



Le concept d'« oligométastases » et la radiothérapie stéréotaxique

The concept of « oligometastases » and stereotactic body radiotherapy

DE BRUYN P., DE CALUWE A., MARTINIVE P., VAN GESTEL D. et VAN DEN BEGIN R.

Service de Radiothérapie, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

La radiothérapie stéréotaxique ou SBRT (stereotactic body radiation therapy) correspond à un versant de la radiothérapie qui permet de traiter de façon radicale une ou plusieurs lésions tumorales en quelques séances. Son utilisation efficace et peu toxique a encouragé les chercheurs à étudier son application dans le traitement de la maladie oligométastatique (OM).

La maladie OM est considérée comme un état précoce de la maladie métastatique, défini actuellement via l'imagerie par un nombre maximum de lésions visibles. Une intention de traiter la maladie à ce stade de façon curative à l'aide de traitements ciblés contre les métastases a fait l'objet d'un grand nombre d'études.

Nous nous intéressons également à un concept plus récent, celui de la maladie oligo-progressive (OP), rencontrée plus fréquemment en clinique.

La SBRT offre un excellent contrôle local, une toxicité modérée et impacte peu la qualité de vie. Selon des études randomisées de phase II, elle constitue une bonne option thérapeutique pour le traitement de la maladie OM provenant de différentes tumeurs primitives. Ces études indiquent également un bénéfice en termes de survie globale qui doit être confirmé par les études de phases III en cours.

Concernant la maladie OP, l'ajout du traitement ablatif par SBRT des lésions progressives montrent des résultats encourageants. Des études prospectives sont en cours pour prouver un réel bénéfice en termes de survie sans seconde progression, de temps avant la nécessité de passer à une autre ligne de traitement systémique et de qualité de vie.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 218-226

Doi : 10.30637/2022.20-108

ABSTRACT

Stereotactic body radiotherapy (SBRT) is a technique which allows to treat one or more cancer lesions with radical intent in few sessions. Its high efficacy and low toxicity profile motivated researchers to study its application in the radical treatment of "oligometastatic disease" (OMD).

OMD is considered an early stage of metastatic disease, defined through imaging by a maximum number of metastatic lesions. The intention to treat all metastases with curative intent using local treatments has been the main focus of numerous studies.

We aim to describe also a more recent concept, "oligoprogressive disease", which is more frequently encountered in daily clinical practice.

SBRT offers an excellent local control, a moderate toxicity and has a low impact on the quality of life, which makes it a good therapeutic option for the treatment of oligometastatic disease arising from various primitive tumors, as confirmed by several randomized phase II studies. Those studies also indicate a benefit in overall survival (OS). Phase III studies are currently ongoing to confirm those promising results.

Regarding "oligoprogressive disease", the addition of a radical treatment as SBRT on progressive lesions shows promising results. Results of ongoing prospective studies are awaited to prove a real benefit on survival without second progression, time to the necessity to use another line of systemic treatment and quality of life.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 218-226

Doi : 10.30637/2022.20-108

Key words : Stereotactic body radiotherapy, stereotactic ablative radiotherapy, oligometastatic disease, oligoprogressive disease, SBRT toxicity, metastases biology

INTRODUCTION

La radiothérapie stéréotaxique (*Stereotactic Body Radiotherapy*, SBRT) est un type de radiothérapie particulièrement précis, de plus en plus utilisé pour traiter de façon radicale des lésions métastatiques. Dans cet article, nous discutons de deux indications de SBRT chez les patients métastatiques.

Premièrement, quelle est la place du traitement par SBRT chez les patients définis comme oligométastatiques (OM) ? Quels sont les bénéfices en termes de survie sans progression et de survie globale dans cette population spécifique ? Quelles sont les évidences aujourd'hui ?

Deuxièmement, quelle est la place du traitement par SBRT chez les patients présentant une oligo-progression (OP), définie comme l'apparition ou l'augmentation en taille d'un petit nombre de métastases chez un patient oligo- ou poly-métastatique sous traitement systémique ? Quel serait le but d'une telle prise en charge ? Quels sont les hypothèses, les bénéfices attendus qui soutiennent une telle démarche ?

LA RADIOTHERAPIE STERÉOTAXIQUE (SBRT)

La SBRT est une méthode de traitement de radiothérapie externe caractérisée par l'administration très précise de rayons sur une lésion de petite taille, en peu de temps (1 à 10 séances) avec une dose élevée de rayons par séance¹. Pour épargner les organes sains, les machines de traitement de radiothérapie délivrent les rayons à partir de multiples angles/points d'entrée. Les rayons distribués en multiples faisceaux, déposent de faibles doses sur leurs trajets (passant par les organes sains sans les abimer) et s'additionnent en profondeur pour atteindre de hautes doses au niveau de la tumeur (figure 1). Ces doses sont telles qu'on peut parfois comparer leur effet à celui de la chirurgie. Afin

