PLACE DE LA RADIOTHERAPIE EN SITUATION OLIGOMETASTATIQUE

Bruno CUTULI, Institut du Cancer Courlancy- REIMS
Sylvain DEWAS, Centre Bourgogne - LILLE

ACTUALITES EN RADIOTHERAPIE
39èmes journées de la SFSPM
8.11.2017 LILLE

LA MALADIE OLIGOMETASTATIQUE

- Concept développé en 1995 par S.HELLMAN et R.WEICHSELBAUM[1]:

- Correspond à un état cancéreux « intermédiaire » entre la maladie purement localisée et la dissémination métastatique
- Classiquement, il correspond à une atteinte de moins de 5 sites métastatiques
- Éventuel potentiel de « guérison » par des traitements locaux en plus des thérapies systémiques

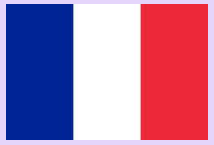
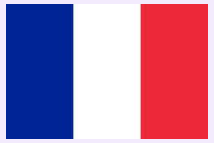
[1] JCO 1995, 13:8-10

CANCER DU SEIN ET RISQUE METASTATIQUE

- Environ 5% des patientes présentent des métastases (stade IV) lors du diagnostic
- Entre 20% et 30% développeront ensuite dans les 10 ans une rechute métastatique (parfois précédée par une rechute loco-régionale)
- La survie des patientes d'emblée métastatique s'est améliorée

DI LASCIO S, BREAST CARE 2014, 9:7-14

FREQUENCE DES METASTASES SYNCHRONES CHEZ LES PATIENTES AYANT UN CANCER DU SEIN

AUTEUR	POP.TOTALE (n)	M+ (n)	%	PAYS
RUITERKAMP (2009)	15769 (1993-2004)	728	4.6	
BLANCHARD (2008)	16401	807	4.9	
LE SCODAN (2009)	18753 (1980-2004)	598	3.2	
CUTULI (2006)	1159 (2001-2002)	40	3.4	

FREQUENCE DES METASTASES SYNCHRONES CHEZ LES PATIENTES AYANT UN CANCER DU SEIN

AUTEUR	POP.TOTALE (n)	M+ (n)	%	PAYS
SCHNEIDER (2003)	488 (1996-2001)	19	3.9	
GERBER (2004)	1076 (1988-2000)	37	3.4	

FREQUENCE DES METASTASES DETECTEES chez les patientes opérables en fonction de la taille et de l'envahissement ganglionnaire

GERBER B BCRT 2003, 82: 29-37

Analyse de 1076 patientes opérées à Munich de 1988 à 2000

Bilan par radio de thorax, scintigraphie osseuse, échographie hépatique.

Taux global de métastases détectées: 3.4%

Variations de la fréquence de métastases en fonction de pT et pN (en %)

	M+ (%)	p
pT1	1.6	0.0001
pT2	3	
≥ pT3	15	
p N0	1.9	0.001
p N1-3	1.8	
p N4-9	4	
p N>10	18.7	

Réf: GERBER BCRT 2003, 82: 29-37

FREQUENCE DES METASTASES DETECTEES chez les patientes opérables en fonction de la taille et de l'envahissement ganglionnaire

SCHNEIDER C ARCH GYN OBST 2003, 269: 9-12

488 patientes consécutives opérées de 1996 à 2001 (ZURICH)

Bilan par radio de thorax, écho hépatique et scinti

19 M+ (3.9%):

M os:	**2.4%**
M hép:	**1%**
M pulm:	**0.4%**

RESULTATS:	TAUX DE M+:
pT1a/b	0
pT1c	1.3%
pT2	3.2%
pT3	8.7%
pT4	18.4%
pN0	0.7%
pN+	7.9%

NB: pour les pT2 pT3 et pT4 toutes les patientes étaient pN+

SCHNEIDER C ARCH GYN OBST 2003, 269: 9-12

BREAST Cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period

ANDRE F. JCO 2004, 22: 3302-8

Analyse de 724 patientes de stade IV d'emblée traitées entre 1987 et 2000 dans trois CLCC Français

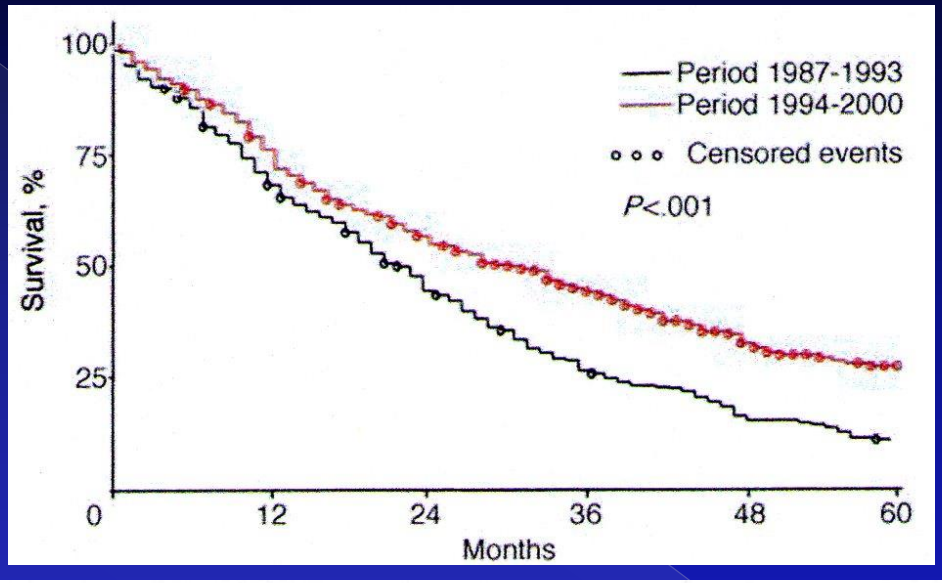
Amélioration de la survie à 3 ans en fonction de la période:

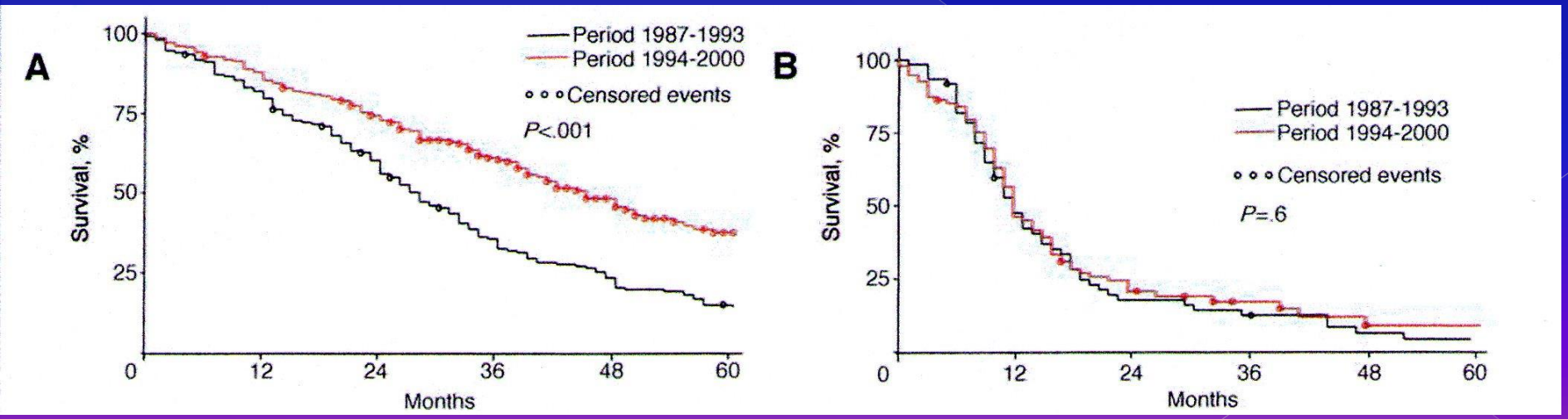
1987-1993: 27%

1994-2000: 44%

p<0.001

SURVIE EN FONCTION DE LA PERIODE





PATIENTES RH+

PATIENTES RH-

EXPLICATIONS DE L'AMELIORATION:

