



**HAL**  
open science

## Prise en charge thérapeutique des cancers bronchiques non à petites cellules oligoprogessifs

P. Gustin, A. Botticella, L. Tselikas, O. Mercier, C. Le Péchoux, A. Levy

### ► To cite this version:

P. Gustin, A. Botticella, L. Tselikas, O. Mercier, C. Le Péchoux, et al.. Prise en charge thérapeutique des cancers bronchiques non à petites cellules oligoprogessifs. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2019, 36, pp.519 - 526. 10.1016/j.rmr.2018.04.011 . hal-03477641

**HAL Id: hal-03477641**

**<https://hal.science/hal-03477641v1>**

Submitted on 21 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

rmr180040 R1  
Fascicule rouge  
Revue générale

## **Prise en charge thérapeutique des CBNPC oligoprogressifs**

### **Therapeutic options for oligoprogressive NSCLC**

P. Gustin<sup>a,b</sup>, A. Botticella<sup>a</sup>, L. Tselikas<sup>c</sup>, O. Mercier<sup>d</sup>, C. Le Péchoux<sup>a</sup>, A. Levy<sup>a,b,e\*</sup>

- a. Département d'Oncologie Radiothérapie, Institut d'Oncologie Thoracique (IOT), Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, F-94805, Villejuif, France.
- b. Univ Paris Sud, Université Paris-Saclay, F-94270, Le Kremlin-Bicêtre, France.
- c. Département de radiologie interventionnelle, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, F-94805, Villejuif, France.
- d. Département de chirurgie Thoracique et vasculaire et transplantation cardio-pulmonaire, Institut d'Oncologie Thoracique (IOT), Hôpital Marie Lannelongue, Université Paris Sud, Université Paris-Saclay, Le Plessis Robinson, France
- e. INSERM U1030, Radiothérapie moléculaire, F-94805, Villejuif, France.

Titre court :  
Traitements des CBNPC oligoprogressifs

#### **\* Auteur correspondant:**

Antonin Levy,  
Département d'Oncologie Radiothérapie, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, F-94805, Villejuif, France. : Tel: +33 (0) 1 42 11 47 27; Fax: +33 (0) 1 42 11 52 53; Mail: antonin.levy@gustaveroussy.fr

Reçu le : 22.02.18  
Accepté le : 12.04.18

#### **Déclaration de liens d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## **Résumé**

L'accès à de nouvelles immunothérapies anti-PD-(L)1 et aux thérapies ciblées pour les CBNPC avec addiction oncogénique telle qu'une mutation de l'EGFR ou un remaniement d'ALK ont permis l'amélioration du pronostic chez les CBNPC avancés. Les patients présentant une progression limitée de leur maladie sous traitement systémique pourraient constituer un sous-groupe particulier. Cet état oligoprogressif se caractérise par un nombre limité de sites en progression, impliquant que les autres sites restent contrôlés et donc sensibles aux traitements systémiques. L'avènement des techniques non ou peu invasives telles que la radiothérapie stéréotaxique, la radiofréquence et la chirurgie mini-invasive conduisent à précisément réévaluer la place des traitements locaux ablatifs dans cette indication. Le traitement local de la ou des lésions oligoprogressives pourrait permettre de modifier l'histoire naturelle de la maladie, de maintenir le traitement ciblé systémique efficace pour au final, améliorer la survie. Les données permettant de valider approche locale des métastases ne répondant pas au traitement systémique dans le cas d'oligoprogression sont actuellement limitées et essentiellement rétrospectives. Plusieurs essais internationaux sont en cours et pourraient confirmer le bénéfice clinique apporté par un traitement local radical des sites oligoprogressifs chez les patients atteints de CBNPC avancés.

Mots clés : Cancer du poumon, oligométastase, oligoprogression, chirurgie, chimiothérapie, irradiation, radiologie interventionnelle.

## **Therapeutic options for oligoprogressive NSCLC**

Lung cancer is the leading cause of cancer-related mortality and more than half of the cases are diagnosed at a metastatic stage. Major progress in terms of systemic treatments has been achieved in recent decades. Access to new anti-PD-(L) 1 immunotherapies and targeted therapies for non-small cell lung cancer (NSCLC) with oncogenic addiction such as EGFR mutation or ALK rearrangement have led to improved outcomes. Patients with limited progression of their disease during systemic treatment may be a particular subgroup. This oligoprogressive state is characterized by a limited number of sites in progression, implying that the other sites remain controlled and therefore sensitive to systemic treatments. The advent of non-invasive techniques such as stereotactic radiotherapy, radiofrequency, and mini-invasive surgery has led to a precise re-evaluation of local ablative treatments in this situation. Local treatment of the oligoprogressive lesion(s) may allow modification of the natural history of the disease, maintenance of effective systemic targeted treatment and, ultimately, to improved survival. Data validating an aggressive local therapeutic approach in oligoprogressive NSCLC patients are currently limited and essentially retrospective. Several international trials are underway that could confirm the clinical benefit of radical local treatment in oligoprogressive advanced NSCLC patients.

**Keywords:** Lung cancer, oligometastatic, oligoprogression, surgery, chemotherapy, irradiation, interventional radiology.

