

Place de la radiothérapie stéréotaxique dans le cancer du poumon non à petites cellules en oligoprogression

Dr GALAAD BERNARD^a, Dr GUILLAUME KLAUSNER^b, Dr EIVIND BLAIS^c,
Dr CHARLES-HENRY CANOVA^d, Pr JEAN BOURHIS^a et Dr IDRIS TROUSSIER^d

Rev Med Suisse 2022; 18: 1125-33 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.784.1125

Cette revue de la littérature réalise un état des lieux de l'association de la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI) et inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) dans les néoplasies pulmonaires non à petites cellules en oligoprogression. Cette association montrait un contrôle local entre 76 et 100% et un taux de réponse à distance entre 8 et 60%. Elle était associée à une survie sans progression de 2,7 à 24 mois et une survie globale de 13,4 à 41,2 mois. Les taux de toxicité tous grades confondus étaient de 0 à 42%, dont ceux de grade ≥ 3 entre 0 et 14%. L'association de la SBRT aux IPCI ou ITK arbore un profil de sécurité avec des taux élevés de contrôle local avec cette combinaison. Cela pourrait retarder le recours à une nouvelle ligne de traitement systémique chez ces patients aux ressources thérapeutiques souvent limitées.

Place of stereotactic radiotherapy in oligoprogressive non-small cell lung cancer

This review of the literature provides an overview of the combination of stereotactic radiotherapy (SBRT) with immune checkpoint inhibitors (ICI) and tyrosine kinase inhibitors (TKI) in oligoprogressive non-small cell lung neoplasia. This combination showed local control of 76-100% and distant response rates of 8-60%. They reported progression-free survival of 2.7-24 months and overall survival of 13.4-41.2 months. All-grade toxicity rates ranged from 0% to 42%, with grade ≥ 3 toxicity ranging from 0% to 14%. The combination of SBRT with ICI or TKIs exhibits a safe profile with high rates of local control with this combination. This could delay the use of a new line of systemic therapy in these patients with often limited therapeutic resources.

INTRODUCTION

Le paysage thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) a considérablement changé avec l'avènement des thérapies moléculaires ciblées, améliorant les taux de réponse et la survie globale (SG). Historiquement, la place de la radiothérapie dans la gestion du cancer métastatique a été limitée à des traitements uniquement palliatifs pour soulager les symptômes.¹

Les progrès techniques et technologiques ont conduit à l'utilisation accrue en routine de la radiothérapie stéréotaxique (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy). Elle se caractérise par une très grande précision millimétrique, et permet de délivrer une dose élevée par fraction (5 à 24 Gy par fraction), hautement conforme à la forme de la tumeur tout en minimisant ainsi la dose reçue par les tissus sains environnants.²

C'est en 2020 qu'un consensus publié conjointement par l'European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO) et l'American Society of Radiotherapy and Oncology (ASTRO) définit une maladie oligométastatique comme limitée à 1 à 5 métastases. Des concepts sous-jacents ont émergé, comme les maladies oligopersistantes, oligorécurrentes ou oligoprogressives.³

Concept d'oligoprogression

L'oligoprogression désigne une maladie en progression clinique et/ou radiologique sous forme de nouvelles métastases ou de métastases préexistantes, alors que toutes les autres lésions cibles sont contrôlées (stables ou en réponse) par le traitement systémique (figures 1 et 2).

Actuellement, il n'existe pas de consensus précis définissant un nombre de métastases pour une maladie oligoprogressive (variant entre 3 et 6 lésions selon les auteurs). La principale limite est de réduire l'oligoprogression à un nombre de lésions, alors que le volume cumulé des métastases tend à être plus pertinent. D'une part, ce dernier est un facteur pronostique négatif indépendant de la SG; d'autre part, l'efficacité et le risque d'effets indésirables de la SBRT dépendent principalement du volume cible total.^{4,5}