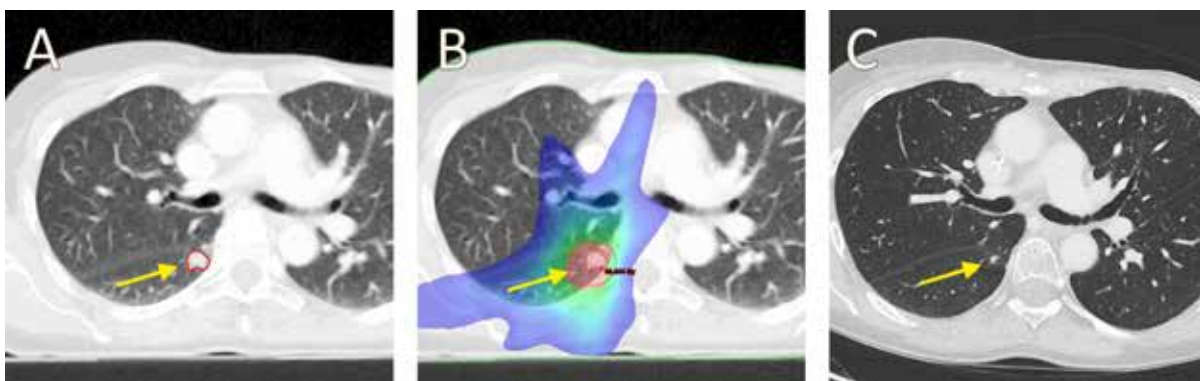
de délivrer très précisément le traitement, un système d'imagerie est intégré dans la machine de traitement pour pouvoir visualiser la tumeur que l'on veut traiter et les organes sains que l'on veut éviter, et adapter la position du patient avant chaque séance. Les systèmes d'imagerie et les machines de traitement ne cessent d'évoluer. Actuellement, l'Institut Jules Bordet a investi par exemple dans un nouveau système, l'IRM-linac à haut champ, qui combine un accélérateur linéaire de radiothérapie à un système d'imagerie par résonance magnétique, permettant entre autres une meilleure visualisation des tissus mous même durant l'irradiation² (un article consacré à ce système « L'IRM-Linac: le début d'une nouvelle ère de médecine personnalisée en radiothérapie » sera publié dans un prochain numéro de la *Revue Médicale de Bruxelles*).

Vu la bonne tolérance de la SBRT³, plusieurs études ont voulu tester son utilité dans le traitement des métastases. Déjà dans les années 90, le bénéfice de l'utilisation de la SBRT pour augmenter le contrôle local des métastases intracrâniennes en addition à l'irradiation panencéphalique avait été étudié. Ce bénéfice a été confirmé par une étude randomisée montrant également un bénéfice en survie pour une partie de la population étudiée ainsi qu'une amélioration de l'autonomie fonctionnelle⁴.

Un nombre considérable d'études ont ensuite rapporté l'utilisation bénéfique de la SBRT dans le traitement de métastases extra-crâniennes, principalement au niveau du foie et des poumons mais aussi au niveau d'autres sites. Plusieurs revues de la littérature concluent que la SBRT offre un excellent contrôle local (+/- 80 % et jusqu'à 100 % dans certaines études) associé à une toxicité modérée (moins de 10 % ou absence de toxicité de grade 3 dans la plupart des études rétrospectives) tout en ayant très peu, voire pas d'impact négatif sur la qualité de vie⁵⁻¹¹.

Figure 1

SBRT d'une métastase oligoprogressive chez une patiente avec un cancer du sein.



(A) Métastase pulmonaire avant radiothérapie ; (B) Dosimétrie. Les faibles doses sont montrées en bleu et vert pour montrer la combinaison des différents faisceaux, ces doses donnent généralement peu de symptômes. La lésion est dessinée avec une marge de sécurité de 5 mm (flèche). La haute dose (rouge) est calculée et ciblée sur cette zone ; (C) Scanner 7 semaines après SBRT : régression de la métastase, une petite cicatrice reste visible.

LA PLACE DE LA SBRT DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE OLIGOMETASTATIQUE

La maladie oligométastatique (OM)

Il y a encore quelques années, le cancer était décrit comme localisé ou métastatique. Un cancer au stade localisé (ou locorégional) est considéré comme curable et les traitements ont pour but de guérir le patient. Lorsqu'on constate l'apparition de métastases, la maladie était, jusqu'il y a peu de temps, considérée comme incurable et les traitements étaient uniquement destinés à ralentir la progression de la maladie et non plus à la guérir. Les traitements locaux et régionaux comme la chirurgie ou la radiothérapie étaient rarement utilisés chez ces patients mis à part dans un objectif palliatif afin de soulager des symptômes altérant le confort du patient.

En 1995, un état intermédiaire entre ces deux situations extrêmes a été décrit pour la première fois sous le nom de « maladie oligométastatique » (OM)¹². Ce terme regroupe actuellement un spectre de situations intermédiaires entre la maladie locale et la maladie poly-métastatique (figure 2), rendant la définition exacte d'oligo-métastase et les indications/modalités de traitement pour ces situations relativement complexe¹³.

Figure 2

La maladie oligométastatique, un état intermédiaire entre la maladie localisée (gauche) et disséminée (droite).



Suite à la mise en évidence de cet état particulier de maladie néoplasique, les médecins se sont rapidement interrogés sur l'intérêt de traiter ces maladies OM de façon plus « agressive », dans le but d'être éventuellement encore curatif ou du moins de contrôler la maladie plus longtemps plutôt que de se limiter à des traitements palliatifs comme pour les maladies poly-métastatiques.