## Points essentiels

- L'oligoprogression se caractérise par un nombre limité de sites en progression, impliquant que les autres sites restent contrôlés par le traitement systémique.
- Chez les CBNPC sous ITK, la proportion de ces récurrences limitées, sous forme d'oligoprogression varie de 15 à 47%.
- Des données rétrospectives suggèrent que les traitements locaux ablatifs (TLA) des cibles oligoprogressives pourraient modifier l'évolution naturelle de la maladie et améliorer le pronostic.
- Plusieurs essais internationaux sont en cours et pourraient confirmer le bénéfice clinique apporté par un TLA chez les patients atteints de CBNPC oligoprogressif.

## Introduction

Avec 1,6 millions de décès par an, le cancer du poumon reste la première cause de décès par cancer dans le monde. Dans près de la moitié des cas, le diagnostic se fait au stade avancé avec une survie médiane de 12 mois environ [1]. Une chimiothérapie avec un doublet comprenant un sel de platine est depuis la fin des années 1990 le traitement de référence en première ligne métastatique. Les progrès en biologie moléculaire ont permis d'identifier des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) (essentiellement adénocarcinomes) avec addictions oncogéniques. Les principales sont une mutation activatrice de la voie de l'EGFR (epidermal growth factor receptor) (10-40% des tumeurs) ou un remaniement d'ALK (anaplastic lymphoma kinase) (4-7% des cas). Dans ces populations, l'introduction d'inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ciblant EGFR ou ALK a permis une amélioration de la survie globale (SG) avec un profil de tolérance acceptable [2-5]. Des ITK de 2<sup>nd</sup> et 3<sup>e</sup> génération seront bientôt disponibles et le ciblage moléculaire d'autres addictions oncogéniques (HER2, RET, BRAF..) fait actuellement l'objet d'études cliniques. Chez les patients ayant un CBNPC avancé sans addiction oncogénique avancés, le pembrolizumab, une immunothérapie anti-programmed death (PD)-1 est désormais le standard en première ligne thérapeutique, en cas d'expression tumorale de PD-L1 > 50% [6]. D'autres immunothérapies anti PD-(L)1 ont aussi fait la preuve de leur bénéfice en seconde ligne, et ceci quelle que soit l'expression tumorale de PD-L1 [7,8].

Même si ces nouveaux traitements systémiques permettent parfois un contrôle prolongé de la maladie, des résistances acquises apparaissent le plus souvent dans la première année, pouvant conduire à la progression de la maladie. Cette progression est parfois caractérisée par l'évolution radiologique d'une partie seulement (« oligoprogression ») des cibles tumorales, alors que les autres lésions restent contrôlées par le traitement général. La

progression locale d'un ou plusieurs sites initialement atteints serait le mode de récurrence le plus fréquent chez les patients atteints de CBNPC avancés en première ligne thérapeutique [9]. La notion de maladie oligoprogressive est spécifiquement décrite chez les patients atteints de CBNPC avec addiction oncogéniques et recevant une thérapie moléculaire ciblée. Dans les études rétrospectives incluant des patients sous ITK, la proportion de ces récurrences limitées, sous forme d'oligoprogression varient de 15 à 47% [10-13]. Dans ce cas, l'éradication des lésions oligoprogessives par un traitement focal radical pourrait en théorie permettre la suppression des clones tumoraux résistant à la thérapie systémique. Cela pourrait rétablir la sensibilité globale de la maladie métastatique au traitement général en cours qui peut ainsi être poursuivi, modifier l'évolution naturelle de la maladie et donc idéalement prolonger la SG. Des études rétrospectives rapportent en effet des taux de survie sans progression prolongée après traitement local ablatif (TLA) des lésions oligoprogessives par chirurgie, radiothérapie stéréotaxique (SRT), ou radiologie interventionnelle (RI). Cette revue décrit le rationnel biologique au développement de résistance aux ITK, les options de traitement, ainsi que les études cliniques en cours pour les patients atteints de CBNPC oligoprogessifs.

### **Concept d'oligoprogression**

Le concept d'oligoprogression doit être distingué des définitions de maladie oligométastatique et d'oligoréurrence. En 1995, Hellman et Wechselbaum posent les bases du concept de maladie oligométastatique se définissant comme une situation frontière entre une maladie localisée et une maladie systémique [14]. Cet état se caractérise par un phénotype au potentiel métastatique atténué avec un nombre limité de sites métastatiques, ce qui rend envisageable le traitement local de chaque lésion. Le nombre maximum exact de métastases considérées n'est pas déterminé. Cette définition intègre aussi les patients métastatiques « rendus

oligométastatiques » après réponse au traitement systémique. Par analogie au concept de maladie oligométastatique émerge le concept d'oligorécurrence, caractérisé par une maladie initialement localisée traitée mais qui présente une rechute métastatique métachrone limitée. Le concept d'oligoprogession se définit lui par une maladie métastatique contrôlée par un traitement systémique mais en progression sur un nombre limité de sites (**Figure 1**). A la différence de la maladie oligométastatique, le nombre initial de métastases et le caractère métastatique diffus importent peu pour caractériser l'oligoprogession. Seul une ou un petit nombre de métastases avec clones résistants échappe au traitement systémique alors que les autres sites sont en réponse ou stable dans le temps. Ce dernier cas de figure est souvent décrit chez les patients atteints de CBNPC avec addiction oncogénique recevant un ITK.

