



HAL
open science

Place de la radiothérapie dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules oligométastatique

A. Levy, C. Roux, O. Mercier, J. Issard, A. Botticella, F. Barlesi, C. Le Péchoux

► To cite this version:

A. Levy, C. Roux, O. Mercier, J. Issard, A. Botticella, et al.. Place de la radiothérapie dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules oligométastatique. *Cancer/Radiothérapie*, 2021, 25 (6-7), pp.517-522. 10.1016/j.canrad.2021.06.011 . hal-04504237

HAL Id: hal-04504237

<https://hal.science/hal-04504237>

Submitted on 22 Jul 2024

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

Place de la radiothérapie dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules oligométastatique

Radiotherapy for oligometastatic non-small cell lung cancer patients

Antonin LEVY ^{1-4*}, Charles ROUX ^{2,5}, Olaf MERCIER ^{2,4,6}, Justin ISSARD ^{2,6}, Angela BOTTICELLA ^{1,2}, Fabrice BARLESI ^{2,7,8}, Cécile LE PÉCHOUX ^{1,2}

1. Gustave-Roussy, département d'oncologie radiothérapie, F-94805, Villejuif, France
2. Centre international des cancers thoraciques (CICT)
3. Université Paris-Saclay, Inserm U1030, radiothérapie moléculaire, F-94805, Villejuif, France
4. Université Paris-Saclay, faculté de médecine, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France
5. Département de radiologie, Gustave-Roussy, F-94805, Villejuif, France
6. Département de chirurgie thoracique et vasculaire et transplantation cardio-pulmonaire, groupe hospitalier Paris Saint-Joseph-Marie-Lannelongue, 92350 Le Plessis Robinson, France.
7. Gustave-Roussy Cancer Campus, Villejuif, France.
8. Aix Marseille Université, Inserm, CNRS, CRCM, Marseille, France

*Auteur correspondant : antonin.levy@gustaveroussy.fr

Cet article a fait l'objet d'une communication orale au congrès de la Société française de radiothérapie oncologique le 06 octobre 2021.

Résumé

Le concept de maladie oligométastatique suggère que les patients atteints d'un nombre limité de métastases de pronostic favorable. Le traitement local radical des cancers oligométastatiques se développe donc, étant donné un meilleur accès à l'imagerie (principalement la tomographie par émission de positons [TEP] et l'imagerie par résonance magnétique [IRM] cérébrale) et à des traitements efficaces et mieux tolérées. La radiothérapie

stéréotaxique a pour avantage d'être non invasive, de permettre un bon taux de contrôle local et un nombre limité d'effet secondaire. Une meilleure définition de la maladie oligométastatique, en particulier pour les cancers bronchiques non à petites cellules, a récemment été publiée. Pour les patients atteints de cancer bronchiques non à petites cellules, deux essais de phase II randomisés suggèrent que l'ajout d'un traitement local radical aboutirait à des données de survie encourageantes, avec un bon profil de tolérance. Une phase II mono-bras a aussi montré l'intérêt d'associer un traitement local radical et une immunothérapie par anti-PD1 (Programmed cell death 1). Cette revue décrit les définitions de la maladie oligométastatique, les principaux résultats prospectifs intégrant la radiothérapie et les perspectives pour les patients atteints de cancer bronchiques non à petites cellules oligométastatique.

Mots clefs

cancer thoracique, traitement ablatif, oligometastase, oligoprogression, oligoréurrence, oligopersistance.

Abstract

The oligometastatic disease concept suggests that patients with a limited number of metastases have a favorable prognosis. Radical local treatment (RLT) of oligometastatic patients has then increased given developments in imaging (mainly positron emission tomography (PET) and brain magnetic resonance imaging (MRI)) and access to effective and better tolerated treatments. Stereotactic radiotherapy has the advantage of being non-invasive, allowing a good rate of local control and a limited number of side effects. A better definition of oligometastatic disease, particularly for non-small cell lung cancer (NSCLC), has recently been published. For patients with NSCLC, two randomized phase II trials also suggested that the addition of a RLT results in encouraging survival data, with a good safety profile. A single-arm phase II finally showed a benefit when combining a RLT with an anti-PD1 immunotherapy. This review describes the definitions of oligometastatic disease, the main prospective findings including radiation therapy, and prospects for oligometastatic NSCLC patients.