Pour l'instant, la plupart des études qui ont été réalisées sur le sujet incluent un nombre maximum de métastases (3 à 5 métastases, plus rarement jusqu'à 6 métastases) visible à l'imagerie pour définir la maladie OM. Il est important de souligner qu'une même image de maladie OM, prise à un instant « t », peut représenter des situations très différentes. Par exemple, la situation la plus favorable, dite « *de novo* », correspond à une maladie OM sans antécédent de maladie poly-métastatique traitée dans le passé par thérapie systémique. Dans cette situation, la maladie OM est dite « synchrones » lorsqu'elle est observée au moment du diagnostic de la tumeur primitive ou « métachrones » lorsqu'elle est mise en évidence à distance, après le traitement de la tumeur primitive.

En 2019, un consensus a été proposé pour définir la maladie OM synchrones dans le cadre du cancer pulmonaire non à petit cellules. Selon les auteurs, la maladie OM peut être définie comme telle lorsqu'un traitement radical pouvant modifier le cours de la maladie (mener à un contrôle à long terme de la maladie) est techniquement applicable à tous les sites tumoraux, avec une toxicité acceptable. Ils proposent un maximum de 5 métastases dans 3 organes différents¹⁴. L'année suivante, un consensus de l'ESTRO-ASTRO proposait de définir les indications de SBRT pour le traitement de la maladie OM à visée curative comme suit : 1 à 5 lésions visibles, toutes traitables sans risque de toxicité, indépendamment du contrôle de la tumeur primitive¹⁵.

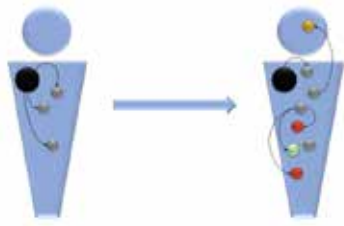
Nous savons donc que le nombre de métastases n'est probablement pas suffisant pour définir ces états intermédiaires particuliers¹⁵. Identifier des marqueurs biologiques spécifiques permettrait d'établir une définition plus concrète de la maladie OM que celle utilisée actuellement via l'imagerie. Malgré un intérêt grandissant sur ce sujet, il n'existe pas encore de tel marqueur validé. Pourtant, plusieurs auteurs suggèrent que cette présentation particulière de la maladie pourrait être le reflet d'un état biologique précoce dans le développement de la « capacité métastatique » de la tumeur.

Le développement de la maladie OM : hypothèse biologique

Pourquoi certains patients voient-ils leur maladie évoluer vers une dissémination métastatique tandis que d'autres ne développent qu'un petit nombre de métastases ?

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par une instabilité génétique¹⁶. Par conséquent, on retrouve au sein d'une tumeur, une énorme variété de cellules avec des traits différents. L'hypothèse la plus complète, « *spectrum theory* », suggère que la capacité métastatique d'une tumeur dépend de sa croissance et de sa progression, pendant laquelle elle acquiert progressivement, via de nombreuses modifications génétiques et épigénétiques, les capacités nécessaires pour une dissémination efficace¹². Suivant cette hypothèse, la maladie OM pourrait correspondre à un stade précoce de la maladie où la tumeur se trouve dans un état biologique, caractérisé entre autres par une « capacité métastatique » présente mais encore limitée. A ce stade, parmi les milliers de cellules tumorales passant dans la circulation sanguine, seule une petite partie d'entre elles pourraient, sous certaines conditions, être à l'origine d'un nombre encore limité de lésions macroscopiques.

Cette acquisition progressive de traits cellulaires permettant la dissémination aurait lieu au niveau de la tumeur primitive mais pourrait aussi se faire au niveau de métastases déjà présentes^{17,18}. Dans ce sens, traiter les patients présentant une maladie OM en ciblant toutes les métastases visibles permettrait d'empêcher ou de fortement diminuer la production de cellules ayant la capacité d'évoluer et de produire de nouvelles métastases (figure 3).



Les différents traitements locaux dirigés contre les métastases

Plusieurs techniques de traitements locaux dirigés sont utilisées pour traiter les métastases comme la chirurgie, la radiofréquence ou la radiothérapie stéréotaxique.

La chirurgie est historiquement la première à avoir été utilisée pour le traitement des patients avec un nombre limité de métastases et est encore le premier choix dans certaines indications lorsque la technique le permet et que les risques liés à l'intervention sont acceptables⁶. Il semblerait que la chirurgie permette une survie à long terme chez ces patients (métastases hépatiques, pulmonaires, cérébrales...). Cependant, la plupart des études chirurgicales sont rétrospectives et non randomisées avec une possible sélection des patients¹⁹⁻²¹. Une étude randomisée évaluant l'intérêt d'une métastectomie pulmonaire chez des patients atteints d'une néoplasie colo-rectale OM *de novo* (synchrone et métachrone) n'a pas montré de bénéfice en survie à 4 ans²². La chirurgie a comme inconvénients qu'une partie de la population est non opérable ou non résécable et qu'elle comporte des risques infectieux et hémorragiques.

La radiofréquence a plus tardivement été étudiée en oncologie pour le traitement de métastases hépatiques et pulmonaires. Elle a montré peu de toxicité et de bons résultats en terme de contrôle local, en particulier pour les lésions hépatiques de moins de 3 cm, à distance des gros vaisseaux²³ et pour les lésions pulmonaires chez des patients inopérables²⁴. Un bénéfice en survie à 9 ans a également été observé dans une étude randomisée de phase 2 comparant le traitement systémique classique à l'utilisation de la radiofréquence (+/- résection chirurgicale) pour le traitement agressif de métastases hépatiques non opérables dans un contexte de néoplasie colorectale OM *de novo* (synchrone et métachrone)²⁵. Cette modalité peut donc être choisie dans ces situations spécifiques, en fonction de l'état du patient et des caractéristiques de la lésion.

