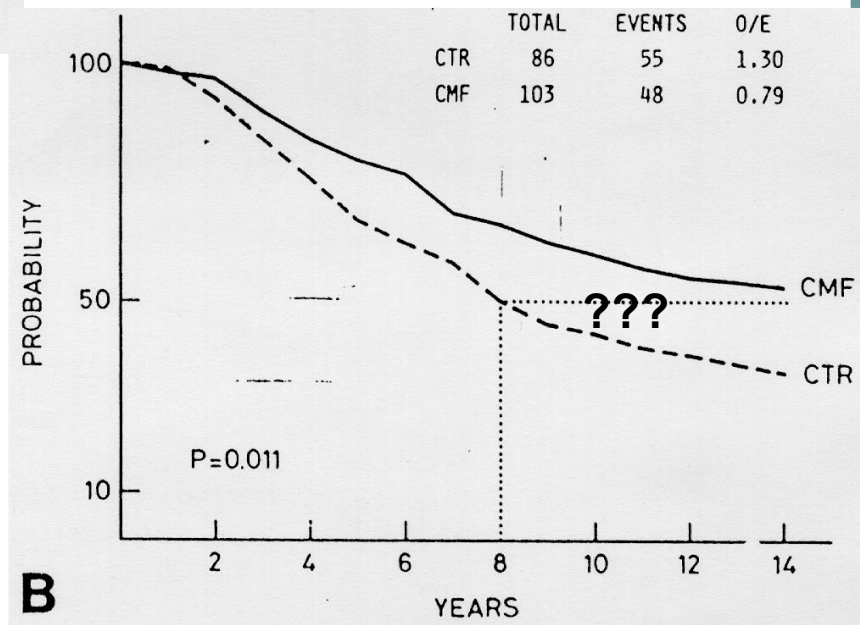
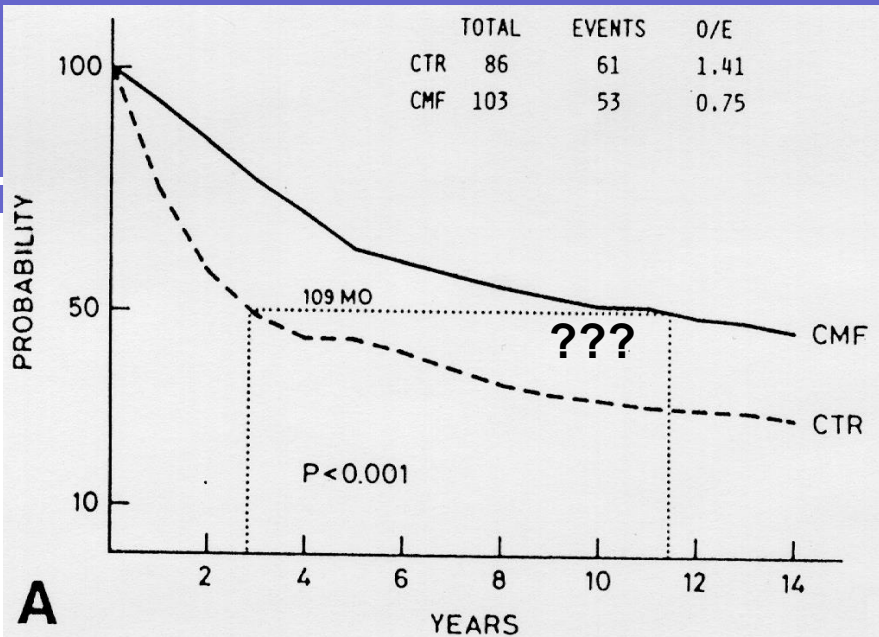
Mars 2013

Synthèse

- Les bilans radiologiques restent insuffisants pour déterminer le statut M
- Les nouveaux témoins biologiques cellulaires ou sub cellulaires sont accessibles
- Leur signification réelle demeure imprécise

Les leçons du traitement adjuvant

- Le bénéfice est réel
- Il dure au-delà du traitement même prolongé telle l'hormonothérapie (15 ans)
- Qui en bénéficie ?



First CMF program. Comparative results at 14 years in premenopausal patients. (A) Relapse-free survival. (B) Total survival.