- Utilisation des taxanes et des anti-aromatases
- Meilleure prise en charge des métastases (surtout osseuses) par RT / CHIRURGIE / BIPHOSPHANATES
- Le bénéfice n'est cependant présent que chez les patientes RH+, avec une médiane de survie globale de 45 mois

SURVIE DES PATIENTES METASTATIQUES EN FONCTION DES LOCALISATIONS

KURU B, SINGAPORE MED J 2008, 49: 904-911

Analyse de 470 patientes traitées en Turquie entre 1995 et 2001 (population de départ: 1510 T1 T3)

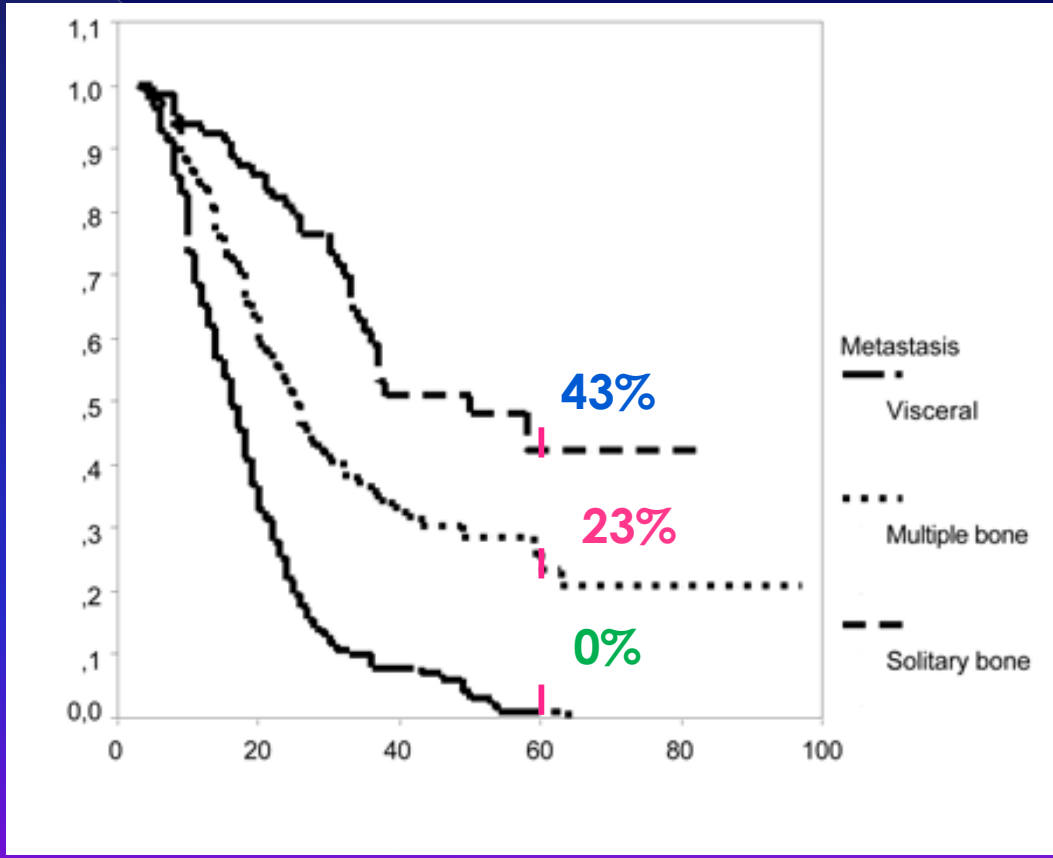
79 (17%): métast. osseuse isolée

105 (22%): métast. osseuses multiples

286 (61%): métast. Viscérales (+/- os)

SUIVI: RX THORAX/ ECHO A-P/ SCINTIGRAPHIE/ MAMMOGRAPHIE

TAUX DE SURVIE A 5 ANS SELON LES DIFFERENTES LOCALISATIONS:



PRONOSTIC DES PATIENTES AVEC UNE ATTEINTE METASTATIQUE OSSEUSE UNIQUE

AHN SG, YONSEI MED J 2013, 54: 1168-77

EXPERIENCE DE SEOUL

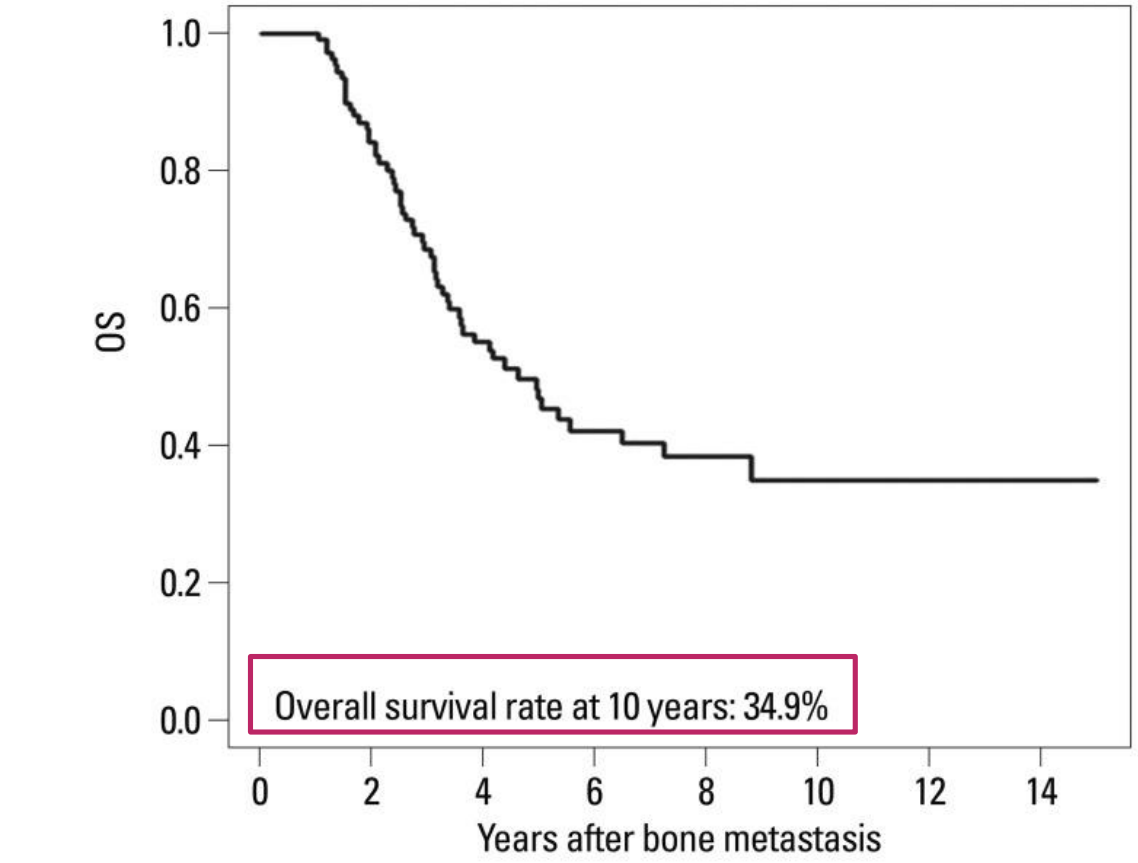
Analyse de 308 patientes avec métastases osseuses

- **198 exclues car autres M+**
- **110 évaluables**
  - **19 d'emblée**
  - **91 en récidive**