TRAITER LA MALADIE OLIGOMETASTATIQUE PAR SBRT : QUELS SONT LES BÉNÉFICES ?

Actuellement, la maladie OM est définie dans la plupart des études sur base d'un petit nombre de métastases visibles à l'imagerie. Chez ces patients, la SBRT

peut être utilisée pour traiter de façon ciblée toutes les métastases visibles à l'imagerie. Le but est alors de prolonger la survie sans progression, la survie globale, de viser la guérison ou du moins de repousser le besoin d'avoir recours à un traitement systémique.

Les recherches montrent que ces patients présentant peu de métastases et traités par SBRT ont un meilleur pronostic. Un score pronostique a été développé à partir de données récoltées chez 403 patients, utilisant les différents facteurs de risques mis en évidence qui sont le sexe masculin, des métastases synchrones au diagnostic de la tumeur primitive, la présence de métastases cérébrales, un moins bon état général et l'histologie de la tumeur si celle-ci n'est pas un adénocarcinome²⁶. Le pronostic plus favorable chez ces patients peut être attribué au traitement par SBRT mais pourrait également être simplement dû à un profil biologique particulier comme suggéré précédemment. Pour prouver que la SBRT apporte un réel bénéfice, des études randomisées étaient donc nécessaires.

Actuellement, 5 études randomisées de phase II ont montré que traiter toutes les métastases visibles par SBRT et/ou chirurgie a un réel impact sur le pronostic.

L'étude de phase II par Gomez *et al.*²⁷, publiée en 2016, a été la première à démontrer un net bénéfice en survie globale (OS) et en survie sans progression (PFS) grâce au traitement de consolidation par SBRT ou par chirurgie des métastases chez des patients atteints de cancer pulmonaire non à petites cellules. Les patients présentaient tous une maladie OM *de novo* (synchrone ou métachrone) dont les métastases persistaient mais ne montraient aucune progression sous traitement systémique (chimiothérapie ou thérapie ciblée) sur une durée de minimum 3 mois. La survie globale était de 17 mois (IC [intervalle de confiance] 95 % 10,1-39,8) dans le bras « standard » de l'étude (ayant reçu un traitement de maintenance classique) comparé à une survie globale de 41,2 mois (IC 95 % 18,9-non atteint) - plus du double - dans le bras « consolidation » ayant reçu un traitement par SBRT ou chirurgie sur les métastases persistantes ($p=0,017$). Lors de la dernière mise à jour de cette étude en 2019, la survie sans progression (PFS) était de 4,4 mois (IC 95 % 2,2-8,3) dans le bras « standard » tandis qu'elle était augmentée à 14,2 mois (IC 95 % 7,4-24,3) - plus du triple - dans le bras « consolidation » ($p=0,014$). Aucune toxicité de grade 4 ou 5 n'a été rapportée, cependant 20 % des patients ont présenté une toxicité de grade 3 (2 œsophagites radiques et 1 anémie post-irradiation splénique).

L'étude d'Iyengar *et al.*²⁸ publiée l'année suivante sur le même type de population montre des résultats similaires avec une PFS de 3,5 mois dans le bras d'étude standard vs une 9,7 mois dans le bras SBRT (HR [Hazard Ratio] 0,304 ; IC 95 % 0,113-0,815 ; $p=0,01$). Dans cette étude, une toxicité de grade 3 et 4 a été rapportée chez 20 % des patients traités par chimiothérapie standard seule et 29 % des patients ayant reçu un traitement par SBRT.

En 2018, l'étude STOMP²⁹ montre une nouvelle preuve du bénéfice de traiter les maladies OM, chez des patients atteints de néoplasie prostatique OM *de novo*,

présentant une récurrence limitée ne nécessitant pas encore de thérapie anti-androgénique. Le traitement dirigé contre les métastases par SBRT ou chirurgie a permis d'allonger l'intervalle de temps sans traitement anti-androgénique systémique (avec tous les effets secondaires associés) à 21 mois en moyenne (IC 80 % 14-29 mois) comparé à 13 mois (IC 80 % 12-17 mois) chez les patients sous surveillance simple. De plus, aucune toxicité de grade 2 ou plus n'a été observée dans aucun des deux bras de l'étude. Une récente mise à jour lors du Genitourinary Cancers Symposium (2020), confirme ces résultats. A 5 ans, le taux de survie sans récurrence était de 53 % dans le groupe sous surveillance et de 76 % dans le groupe avec traitement dirigé contre les métastases (HR 0,62 ; IC 80 % 0,35-1,09).

Deux ans plus tard, l'étude ORIOLE³⁰ montre, sur une population similaire à celle de l'étude STOMP, des résultats impressionnants avec une progression à 6 mois de seulement 19 % (IC 95 % 9,6-35,4) dans le bras SBRT comparé à 61 % (IC 95 % 38,5-79,6) dans le bras observation ($p=0,005$). Cette étude comprend une cinquantaine de patients présentant une néoplasie prostatique OM *de novo* métachrone (plus de 6 mois après le diagnostic de la tumeur primitive traitée de façon radicale) et n'ayant pas reçu de traitement anti-androgénique dans les 6 mois précédant le recrutement. Lors de la publication de cette étude, la PFS moyenne était de 5,8 mois dans le bras observation et n'a pas été atteinte dans le bras SBRT (HR 0,30 ; IC 95 % 0,11-0,81 ; $p=0,002$). De plus, aucune toxicité de grade 3 ou plus n'a été observée.