Bonadona

Lancet 2012

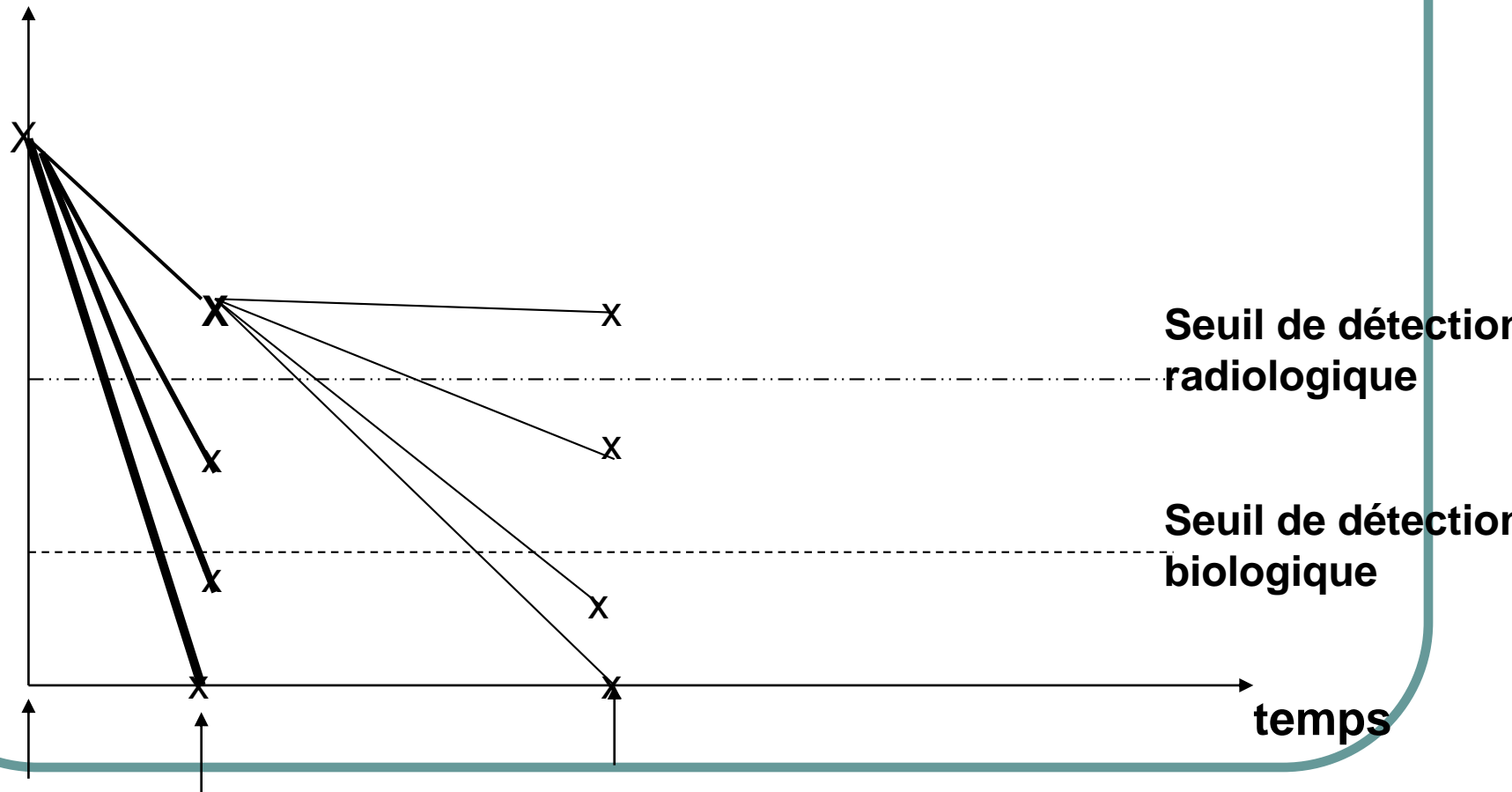
- Bénéfice relatif sur la survie à 10 ans
- + 30% entre les traitements actuels et pas de chimiothérapie
- Quels que soient les facteurs pronostiques traditionnels

Les conditions d'une pCR sur une maladie secondaire

- Masse tumorale
- Classification moléculaire intrinsèque
- Sensibilité à la thérapeutique proposée
- Le contrôle local
- L'impact de l'immunité spontanée ou provoquée
- Le facteur temps (RH+)