Keywords

thoracic cancer, ablative treatment, oligometastasis, oligoprogression, oligorecurrence, oligopersistence.

1. Introduction

Plus de la moitié des cancers bronchiques non à petites cellules sont métastatiques (stade IV) au moment du diagnostic. Malgré les progrès des traitements systémiques, moins de 5 % des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique survivent au-delà de 5 ans. Depuis plus de 20 ans, le concept de maladie oligométastatique suggère que si un nombre de métastases était limité, le pronostic pourrait être favorable, possiblement en rapport avec une biologie tumorale distincte. Ces métastases, limitées en nombre et en site d'organe (cf infra), pourraient être éradiquées avec des thérapies agressives locales. Au cours des dernières années, le traitement local radical des métastases s'est rapidement développé. Ceci est dû à un meilleur accès à des traitements efficaces et mieux tolérés, tels que la radiothérapie stéréotaxique, la radiofréquence et chirurgie mini-invasive [1]. La radiothérapie stéréotaxique a pour avantage d'être non invasive, de permettre un bon taux de contrôle local et peu d'effets secondaires [2]. L'amélioration de l'imagerie (principalement la tomographie par émission de positons [TEP] et l'imagerie par résonance magnétique [IRM] cérébrale) a aussi permis une détection plus précise et précoce des métastases [3].

Des résultats favorables d'un traitement local radical chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules présentant jusqu'à cinq sites métastatiques ont été rapportés, avec un taux de survie globale à 5 ans de l'ordre de 30 % [1]. Plusieurs essais randomisés de phase II dans le cadre oligométastatique, dont deux spécifiques pour les cancers bronchiques non à petites cellules [4,5], ont été rapportés, certains d'entre eux montrant un bénéfice de survie globale avec un profil d'effets secondaires bénéfiques. Finalement, une meilleure définition de la maladie oligométastatique, en particulier pour les bronchiques non à petites cellules sont métastatiques, a récemment été publiée [1,6]. Dans cette revue, nous rappelons les définitions de la maladie oligométastatique, les principaux résultats prospectifs après

radiothérapie et les perspectives pour les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules oligométastatique.

2. Définitions de la maladie oligométastatique

L'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) a conduit de multiples initiatives pour standardiser et optimiser le diagnostic clinique de la maladie oligométastatique (**Figure 1**). Ce type de consensus contribuant à homogénéiser les critères d'inclusion dans futurs essais cliniques.

Des recommandations du groupe Imagerie de l'EORTC ont été proposées par de Souza et al. [3], rappelant notamment l'importance de la TEP au ^{18}F -FDG (^{18}F fluorodéoxyglucose) pour la majorité des lésions primitives. L'EORTC, en collaboration avec la Société Européenne d'Oncologie Radiothérapie (ESTRO), a développé un modèle dynamique (**Figure 1A**), illustrant les états multiples et différents de la maladie oligométastatique tout au long de la prise en charge d'un patient [6]. Un antécédent de maladie polymétastatique avant le diagnostic de maladie oligométastatique a été utilisé comme critère pour différencier une maladie oligométastatique induite (antécédents de maladie polymétastatique) et une maladie oligométastatique « vraie » (pas d'antécédents de maladie polymétastatique). La maladie oligométastatique vraie a été sous-classifiée en maladie oligométastatique répétée (antécédents de maladie oligométastatique) et en maladie oligométastatique *de novo* (premier diagnostic de maladie oligométastatique). Dans la maladie oligométastatique *de novo*, la maladie oligométastatique synchrone (moins de six mois du diagnostic) et métachrone ont été différenciées. Une sous-classification finale en oligoréurrence, oligoprogression et oligopersistance a été précisée, selon si la maladie oligométastatique est diagnostiquée pendant un intervalle sans traitement ou pendant un traitement systémique actif, et si une lésion oligométastatique progresse ou non sur l'imagerie actuelle.