La SBRT au stade métastatique

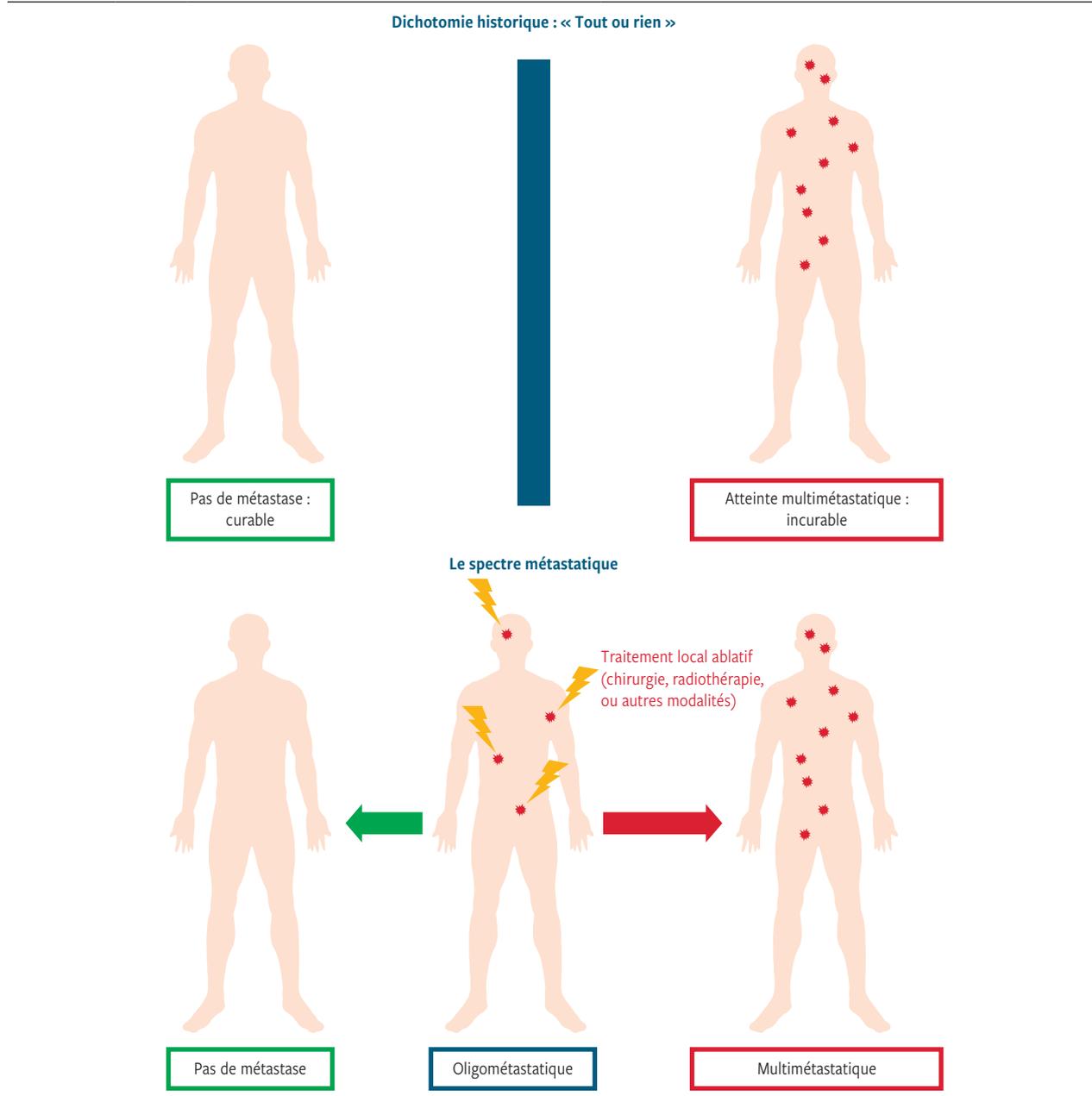
La SBRT a d'abord été étudiée chez les patients présentant une maladie d'emblée oligométastatique (définie comme inférieure ou égale à 5 métastases).³ L'essai SABR COMET montre une amélioration statistiquement significative de la SG (HR: 0,47; IC 95%: 0,27-0,81) et de la survie sans progression (SSP) (HR: 0,48; IC 95%: 0,31-0,76) chez les patients oligométastatiques traités par SBRT par rapport aux traitements systémiques standards.⁶ L'essai SINDAS, qui a évalué l'association d'inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) et de SBRT de tous les sites métastatiques dans le CPNPC oligométastatique, a donné des résultats cohérents. La SSP

^aService de radio-oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne,

^bService d'oncologie-radiothérapie, Institut Gustave-Roussy, 114 Rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France, ^cService d'oncologie et radiothérapie des Pyrénées, 49 Rue Aristide-Briand, 64000 Pau, France, ^dRadiothérapie, Centre de haute énergie, 10 Boulevard Pasteur, 06000 Nice, France
galaad.bernard@gmail.com | guillaume.klausner@gmail.com | eivind.blais@gmail.com
canovacharles@gmail.com | jean.bourhis@chuv.ch | idrisstroussier@hotmail.com

FIG 1 Évolution du concept de maladie métastatique

D'une dichotomisation à un continuum pronostique.



médiane était de 12,5 mois dans le groupe témoin versus 20,2 mois dans le groupe d'intervention (HR: 0,61; $p < 0,001$). La SG médiane a été significativement améliorée, passant de 17,4 mois dans le groupe témoin à 25,5 mois dans le groupe irradié (HR: 0,68; $p < 0,001$). Les événements indésirables étaient similaires entre les groupes, sans décès dus au traitement.⁷

Franzese et coll. ont mené une étude rétrospective pour étudier l'impact du SBRT chez les patients oligométastatiques présentant une oligoprogression ou une oligopersistance ganglionnaire. Sur 278 patients, seuls 5,6% avaient un cancer primitif pulmonaire. Après un suivi médian de 15,1 mois, les taux de contrôle local à 1 et 2 ans étaient respectivement de

87,2 et 76,8%, la modification des traitements systémiques à 1 et 2 ans était respectivement de 17,2 et 25,5%.⁸

Bien que les études randomisées restent limitées, la SBRT dans un contexte oligométastatique est largement adoptée en pratique clinique.

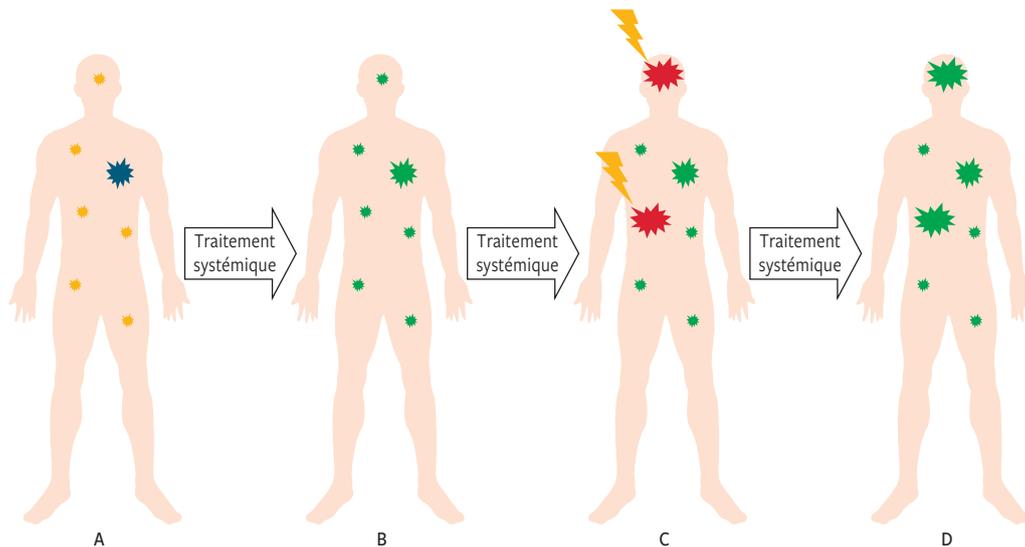
Rationnel de la SBRT en combinaison avec l'IT

La principale immunothérapie (IT) utilisée fait référence aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPCI): la protéine CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4), le récepteur PD-1 (Programmed Cell Death 1) et le ligand PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1). Ces traitements ont

FIG 2 Radiothérapie stéréotaxique et oligoprogression

Chez les patients atteints de cancers en oligoprogression.