Age médian: 44 ans

78% pN+

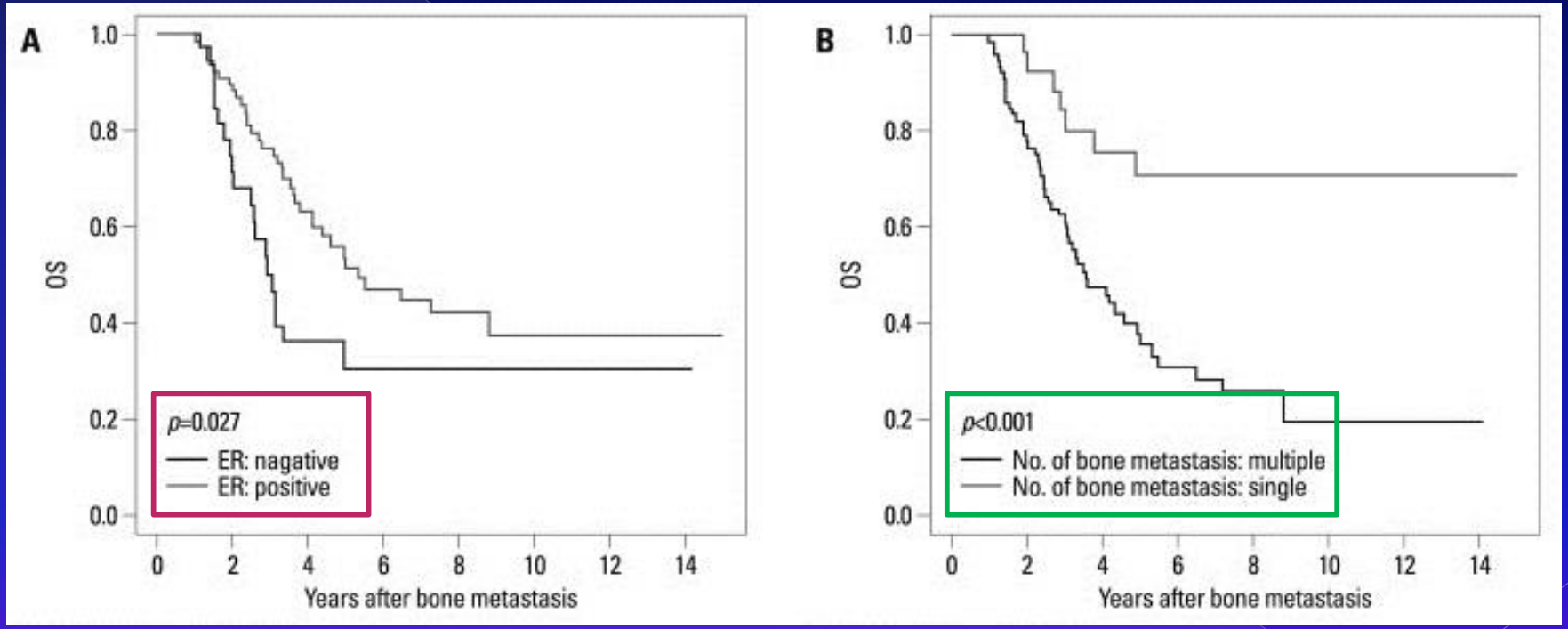
SURVIE GLOBALE:



No. at risk (Cum. no. of events)

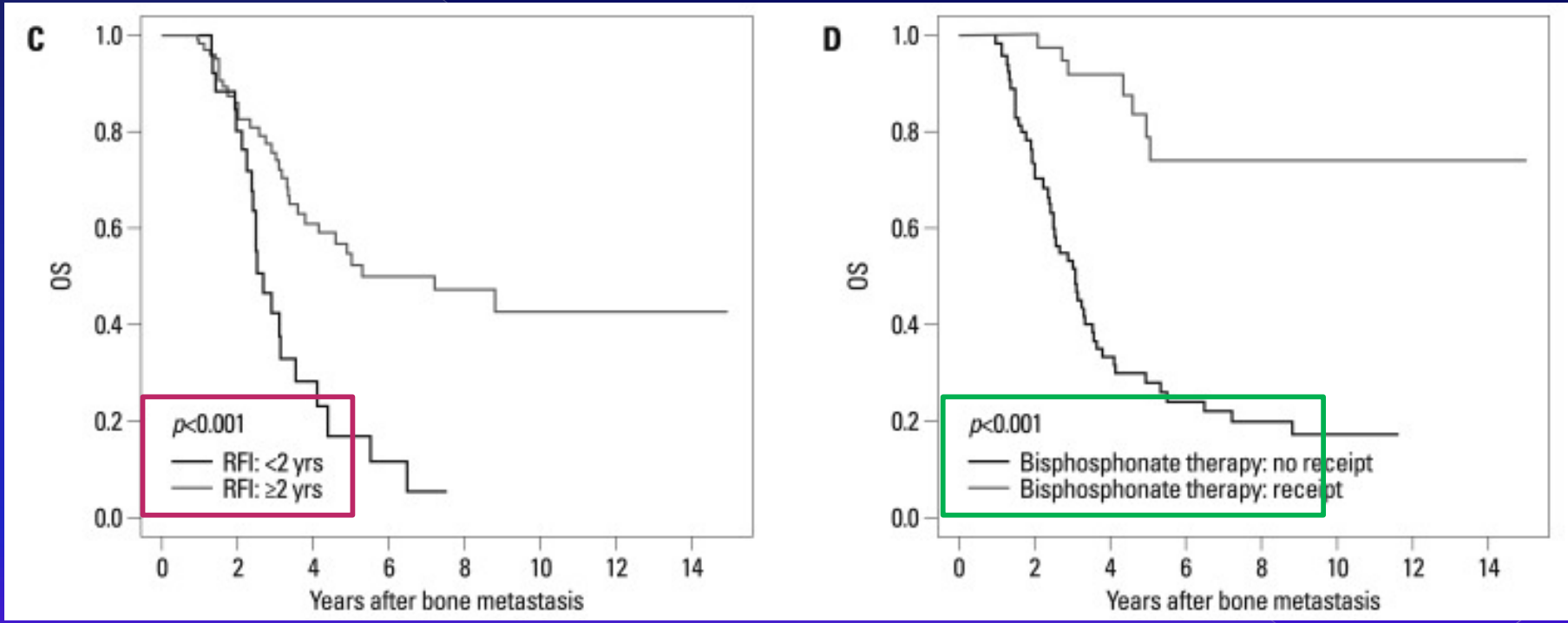
All patients	110 (0)	89 (17)	47 (44)	26 (53)	17 (55)	7 (56)	4 (56)	4 (56)

FACTEURS INFLUENCANT LA SURVIE (I):



- ER+
- METAS. OSSEUSE UNIQUE

FACTEURS INFLUENCANT LA SURVIE (II):



- INTERVALLE > 2 ANS
- BIPHOSPHANATES

TRAITEMENT DES METASTASES CEREBRALES:

DYER MA et al, IJROBP 2012, 83: e479-486

EXPERIENCE DE BOSTON

Analyse de 132 patientes de 2000 à 2010

Modalités de traitement variables

Facteurs défavorables:

- **TRIPLE NEGATIF ++**
- **KPS ≤ 80%**
- **PROGRESSION EXTRACRANIENNE**

TRAITEMENT DES METASTASES CEREBRALES:

NIVINSKA A et al, IJROBP 2012, 82: 2065-2071

EXPERIENCE DE VARSOVIE

Analyse de 441 patientes de 2003 à 2009

Modalités de traitement variables

3 CLASSES PRONOSTIQUES

- **CLASSE I: 1-2 métas, sans maladie extracrânienne et KPS à 100**
- **CLASSE III: métastases multiples et KPS ≤ 60**
- **CLASSE II: formes intermédiaires**

SURVIES MEDIANES: (en mois)

CL I: 29 ; CL II: 9 ; CL III: 2,5 (p<0,0001)