En se concentrant plus particulièrement sur les carcinomes bronchiques non à petites cellules oligométastatiques, le nombre de lésions métastatiques, le nombre d'organe atteint, la spécificité d'organe (par ex. inclusion des lésions intracrâniennes ou des ganglions lymphatiques médiastinaux) varie dans les études, ce qui rend difficile la comparaison des résultats. Le dernier classement TNM (huitième édition) a proposé une nouvelle sous-

classification M dont la catégorie M1b correspond aux patients atteints d'une métastase extrathoracique solitaire. Ces patients M1b ont une survie plus longue en comparaison de celle des patients atteints de multiples métastases extrathoraciques (M1c). Le groupe poumon de l'EORTC (EORTC-LCG) a récemment organisé un consensus quant à la définition de la maladie oligométastatique synchrone (sOMD) des carcinomes bronchiques non à petites cellules métastatiques, avec pour objectif de l'utiliser dans les futurs essais cliniques. En guise de préparation à ce consensus, une revue systématique [7], une enquête internationale [8] et des cas cliniques [9] ont été distribués. Finalement, un consensus (**Figure 1B**) a été obtenu pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules avec sOMD [1]. Il a été déterminé que la définition de sOMD est pertinente lorsqu'un traitement radical susceptible de modifier l'évolution de la maladie (menant à un contrôle à long terme de la maladie) est techniquement réalisable pour tous les sites tumoraux, avec une toxicité limitée. Un maximum de cinq métastases et trois organes atteints a été proposé. L'atteinte des ganglions lymphatiques médiastinaux (classification N selon la TNM) n'est pas comptée comme une localisation métastatique. La TEP au ^{18}F -FDG et l'imagerie cérébrale (idéalement IRM) sont obligatoires. Une IRM hépatique est conseillée en cas de métastase hépatique solitaire et une thoroscopie vidéo-assistée avec biopsies de sites pleuraux distants homolatéraux a été recommandé en cas de métastase pleurale solitaire. Pour préciser le stade médiastinal, la TEP au ^{18}F -FDG est considérée comme l'exigence minimale et une confirmation histologique est recommandée si cela influence la stratégie thérapeutique. La biopsie d'une localisation métastatique solitaire est obligatoire, à moins que l'équipe multidisciplinaire suggère un ratio bénéfice/risque désavantageux. Cette définition, récente, n'a pas été prise en compte dans les principaux essais prospectifs publiés (**Tableau 1**).

3. Radiothérapie des carcinomes bronchiques non à petites cellules oligométastatiques : principaux résultats prospectifs

3.1 Maladie synchrone

Plusieurs études de phase II mono-bras de taille limitée évaluant la radiothérapie stéréotaxique [10] ou classique [11] des carcinomes bronchiques non à petites cellules oligométastatiques ont été rapportées avec une survie sans progression (SSP) médiane de l'ordre d'un an. Plus récemment, deux essais randomisés de phase II (avec 49 et 29 patients

randomisés, respectivement) ont montré amélioration de la survie sans progression chez les patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules oligométastatique synchrone lorsqu'un traitement local radical était proposé en consolidation, vpar comparaison à un traitement systémique exclusif (**Tableau 1**) [4,5]. Dans ces deux essais, les patients atteints de cancer oligométastatique synchrone ne progressant pas après chimiothérapie de première intention ont été randomisés entre un traitement local radical et une observation/maintenance. Dans l'essai rapporté par Gomez et al., 48 patients recevant un traitement local radical de consolidation (chirurgie, radiothérapie ou combinaison des deux) ont été randomisés. Il existait une différence significative de survie globale médiane de 41,2 mois pour le bras avec tritement local radical contre 17 mois pour le bras témoin [4]. La deuxième étude a été arrêtée prématurément (après le recrutement de 29 patients) au vu du contrôle local amélioré pour le bras avec radiothérapie stéréotaxique (survie sans prograession de 9,7 mois contre 3,5 mois pour la chimiothérapie d'entretien sans radiothérapie stéréotaxique [$p = 0,01$]) [5].