- L'oligoprogession se caractérise par un nombre limité de sites en progression, impliquant que les autres sites restent contrôlés par le traitement systémique.

### **Rationnel biologique au développement de résistances**

Ces deux dernières décennies, l'identification d'addiction oncogéniques telles que l'activation de la voie d'EGFR ou un remaniement d'ALK et leur ciblage par des ITK a été une avancée majeure de la prise en charge des CBNPC avancés. Cependant, en dépit d'une réponse initiale importante, le développement de résistances aux ITK reste la règle. La progression intervient inévitablement dans l'année après l'introduction du traitement [2-5]. Le mode d'évolution oligoprogessif ne semble pas exceptionnel. Dans les études rétrospectives incluant des patients sous ITK, la proportion de ces récurrences limitées, sous forme d'oligoprogession varient de 15 à 47% [10-13]. Dans une étude évaluant les sites de progression chez 104 patients avec CBNPC traités par ITK anti-EGFR, il existait 23% de progressions extra crâniennes isolées [11].

L'existence de réponses dissociées, avec présence de clones résistants, alors que les autres lésions sont contrôlées par la thérapie ciblée, trouve plusieurs explications. Les



résistances peuvent être primaires ou secondaires acquises. La présence de résistances primaires pourrait être liée au concept d'hétérogénéité intratumorale et intertumorale. Par exemple, dans une série rétrospective de 21 CBNPC EGFR mutés ayant reçu un ITK (géfitinib) pour une récurrence post-opératoire, 6 présentaient une hétérogénéité intra-tumorale avec la coexistence de cellules EGFR mutées et non mutées. La SG après traitement par géfitinib était plus courte chez les 6 patients avec hétérogénéité intratumorale en comparaison des autres patients (27 vs. 16.5 mois, respectivement) [15]. L'existence d'une hétérogénéité intertumorale a été mise en lumière par une publication dans laquelle des biopsies multiples réalisées dans différents sites métastatiques ainsi que sur la lésion primitive de cancers rénaux révélaient une importante hétérogénéité génétique [16]. Chez les patients atteints de CBNPC avancés, les taux de mutations EGFR peuvent ainsi varier jusqu'à 86% des cas entre la tumeur primitive et les lésions secondaires [17].

Plus tardivement l'émergence d'une ou plusieurs résistances secondaires s'explique par la pression de sélection exercée par les thérapies ciblées. Dans le cas des CBNPC mutés pour l'EGFR, les mécanismes de résistances secondaires impliquant principalement une mutation secondaire d'EGFR (la plus fréquente étant T790M : 60% des cas) et d'une amplification de MET (5-20% des cas), les deux pouvant être associées [18]. Les autres mécanismes comprennent une amplification de l'expression de l'HGF (hepatocyte growth factor), une mutation de PIK3CA (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha gene), une transition épithélio-mésenchymateuse ou une transformation en cancer bronchique à petites cellules [19,20]. Des résistances acquises après ITK ciblant ALK peuvent aussi s'expliquer par l'émergence de mutations secondaires d'ALK (20 à 30% des cas ; ex : L1196M, G1269A, G1202R et I1171), l'augmentation du nombre de copie d'ALK (10 à 15% des cas) et l'activation de voies de signalisation alternatives via le récepteur à activité tyrosine kinase KIT ou d'autres voies de signalisation impliquant EGFR [21]. La

connaissance de ces mécanismes de résistance pourrait potentiellement influencer les options thérapeutiques proposées.

- Dans les CBNPC sous ITK, la proportion des récurrences limitées, sous forme d'oligoprogression, est de 15 à 47%.
- Les réponses dissociées, avec présence de clones résistants, peuvent être expliquées par des résistances primaires ou secondaires acquises.
- Les résistances primaires pourraient être liées au concept d'hétérogénéité intratumorale et intertumorale.
- Dans le cas des CBNPC mutés pour l'EGFR, les mécanismes de résistances secondaires impliquent principalement une mutation secondaire d'EGFR, une amplification de MET ou les deux mécanismes associés.

### **Quelles options thérapeutiques en cas de CBNPC oligoprogressif ?**

#### Traitements systémiques

Plusieurs stratégies sont possibles en cas d'oligoprogression sous traitement systémique. Les options possibles sont de poursuivre l'ITK jusqu'à progression clinique diffuse (possiblement en augmentant la dose délivrée ou en associant une autre molécule) ou d'introduire une nouvelle ligne de traitement (ITK, immunothérapie ou chimiothérapie standard). Des ITK de seconde et troisième générations sont désormais disponibles (ex : osimertinib pour les EGFR mutés ou céritinib et alectinib pour les tumeurs avec remaniement d'ALK) [3,4,22]. Il a été montré que l'osimertinib pouvait être efficace chez les patients ayant acquis une mutation de T790M après progression sous ITK anti-EGFR [22]. De même, les patients progressant après crizotinib (ITK de 1<sup>e</sup> génération ciblant ALK) pourraient rester sensibles aux ITK ciblant ALK de 2<sup>nd</sup>e (céritinib, alectinib et brigatinib), voire de 3<sup>e</sup> (lorlatinib) génération [3,4]. Cette approche pose cependant le problème de consommer d'autres lignes de traitement systémiques pour ne traiter qu'un nombre restreint de lésion tumorales ayant acquis une résistance, alors que les autres cibles restent sensibles et contrôlées. Ces nouveaux ITK sont aussi coûteux ou parfois encore non accessibles. Même si un nombre limité de patients