A: Patient multimétastatique initial. B: Maladie métastatique contrôlée par un traitement systémique. C: Oligoprogression (2 lésions). D: Maladie contrôlée par traitement systémique associé à la radiothérapie stéréotaxique.



démonstré dans de nombreux essais randomisés de phase III un bénéfice significatif en termes de durée de vie, atteignant une SSP chez les répondeurs d'environ 24 mois. La limite actuelle est que seuls 20 à 40% des patients sont des répondeurs. C'est pourquoi, des combinaisons susceptibles d'augmenter les taux de réponse à l'IT sont activement étudiées.⁹

En parallèle, la radiothérapie a été étudiée en préclinique pour son effet immunomodulateur, elle entraînerait une libération localisée d'antigènes tumoraux, l'augmentation de l'expression de PD-1 par les cellules tumorales, l'activation immunitaire entraînant une élimination plus rapide de la tumeur irradiée, la modification de la vascularisation tumorale et péri-tumorale, ainsi que des changements dans le micro-environnement tumoral. Par conséquent, en association avec l'IT, la radiothérapie pourrait augmenter les taux de réponse immunitaire antitumorale localement, mais aussi à distance grâce à l'effet abscopal (**figure 3**).¹⁰ Des données cliniques récentes ont suggéré que l'association de la radiothérapie et des IPCI était réalisable et pouvait être associée à 26,5% d'effet abscopal et à une augmentation de 5 à 8 mois de la SG chez les patients atteints de mélanome métastatique ou de CPNPC.¹¹

Chicas-Sett et coll. ont publié une revue de la littérature concernant l'association de la radiothérapie à dose ablative avec les IPCI. Ils ont conclu que des améliorations de la SG et de la SSP n'ont été constatées que dans quelques études, et que l'analyse groupée n'était pas significative pour ces deux critères d'évaluation. Cependant, l'effet immunomodulateur induit par la radiothérapie avait le potentiel d'induire des réponses aux IPCI chez les patients qui étaient initialement non répondeurs aux IPCI.¹²

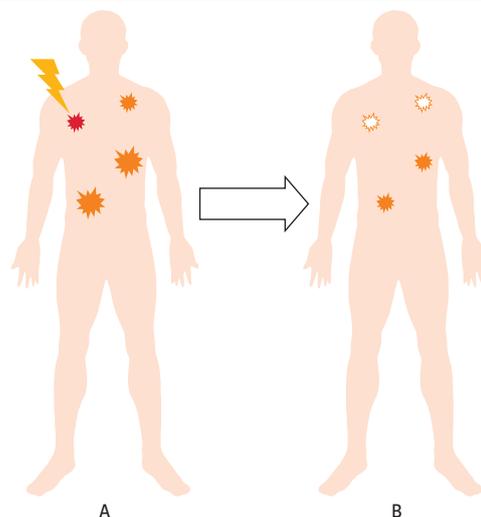
L'objectif de cette revue critique de la littérature est de reprendre la sécurité et l'efficacité de l'association de la SBRT avec les thérapies systémiques dans le CPNPC oligoprogressif.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Une recherche sur Medline de 2011 à mai 2021 a été effectuée. Les mots-clés suivants ont été utilisés: «radiothérapie», «immunothérapie», «oligoprogressive», «SABR», «SRS», «SBRT», «Immune Checkpoint Inhibitors», «anti-CTLA-4», «anti-PD-1», «anti-PDL-1», «effet abscopal», «inhibiteurs de tyrosine kinase» et «ITK». Les études prospectives et rétrospectives ont été incluses. Les articles non originaux ont été

FIG 3 Effet abscopal (illustration)

A: Patient multimétastatique (lésion orange) traité par immunothérapie combinée à une radiothérapie stéréotaxique d'une métastase (lésion rouge). B: Effet abscopal avec une réponse complète de la lésion irradiée (lésion blanche), régression complète d'une métastase à distance (lésion blanche) et réponse partielle de deux autres lésions à distance (lésions orange).



exclus. Les études comportant moins de 15 patients ont été exclues en raison du risque de biais de sélection. Nous avons également inclus des études portant sur des mélanges de maladies oligoprogressives et oligométastatiques synchrones. Cette revue s'est concentrée exclusivement sur le CPNPC.

RÉSULTATS

Au total, 115 articles potentiellement éligibles ont été examinés sur Medline, publiés entre 2011 et mai 2021. Finalement, 18 articles dont 4 études prospectives répondaient aux critères d'inclusion.

Association SBRT et traitement systémique dans les CPNPC oligoprogressifs

Les principaux résultats traitant de l'association de la SBRT au traitement systémique dans la prise en charge du CPNPC oligoprogressif sont résumés dans le **tableau 1**.