3.2 Maladie métachrone

Une maladie oligométastatique est dite métachrone si le temps écoulé entre le diagnostic et la présence d'oligométastase est de plus de six mois (**Figure 1A**). L'essai SABR-COMET (Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastases) (**Tableau 1**) a recruté 99 patients (191 métastases) atteints de tumeur solide primitive contrôlée (temps médian entre le diagnostic et la randomisation : 2,3 ans) et jusqu'à cinq lésions métastatiques, qui devaient toutes être éligible à une radiothérapie stéréotaxique [2]. Seulement 18 % (n =18) de ces patients étaient atteints de carcinome bronchique non à petites cellules. Les patients ont été randomisés (1: 2) entre un traitement standard palliatif (bras 1 : SoC) et un traitement standard palliatif et une radiothérapie stéréotaxique de tous les sites de la maladie (bras 2). Le critère d'évaluation principal était la survie globale. Plus de 90% des patients étaient atteints d'une à trois métastases, majoritairement pulmonaires (47%). Après un suivi médian de 51 mois, la survie globale médiane était 50 mois (bras 2, contre28 mois dans le bras 1 ; $p = 0,006$), répondant au critère principal de l'essai. La survie sans progression médiane était de 11,6 mois (bras 2) vs 5,4 mois (bras 1 ; $p = 0,001$). La radiothérapie stéréotaxique a été généralement bien tolérée, avec un taux de toxicité de grade 2 ou plus de 29 %, bien que le taux de toxicité de grade 5 liée au traitement ait été de 4,5% (correspondant à trois décès liés au traitement, par pneumopathie radique, abcès pulmonaire et hémorragie sous-durale après chirurgie pour

traiter un ulcère gastrique perforé lié à la radiothérapie stéréotaxique) [2]. Aucun paramètre biologique n'a encore été particulièrement étudié dans ces essais de phase II mono-bras/randomisés.

Les scénarios d'oligoprogression ou d'oligopersistance (**Figure 1**) sont aussi le sujet de recherche active. La médecine personnalisée est en pleine expansion et la caractérisation moléculaire des carcinomes bronchiques non à petites cellules (tissu ou biopsie liquide) offre de nouvelles perspectives pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules avec addiction oncogénique (mutation d'*EGFR* [Epidermal Growth Factor Receptor], remaniement d'*ALK* [Anaplastic Lymphoma Kinase], etc., cf. infra). L'état oligoprogressif se caractérise par un nombre limité de sites en progression, impliquant que les autres sites restent contrôlés et donc sensibles au traitement systémique actif. Le traitement local radical 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. De même, un traitement local radical en cas de maladie oligopersistante pourrait potentiellement conduire à un meilleur contrôle de la maladie, voire à l'arrêt de la thérapie moléculaire ciblée [12]. Les données prospectives sont encore limitées (essais en cours, cf. suite). Une seule étude prospective de phase II a inclus 24 patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules sans addiction oncogénique (13/24 patients testés) en oligoprogression (moins de 6 lésions) sous chimiothérapie standard comprenant un sel de platine. Les patients recevaient une radiothérapie stéréotaxique associée à l'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 progression médiane était de 14,7 mois et la survie globale médiane de 20,4 mois. La majorité (10/13) des rechutes étant observées hors volume-cible de la radiothérapie, les auteurs ont conclu qu'un traitement local radical pouvait conduire à modifier le mode de rechute de la maladie [13].

3.3 Quid du primitif ?

La radiothérapie comme traitement local de la tumeur primitive en situation oligo/polymétastatique des carcinomes bronchiques non à petites cellules a été décrite dans deux revues récentes [14,15]. Aucun essai randomisé n'a spécifiquement évalué l'intérêt d'un traitement local radical isolé de la tumeur primitive en situation oligométastatique, tous les sites oligométastatiques étant généralement traités en même temps que le primitif [4,5,10,11]. Dans l'étude de Collen et al., trois rechutes locales après radiothérapie stéréotaxique des lésions primitives (tumeur et ganglions)