pourrait bénéficier de cette approche, l'apparition de nouvelles résistances conduit irrémédiablement à l'évolution polymétastatique de la maladie. Il paraît donc intéressant de proposer un TLA chez les patients oligoprogessifs sous traitement systémique.

### Traitements locaux ablatifs

La progression locale étant fréquente chez les patients recevant un traitement général, l'adjonction d'un TLA des cibles tumorales résistantes est une approche séduisante. Cela permet aussi de poursuivre le traitement général qui reste par ailleurs efficace sur les autres cibles. Cette stratégie permet aussi de différer l'introduction de lignes ultérieures de traitement.

### *Chirurgie*

La place de la chirurgie au stade oligométastatique a prouvé son intérêt dans certaines indications, notamment dans la prise en charge des métastases hépatiques (<4) de cancers colorectaux [23]. Malgré son caractère invasif, la chirurgie présente l'avantage d'obtenir du tissu tumoral, permettant d'analyser les potentiels mécanismes de résistance tumorale.

Il existe peu de données évaluant la place de la chirurgie dans le cadre des CBNPC en oligoprogession. Une série rétrospective de Yu et al. évaluait la place des traitements locaux en cas d'oligoprogession sous ITK pour 184 CBNPC mutés EGFR [10]. Dix-huit patients ont reçu un TLA, ce qui a aussi permis de poursuivre jusqu'à nouvelle progression. Ce TLA était principalement chirurgical (n=13 ; lobectomie, wedge, pneumonectomie et surrénalectomie) dans cette série. Dans les autres cas, un TLA par RI (n=2) et SRT (n=3) a été délivré. Pour ces 18 patients, la durée médiane la survie sans progression après TLA (SSP2) était de 10 mois et la SG médiane de 41 mois.

L'avènement des techniques de chirurgie mini-invasive et les protocoles de réhabilitation précoce après chirurgie pourraient voir les solutions chirurgicales se développer dans ces indications.

### *Radiothérapie stéréotaxique*

La SRT se caractérise par la délivrance de fortes doses d'irradiation avec une grande précision balistique. Cette technique permet d'obtenir, pour des cibles de petites tailles, un taux de contrôle local de l'ordre de 90% au prix de toxicités modérées. Sa place, désormais validée dans le cadre de CBNPC de stade I inopérable, tend à se préciser au stade oligométastatique pour des lésions secondaires pulmonaires, hépatiques, surrenaliennes et osseuses [24,25]. Un autre avantage théorique de la SRT est son possible effet abscopal par stimulation immunologique. Il a été mis en évidence que l'exposition aux rayonnements ionisants induit la libération d'antigènes au-delà de la tumeur et modifie le phénotype des cellules tumorales. Ceci pourrait par conséquent activer la réponse immunitaire antitumorale. Ce concept est notamment étudié en combinaison avec les immunothérapies [26-28].

Dans le cadre d'oligoprogression, les données de la littérature sont limitées et essentiellement rétrospectives (**Tableau 1**). Une seule étude prospective de phase II a inclus 24 CBNPC sans addiction oncogénique (13/24 patients testés) en oligoprogression (<6 lésions) sous chimiothérapie standard comprenant un sel de platine. Les patients recevaient une SRT associée à un ITK (erlotinib). Un total de 52 sites a été irradié, la localisation la plus fréquente étant le poumon (35%). Avec un suivi médian de 11,6 mois, la survie sans récurrence médiane était de 14,7 mois et la SG médiane de 20,4 mois. Deux des 24 toxicités de grade 3 ont été reliées à la radiothérapie (pneumopathie et douleurs dorsales suite à une fracture vertébrale). La majorité (10/13) des rechutes étant observées hors champ de radiothérapie, les

auteurs ont conclu qu'un TLA pouvait conduire à modifier le mode de rechute de la maladie [29].