METASTASES CEREBRALES INITIALES: (MCI) Facteurs pronostiques et survie

LEONE JP et al, EJC 2017, 74: 17-25

Analyse de la base SEER de 2010 à 2013

Inclusions de 740 patientes de stade IV avec MCI

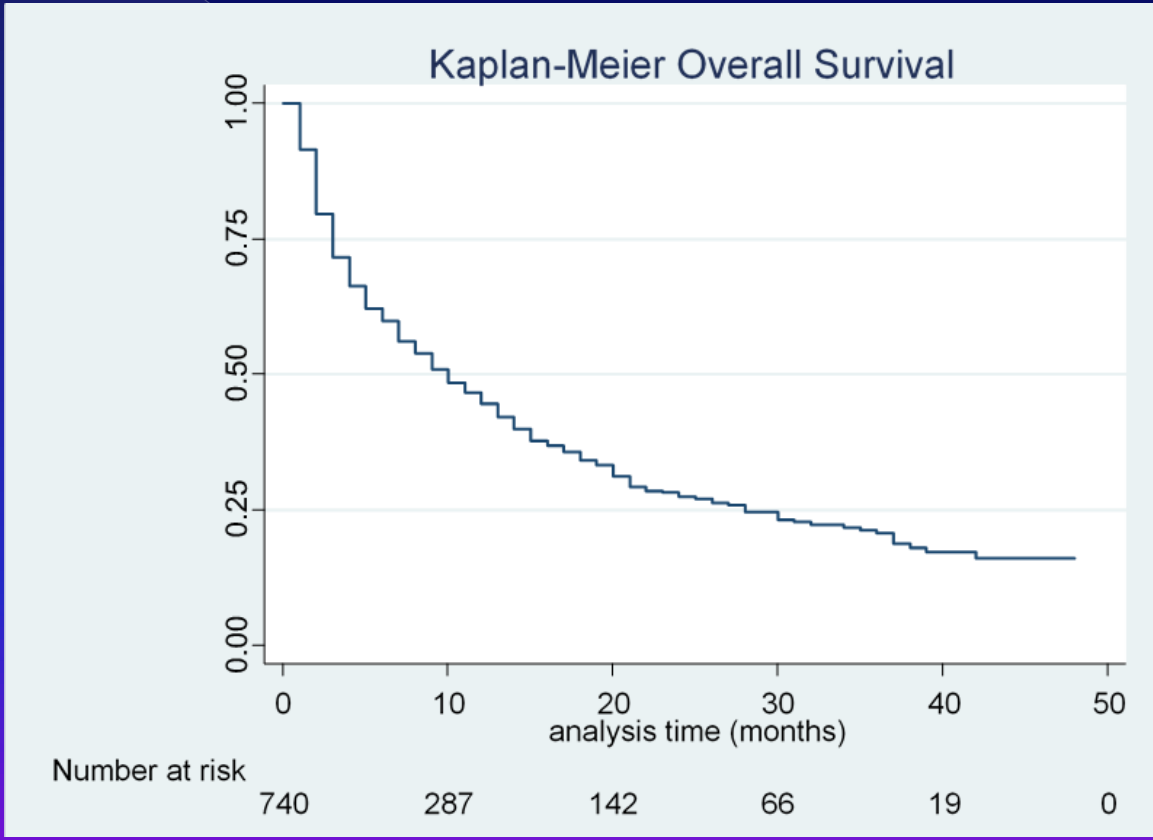
RESULTATS

- **AGE MEDIAN: 60 ans**
- **MCI UNIQUES: 17%**
- **AUTRES METASTASES ASSOCIEES:**

  OS 65% ; FOIE: 32% ; POUMONS: 42%

SURVIE GLOBALE MEDIANE: 10 mois

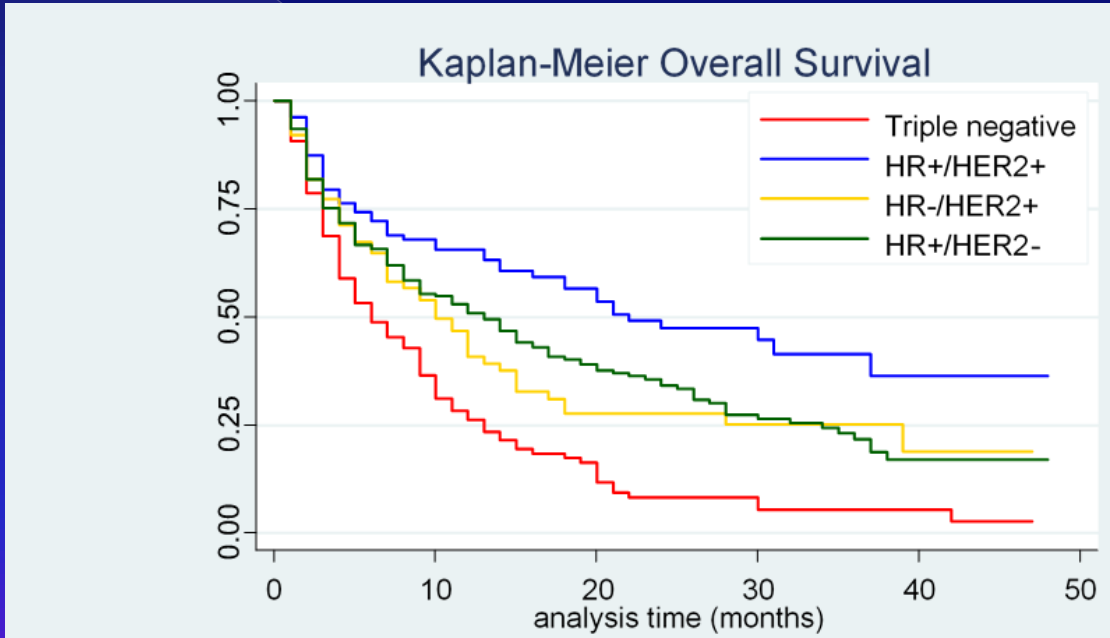
SURVIE GLOBALE
de toute la population (740 patientes)



SURVIE MEDIANE GLOBALE

selon les sous-types moléculaires

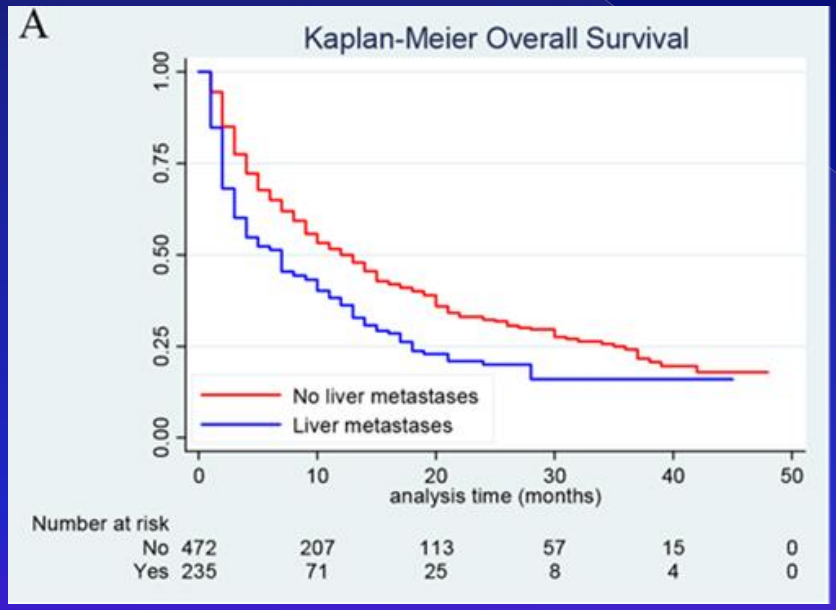
(TN: SG= 6 mois; RH+/Her2+++: 22 mois)