Enfin, en 2019, l'étude SABR-COMET³¹ a enrôlé une centaine de patients, en sélectionnant plusieurs types de tumeurs primitives, toutes OM. A nouveau, cette étude montrait une OS et une PFS médiane presque deux fois plus élevées dans le groupe traité par SBRT en comparaison au groupe ayant reçu les traitements standards administrés en fonction du type de néoplasie. Dans la mise à jour de 2020, on observe respectivement une OS médiane de 50 mois (IC 95 % 29-83) versus 28 mois (IC 95 % 18-39) ($p=0,006$) et un taux de survie à 5 ans de 42,3 % (IC 95 % 28-56 %) dans le bras SBRT comparé à 17,7 % (IC 95 % 6-34 %) dans le bras standard. La PFS médiane était de 11,6 mois (IC 95 % 6,1-23,4) versus 5,4 mois (IC 95 % 3,2-6,8) ($p=0,001$). Cependant, 4,5 % de toxicité de grade 5 ont été observées dans le groupe traité par SBRT (une pneumonie radique, un abcès pulmonaire et une hémorragie sous-durale peropératoire secondaire à la prise en charge d'une perforation sur ulcère gastrique radio-induit). En général, la fréquence de toxicité était limitée (29 % dans le bras interventionnel) et la qualité de vie était identique dans les deux bras³¹.

La même année, une méta-analyse reprenait les études prospectives et articles de revue sur les patients OM traité par SBRT. Un total de 943 patients a été rapporté, les sites primitifs les plus représentés étant prostatique, colorectal, mammaire et pulmonaire. Cette méta-analyse a montré des taux favorables de contrôle local à 1 an (94,7 % ; IC95 % 88,6-98,6 %), de survie globale à 1 an (85,4 % ; IC 95 % 77,1-92,0 %) et de survie sans progression à 1 an (51,4 % ; IC 95 % 42,7-60,1 %)

ainsi qu'un taux acceptable de toxicité de grade ≥ 3 aiguë et tardive inférieur à 13 %³².

Pour prouver de façon certaine le bénéfice d'un tel traitement et implémenter la SBRT comme prise en charge standard, des études de phase III sont nécessaires. Plusieurs études sont en cours à l'heure actuelle et sont reprises dans le tableau 1.

LA PLACE DE LA SBRT DANS LA PRISE EN CHARGE DES OLIGO-PROGRESSIONS

La maladie oligo-progressive (OP)

La maladie OP est un concept clinique correspondant à l'apparition de nouvelles métastases en petit nombre ou l'augmentation de taille d'un petit nombre de métastases déjà présentes, dans un contexte de traitement systémique en cours, bien conduit. De façon similaire à la définition de maladie « oligométastatique », le préfixe « oligo » correspond actuellement à un nombre limité de lésions variant de 3 à 5 lésions selon les études. Il est donc nécessaire de garder à l'esprit qu'il n'y a pas de réel consensus sur la définition de la maladie oligo-progressive.

Malgré une augmentation considérable de nouvelles thérapies ciblées systémiques apportant un réel bénéfice en termes de survie sans progression chez les patients métastatiques^{33,34}, une résistance acquise à ces traitements finit souvent par se développer et nécessite le passage vers une autre ligne de traitement systémique³⁵. Dans la pratique clinique, les oncologues et radiothérapeutes sont fréquemment confrontés à la prise en charge de patients métastatiques ayant initialement répondu au traitement systémique et montrant dans un second temps une progression au niveau d'un nombre limité de lésions. Dans le cancer du sein métastatique avec récepteurs hormonaux positifs traité par hormonothérapie par exemple, 31 % des patientes évoluent sur forme de maladie OP et non de façon diffuse³⁶.

L'oligo-progression des patients métastatiques : hypothèse biologique

Il existe une hétérogénéité génomique majeure au sein des cellules néoplasiques leur permettant d'acquérir de nouvelles caractéristiques dont, par exemple, certains mécanismes de résistance aux traitements systémiques. Par sélection Darwinienne, ces cellules vont proliférer et être à l'origine de métastases capables de progresser malgré le traitement systémique bien conduit. Par ailleurs, il est possible que ces cellules résistantes soient également capables de coloniser des lésions déjà existantes sensibles au traitement systémique et de les rendre à leur tour résistantes au traitement³⁷. Une oligo-progression peut se rencontrer aussi bien chez un patient poly-métastatique que chez un patient initialement OM (comme décrit précédemment). Cependant, dans la première situation, puisque ces patients présentent initialement une maladie poly-métastatique, ceux-ci seront d'emblée considérés comme ayant un statut plus avancé de la maladie.