Une des principales séries rétrospectives a évalué chez 25 patients atteints d'un CBNPC avec addiction oncogénique (mutation d'EGFR ou remaniement d'ALK), le bénéfice d'un TLA des lésions évolutives associé à la poursuite de l'ITK (crizotinib or erlotinib) [30]. Les patients sélectionnés présentaient au moment de la progression moins de 5 cibles et l'absence de maladie intracrânienne. Le TLA a consisté dans 24 cas en une SRT et dans un cas à une chirurgie. Les sites les plus fréquemment traités étaient le poumon et l'os. La majorité (19/25) des patients a présenté une nouvelle progression au décours du TLA, mais celui-ci a permis de maintenir le traitement par ITK pendant 6,2 mois en moyenne. La même équipe de l'université du Colorado a par la suite évalué spécifiquement chez les patients présentant un remaniement d'ALK et traités par crizotinib l'intérêt d'une SRT des sites progressifs ( $\leq 4$  sites extra-cérébral). Parmi 33 patients en progression sous crizotinib, 14 étaient éligibles à un TLA par SRT. La durée médiane d'administration du crizotinib, selon que la progression était rattrapable ou non par un TLA, était respectivement de 28 et 10,1 mois. Les taux de contrôle local à six mois et un an après SRT étaient de 100% et 86%, respectivement. Aucune toxicité de grade 2 ou plus n'a été rapporté après SRT [31]. Une autre série récente a comparé deux groupes de patients atteints de CBNPC stade IV mutés EGFR en oligoprogression : irradiation avec poursuite du même ITK (SRT ou conformationnelle ; n=25) ou changement de ligne de chimiothérapie sans irradiation (n=25). Les deux groupes étaient appariés sur le sexe, l'âge, l'indice de performance, la survie sans progression avant oligoprogression (SSP1) et les sous-types de mutation. Les taux médians de SG (28,2 vs. 14,7 mois) et de SSP2 (7,0 vs. 4,1 mois) étaient supérieurs pour les patients irradiés [32]. Ces résultats sont prometteurs, même s'il est toutefois difficile de comparer rétrospectivement deux groupes de patients sélectionnés, avec les biais que cela implique.

L'intérêt d'une irradiation (SRT ou irradiation de l'encéphale en totalité) chez les patients avec oligoprogression uniquement intracérébrale a aussi été évalué de manière rétrospective. Chez 10 patients atteints de CBNPC avec addiction oncogénique en progression cérébrale sous ITK (erlotinib or crizotinib), la SSP2 a été de 7,1 mois. Deux patients n'ont pas progressé, 3 ont eu une progression cérébrale et 5 une progression extra-cérébrale [30]. Deux autres études rétrospectives de taille limitée chez 17 CBNPC EGFR+ et 21 CBNPC ALK+ avec atteinte uniquement intracérébrale ont rapporté des taux de SSP2 de 2,7 et 5,5 mois, respectivement [33,34].

### *Radiologie interventionnelle*

Les techniques de RI telles que la radiofréquence, la cryoablation ou les micro-ondes permettent, un traitement ablatif tout en restant peu invasives. L'avantage principal de ces techniques est l'accès direct à la tumeur pendant la procédure. Cela permet d'effectuer le geste thérapeutique et des prélèvements lors de la même intervention sans ponction supplémentaire, et donc quasiment sans risque additionnel. Peu de données sont disponibles pour évaluer la place de la RI chez les CBNPC oligoprogressifs. Une étude rétrospective a analysé les résultats de 54 patients mutés EGFR oligoprogressifs extra-cérébral après ITK. L'ITK a été poursuivi chez 26 patients en conjonction avec RI par micro-ondes de tous les sites oligoprogressifs. Les 28 autres patients « contrôles » ont eu une chimiothérapie standard de deuxième ligne avec comprenant un sel de platine, sans TLA [35]. La SSP initiale était comparable dans les deux groupes (12,6 vs. 12,9 mois), mais la SSP2 médiane était meilleure dans le groupe de patients ayant reçu une RI (8,8 mois vs. 5,8 mois).

- Les options thérapeutiques en cas de CBNPC oligoprogessif sont les traitements systémiques et les traitements locaux ablatifs (TLA).
- Les traitements systémiques comportent soit la poursuite de l'ITK jusqu'à progression clinique diffuse soit l'introduction d'une nouvelle ligne de traitement (ITK, immunothérapie ou chimiothérapie standard).
- Les traitements locaux ablatifs comportent la chirurgie, la radiothérapie stéréotaxique et la radiologie interventionnelle (radiofréquence, cryoablation ou micro-ondes).

## **Conclusion et perspectives**

Malgré les résultats prometteurs des traitements locaux dans les CBNPC oligoprogessifs, certaines limites sont à souligner. Principalement, le caractère rétrospectif des études mentionnées avec des populations fortement sélectionnées. Le manque d'uniformité dans la définition d'oligoprogession (nombre de métastases, sites tumoraux pris en compte, absence de détail quant au traitement de la lésion primitive..) rend aussi difficile une comparaison des études. Les modalités de TLA (réalisation d'une radiothérapie conformationnelle 3D et/ou d'une SRT) et d'imageries diagnostiques ne sont aussi généralement pas comparables. Ces résultats préliminaires doivent être testés de manière prospective contrôlée.

L'évaluation des potentiels effets secondaires induits par l'administration concomitante du traitement général et du TLA est aussi requise [36-39]. A côté du gain en termes d'intervalle libre voire de survie, la qualité de vie est aussi un objectif important pour les patients de stade IV. Les TLA ne devraient pas induire une toxicité ayant impact direct sur la qualité de vie des patients. En particulier, le volume tumoral recevant le traitement radical devrait être limité en taille. Par exemple, une pneumonectomie (comme décrite dans une étude [10]) ne devrait pas être recommandée, au vu la toxicité et morbidité possible de cette intervention.