ont été observées sur 34 sites primitifs irradiés (9%) [10], contre 5 % dans la série de De Ruyscher et al [11]. Dans cette dernière étude, 39 patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules oligométastatique synchrone avaient reçu une chimioradiothérapie standard de la tumeur primitive, en combinaison avec différents types de traitement local radical des sites métastatiques [11]. Dans l'étude de Gomez et al., les traitements locaux radicaux délivrés en consolidation étaient: une radiothérapie hypofractionnée ou standard (plus de dix fractions) pour 14 (56 %) patients, une radiothérapie stéréotaxique pour cinq (20 %), et une chirurgie pour trois (12 %). Trois patients n'ont pas reçu de traitement du primitif [4]. Les traitements de la maladie primitive n'ont pas été décrits dans l'étude de Iyengar et al. [5]. Dans tous les cas, les survies sans progression médianes observées étaient de l'ordre d'un an pour les patients recevant un traitement local radical [4,5,10,11,14,15]. Une comparaison directe de ces études est néanmoins difficile étant donné la diversité des imageries et définition de la maladie oligométastatique utilisées (**Figure 1 et Tableau 1**).

4. Perspectives

4.1 Essais en cours

Sur la base des résultats prometteurs des essais de phase II (**Tableau 1**), plusieurs essais de phase III sont en cours. L'essai anglais SARON (Stereotactic Ablative Radiotherapy for Oligometastatic Non-small Cell Lung Cancer) (NCT03256981) évalue, chez 340 patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules sans addiction oncogénique avec une à cinq métastases dans maximum trois organes, un traitement standard palliatif avec ou sans radiothérapie (classique pour la tumeur primitive et stéréotaxique pour les métastases). L'essai italien OMEGA (NCT03827577) vise à inclure 195 patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules oligométastatique synchrone ou métachrone (une à trois lésions métastatique) qui recevront un traitement standard palliatif avec ou sans traitement local radical. Les essais canadiens SABR-COMET 3 (NCT03862911) et SABR-COMET 10 (NCT03721341) évaluent l'impact de la radiothérapie stéréotaxique, par rapport au traitement standard palliatif, sur la survie globale, chez les patients atteints d'une tumeur primitive contrôlée (toute histologie) et respectivement une à trois ou quatre à dix lésions métastatiques, respectivement. D'autres essais évaluent un traitement de consolidation local par irradiation chez des patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules métastatique (pas de limite en termes de nombre de

lésion / organe atteints) en cours de traitement systémique de maintenance (nivolumab-ipilimumab : LONESTAR, NCT03391869 ; chimiothérapie ou erlotinib : NRG-LU-002, NCT03137771). Des études de registres prospectives observationnelles de large envergure sont aussi en cours (ex : OligoCare ESTRO-EORTC) ou déjà disponibles [16].

Les carcinomes bronchiques non à petites cellules avec addiction oncogénique pourraient présenter un mode de rechute oligoprogessif. Dans ce cadre les autres techniques une biopsie en radiologie interventionnelle avec ou sans radiofréquence dans le même temps permet d'obtenir un analyse histologique/un profil moléculaire de la lésion oligoprogessive. Les analyses d'ADN tumoral circulant deviennent aussi possible grâce aux biopsies liquides. Plusieurs essais posent la question de l'intérêt d'un tritement local radical chez des patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules oligoprogessif. HALT (NCT03256981) est une étude de phase II/III randomisée européenne évaluant l'ajout la radiothérapie stéréotaxique chez des patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules avec addiction oncogénique, avec trois lésions cibles maximum. L'essai de phase II randomisé SUPRESS-NSCLC (NCT04405401) compare chez 68 patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules sous traitement systémique avec oligoprogession (et une à cinq lésions extracrâniennes), la radiothérapie stéréotaxique avec poursuite du traitement systémique et le traitement stardad palliatif. STOP-NSCLC (NCT02756793) est une étude de phase II randomisée canadienne qui inclut des patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules muté ou non. Cinq lésions au maximum seront éligibles à un tritement local radical.

4.2 Immunothérapie et carcinomes bronchiques non à petites cellules oligométastatiques

L'introduction d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire comme standard en première ligne des carcinomes bronchiques non à petites cellules a amélioré la probabilité de survie de ces patients. L'utilisation d'inhibiteurs de point de contrôle immunitaire en combinaison avec un traitement local radical est donc évalué chez les patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules oligométastatique. De plus, la radiothérapie pourrait créer une synergie avec les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire, plusieurs études précliniques rapportant une augmentation de la libération d'antigène tumoral, une amélioration de la présentation des antigènes et une infiltration des lymphocytes T dans les tumeurs irradiées [17,18].