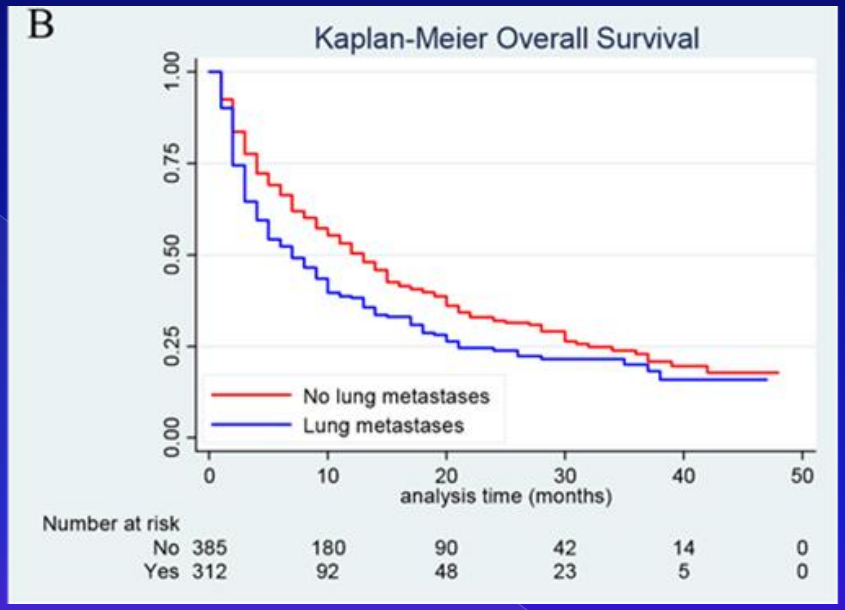


Number at risk						
Triple negative	140	40	14	6	2	0
HR+/HER2+	107	60	39	17	6	0
HR-/HER2+	89	38	15	7	3	0
HR+/HER2-	293	119	60	30	6	0

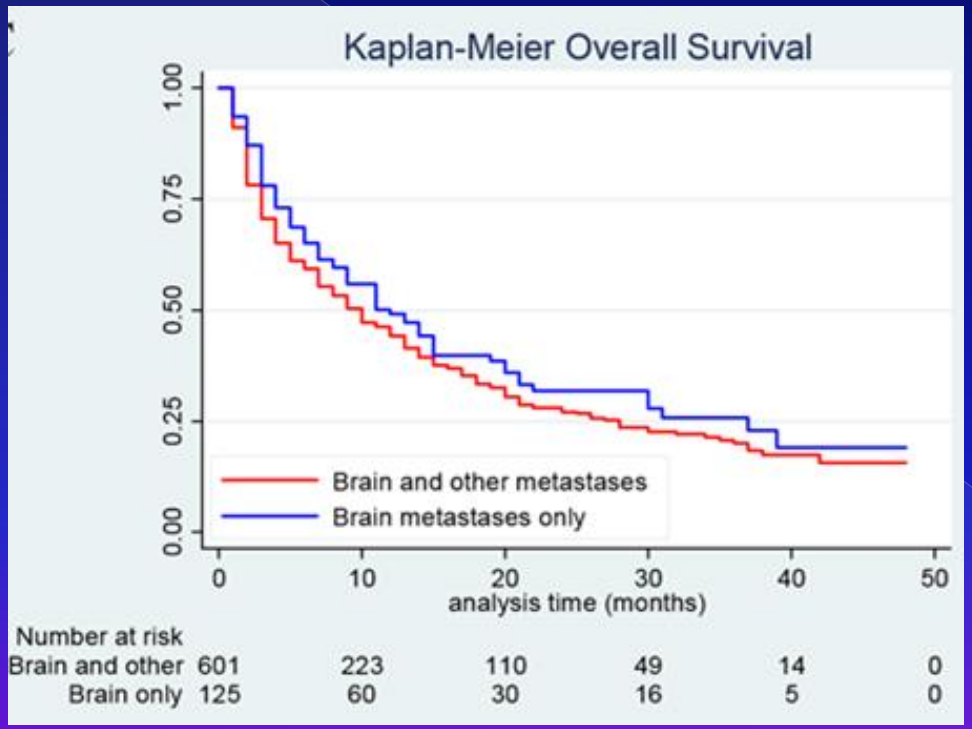
SURVIE GLOBALE

selon les types de métastases associées (Foie / Poumon)





SURVIE GLOBALE des MCI et des MC
associées à d'autres métastases



COMMENTAIRES

- Etude intéressante concernant le pronostic des MCI
- Limitations importantes:

  - incertitudes sur les taux de RH+/Her2+++
  - exclusion de certains sites métastatiques (ganglions, plèvre, peau…)
  - PAS de précisions concernant le nombre de localisations cérébrales
  - PAS de données sur les traitements +++ (chirurgie / radiothérapie / stéréotaxie)

METASTASES CEREBRALES

CAS CLINIQUE N°1:

Mme B.F, 39 ans

Mastectomie + CA le 16.2.2009

CCI bifocal pT1c N0 SBR2 R0+ RP+ et CCIS G3 étendu

6 EC100 + RT locorégionale + TAMOXIFENE

15.2.2012: céphalées et vertiges: bilan ORL normal

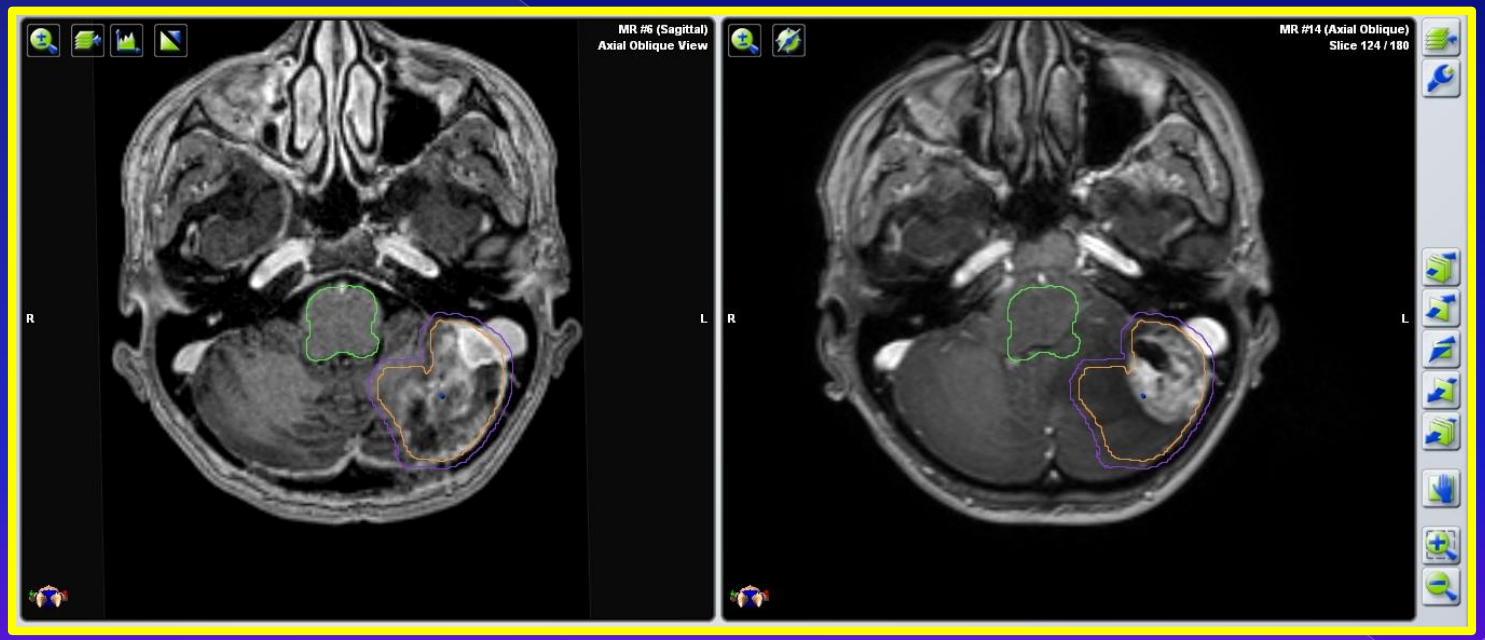
26.5.2012: IRM: processus tumoral cérébelleux gauche de 3,4 cm avec compression du V4