Au moins quatre essais en cours posent la question de l'intérêt d'un TLA chez des patients atteints de CBNPC oligoprogressifs (**Tableau 2**). HALT (NCT03256981) est une phase II/III randomisée européenne évaluant l'ajout de la SRT chez des CBNPC avec addiction oncogénique (EGFR ou ALK) avec 3 lésions cibles maximum [40]. STOP-NSCLC (NCT02756793) est une phase II randomisée canadienne qui inclut des patients mutés ou non. Cinq lésions au maximum seront éligibles à un traitement focal. Weiss et al. ont rapporté les résultats préliminaires d'une étude de phase II non randomisée (NCT01573702). Les patients atteints d'un CBNPC muté EGFR oligoprogressifs (< 5 lésions) sous ITK ont reçu une SRT suivie de la reprise de l'erlotinib. Vingt-cinq patients (sur 40 prévus) ont été inclus et les SSP2 et SG médianes rapportées ont été de 5.8 mois et 2.9 ans, respectivement. Les auteurs ont conclu que ces résultats préliminaires confortaient les bons résultats suggérés par les études rétrospectives dans cette indication. Les inclusions dans cette étude ont été difficiles en raison de la disponibilité des ITK anti-EGFR de 3<sup>e</sup> génération et parce la SRT est souvent délivrée hors essai clinique [41]. Finalement, une étude pilote évalue l'intérêt de l'ITK de 3<sup>e</sup> génération osimertinib +/- associé à un TLA chez des patients en progression (cohortes 2 & 3 ; NCT02759835). Il est à noter que ces études prospectives n'intègrent généralement pas le champ entier des possibilités de TLA, à savoir la chirurgie et la radiofréquence.

L'évaluation prospective des TLA chez les patients atteints de CBNPC oligoprogressifs devrait aussi idéalement intégrer une imagerie diagnostique et des biomarqueurs appropriés. Des recommandations récentes de l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment) suggéraient la réalisation systématique d'une imagerie par résonance magnétique cérébrale et d'une tomographie par émission de positons au [18F]-FDG couplée au scanner pour tous les CBNPC oligométastatique [42]. La réalisation de biopsies des lésions oligoprogressives devrait aussi être discutée afin de rechercher une résistance secondaire au traitement systémique. Il a aussi été suggéré que le génotypage



d'ADN tumoral circulant recueilli lors de prélèvements sanguins périphériques pourrait être une alternative aux biopsies tumorales, invasives, lors de la progression. Cette technique serait en effet efficace pour identifier les mutations EGFR responsables des résistances acquises [43]. Les études ancillaires pourraient aussi valider, dans le contexte d'oligoprogression, de nouveaux biomarqueurs au niveau tumoral (composition du microenvironnement), génomique (charge mutationnelle), et périphérique. Cela permettrait idéalement aux oncologues de mieux sélectionner les patients à même de bénéficier de l'association d'un TLA à la poursuite du traitement systémique [44].

### **Points forts**

- L'oligoprogression se caractérise par un nombre limité de sites en progression, impliquant que les autres sites restent contrôlés par le traitement systémique.
- Chez les CBNPC sous ITK, la proportion de ces récidives limitées, sous forme d'oligoprogression varie de 15 à 47%.
- Des données rétrospectives suggèrent que les traitements locaux ablatifs (TLA) des cibles oligoprogressives pourraient modifier l'évolution naturelle de la maladie et améliorer le pronostic.
- Plusieurs essais internationaux sont en cours et pourraient confirmer le bénéfice clinique apporté par un TLA chez les patients atteints de CBNPC oligoprogressif.

## Références

1. Cheng TY, Cramb SM, Baade PD, et al. The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics. *J Thorac Oncol* 2016;11:1653-71.
2. Lee JK, Hahn S, Kim DW, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1430-7.
3. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX) : an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:29.
4. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:874.
5. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:v1-v27.
6. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
7. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-35.
8. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-39.
9. Rusthoven KE, Hammerman SF, Kavanagh BD, et al. Is there a role for consolidative stereotactic body radiation therapy following first-line systemic therapy for metastatic lung cancer? A patterns-of-failure analysis. *Acta Oncol* 2009;48:578-83.
10. Yu HA, Sima CS, Huang J, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* 2013;8:346-51.
11. Yoshida T, Yoh K, Niho S, et al. RECIST progression patterns during EGFR tyrosine kinase inhibitor treatment of advanced non-small cell lung cancer patients harboring an EGFR mutation. *Lung Cancer* 2015;90:477-83.
12. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:1472-82.
13. Al-Halabi H, Sayegh K, Digamurthy SR et al. Pattern of Failure Analysis in Metastatic EGFR-Mutant Lung Cancer Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors to Identify Candidates for Consolidation Stereotactic Body Radiation Therapy. *J Thorac Oncol* 2015;10:1601-7.
14. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8-10.
15. Taniguchi K, Okami J, Kodama K, et al. Intratumor heterogeneity of epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer and its correlation to the response to gefitinib. *Cancer Sci* 2008;99:929-935.
16. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med* 2012;366:883-92.