Iyengar et coll. ont publié en 2014 la toute première étude de phase II à un seul bras, incluant 24 patients atteints de CPNPC oligoprogressif (≤ 6 sites extracrâniens) après la première ligne de chimiothérapie. Les participants ont reçu une association de SBRT et d'erlotinib. Cinquante-deux métastases principalement pulmonaires (42%) et médiastinales (19%) ont été irradiées. Les auteurs ont fait état d'une SG médiane de 20,4 mois.¹³ En 2018, Iyengar et coll. ont publié une étude randomisée de phase II, cette fois-ci à deux bras, incluant des CPNPC présentant une oligoprogression de moins de 5 métastases extracrâniennes. Le bras expérimental présente 14 patients sous traitement systémique associé à la SBRT ou à la radiothérapie hypofractionnée, et le bras témoin 15 patients sous traitement systémique seul. L'essai a été arrêté prématurément à la suite d'une analyse intermédiaire révélant une amélioration statistiquement significative de la SSP de 9,7 mois dans le bras multimodal par rapport à 3,5 mois dans le bras thérapie systémique ($p = 0,01$).¹⁴ Un rapport similaire a été publié par Gomez et coll. dans un essai randomisé de phase II conçu pour évaluer l'impact du traitement ablatif local (SBRT ou chirurgie) des métastases en progression associé au maintien d'un traitement systémique. Comme pour Iyengar et coll., l'essai a été prématurément clos après une analyse intermédiaire montrant un bénéfice significatif en termes de SSP en faveur du traitement ablatif local (HR: 0,35; IC 95%: 0,18-0,66).^{15,16}

Sécurité de l'association SBRT et traitement systémique

Les différents événements indésirables ont été enregistrés dans 14 des 18 études combinant la SBRT et les ITK ont été résumés dans le **tableau 2**. La grande majorité des événements indésirables rapportés ont été de grades 1-2. Des effets indésirables de grade ≥ 3 ont été décrits dans 12 études et sont survenus chez 0 à 14% des patients (nous retrouvons par ailleurs 22% de neutropénie de grade 3, attribuable directement au traitement systémique et non au traitement de radiothérapie lui-même).

Deux études ont rapporté des décès liés au traitement. Iyengar et coll. ont décrit le cas d'un patient dont la fonction pulmonaire était altérée et qui a développé un syndrome de détresse respiratoire aiguë entraînant son décès 3 mois après la SBRT.¹³

Buglione et coll. ont identifié 2 décès secondaires à une radionécrose cérébrale symptomatique après une SBRT.¹⁷

Ces 3 décès potentiellement imputables à la SBRT restent exceptionnels au regard des 1220 patients traités dans cette revue. Cependant, les avantages et les risques de la SBRT devraient toujours être discutés au sein d'un tumorboard multidisciplinaire.

Zoom sur l'association SBRT et IPCI

Historiquement, le premier essai de phase II Pembro-RT a évalué la SBRT contre une métastase (24 Gy en 3 fractions de 8 Gy) avant le pembrolizumab par rapport au pembrolizumab seul. Les résultats indiquent une tendance à multiplier par deux les taux de réponse cible à 12 semaines dans le groupe SBRT (36 vs 18%; $p = 0,07$), tandis qu'aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en termes de SSP (HR: 0,71; IC 95%: 0,42-1,18) ou de SG (HR: 0,66; IC 95%: 0,37-1,18).¹⁸

Par ailleurs, des rapports contradictoires ont été publiés concernant l'association de la SBRT et des IPCI dans le CPNPC oligoprogressif. Desideri et coll. ont suggéré dans une étude rétrospective de CPNPC oligoprogressif avec métastase rénale traitée par nivolumab (anti-PD1) que la SBRT contre les lésions métastatiques comparée à l'irradiation palliative pouvait améliorer à la fois la SSP (11,5 vs 5,2 mois; HR: 0,42; IC 95%: 0,18-0,98; $p = 0,03$) et la SG (17,9 vs 10,3 mois; HR: 0,41; IC 95%: 0,16-1,02; $p = 0,04$).¹⁹ À l'inverse, Kagawa et coll. ont constaté des résultats décevants chez les patients traités par pembrolizumab ou nivolumab pour un CPNPC métastatique. Aucune différence pertinente n'a été observée pour la SG entre les patients qui avaient reçu un traitement ablatif local (SBRT ou chirurgie) et ceux qui étaient passés au médicament systémique sans traitement local.²⁰

DISCUSSION

Notre revue de la littérature souligne l'intérêt de la SBRT dans l'application de notre pratique quotidienne, chez les patients en oligoprogression sous traitement systémique par ITK ou IT. Elle a montré des taux de SSP et SG prometteurs dans une série de 1220 patients. Cette technique est déjà parfois appliquée dans notre pratique, chez des patients très sélectionnés, après discussion collégiale, sans avoir de réelle recommandation ou de résultats d'études randomisées de phase III.

Tout d'abord, la définition de la maladie oligoprogressive est encore trop peu utilisée dans les études actuellement publiées. Cela s'explique par l'absence d'une définition formelle validée de façon collégiale, ne permettant pas pour l'instant d'homogénéiser les populations étudiées, nous exposant à des biais de confusion. Par ailleurs, il n'existe que 4 études de phase II. Les deux plus récentes ont été publiées en 2019 par Gomez et Weiss.