Un essai de phase II mono-bras a évalué le pembrolizumab (anti PD-1) après TLR (67% de radiothérapie stéréotaxique) chez des patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules oligométastatique synchrone ou métachrone (au plus quatre sites métastatiques). L'imagerie initiale n'était pas décrite. Il n'y avait pas de limite en terme de lignes de traitements préalable ni de statut PD-L1 initial obligatoire. Quarante-cinq des 51 patients inclus ont reçu du pembrolizumab (14 avec maladie oligométastatique synchrone). Avec un suivi médian de 25 mois, la survie sans progression après traitement local radical était de 19,1 mois et la survie globale médiane de 41,6 mois, se comparent favorablement aux données historiques [19].

D'autres études évaluant une radio-immunothérapie sont en cours. L'étude française de phase III NIRVANA-Lung (NCT03774732) évalue en première ligne la combinaison pembrolizumab-chimiothérapie +/- associée à une irradiation multisite chez des patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules oligométastatique métastatique (oligométastatique ou non). La phase II monobras ETOP-CHESS ((European Thoracic Oncology Platform).) (NCT03965468) évalue chez 47 patients une chimio-immunothérapie (avec l'anti -PDL1 durvalumab) en combinaison à une radiothérapie stéréotaxique, suivie trois mois plus tard du traitement local de la tumeur primitive (chirurgie ou radiothérapie classique), en l'absence de progression. L'étude de phase II mono-bras TQB2450-II-05 (NCT04306926) évalue une irradiation stéréotaxique délivrée trois jours avant l'administration du TQB2450 (anti-PDL1) chez des patients atteints d'un carcinome bronchique non à petites cellules oligométastatique (nombre de lésions métastatiques cinq au plus et tumeur primitive contrôlée). D'autres inhibiteurs de point de contrôle immunitaire sont aussi en développement. Par exemple l'essai randomisé de phase II IMMUNOSABR2 (IMMUNOtherapy and Stereotactic Ablative Radiotherapy) (NCT03705403) évalue l'association darleukin (L19-IL2 constitué de l'anticorps anti-EDB (*fibronectin extra domain B*) humain L19, fusionné à la cytokine humaine, l'interleukine-2) et irradiation stéréotaxique dans deux groupes de patients atteints de cancer : oligométastatique (défini comme un maximum de cinq sites métastatiques) et métastatique limité (six à dix sites métastatiques).

4. Conclusion

L'ajout d'un traitement local radical aboutit à des données de survie encourageantes dans les premiers essais cliniques de phase II randomisés. La radiothérapie stéréotaxique, permettant un taux élevé de contrôle local et un nombre limité d'effet secondaire, est une modalité thérapeutique de choix pour les patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules oligométastatique oligométastatique. Pour comparer les essais cliniques, une imagerie initiale standardisée et une définition uniforme de la maladie oligométastatique doivent être utilisés (**Figure 1**). De nombreux défis persistent quant à la conception de futurs essais [20] incluant le type et la durée du traitement systémique, le meilleur timing du traitement local radical et le type (par exemple selon le type d'organe atteint ou guidée par des paramètres prédictifs tels que la radiomics) / nombre de cibles sur le(s)quel(s) le traitement local radical doit être appliqué. Les meilleures connaissances en biologie des carcinome bronchiques non à petites cellules oligométastatique et l'apport de la biopsie liquide pourraient conduire à mieux sélectionner les patients. Les futurs essais devraient intégrer un vaste volet de recherche translationnelle, afin que la sélection des patients pour un certain type de traitement puisse être personnalisée et optimisée.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

1. 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):2109-2119.
2. 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;38:2830.
3. deSouza NM, Liu Y, Chiti A, Oprea-Lager D, Gebhart G, Van Beers B, 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;91:153-163.
4. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein Jr GR, 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;37:1558e65.

5. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-smallcell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e173501.

6. 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:e18-e28.