4.6.2012: résection de la métastase cérébelleuse:

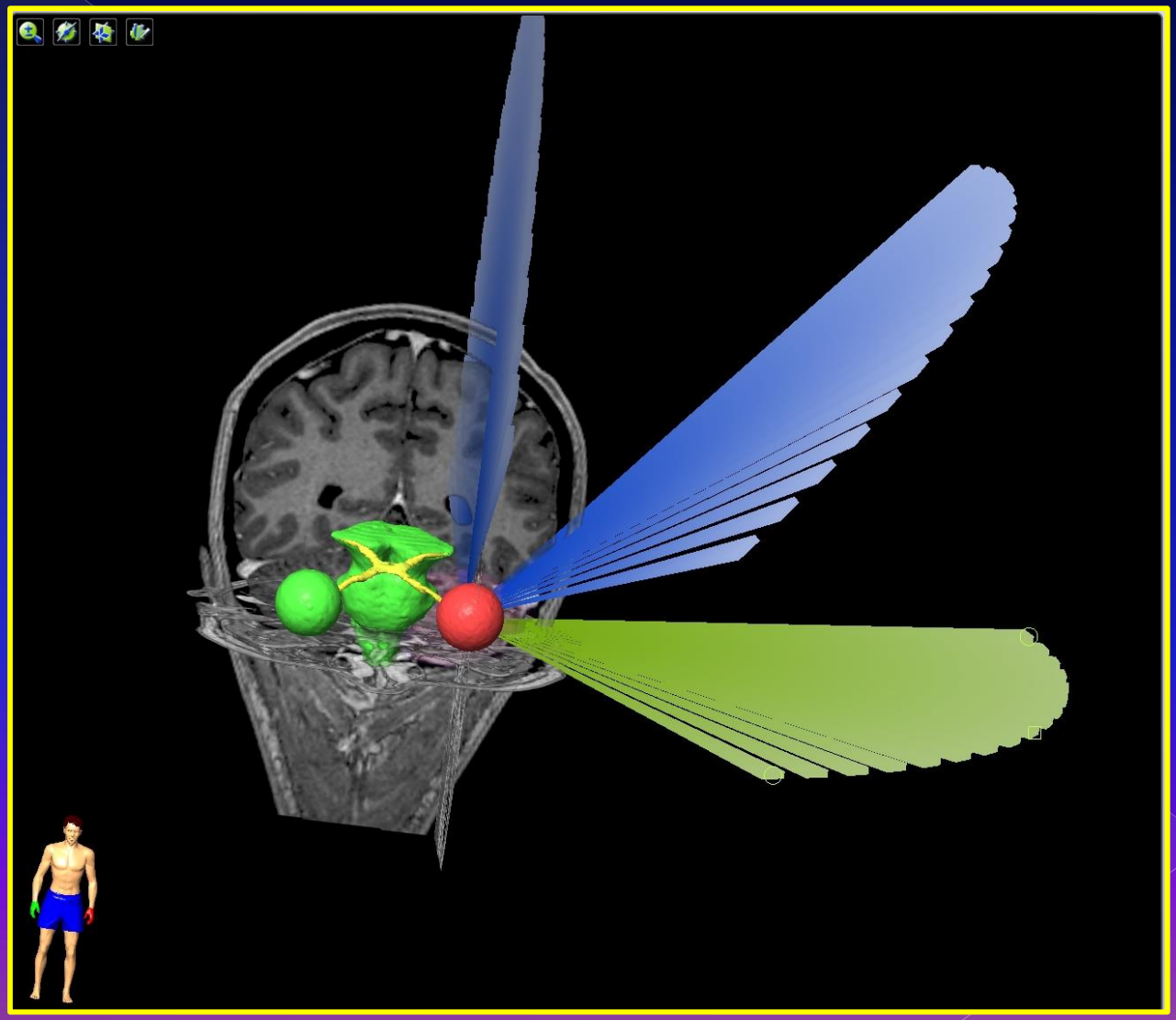
CCI peu différencié RE+ RP- EV++ Her2-

Bilan d'extension: présence de multiples ganglions médiastinaux

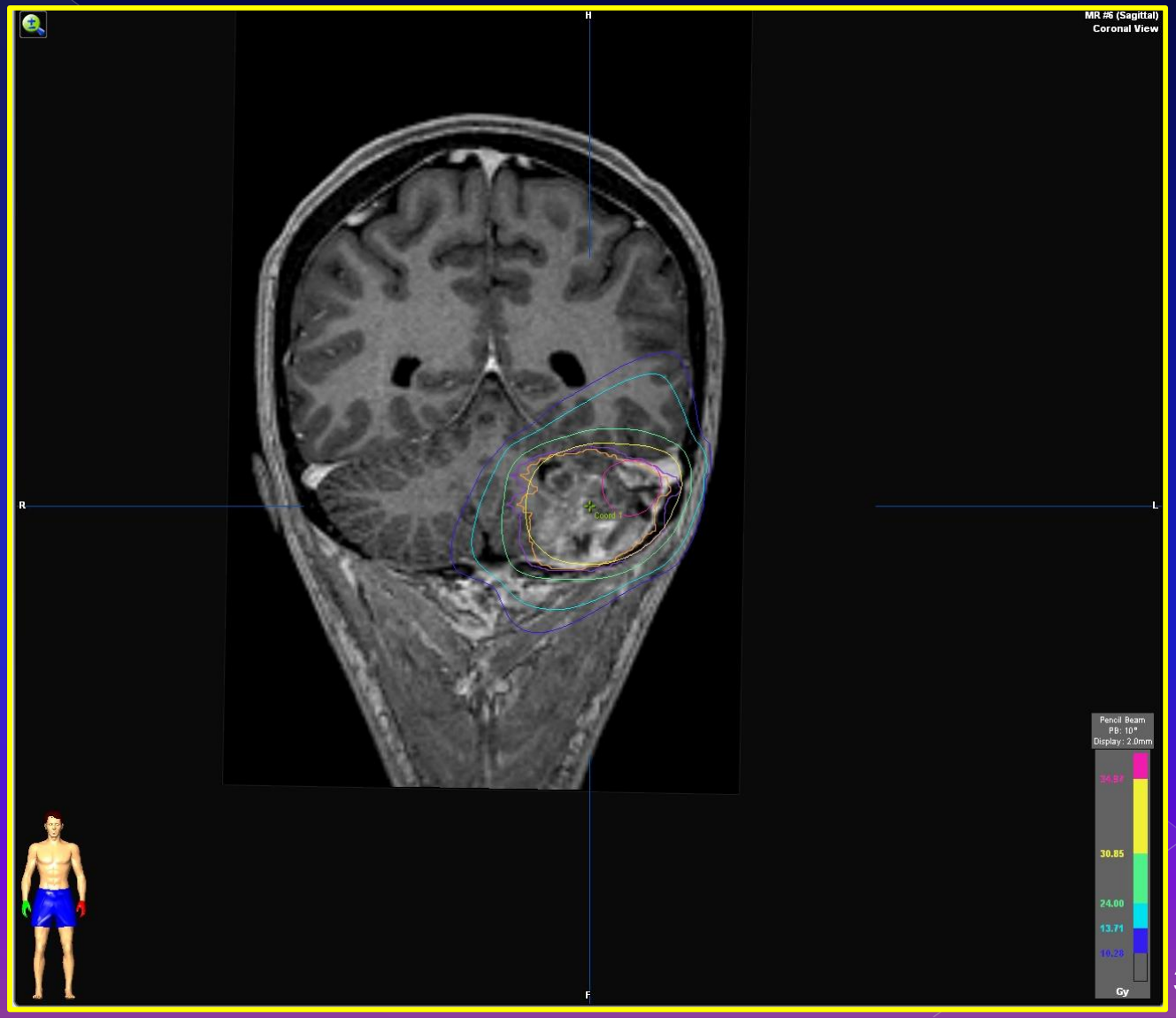
RT STEREOTAXIQUE DU LIT TUMORAL : 24 Gy/4 fr