Gomez et coll. ont démontré une augmentation de la SSP de 9,8 mois ($p = 0,02$) et de la SG de 24,2 mois ($p = 0,017$) entre le groupe recevant une gestion ablatif locale de l'oligoprogression ($n = 25$) et celui recevant un traitement d'entretien ($n = 24$). Dans cette étude, seuls 4 patients ont

TABLEAU 1

Études sur l'association SBRT et traitement systémique chez des patients en oligoprogression

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; CPNPC: cancer pulmonaire non à petites cellules; CPCC: cancer pulmonaire à petites cellules; CT: chimiothérapie; EBRT: External Beam RadioTherapy (radiothérapie externe normofractionnée); EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ITK: inhibiteur de la tyrosine kinase; LC: contrôle local; M+: métastase; NR: non renseigné; OligoMet: oligométastase; OligoPers: oligopersistant; OligoPro: oligoprogression; OligoRec: oligorécurrent; pts: patients; RTH: radiothérapie; SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy (radiothérapie stéréotaxique en plusieurs fractions); SG: survie globale; SRS: Stereotactic Radiosurgery (radiothérapie stéréotaxique en 1 fraction); SSP: survie sans progression; TL: thérapie locale; WBRT: Whole Brain Radiation Therapy (radiothérapie de l'encéphale in toto).

| Auteurs | Années | Types d'étude | Nombre de métastases | Localisation des métastases | Pathologies | Traitement systémique | Nombre de patients | SSP (mois) | SG (mois) |
|---------------------------------|--------|---------------|----------------------|---|----------------------|--|---|---|--|
| Shukuya et coll. ²¹ | 2011 | Rétrospective | NR | • Cérébrale | CPNPC EGFR+ | Géfitinib Erlotinib | 17 | 2,6 | 13,4 |
| Weickard et coll. ²² | 2012 | Rétrospective | ≤ 4 | Nb de métastases: NR Lieu des métastases: • Extracérébrales: 15 pts • Intracérébrales: 10 pts | CPNPC EGFR+/ ALK+ | Erlotinib Crizotinib | 25 | 6,2 • Intracérébrale: 7,1 • Extracérébrale: 4 | NR |
| Yu et coll. ²³ | 2013 | Rétrospective | ≤ 5 | Nb de métastases: NR Lieu des métastases: • Poumon: 15 pts • Surrénales: 2 pts • Ganglionnaires: 1 pts | CPNPC EGFR+ | ITK | 18 | 10 • Avant changement de ligne: 22 | 41 |
| Gan et coll. ²⁴ | 2014 | Rétrospective | ≤ 4 | Nb de métastases: NR Lieu des métastases: • Extracérébrales: 18 pts • Intracérébrales: 13 pts • Les deux: 2 pts | CPNPC ALK+ | Crizotinib | 33 | 5,5 • Site M+: ↑ 1-2 sites = 7 ↑ 3-4 sites = 2 | 39 |
| Iyengar et coll. ¹³ | 2014 | Phase II | ≤ 6 | Nb de lésions: 52 • Poumon: 22 (42%) • Médiastin: 10 (19%) • Os: 5 (10%) • Foie: 4 (8%) • Surrénales: 7 (13%) • Ganglions: 3 (6%) • Rein: 1 (2%) | CPNPC EGFR-/ ALK- | Erlotinib | 24 | 14,7 | 20,4 |
| Chan et coll. ²⁵ | 2017 | Rétrospective | ≤ 3 | Nb de lésions: 30 • Poumon: 18 (60%) • Cerveau: 5 (17%) • Os: 3 (10%) • Médiastin: 2 (7%) • Surrénales: 1 (3%) • Pancréas: 1 (3%) | CPNPC EGFR+ | Osimertinib Platine + bévacicu- mab | 25 | 7 | 28,2 |
| Qiu et coll. ²⁶ | 2017 | Rétrospective | ≤ 5 | Nb de lésions: 46 • Cerveau: 24 (52%) • Poumon: 16 (35%) • Os: 6 (13%) | CPNPC EGFR+ | ITK | 46 | 7 | 13 |
| Iyengar et coll. ¹⁴ | 2018 | Phase II | ≤ 5 | Nb de lésions: 62 • Poumon: 40 (64%) • Médiastin: 10 (16%) • Os: 3 (5%) • Foie: 2 (3%) • Surrénales: 3 (5%) • Ganglions: 3 (5%) • ORL: 1 (2%) | CPNPC EGFR-/ ALK- | Erlotinib Docétaxel Bévacizumab Pémétréxed Gemcitabine | 29 • RTH + CT: 14 • CT seule: 15 | • RTH + CT: 9,7 • CT seule: 3,5 | NR |
| Merino et coll. ²⁷ | 2018 | Rétrospective | ≤ 5 | Nb de lésions: 27 • Poumon: 12 (45%) • Foie: 3 (11%) • Surrénales: 2 (7%) • Os: 9 (33%) • Tissus mous: 1 (4%) | CPNPC | Pémétréxed Erlotinib Géfitinib Afatinib | 108 • OligoPro: 20 • OligoMet: 66 • LC: 22 | 4,4 • OligoPro: 3,3 • OligoMet: 7,6 • LC: 2,2 | 27,3 • OligoPro: 21,1 • OligoMet: 39,3 • LC: 11,8 |
| Xu et coll. ²⁸ | 2018 | Rétrospective | ≤ 5 | Nb de lésions: 323 • Cerveau: 124 (38%) • Os: 86 (27%) • Poumon: 40 (12%) • Surrénales: 35 (11%) • Foie: 18 (6%) • Paroi thoracique: 10 (3%) • Ganglions: 9 (3%) • Intestin: 1 (0%) | CPNPC EGFR+ | ITK | 206 | 18,3 | 37,4 |