17. Schmid K, Oehl N, Wrba F, et al. EGFR/KRAS/BRAF mutations in primary lung adenocarcinomas and corresponding locoregional lymph node metastases. *Clin Cancer Res* 2009;15:4554–60.
18. Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20932.
19. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.
20. Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:473-81.
21. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci Transl Med* 2012;4:120ra117.
22. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629.
23. de Ridder JAM, van der Stok EP, Mekenkamp LJ, et al. Management of liver metastases in colorectal cancer patients: A retrospective case-control study of systemic therapy versus liver resection. *Eur J Cancer* 2016;59:13-21.
24. Loganadane G, Martinetti F, Mercier O, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer : a critical literature review of predictive factors of relapse. *Cancer Treat Rev* 2016;50:240-6.
25. Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, et al; Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25:1462-74.
26. Levy A, Chargari C, Marabelle A, et al. Can immunostimulatory agents enhance the abscopal effect of radiotherapy? *Eur J Cancer* 2016;62:36-45.
27. Deutsch E, Levy A, Chargari C. Radiation therapy and immunomodulation: Focus on experimental data. *Cancer Radiother* 2015;19:515-8.
28. Luke JJ, Lemons JM, Karrison TG, et al. Safety and Clinical Activity of Pembrolizumab and Multisite Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 13;JCO2017762229. [Epub ahead of print]
29. Iyengar P, Kavanagh BD, Wardak Z, et al. Phase II trial of stereotactic body radiation therapy combined with erlotinib for patients with limited but progressive metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3824-30.
30. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:1807-14.
31. Gan GN, Weickhardt AJ, Scheier B, et al. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:892-8.
32. Chan OSH, Lee VHF, Mok TSK, et al. The Role of Radiotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive Patients with Oligoprogression: A Matched-cohort Analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017;29:568-75.
33. Shukuya T, Takahashi T, Naito T, et al. Continuous EGFR-TKI administration following radiotherapy for non-small cell lung cancer patients with isolated CNS failure. *Lung Cancer* 2011;74:457–61.
34. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Clinical impact of continued crizotinib administration after isolated central nervous system progression in patients with lung cancer positive for ALK rearrangement. *J Thorac Oncol* 2013;8:654-7.

35. Ni Y, Bi J, Ye X, et al. Local microwave ablation with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor as a treatment strategy in advanced non-small cell lung cancers that developed extra-central nervous system oligoprogressive disease during EGFR tyrosine kinase inhibitor treatment: A pilot study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3998.
36. Levy A, Massard C, Soria JC, Deutsch E. Concurrent irradiation with the anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint blocker durvalumab: Single centre subset analysis from a phase 1/2 trial. *Eur J Cancer* 2016;68:156-62.
37. Chargari C, Magne N, Guy JB, et al. Optimize and refine therapeutic index in radiation therapy: Overview of a century. *Cancer Treat Rev* 2016;45:58-67.
38. Louvel G, Bahleda R, Ammari S, et al. Immunotherapy and pulmonary toxicities: can concomitant immune-checkpoint inhibitors with radiotherapy increase the risk of radiation pneumonitis? *Eur Respir J* 2018;51.
39. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, et al. Immunotherapy and Symptomatic Radiation Necrosis in Patients With Brain Metastases Treated With Stereotactic Radiation. *JAMA Oncol* 2018 Jan 11 [Epub ahead of print]
40. McDonald F, Hanna GG. Oligoprogressive Oncogene-addicted Lung Tumours: Does Stereotactic Body Radiotherapy Have a Role? Introducing the HALT Trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2018;30:1-4.
41. Weiss J, Kavanagh BD, Deal AM, et al. Phase II study of stereotactic radiosurgery or other local ablation followed by erlotinib for patients with EGFR mutation who have previously progressed on an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI). *J Clin Oncol* 2017: 35S.
42. DeSouza NM, Liu Y, Chiti A, et al. Strategies and technical challenges for imaging oligometastatic disease: Recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer* 2018. pii: S0959-8049(17)31491-0.
43. Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, Alden RS, O'Connell A, Feeney N, Mach SL, Jänne PA, Oxnard GR. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2016 ;2:1014-22.
44. Levy A, Nigro G, Sansonetti PJ, et al. Candidate immune biomarkers for radioimmunotherapy. *Biochim Biophys Acta* 2017;1868:58-68.