Masse tumorale

Masse tumorale



Pré-chirurgie

Post-chirurgie

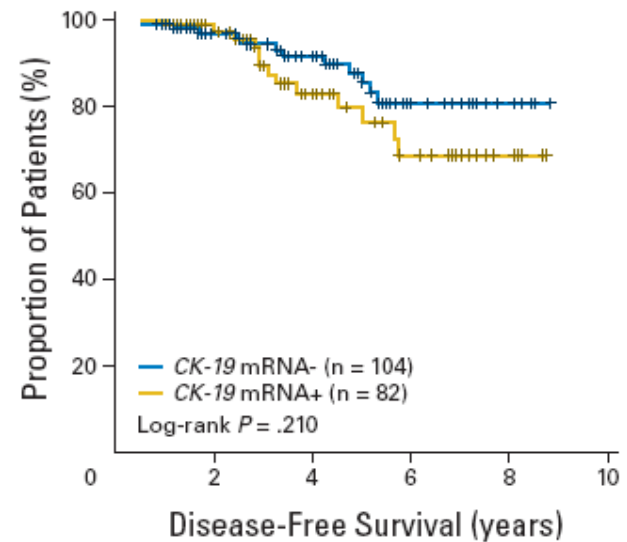
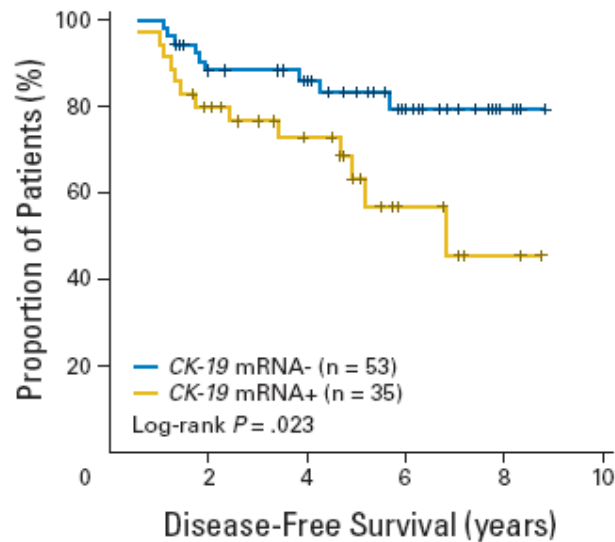
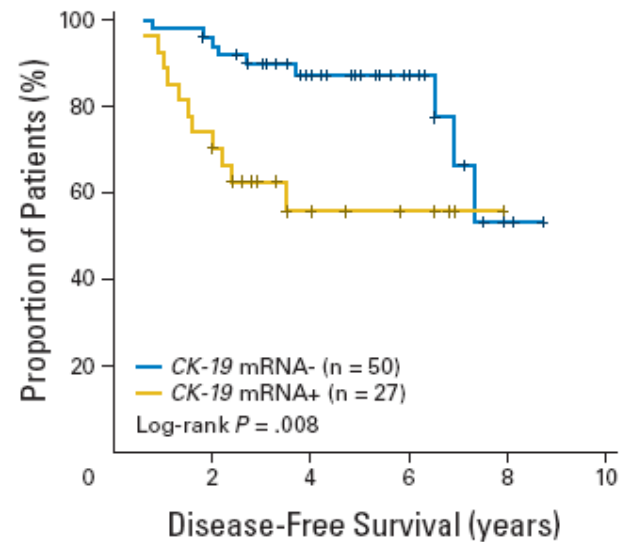
Fin adjuvant

Classification moléculaire intrinsèque

ER-/PR-/HER2-

HER2+

ER+/HER2-



Sensibilité à la thérapeutique proposée sur la cellule métastatique

- RH et hormonothérapie
- HER2 et trastuzumab
- ?? et chimiothérapie

Extrapôlés de la tumeur primitive !!!

Le contrôle local

CURRENT CONCEPTS

Local Therapy and Survival in Breast Cancer

Rinaa S. Punglia, M.D., M.P.H., Monica Morrow, M.D., Eric P. Winer, M.D.,
and Jay R. Harris, M.D.