TABLEAU 1 Études sur l'association SBRT et traitement systémique chez des patients en oligoprogression (suite)

| Auteurs | Années | Types d'étude | Nombre de métastases | Localisation des métastases | Pathologies | Traitement systémique | Nombre de patients | SSP (mois) | SG (mois) |
|----------------------------------|--------|---------------|----------------------|---|---|--|---|--|---|
| Jiang et coll. ²⁹ | 2019 | Rétrospective | NR | Nb de métastase: NR Lieu des métastases: • Foie | CPNPC EGFR+ | Géfitinib Erlotinib Icotinib | 49 • ITK + LAT: 24 • ITK seul: 25 | • ITK + LAT: 13,9 • ITK: 9,2 | • ITK + LAT: 28,3 • ITK: 17,1 |
| Gomez et coll. ¹⁶ | 2019 | Phase II | ≤ 3 | NR | CPNPC EGFR+/ALK+ | Paclitaxel + carboplatine Pémétréxed + carboplatine Cisplatine + étoposide Bévacizumab Pémétréxed Erlotinib | 49 • OligoMet: 29 • OligoPro: 20 | • OligoMet: - TL: 14,2 - Non TL: 4,4 • OligoPro: NA | • OligoMet: - TL: 41,2 - Non TL: 17 • OligoPro: 17 |
| Kissel et coll. ³⁰ | 2019 | Rétrospective | ≤ 5 | Nb de lésions: 99 • Foie: 12 (12%) • Ganglions: 7 (7%) • Os: 32 (32%) • Poumon: 21 (21%) • Surrénales: 27 (27%) | CPNPC CPPC | NR | 91 • OligoMet: 10 • OligoRec: 45 • OligoPers: 18 • OligoPro: 18 | 6,3 | 28,2 |
| Rossi et coll. ³¹ | 2019 | Rétrospective | ≤ 3 | NR | CPNPC EGFR+ | Géfitinib Afatinib | 131 • ITK + RTH: 30 • ITK seul: 13 • ITK stop: 88 | • ITK + RTH: 6,7 • ITK seul: 3,1 • ITK stop: NR | • ITK + RTH: 37,3 • ITK seul: 20,1 • ITK stop: 15,1 |
| Weiss et coll. ³² | 2019 | Phase II | ≤ 3 | Nb de métastases: NR Lieu des métastases: • Os: 14 (55%) • Cerveau: 10 (40%) • Ganglions: 10 (40%) • Foie: 8 (30%) | CPNPC EGFR+ | Erlotinib | 25 | 6 | 29 |
| Berkovic et coll. ³³ | 2020 | Rétrospective | ≤ 5 | Nb de lésions: 132 • Poumon: 132 (100%) | • CPNPC: 47% • Intestinal: 34% • Autre: 19% | NR | 104 | 24 | > 36 |
| Santarpia et coll. ³⁴ | 2020 | Rétrospective | ≤ 3 | Nb de lésions: 52 • Poumon: 16 (44%) • Ganglions: 13 (36%) • Cerveau: 12 (33%) • Os: 8 (22%) • Surrénales: 3 (8%) | CPNPC EGFR+ | Géfitinib | 36 | 6,3 | 38,7 |
| Buglione et coll. ¹⁷ | 2020 | Rétrospective | ≤ 5 | Nb de lésions: 333 • Cerveau: 204 (61%) • Poumon: 68 (20%) • Os: 24 (7%) • Ganglions: 16 (5%) • Surrénales: 12 (4%) • Foie: 8 (2%) • Tissus mous: 1 (1%) | CPNPC sans mutation EGFR/ALK+/KRAS | NR | 198 | 10,6 | 29,6 |

reçu l'association d'un ITK (erlotinib ou crizotinib) et d'une radiothérapie à visée curative, et parmi ces 4 patients, 3 ont reçu exclusivement une SBRT (le 4^e patient a reçu une radiothérapie normofractionnée à dose curative).

Weiss et coll. ont été les premiers à aborder le sujet de manière plus spécifique. Ils ont pu étudier 25 patients traités par SBRT aux sites d'oligoprogression pour un CPNPC muté par l'EGFR sous erlotinib. Sur ces 25 patients, 16 ont eu une SSP de plus de 3 mois, dont 3 de plus de 12 mois, avec une SSP médiane de 6 mois. La durée médiane de la poursuite du traitement par erlotinib après la SBRT était de 5,7 mois. La principale faiblesse de cette étude est sa petite taille avec malheureusement une clôture précoce de l'étude par manque de recrutement, l'absence d'un bras de contrôle et le manque

d'informations sur les techniques et les doses utilisées pour la radiothérapie.

Malgré le manque de données traitant spécifiquement de cette question, et avec l'avènement de la prise en charge curative par SBRT pour les patients atteints de maladie métastatique précoce (PEMBRO-RT), avec des résultats significatifs des essais de phase III, il est logique de croire en son efficacité dans la maladie oligoprogessive.

CONCLUSION

Bien que les preuves prospectives et randomisées concernant l'association de la SBRT au traitement systémique dans le

TABLEAU 2

Résumé des effets indésirables enregistrés

CTAE : Common Terminology Criteria for Adverse Event (critère de terminologie commune pour l'événement indésirable) ; NR : non renseigné.