7. Giaj-Levra N, Giaj Levra M, Durieux V, Novello S, Besse B, Hasan B, et al. Defining synchronous oligometastatic in non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2019;14(12):2053-2061.

8. Levy A, Hendriks LEL, Berghmans T, Faivre-Finn C, GiajLevra M, GiajLevra N, et al ; EORTC Lung Cancer Group (EORTC LCG). EORTC Lung Cancer Group survey on the definition of NSCLC synchronous oligometastatic disease. *Eur J Cancer* 2019;122:109-114.

9. Hendriks LEL, Dooms C, Berghmans T, Novello S, Levy A, de Ruyscher D, et al; EORTC OMD-NSCLC consensus group. Defining oligometastatic non-small cell lung cancer: a simulated multidisciplinary expert opinion. *Eur J Cancer* 2019;123:28-35.

10. Collen C, Christian N, Schallier D, Meysman M, Duchateau M, Storme G, De Ridder M. Phase II study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. *Ann Oncol*. 2014;25:1954-1959.

11. De Ruyscher D, Wanders R, Hendriks LE, van Baardwijk A, Reymen B, Houben R, et al. Progression-free survival and overall survival beyond 5 years of NSCLC patients with synchronous oligometastases treated in a prospective phase II trial (NCT 01282450). *J Thorac Oncol*. 2018;13:1958-1961.

12. Gustin P, Botticella A, Tselikas L, Mercier O, Le Pécoux C, Levy A. Therapeutic options for oligoprogressive NSCLC. *Rev mal Respir* 2019;36:519-526.

13. 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.

14. Latorzeff I, Bourgier C, Pinel B, Hennequin C, Jimenez G, Chapet O, Zasadny X. Treatment of primary disease (breast, non-small cell lung and prostate cancers) with irradiation in case of de novo metastatic cancer. *Cancer Radiother* 2019;23:486-495.
15. Laurent PA, Martin E, Thariat J, Doyen J. Radiotherapy for primary tumor in lung cancer with synchronous metastases: Overview from the past and proposal for the future. *Cancer Radiother* 2020;24:554-558.
16. Chalkidou A, Macmillan T, Grzeda MT, Peacock J, Summers J, Eddy S, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with oligometastatic cancers: a prospective, registry-based, single-arm, observational, evaluation study. *Lancet Oncol* 2021; 22: 98–106
17. Mondini M, Levy A, Meziani L, Milliat F, Deutsch É. Radiotherapy-immunotherapy combinations: perspectives and challenges. *Mol Oncol* 2020;14:1529-1537.
18. Levy A, Nigro G, Sansonetti PJ, Deustch É. Candidate immune biomarkers for radioimmunotherapy. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer* 2017 28;1868:58-68.
19. Bauml JM, Mick R, Ciunci C, Aggarwal C, Davis C, Evans T, et al. Pembrolizumab after completion of locally ablative therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer: a phase 2 trial. *JAMA Oncol* 2019;5:1283-90.
20. Remon J, Menis J, Levy A, De Ruyscher DKM, Hendriks LEL. How to optimize the incorporation of immunotherapy in trials for oligometastatic non-small cell lung cancer: a narrative review. *Transl Lung Cancer Res* 2021, in press.

Tableau 1 : Sélection d'essais prospectifs évaluant la radiothérapie chez des patients atteints de carcinome bronchique non à petites cellules oligométastatique.

	Année	Type d'essai	N pts	TEP FDG /IRM	CBNPC	Type d'OM	N mets	% mets cérébrale traitées	T primaire	% RTS**	TTT systémique	Mut	Suivi med	SSP med***	SG med***
Gomez et al. [4]	2019	Ph II randomisée	49	Recommandé	100%	sOM, consolidation	≤ 3+	25%*	non compté, traitée (22/25 pts ;89%) dans le bras exp.	48%	CT maintenance ou observation	12-20%	38,8 m	14,2 vs 4,4 m; p=0,022	41,2 vs 18,9; p=0,017
Iyengar et al. [5]	2017	Ph II randomisée	29	Recommandé	100%	sOM, consolidation	≤ 5 (6 avec T	0%	compté, traitée	100%	CT maintenance	0%	9,6 m	9,7 vs 3,5 m;	NA vs 17 m; NS