THE EFFECT OF LOCAL THERAPY ON THE SURVIVAL OF PATIENTS WITH breast cancer has been debated for decades. Three viewpoints have been proposed on the basis of various hypotheses concerning the biology of breast cancer. Is breast cancer a local disease that spreads predictably over time to develop distant metastases? Is it a systemic disease from the outset, with distant metastases present well before diagnosis? Or is the truth somewhere in between, with many cancers being localized at diagnosis and, if untreated or recurrent, acquiring the ability to metastasize and kill? These differing views have vastly different implications for the treatment of patients. Recently, several lines of evidence have emerged that suggest answers to these questions.

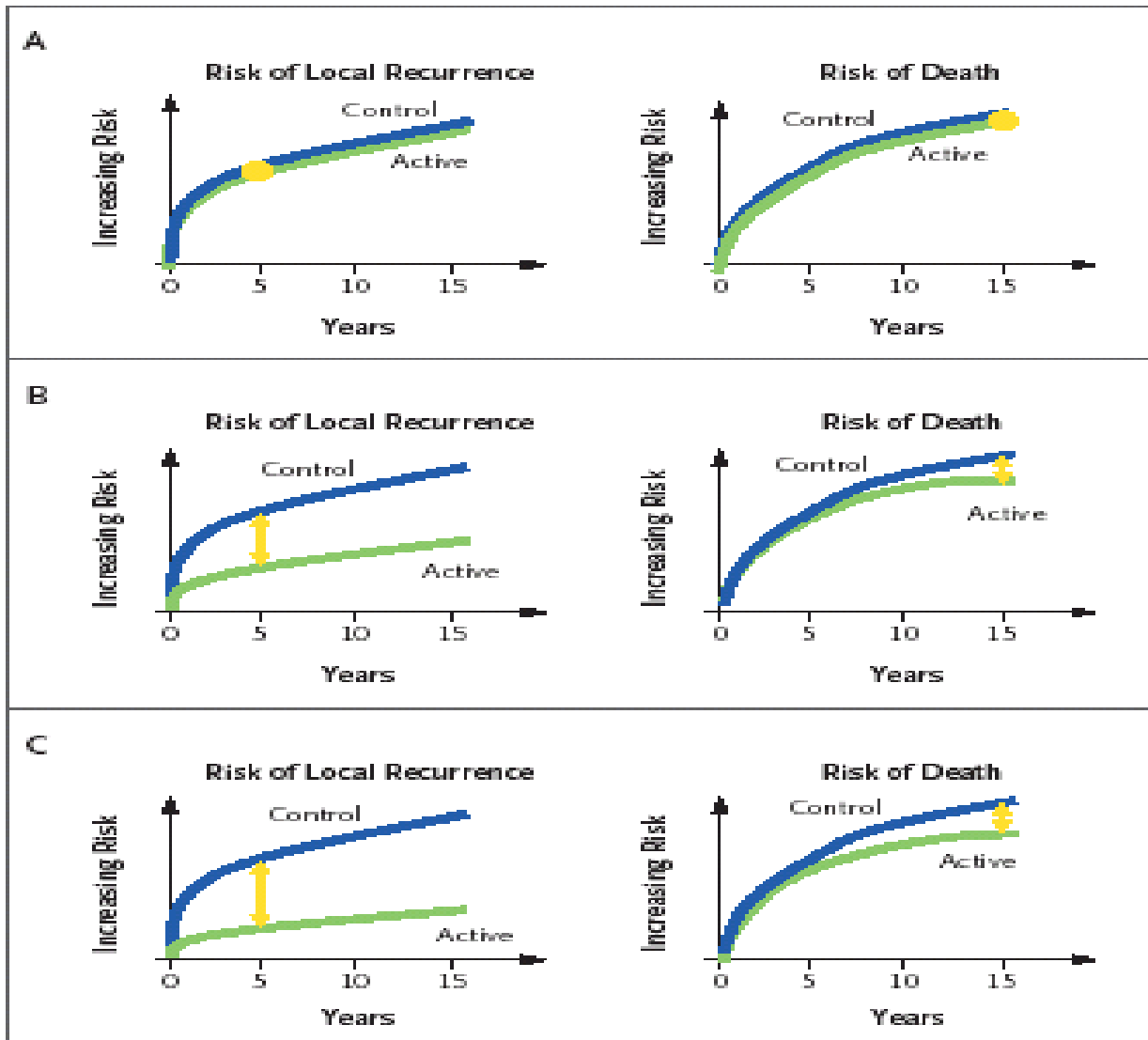
From the Departments of Radiation Oncology (R.S.P., J.R.H.) and Medical Oncology (E.P.W.), Dana-Farber Cancer Institute; Brigham and Women's Hospital (R.S.P., E.P.W., J.R.H.); and Harvard Medical School (R.S.P., E.P.W., J.R.H.) — all in Boston; and the Department of Surgical Oncology, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia (M.M.). Address reprint requests to Dr. Punglia at the Department of Radiation Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney St., Smith 274, Boston, MA 02115, or at rpunglia@lroc.harvard.edu.