RT STEREOTAXIQUE: 24 Gy/4fr



DOSIMETRIE (RAPIDARC)
vue coronale



23.3.2012: début de CT par TAXOL-AVASTIN:

6 cycles + 6 cycles d'AVASTIN seul + FEMARA

2.7.2013: rémission scanner et IRM cérébrale

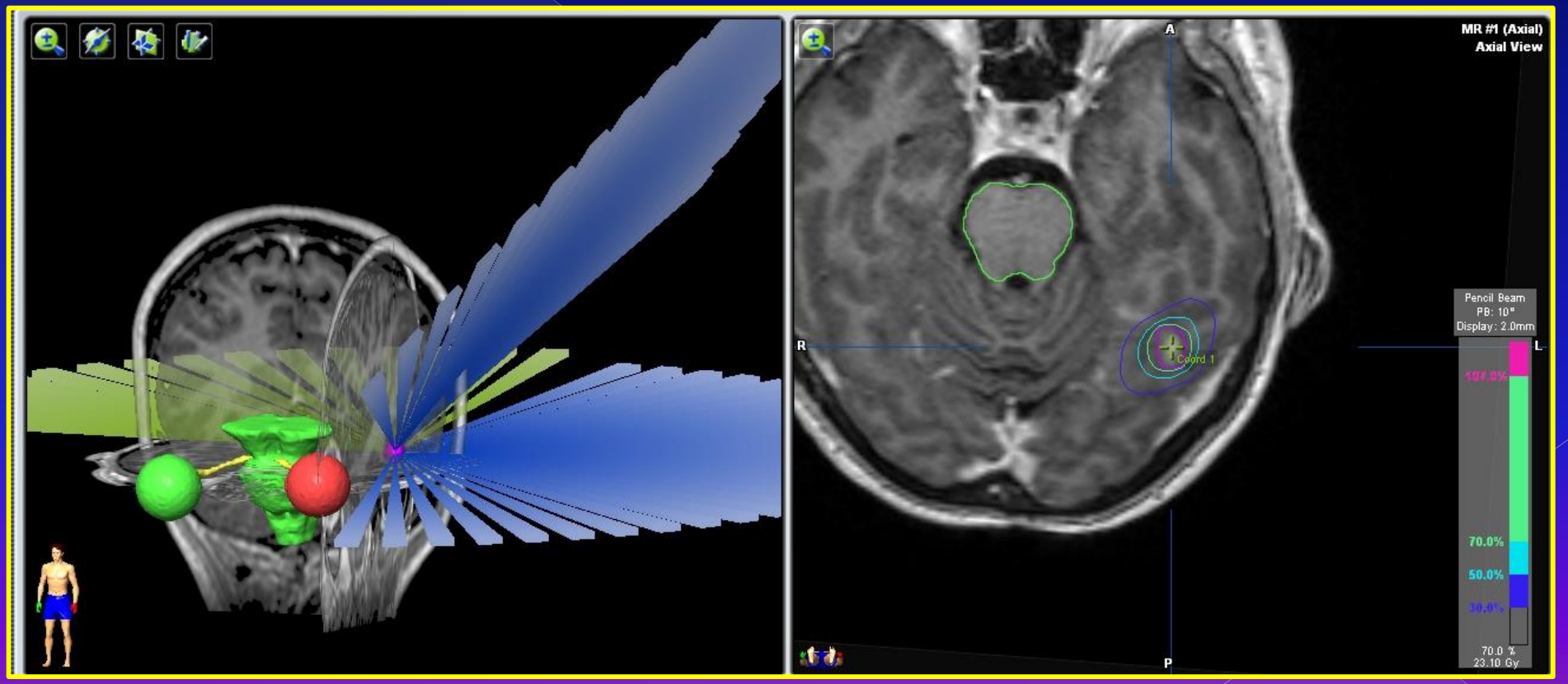
5.2.2014: IRM image temporale gauche de 8 mm

Nouvelle RT stéréotaxique 23,10 Gy/3 fr

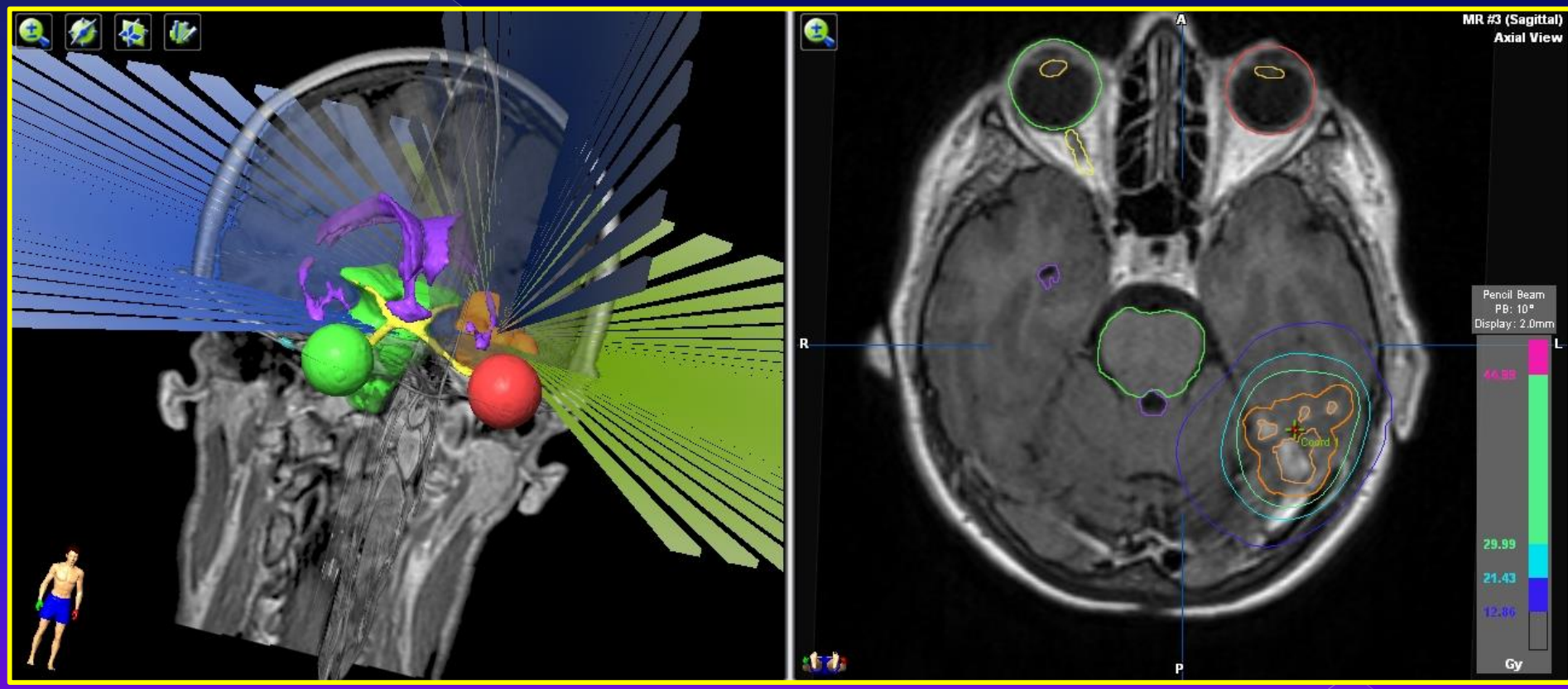
(3x7,7 Gy sur l'isodose 70%)

2ème RT STEREOTAXIQUE TEMPORALE G : 23,1 Gy/3 fr

Février 2014: lésion temporale G de 8 mm



OCTOBRE 2014: nouvelle évolution temporale G avec quelques céphalées
RE-IRRADIATION PARTIELLE: 30Gy/6 fr



30.2.2015: va bien. Aucun symptôme neurologique

1.9.2015: scanner montrant une nouvelle évolution ganglionnaire médiastinale.