							primaire)							p=0,01	
Baum l et al. [19]	2019	Ph II mono- bras	45	ND	100%	sOM	< 4	36%	non compté e, non traitée	67%	Pembrolizum ab	ND	25 m	18,7 m	41,6 m
Palma et al. [2]	2020	Ph II randomis ée	99	TEP et imagerie cérébrale obligatoires	18%	Métachron e (ND)	< 5	2%	non compté e, traitée au préalab le	100 %	Standard	ND	51 m	11,6 vs 5,4 m; p=0,00 1	50 vs 28; p=0,00 6

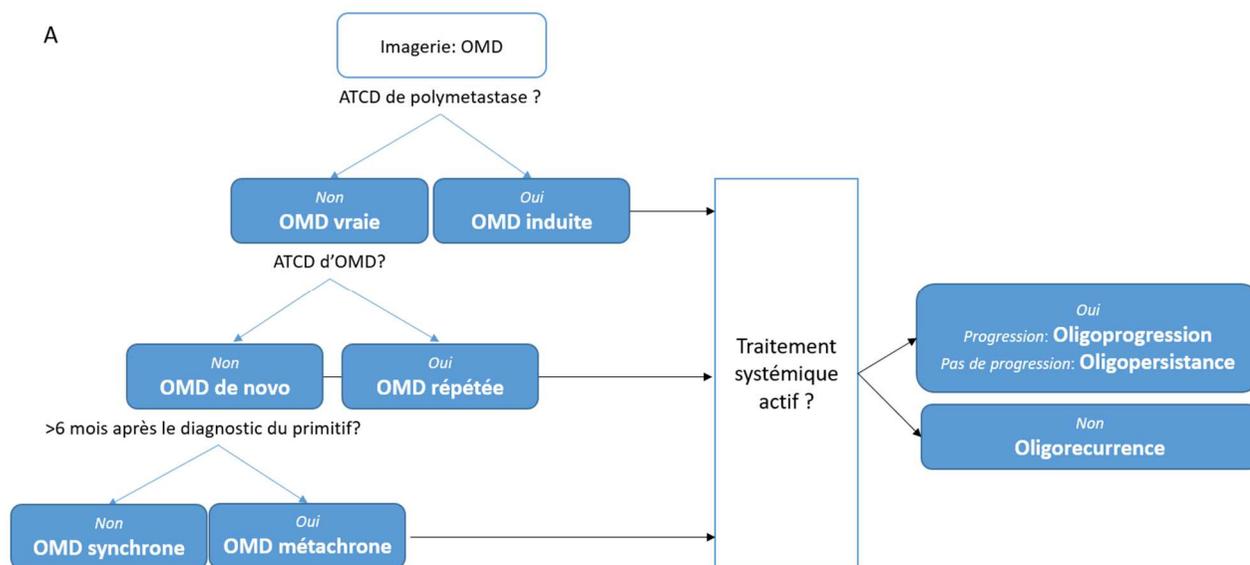
*N patients

bras expérimental (*) vs bras standard)

+ Les adénopathies thoracique étaient comptées comme métastase

T, tumeur; pts, patients; exp., expérimental; OM; maladie oligométastatique; CT, chimiothérapie ; N; nombre de ; m, mois ; RTS, radiothérapie stéréotaxique ; CBNPC, cancer bronchique non à petites cellules; mets, métastases; sOM, maladie oligométastatique synchrone, Mut, mutation; ND, non décrit; NA, non atteinte; NS, pas de différence significative.

Figure 1: Définitions de la maladie oligométastatique (OMD) selon (A) l'ESTRO-EORTC (European Society for Radiotherapy and Oncology - European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ([6] et (B) le groupe poumon de l'EORTC [1].



B

- Objectif: traitement **radical**
- ≤ 5 métastases et **3** organes atteint
- Les ganglions lymphatiques médiastinaux ne sont pas comptés comme métastase
- **TEP au ^{18}F -FDG** et l'imagerie cérébrale (idéalement **IRM**)
- **Biopsie** en cas de localisation métastatique solitaire