THREE THEORIES OF CANCER SPREAD

N Engl J Med 2007;356:2399-405.

Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.

Le contrôle local

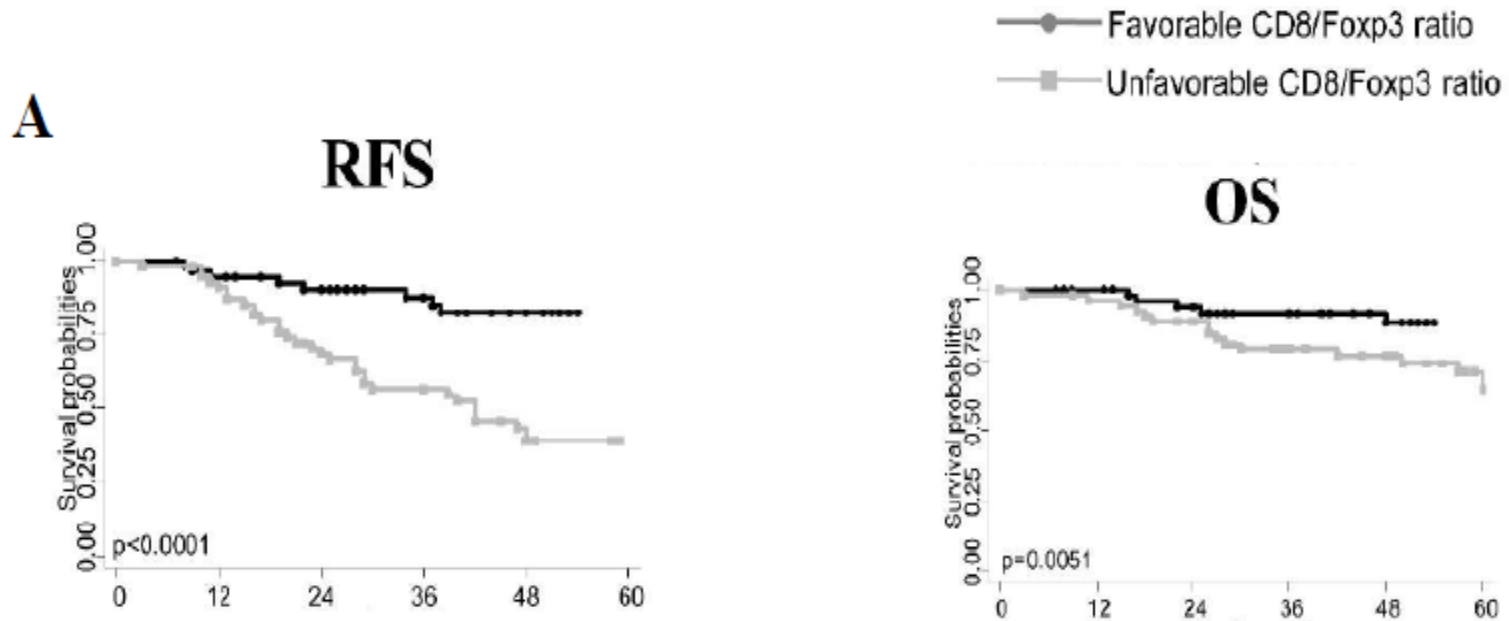


L'impact de l'immunité spontanée ou provoquée

Figure 3: A. Survie globale (OS) et sans rechute (RFS) des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante en fonction du ratio TCD8/Treg (Foxp3+) infiltrant le lit tumoral sur la pièce opératoire.