| Auteurs | Toxicité de grades 1-2 (CTCAE), nombre de patients (%) | Toxicité de grade ≥ 3 (CTCAE), nombre de patients (%) |
|---------------------------------|---|--|
| Weickard et coll. ²² | <ul style="list-style-type: none"> • Alopecie: 6 (24%) • Asthénie: 4 (16%) • Trouble de la mémoire: 3 (12%) • Labilité émotionnelle: 2 (8%) • Nausées: 1 (4%) • Anorexie: 1 (4%) • Céphalée: 1 (4%) | <ul style="list-style-type: none"> • Asthénie: 2 (8%) |
| Gan et coll. ²⁴ | <p>Toxicité aiguë:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade 2: <ul style="list-style-type: none"> – Asthénie: 1 (7%) • Grade 1: <ul style="list-style-type: none"> – Asthénie: 4 (28%) – Gêne thoracique: 3 (21%) – Gêne abdominale: 3 (21%) – Nausées: 3 (21%) – Diarrhée: 2 (14%) – Anorexie: 2 (14%) <p>Toxicité chronique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade 2: <ul style="list-style-type: none"> – Douleur articulaire: 2 (14%) – Asthénie: 1 (7%) – Gêne abdominale: 1 (7%) – Pneumopathie: 1 (7%) • Grade 1: <ul style="list-style-type: none"> – Gêne thoracique: 3 (21%) – Asthénie: 2 (14%) – Diarrhées: 2 (14%) – Anorexie: 2 (14%) – Nausées: 1 (7%) – Œdème du bras/tronc: 1 (7%) – Rash: 1 (7%) | <p>Toxicité aiguë: 0%</p> <p>Toxicité chronique: 0%</p> |
| Iyengar et coll. ¹³ | NR | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 5: <ul style="list-style-type: none"> – Détresse respiratoire: 1 (4%) • Grade 4: <ul style="list-style-type: none"> – Diarrhées et asthénie: 1 (4%) • Grade 3: <ul style="list-style-type: none"> – Pneumopathie: 2 (8%) |
| Chan et coll. ²⁵ | NR | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3: <ul style="list-style-type: none"> – Œsophagite: 1 (4%) |
| Qiu et coll. ²⁶ | NR | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 4: <ul style="list-style-type: none"> – Prurit: 2 (4%) • Grade 3: <ul style="list-style-type: none"> – Neutropénie: 10 (22%) • Grade 2: <ul style="list-style-type: none"> – Pneumopathie: 2 (4%) |
| Iyengar et coll. ¹⁴ | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 2: <ul style="list-style-type: none"> – Toxicité hématologique: 4 (28%) • Grade 1: <ul style="list-style-type: none"> – Toxicité gastro-intestinale: 6 (42%) – Toxicité respiratoire: 2 (14%) – Toxicité cutanée: 1 (7%) | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3: <ul style="list-style-type: none"> – Respiratoire: 2 (14%) – Hématologique: 1 (7%) – Infectieuse: 1 (7%) |
| Merino et coll. ²⁷ | NR | <p>Toxicité chronique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3: <ul style="list-style-type: none"> – Fracture osseuse: 3 (3%) – Détresse respiratoire: 2 (2%) |
| Xu et coll. ²⁸ | NR | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3: <ul style="list-style-type: none"> – Pneumopathie: 17 (8%) – Œsophagite: 35 (17%) |
| Gomez et coll. ¹⁶ | NR | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3: <ul style="list-style-type: none"> – Œsophagite: 2 (4%) – Anémie: 1 (2%) – Pneumothorax: 1 (2%) – Douleur thoracique: 1 (2%) |
| Kissel et coll. ³⁰ | <p>Toxicité chronique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grades 1-2: <ul style="list-style-type: none"> – Douleur neuropathique: 6 (13%) – Pneumopathie: 4 (8%) | <p>Toxicité aiguë</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grade 3: <ul style="list-style-type: none"> – Douleur/asthénie: 3 (5,5%) |
| Weiss et coll. ³² | <ul style="list-style-type: none"> • Grade 2: <ul style="list-style-type: none"> – Douleur: 1 (4%) • Grade 1: <ul style="list-style-type: none"> – Asthénie: 4 (16%) – Douleur: 2 (8%) – Anorexie: 2 (8%) | 0% |

TABLEAU 2 Résumé des effets indésirables enregistrés (suite)

| Auteurs | Toxicité de grades 1-2 (CTCAE), nombre de patients (%) | Toxicité de grade ≥ 3 (CTCAE), nombre de patients (%) |
|----------------------------------|---|---|
| Berkovic et coll. ³³ | Toxicité aiguë • Grade 2: – Pneumopathie: 2 (2%) | Toxicité aiguë • Grade 3: – Pneumopathie: 1 (1%) Toxicité chronique: • Grade 3: – Pneumopathie: 2 (2%) • Grade 4: – Pneumopathie: 1 (1%) |
| Santarpia et coll. ³⁴ | • Grade 2: – Trouble hépatique: 2 (5,5%) | • Grade 3: – Rash: 1 (2,7%) |
| Buglione et coll. ¹⁷ | Toxicité aiguë • Grade 2: – Nausées: 7 (3%) – Dyspnée: 6 (3%) – Douleur osseuse: 5 (2%) – Œsophagite: 2 (1%) | Toxicité aiguë • Grade 3: – Nausées: 2 (1%) Toxicité chronique • Grade 5: – Radionécrose: 2 (1%) |

CPNPC oligoprogressif restent limitées, la SBRT dans ce contexte a déjà été acceptée dans la pratique clinique. Cette approche vise à retarder le changement de ligne de traitement systémique, afin de prolonger la durée de vie. En outre, compte tenu du faible risque d'effets indésirables, la SBRT peut également contribuer à améliorer ou à maintenir la qualité de vie dans les maladies métastatiques ne nécessitant qu'une chimiothérapie conventionnelle. L'une des principales limites actuelles est la définition de l'oligoprogression, car le nombre et le volume des métastases cibles diffèrent considérablement dans la littérature.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique chez les patients en oligoprogression permettrait de retarder le changement de thérapie systémique, en éliminant les foyers de maladie résistants
- L'association d'inhibiteurs de la tyrosine kinase ou d'une immunothérapie à la radiothérapie stéréotaxique est réalisable en toute sécurité pour le patient après validation de l'indication par un tumorboard spécialisé

1 Spencer K, Parrish R, Barton R, Henry A. Palliative Radiotherapy. *BMJ* 2018;360:k821.
 2 Sahgal A, Roberge D, Schellenberg D, et al. The Canadian Association of Radiation Oncology Scope of Practice Guidelines for Lung, Liver and Spine Stereotactic Body Radiotherapy. *Clin Oncol* 2012;24:629-39.
 3 Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, et al. Defining Oligometastatic Disease from a Radiation Oncology Perspective: An ESTRO-ASTRO Consensus Document. *Radiother Oncol* 2020;148:157-66.
 4 Shultz DB, Diehn M, Loo BW. To SABR or Not to SABR? Indications and Contraindications for Stereotactic Ablative Radiotherapy in the Treatment of Early-Stage, Oligometastatic, or Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2015;25:78-86.
 5 Choi CYH, Chang SD, Gibbs IC, et al. What Is the Optimal Treatment of Large Brain Metastases? An Argument for a Multidisciplinary Approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:688-93.
 6 **Palma DA, Olson R, Harrow S, 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;38:2830-8. Disponible sur : <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.20.00818>
 7 Wang X, Zeng M. First-Line Tyrosine