**Tableau 1 : Principales études évaluant les traitements locaux pour des CBNPC oligoprogressifs.**

Etude	Année	Type d'étude	N	Population (ITK)	Loc.	Trt locaux	SSP2 médiane (mois)	SG médiane (mois)
<b>Iyengar et al.</b> [26]	2014	Prosp.	24	Non mutés	Extra-crânien	SRT	14.7	20.4
<b>Chan et al.</b> [29]	2018	Rétrosp.	25	EGFR+ (NP)	Extra- et Intracrânien	SRT et 3D-RT	7	28.2
<b>Weickhardt et al.</b> [27]	2012	Rétrosp.	25	EGFR+ (erlotinib) ALK+ (crizotinib)	Extra- et Intracrânien	SRT et 3D-RT Chirurgie	6.2	NP
<b>Gan et al.</b> [28]	2014	Rétrosp.	14	ALK+ (crizotinib)	Extra-crânien	Chirurgie SRT 3D-RT	5.5	39
<b>Yu et al.</b> [10]	2013	Rétrosp.	18	EGFR+ (gefitinib ou erlotinib)	Extra-crânien	Chirurgie RI SRT 3D-RT	10	41
<b>Takeda et al.</b> [31]	2013	Rétrosp.	21	ALK+ (crizotinib)	Intracrânien	SRT 3D-RT	5.5	NP
<b>Shukuya et al.</b> [30]	2011	Rétrosp.	17	EGFR+ (gefitinib ou erlotinib)	Intracrânien	SRT 3D-RT	2.7	13.4
<b>Ni et al.</b> [32]	2016	Rétrosp.	28	EGFR+ (NP)	Extra-crânien	RI	8.8	27.7

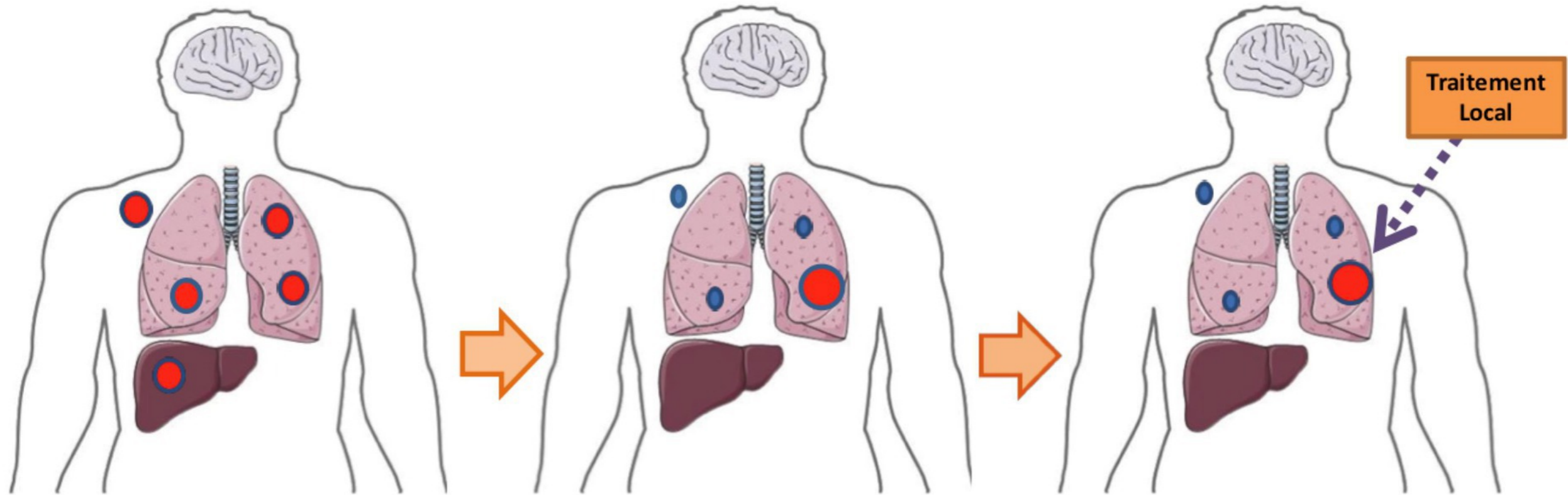
Abréviations : Rétrosp : rétrospective ; Prosp : prospective ; ITK : inhibiteur de tyrosine kinase ; NP : non précisé ; 3D-RT : radiothérapie conformationnelle 3D ; SRT : radiothérapie stéréotaxique ; RI : radiologie interventionnelle ; SSP2 : survie sans progression à partir de la date du TLA ; SG : survie globale ; Trt : traitement.

**Tableau 2 : Essais prospectifs en cours évaluant un traitement local ablatif (TLA) chez des patients atteints de CBNPC stade IV oligoprogessifs.**

Etude	Type	Interventions	Population	Objectif principal
<b>NCT03256981 HALT [35]</b>	Phase II/III randomisée	ITK +- SRT	EGFR+/ALK+ ( $\leq 3$ lésions)	SSP2
<b>NCT02756793 STOP-NSCLC</b>	Phase II randomisée	Trt systémique +- SRT	Tous ( $\leq 5$ lésions)	SSP2
<b>NCT01573702 [36]</b>	Phase II non randomisée	Erlotinib + SRT	EGFR+ ( $\leq 4$ lésions)	SSP2
<b>NCT02759835 (cohortes 2 &amp; 3)</b>	Phase II non randomisée	Osimertinib +- TLA	EGFR+ ( $\leq 3$ lésions)	SSP2

Abréviations : SRT : radiothérapie stéréotaxique ; ITK : inhibiteur de tyrosine kinase ; SSP2 : survie sans progression à partir de la date du TLA; Trt : traitement.

Figure 1 :  
Concept d'oligoprogession et place des traitements locaux ablatifs (TLA).



**A**

**B**

**C**