B: exemple de forte infiltration lymphocytaire T CD8 péri-tumorale (immunohistochimie CD8) (T= tumeur)

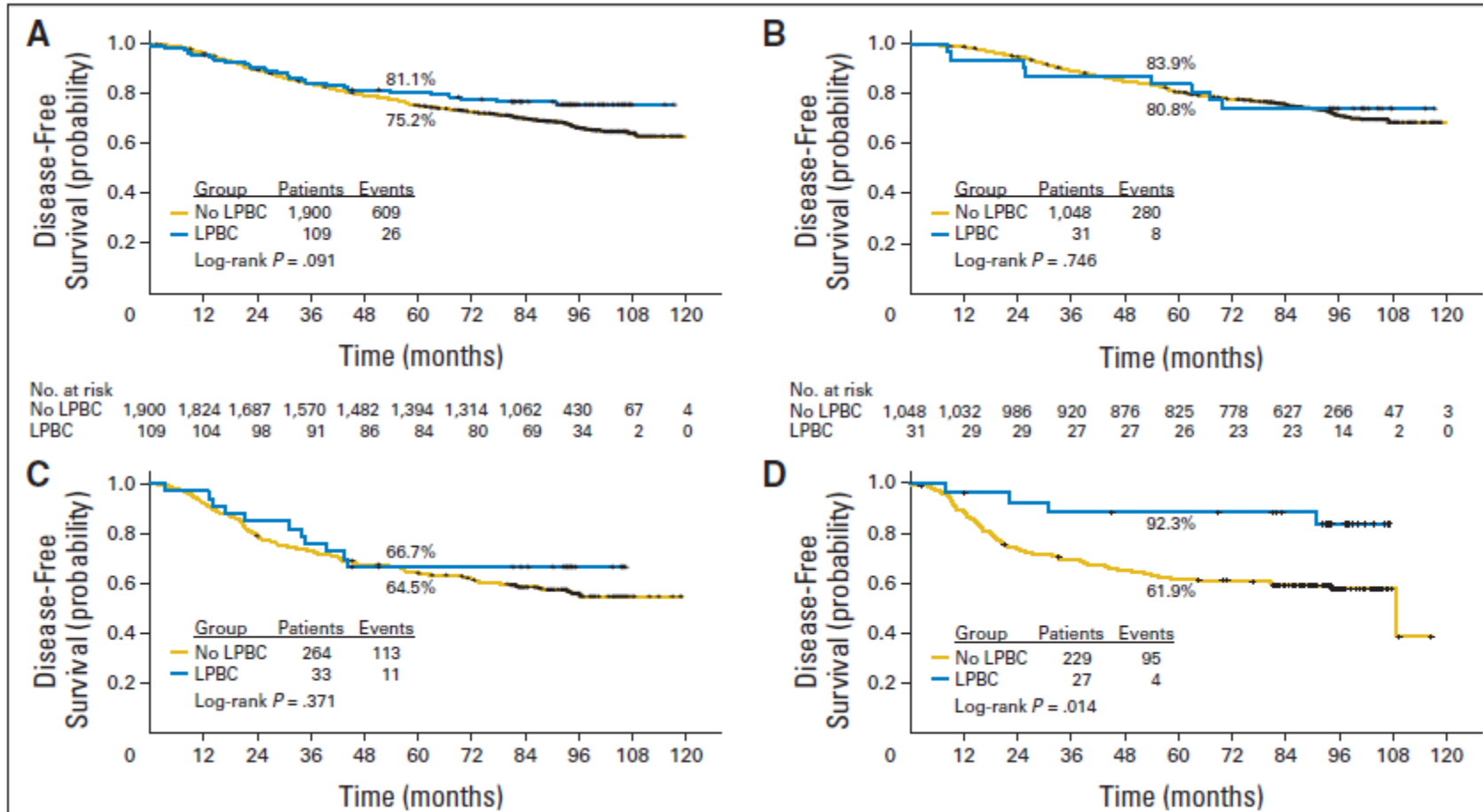
C: exemple de forte infiltration lymphocytaire T Foxp3+ péri-tumorale (immunohistochimie Foxp3) (T= tumeur)