Etude	Primitif	Conditions d'inclusion pour les métastases	Traitement	Paramètre principal
SABR-COMET-3 (phase III)	Tout type	Nombre : 1 à 3 Taille : max 6 cm (si cérébrale(s) : max 3cm, si osseuse(s) : pas de limite max)	SBRT sur toutes les métastases + SOC vs SOC seul	OS
SABR-COMET-10 (phase III)	Tout type	Nombre : 4 à 10 Taille : max 5 cm (si cérébrale(s) : max 3cm)	SBRT sur toutes les métastases + SOC vs SOC seul	OS
OligoRARE (phase III) (Not yet recruiting)	Tout type sauf prostate, sein, cancer pulmonaire non à petites cellules et colorectal	Nombre : 1 à 5 (si cérébrale(s) : max 3cm, si osseuse(s) : pas de limite max)	SBRT sur toutes les métastases + SOC vs SOC + RT palliative	OS
NRG-LU002 (phase II/III)	Cancer pulmonaire non à petites cellules	Nombre : 1 à 3 extracrânienne(s) Taille : non précisé	SBRT sur toutes les métastases + maintien du TS vs maintien du TS seul	PFS (II) OS (III)
SARON (phase III)	Cancer pulmonaire non à petites cellules	Métachrones Nombre : 1 à 5 (max 3 organes différents) Taille : non précisé	TS suivi de SBRT sur toutes les métastases + (SB)RT de la maladie loco-régionale vs TS seul	OS
SINDAS (phase III)	Cancer pulmonaire non à petites cellules (EGFR muté)	Nombre : 1 à 5 extracrânienne(s) Taille : non précisé	SBRT sur toutes les métastases + TKI vs TKI seul	PFS
NRG-BR002 (phase II/III)	Sein	Nombre : 1 à 4 extracrânienne(s) Taille : max 5 cm	SBRT ou chirurgie sur toutes les métastases + maintien du TS vs maintien du TS seul	PFS (II) OS (III)
STEREO-SEIN (phase III)	Sein (sauf triple négatif) Traité de façon curative	Nombre : 1 à 5 extracrânienne(s) Taille : max 10 cm	SBRT sur toutes les métastases + SOC vs SOC +/- RT palliative	PFS
CORE (phase II/III) (Not recruiting)	Sein, prostate, Cancer pulmonaire non à petites cellules	Nombre : 1 à 3 (max 2 organes différents) extracrânienne(s) Taille : max 6 cm (pulmonaire : max 5cm)	SBRT sur toutes les métastases + SOC vs SOC	PFS
PCS IX (phase II/III)	Prostate (résistant à la castration)	Nombre : 1 à 5 (max 4 dans le même organe) extracrânienne(s) Taille : non précisé	SBRT sur toutes les métastases + Agoniste de la LHRH + Enzalutamide vs Agoniste de la LHRH + Enzalutamide	PFS
ARTO (phase II) (Not yet recruiting)	Prostate	Nombre : 1 à 3 Pas d'atteinte viscérale Taille : non précisé	SBRT sur toutes les métastases + SOC vs SOC seul	Taux de PSA

Pour chaque étude, toutes les métastases doivent être traitables par SBRT.

SBRT : stereotactic body radiotherapy ; RT : Radiotherapy ; SOC : Standard of care ; TS : Traitement systémique ; TKI : Tyrosine kinase inhibitor ; OS : Survie globale ; PFS : survie sans progression ; PSA : Prostate Specific Antigen.

TRAITER LES LÉSIONS PROGRESSIVES PAR SBRT : DANS QUEL BUT ? QUELS SONT LES BÉNÉFICES ?

Chez les patients poly-métastatiques présentant une oligo-progression, quel serait le but d'un traitement local dirigé contre les métastases progressives parmi toutes les autres métastases stables ou en régression ? En partant de l'hypothèse que les métastases progressives représentent des clones cellulaires résistants au traitement systémique, traiter uniquement ces lésions progressives par SBRT ou chirurgie semble pertinent. Les autres lésions restant sensibles et contrôlées par le traitement systémique en cours, le traitement local

permettrait ainsi de retarder le passage vers une autre ligne de traitement potentiellement moins bien tolérée ou moins efficace. Maintenir une même ligne de traitement systémique malgré une progression a déjà été testé dans une étude prospective montrant un bénéfice en survie sans progression chez des patients atteints de cancers bronchiques non à petites cellules sous inhibiteurs de tyrosine kinase³⁸ et est conseillée par le *Prostate Cancer Working Group 3* (PCWG3) pour les patients atteints de cancer prostatique métastatique sous thérapie ciblée³⁹. Ce type de prise en charge permettrait une réelle synergie entre la thérapie systémique et locale.

Les premières études rétrospectives investiguant le bénéfice en termes de survie sans progression (PFS) d'un traitement local ablatif chez des patients oligo-progressifs sont assez encourageantes. En effet, ces études montrent, au sein d'une population principalement de cancers bronchiques non à petites cellules mais aussi de cancer prostatique et rénal, un délai médian de 3,3-14 mois entre le traitement local et une nouvelle progression ainsi qu'une faible toxicité des traitements locaux³⁵. Suite à la mise en évidence de ce potentiel bénéfique en PFS, l'ESMO (*European Society of Medical Oncology*) recommande l'ajout du traitement local pour les maladies oligo-progressives chez des patients

atteints de cancers bronchiques non à petites cellules métastatiques traités par thérapie ciblée tout en continuant l'administration de ce dernier⁴⁰.

Des études prospectives randomisées sont par ailleurs en cours, notamment pour étudier ce type de prise en charge chez des patients oligo-progressifs dans un contexte de néoplasie rénale, prostatique ou pulmonaire (tableau 2). Pour les patientes atteintes d'un cancer du sein montrant une oligo-progression, une étude prospective est en ce moment en préparation à l'Institut Jules Bordet.