Reprise de la CT par TAXOL-AVASTIN

26.1.2016: très bonne réponse au scanner. Aucun symptôme neurologique. Fait très régulièrement du CHI-GONG. Va bien.

2.6.2016: IRM cérébrale stable.

CT d'entretien par XELODA-AVASTIN

21.6.2017: apparition de douleurs costales

CA15.3 à 51

2.10.2017: CA 15.3 à 213 et TEP montrant de multiples métastases osseuses

RT en technique rapidarc de D11 à L5 (30 Gy/10f)

Aucun symptôme neurologique

METASTASES CEREBRALES

CAS CLINIQUE N°2:

Mme M.F, 55 ans

Douleurs lombaires et sciatalgies depuis octobre 2014

IRM du 20.11.2014: hernie discale L5 S1

Douleurs région inguinale droite: IRM du 30.5.2015 montrant une lésion du cotyle droit et de l'aile iliaque

4.6.2015: mammographie: zone de surdensité du sein G avec quelques microcalcifications

Biopsie: CCIS de grade 3

Tep du 12.6.2015: lésion tumorale du QSEG + adénopathies axillaires et sus-claviculaires et de multiples métastases osseuse. CA153 à 10,6

22.6.2015: tumorectomie large du sein G:

CCIS G3 + CCI SBR2 RH- Her2+++ (5mm)

Fin juin 2015: irradiation en technique RAPIDARC du cotyle Dt:

30 Gy / 6f

Début du traitement par Taxol-Herceptine-Perjeta+X-GEVA

3.8.2015: IRM cérébrale (demandée à titre systémique):

Multiples lésions sus et sous-tentorielles

1.9.2015 au 3.9.2015: RT stéréotaxique (RAPID ARC) les 7 lésions cérébrales ont reçu 23,1 Gy/f chacune (isodose 70%)

Poursuite de la CT par Herceptine-Perjeta-Taxol

1ère IRRADIATION CEREBRALE STEREOTAXIQUE

(1 isocentre, 7 localisations: dose: 3x7,7 Gy)

27.7.2016: Va bien. TEP normal

Poursuite Herceptine-Perjeta-Taxol en entretien

22.9.2016: a eu quelques céphalées. IRM: lésion lenticulaire droite de 1,3 cm avec œdème + 1 lésion frontale G et 2 lésions cérébelleuses de 5 mm

Du 10.10. au 17.10.2016: nouvelle RT stéréotaxique des 4 lésions à la dose de 23,1 Gy/3 f

2ème IRRADIATION CEREBRALE STEREOTAXIQUE
(1 isocentre, 4 localisations: dose: 3x7,7 Gy)

22.10.2016: début de traitement par Kadcyla

12.1.2017: rémission clinique et au TEP

24.5.2017: IRM: nouvelle lésion cérébelleuse D de 6 mm

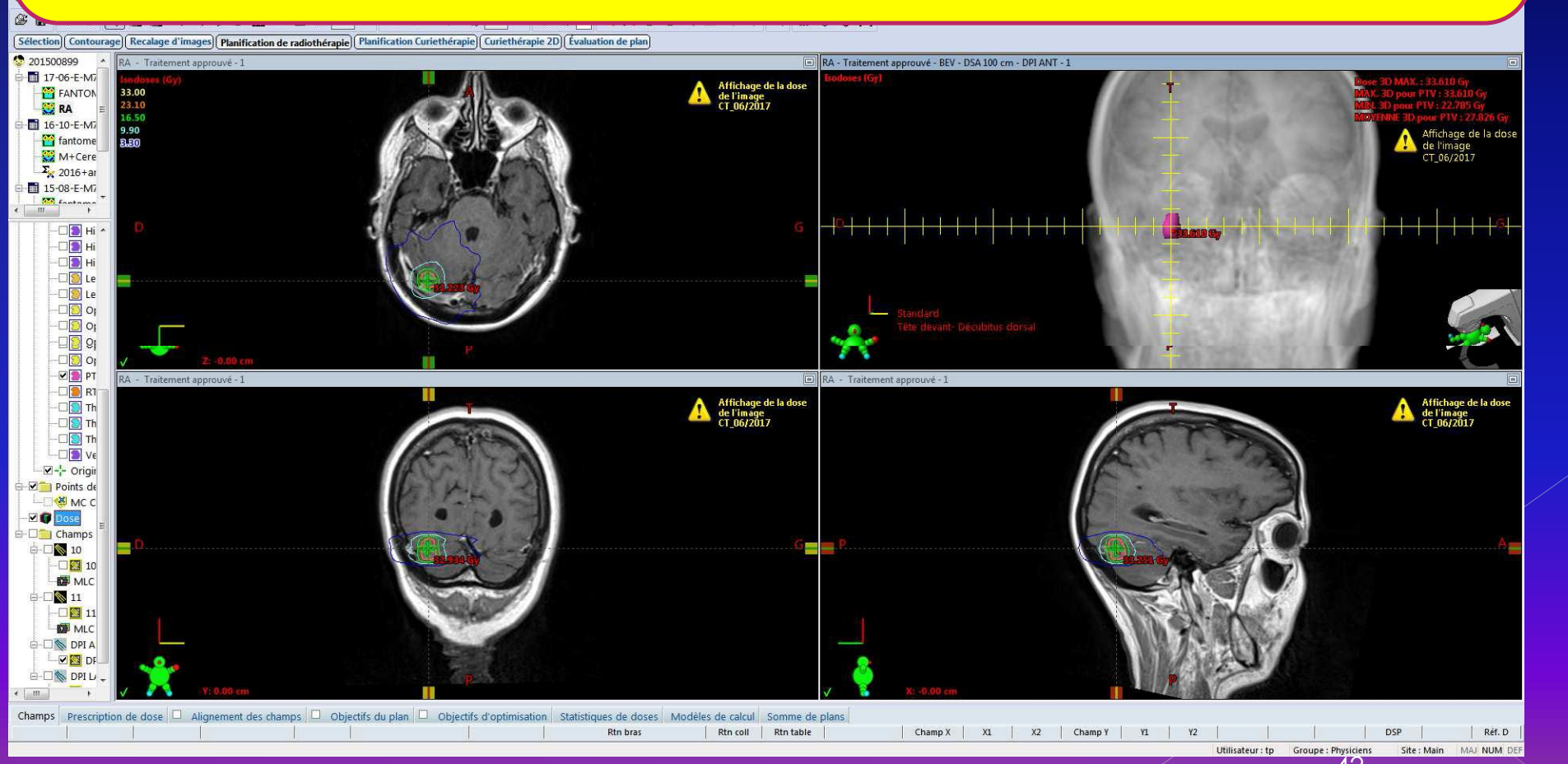
Du 20.6 au 26.6.2017: nouvelle RT stéréo: 23,1 Gy/3f + poursuite Kadcyla

TEP stabilité

12.10.2017: IRM: multiples petites lésions

RT encéphalique in toto? 30Gy/15f?

3ème IRRADIATION CEREBRALE STEREOTAXIQUE
(1 isocentre, 1 localisation: dose: 3x7,7 Gy)



3ème IRRADIATION CEREBRALE STEREOTAXIQUE
(1 isocentre, 1 localisation: dose: 3x7,7 Gy)