**TCD8/Treg (Foxp3+) ratio at the tumor level
in the neo adjuvant setting**

S. Ladoire

L'impact de l'immunité spontanée ou provoquée

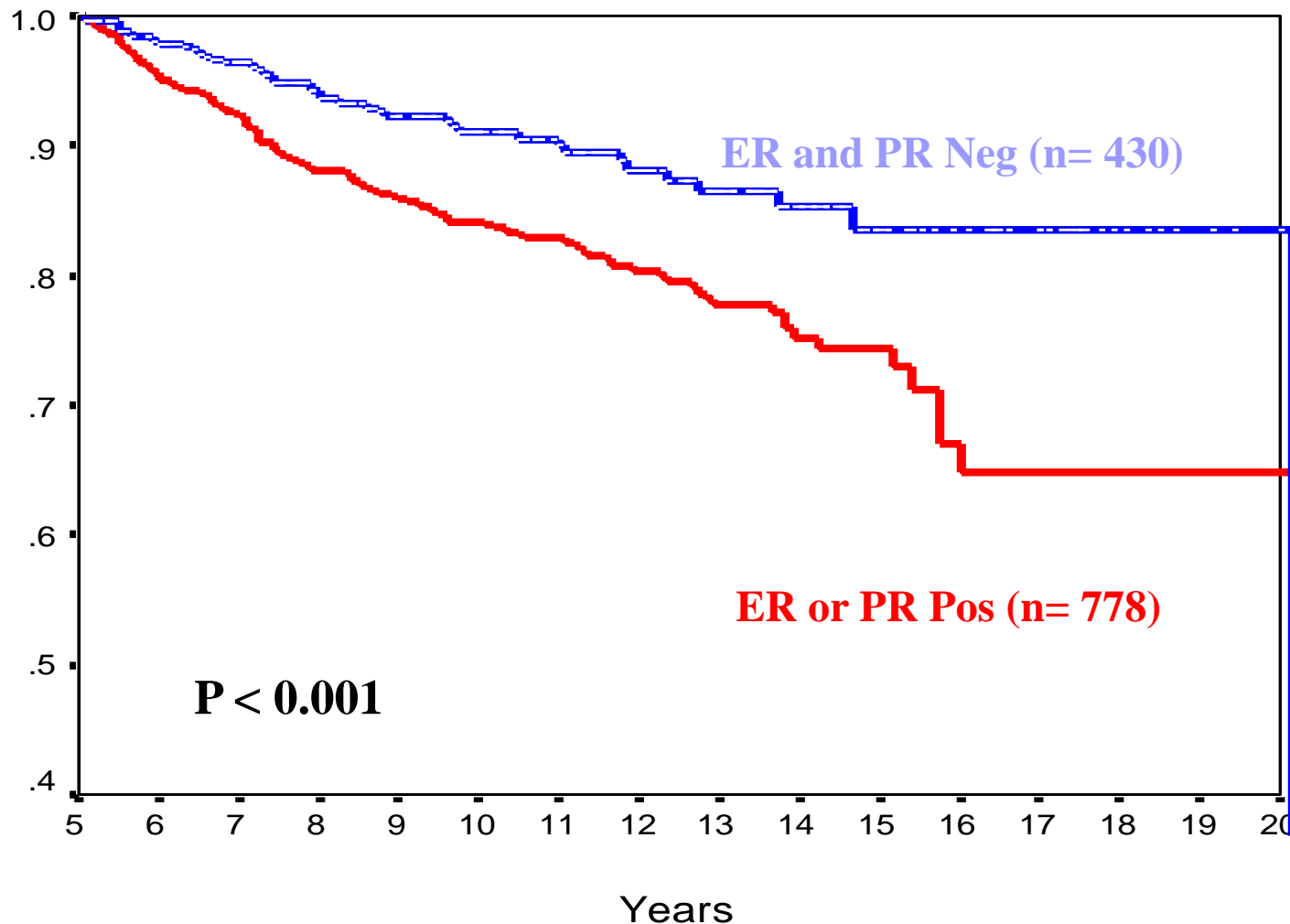


ABSTRACT

A. Tous patients; B: RH+ ; C HER2+; D: TN
 LPBC: Lymphocyte Predominant Breast Cancer

S. Loi, J. Clin. Oncol., Mars 2013

Le facteur temps (RH+)



Relapse-Free Survival by Hormone Receptor Status
All Patients G. Hortobagyi ASCO, 2004

Réflexions sur la classification TNM

	N	M
● Valeur pronostic	++	+++
● Valeur thérapeutique	+/-	+++
TnM ?	n ?	M
TM ??		

Réflexions sur la classification TNM

- M

- M multi-sites (radio standard +)
- M oligo M (TEP-TDM +)
- M micro M (CTC, micro DNA, miRNA +)
- M 0

Stratification prospective

- Pour les essais adjuvants
sous classe moléculaire
statut M
- Pour identifier les vrais bénéficiaires des
traitements adjuvants