Tableau 2

Sélection d'études randomisées de phase II/III en cours sur l'ajout de la SBRT dans le traitement de la maladie oligo-progressive.

Etude	Primitif / Contexte	Critères d'inclusion pour des métastases progressives	Traitement	Paramètre principal
HALT (phase II/III)	Cancer pulmonaire non à petites cellules/ PM ou OMA	1 à 3, toutes traitables par SBRT Extracranienne(s) Taille : max 5 cm	SBRT sur toutes les métastases progressives + TKI vs TKI seul	PFS modifié
GETUG-StORM-01 (phase II)	Rein/ PM ou OMA	1 à 3 (≤ 2 organes différents), toutes traitables par SBRT. extracranienne(s) Taille : max 4 cm	SBRT sur toutes les métastases progressives + maintien du TS vs maintien du TS seul	PFS
NCT03808662 (PROMISE-004) (phase II)	Sein triple négatif et cancer pulmonaire non à petites cellules/ PM ou OMA	1 à 5, toutes traitables par SBRT extracranienne(s)	SBRT sur toutes les métastases progressives + SOC vs SOC	PFS
PCS IX (phase II/III)	Prostate sous ADT/OMA	1 à 5, toutes traitables par SBRT. Cerveau et foie exclus.	LHRH agonist + Enzalutamide + SBRT vs LHRH agonist + Enzalutamide	Radiographic PFS

PM : Polymétastatique ; OMA : Oligométastatique authentique ; SBRT : *stereotactic body radiotherapy* ; TKI : *tyrosine kinase inhibitor* ; TS : Traitement systémique ; SOC : *standard of care* ; PFS : Survie sans progression ; ADT : *androgen-deprivation therapy* ; LHRH : *Luteinizing hormone-releasing factor*.

CONCLUSION

Dans le cadre de la maladie OM, traiter de façon locale toute la maladie visible semble apporter un bénéfice en survie globale comme le montre les résultats très positifs d'études de phase II randomisées. Des études de phase III sont en cours pour confirmer ces résultats et sont nécessaires pour pouvoir reconnaître la SBRT comme standard thérapeutique dans la maladie OM. Plusieurs questions restent ouvertes : comment combiner les thérapies locales et systémiques ? Quel schéma apporte la meilleure synergie ? Serait-il possible d'envisager une désescalade des traitements systémiques sans risque chez les patients OM dont toute la maladie visible peut être traitée par un traitement local ?

Les études rétrospectives en cas de maladie OP suggèrent de traiter localement toutes les lésions progressives en synergie avec le traitement systémique. Des études prospectives randomisées sont en cours et sont nécessaires pour déterminer si cette approche offre un réel bénéfice en survie sans seconde progression et en survie globale.

Il reste nécessaire d'identifier des biomarqueurs additionnels permettant de prédire quels patients bénéficieront au mieux d'un traitement local dirigé contre les métastases.

Conflits d'intérêt : néant.

Remerciements : Les auteurs remercient L'Association Jules Bordet pour son soutien concernant leur étude sur le cancer du sein oligoprogressif.