Kinase Inhibitor with or without Aggressive Upfront Local Radiation Therapy in Patients with EGFRm Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Interim Results of a Randomized Phase III, Open-Label Clinical Trial (SINDAS) (NCT02893332). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):9508.
 8 Franzese C, Badalamenti M, Comito T, et al. Assessing the Role of Stereotactic Body Radiation Therapy in a Large Cohort of Patients with Lymph Node Oligometastases: Does It Affect Systemic Treatment's Intensification? *Radiother Oncol* 2020;150:184-90. Disponible sur : www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167814020303546
 9 Carretero-González A, Lora D, Ghanem I, et al. Analysis of Response Rate with ANTI PD1/PD-L1 Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Oncotarget* 2018;9:8706-15.
 10 Mole RH. Whole Body Irradiation; Radiobiology or Medicine? *Br J Radiol* 1953;26:234-41.
 11 Chicas-Sett R, Morales-Orue I, Rodriguez-Abreu D, Lara-Jimenez P. Combining Radiotherapy and Ipilimumab Induces Clinically Relevant Radiation-Induced Abscopal Effects in Metastatic Melanoma Patients: A Systematic Review. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:5-11.
 12 Chicas-Sett R, Morales-Orue I, Castilla-Martinez J, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy Combined with

Immune Checkpoint Inhibitors Reboots the Immune Response Assisted by Immunotherapy in Metastatic Lung Cancer: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2019;20:2173.
 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 *Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative Radiotherapy for Limited Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e173501.
 15 *Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ, et al. Local Consolidative Therapy versus Maintenance Therapy or Observation for Patients with Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer without Progression after First-Line Systemic Therapy: A Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 2 Study. *Lancet Oncol* 2016;17:1672-82.
 16 *Gomez DR, Tang C, Zhang J, 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;37:1558-65.
 17 Buglione M, Jerezek-Fossa BA, Bonù ML, et al. Radiosurgery and Fractionated Stereotactic Radiotherapy in

Oligometastatic/Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Results of a Multi-Institutional Series of 198 Patients Treated with "Curative" Intent. *Lung Cancer* 2020;141:1-8.
 18 Theelen WSME, Peulen HMMU, Lalezari F, et al. Effect of Pembrolizumab after Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:1276-82.
 19 Desideri I, Francolini G, Scotti V, et al. Benefit of Ablative versus Palliative-Only Radiotherapy in Combination with Nivolumab in Patients Affected by Metastatic Kidney and Lung Cancer. *Clin Transl Oncol* 2019;21:933-8.
 20 Kagawa Y, Furuta H, Uemura T, et al. Efficacy of Local Therapy for Oligoprogressive Disease after Programmed Cell Death 1 Blockade in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Sci* 2020;111:4442-52. n/a(na). Disponible sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cas.14605>
 21 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.
 22 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.
- 23 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.
- 24 Gan GN, Weickhardt AJ, Scheier B, et al. Stereotactic Radiation Therapy Can Safely and Durably Control Sites of Extra-Central Nervous System Oligoproliferative Disease in Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Lung Cancer Patients Receiving Crizotinib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:892-8.
- 25 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.
- 26 Qiu B, Liang Y, Li Q, et al. Local Therapy for Oligoproliferative Disease in Patients with Advanced Stage Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. *Clin Lung Cancer* 2017;18:e369-73.
- 27 Merino Lara T, Helou J, Poon I, et al. Multisite Stereotactic Body Radiotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Delaying the Need to Start or Change Systemic Therapy? *Lung Cancer* 2018;124:219-26.
- 28 Xu Q, Zhou F, Liu H, et al. Consolidative Local Ablative Therapy Improves the Survival of Patients with Synchronous Oligometastatic NSCLC Harboring EGFR Activating Mutation Treated with First-Line EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol* 2018;13:1383-92.
- 29 Jiang T, Chu Q, Wang H, et al. EGFR-TKIs Plus Local Therapy Demonstrated Survival Benefit than EGFR-TKIs Alone in EGFR-Mutant NSCLC Patients with Oligometastatic or Oligoproliferative Liver Metastases. *Int J Cancer* 2019;144:2605-12.
- 30 Kissel M, Martel-Lafay I, Lequesne J, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy and Systemic Treatments for Extracerebral Oligometastases, Oligorecurrence, Oligopersistence and Oligoprogression from Lung Cancer. *BMC Cancer* 2019;19:1237.
- 31 Rossi S, Finocchiaro G, Noia VD, et al. Survival Outcome of Tyrosine Kinase Inhibitors beyond Progression in Association to Radiotherapy in Oligoproliferative EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *Future Oncol* 2019;15:3775-82.
- 32 Weiss J, Kavanagh B, Deal A, et al. Phase II Study of Stereotactic Radiosurgery for the Treatment of Patients with Oligoprogression on Erlotinib. *Cancer Treat Res Commun* 2019;19:100126.
- 33 Berkovic P, Gulyban A, Defraene G, et al. Stereotactic Robotic Body Radiotherapy for Patients with Oligorecurrent Pulmonary Metastases. *BMC Cancer* 2020;20:402.
- 34 Santaripa M, Altavilla G, Borsellino N, et al. High-Dose Radiotherapy for Oligo-Progressive NSCLC Receiving EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: Real World Data. *In Vivo* 2020;34:2009-14.

* à lire

** à lire absolument