BIBLIOGRAPHIE

1. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B *et al.* Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys.* 2010;37(8):4078-101. doi:10.1118/1.3438081
2. Winkel D, Bol GH, Werensteijn-Honingh AM, Intven MPW, Eppinga WSC, Hes J *et al.* Target coverage and dose criteria based evaluation of the first clinical 1.5T MR-linac SBRT treatments of lymph node oligometastases compared with conventional CBCT-linac treatment. *Radiother Oncol.* 2020;146:118-25. doi:10.1016/j.radonc.2020.02.011
3. Carey Sampson M, Katz A, Constine LS. Stereotactic body radiation therapy for extracranial oligometastases: Does the sword have a double edge? *Semin Radiat Oncol.* 2006;16:67-76. doi:10.1016/j.semradiatonc.2005.12.002
4. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC *et al.* Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet.* 2004;363(9422):1665-72. doi:10.1016/S0140-6736(04)16250-8
5. Høyer M, Swaminath A, Bydder S, Lock M, Méndez Romero A, Kavanagh B *et al.* Radiotherapy for liver metastases: A review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(3):1047-57. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.07.020
6. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA, Ahmed M, Dearnaley DP, Hawkins MA *et al.* Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):e28-e37. doi:10.1016/S1470-2045(12)70510-7
7. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget.* 2015;6(11):8491-524.
8. Siva S, Slotman BJ. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Lung Metastases: Where is the Evidence and What are We Doing With It? *Semin Radiat Oncol.* 2017;27:229-39. doi:10.1016/j.semradiatonc.2017.03.003
9. Salama JK, Milano MT. Radical irradiation of extracranial oligometastases. *J Clin Oncol.* 2014;32(26):2902-12. doi:10.1200/JCO.2014.55.9567
10. Van den Begin R, Engels B, Gevaert T, Duchateau M, Tournel K, Verellen D *et al.* Impact of inadequate respiratory motion management in SBRT for oligometastatic colorectal cancer. *Radiother Oncol.* 2014;113(2):235-9. doi:10.1016/j.radonc.2014.11.005
11. Van den Begin R, Engels B, Boussaer M, Dhont J, Burghelea M, Depuydt T *et al.* Motion management during SBRT for oligometastatic cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiother Oncol.* 2016;119(3):519-24. doi:10.1016/j.radonc.2016.04.020
12. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):8-10.
13. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM *et al.* Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020;21(1). doi:10.1016/S1470-2045(19)30718-1
14. Dingemans AC, Hendriks LEL, Berghmans T, Levy A, Hasan B, Faivre-Finn C *et al.* Definition of Synchronous Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer—A Consensus Report. *J Thorac Oncol.* 2019;14(12). doi:10.1016/j.jtho.2019.07.025
15. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I *et al.* Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol.* 2020;148:157-66. doi:10.1016/j.radonc.2020.04.003
16. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
17. Turajlic S, Swanton C. Metastasis as an evolutionary process. *Science.* 2016;352(6282):169-75. doi: 10.1126/science.aaf2784. PMID: 27124450.
18. Hoover HC, Ketcham AS. Metastasis of metastases. *Am J Surg.* 1975;130(4):405-11. doi:10.1016/0002-9610(75)90473-0
19. Pfannschmidt J, Dienemann H. Surgical treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010;69(3):251-8. doi:10.1016/j.lungcan.2010.05.003
20. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ *et al.* Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: A systematic review of the literature. *Eur Urol.* 2015;67(5):852-63. doi:10.1016/j.eururo.2014.09.004
21. Ahmed S, Leis A, Fields A, Chandra-Kanthan S, Haider K, Alvi R *et al.* Survival impact of surgical resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: results from a large population-based cohort study. *Cancer.* 2014;120(5):683-91. doi:10.1002/cncr.28464
22. Milosevic M, Edwards J, Tsang D, Dunning J, Shackcloth M, Batchelor T *et al.* Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer: updated analysis of 93 randomized patients - control survival is much better than previously assumed. *Colorectal Dis.* 2020;22(10):1314-24. doi:10.1111/CODI.15113
23. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD 3rd, Dorfman GS *et al.* American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):493-508. doi:10.1200/JCO.2009.23.4450
24. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, Suh R, Glenn D, Regge D *et al.* Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol.* 2008;9(7):621-8. doi:10.1016/S1470-2045(08)70155-4
25. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, Pierie JE, Borel-Rinkes I, Ledermann JA *et al.* Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(9). doi:10.1093/jnci/djx015
26. Van den Begin R, Engels B, Collen C, de Vin T, Defauw A, Dubaere E *et al.* The METABANK score: A clinical tool to predict survival after stereotactic radiotherapy for oligometastatic disease. *Radiother Oncol.* 2019;133:113-9. doi:10.1016/j.radonc.2019.01.001
27. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR Jr, Hernandez M, Lee JJ *et al.* Local Consolidative Therapy Vs. Maintenance Therapy or Observation for Patients With Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Long-Term Results of a Multi-Institutional, Phase II, Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(18):1558-65. doi:10.1200/JCO.19.00201
28. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS *et al.* Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. In: *JAMA Oncol.* 2018 Jan 11;4(1):e173501. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3501. Epub 2018 Jan 11. PMID: 28973074; PMCID: PMC5833648.
29. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A *et al.* Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(5):446-53. doi:10.1200/JCO.2017.75.4853

30. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES *et al.* Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0147
31. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C *et al.* Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: Long-term results of the SABR-COMET Phase II randomized trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2830-8. doi:10.1200/JCO.20.00818
32. Lehrer EJ, Singh R, Wang M, Chinchilli VM, Trifiletti DM, Ost P *et al.* Safety and Survival Rates Associated With Ablative Stereotactic Radiotherapy for Patients With Oligometastatic Cancer. *JAMA Oncol.* 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.6146
33. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M *et al.* Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8). doi:10.1056/nejmoa1413513
34. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3). doi:10.1016/S1470-2045(11)70393-X
35. Patel PH, Palma D, McDonald F, Tree AC. The Dandelion Dilemma Revisited for Oligoprogression: Treat the Whole Lawn or Weed Selectively? *Clin Oncol.* 2019. doi:10.1016/J.CLON.2019.05.015
36. Kelly P, Ma Z, Baidas S, Moroosse R, Shah N, Dagan R *et al.* Patterns of Progression in Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer: An Argument for Local Therapy. *Int J Breast Cancer.* 2017;2017:1367159. doi:10.1155/2017/1367159
37. Gudem G, Van Loo P, Kremeyer B, Alexandrov LB, Tubio JMC, Papaemmanuil E *et al.* The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature.* 2015;520(7547):353-7. doi:10.1038/nature14347
38. Park K, Yu CJ, Kim SW, Lin MC, Sriuranpong V, Tsai CM *et al.* First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in Asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer the ASPIRATION study. *JAMA Oncol.* 2016;2(3). doi:10.1001/jamaoncol.2015.4921
39. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K *et al.* Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: Updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12). doi:10.1200/JCO.2015.64.2702
40. Eberhardt WE, De Ruyscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H *et al.* 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: Locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8). doi:10.1093/annonc/mdv187

Travail reçu le 18 décembre 2020 ; accepté dans sa version définitive le 2 mars 2022.

CORRESPONDANCE :

P. DE BRUYN
Institut Jules Bordet
Service de Radiothérapie
Rue Meylemeersch, 90 - 1070 Anderlecht
E-mail : pauline.debruyne@bordet.be