

# QUELLES STRATEGIES THERAPEUTIQUES POUR LES CBNPC OLIGO-METASTATIQUES ?

---

Paul Van Schil  
Hôpital Universitaire d'Anvers



Paul Van Houtte  
Institut Bordet  
Université Libre Bruxelles



- Pas de conflit d'intérêt



Omegang ou la joyeuse entrée de Charles Quint à Bruxelles

# Le concept de maladie oligometastatique

- Editorial JCO 1995 (Hellman & Weichselbaum)
- Le cancer comprend une variété de situation : de la maladie localisée à une atteinte métastatique diffuse quand elle peut être détectée avec une série de situations intermédiaires
- La maladie oligométastatique n'est pas juste une curiosité stochastique mais un état où la capacité métastatique est limitée.
- L'éradication de ces sites pourrait être curative....



## Fundamental models of metastasis

Klein CA, Nature reviews, April 2009

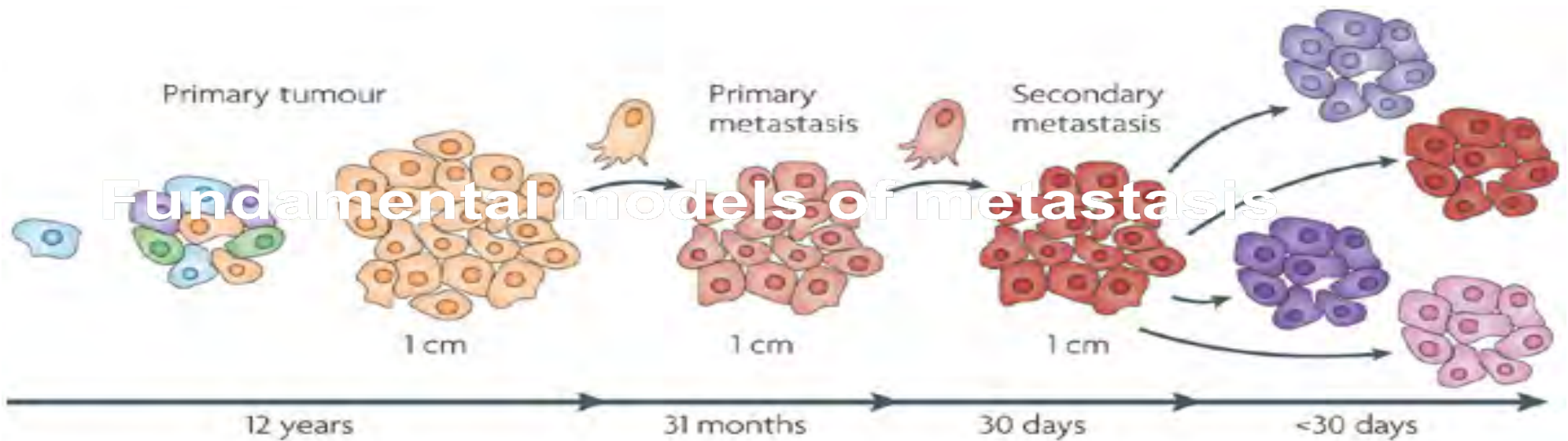
- Le modèle de progression linéaire

La dissémination des cellules cancéreuses survient près de la fin du développement de la tumeur primaire

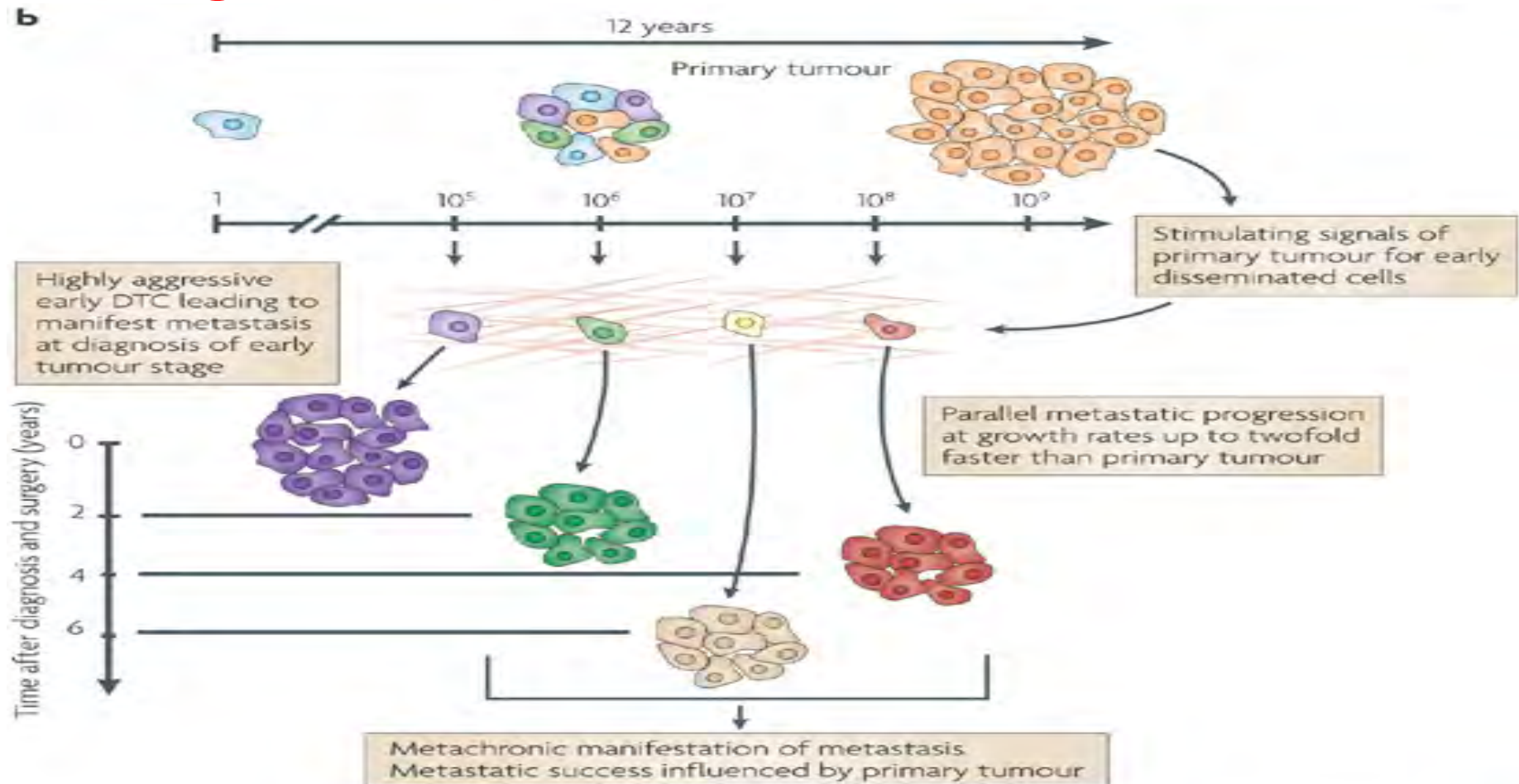
- Le modèle de progression en parallèle

La dissémination survient bien avant une maladie cliniquement décelable

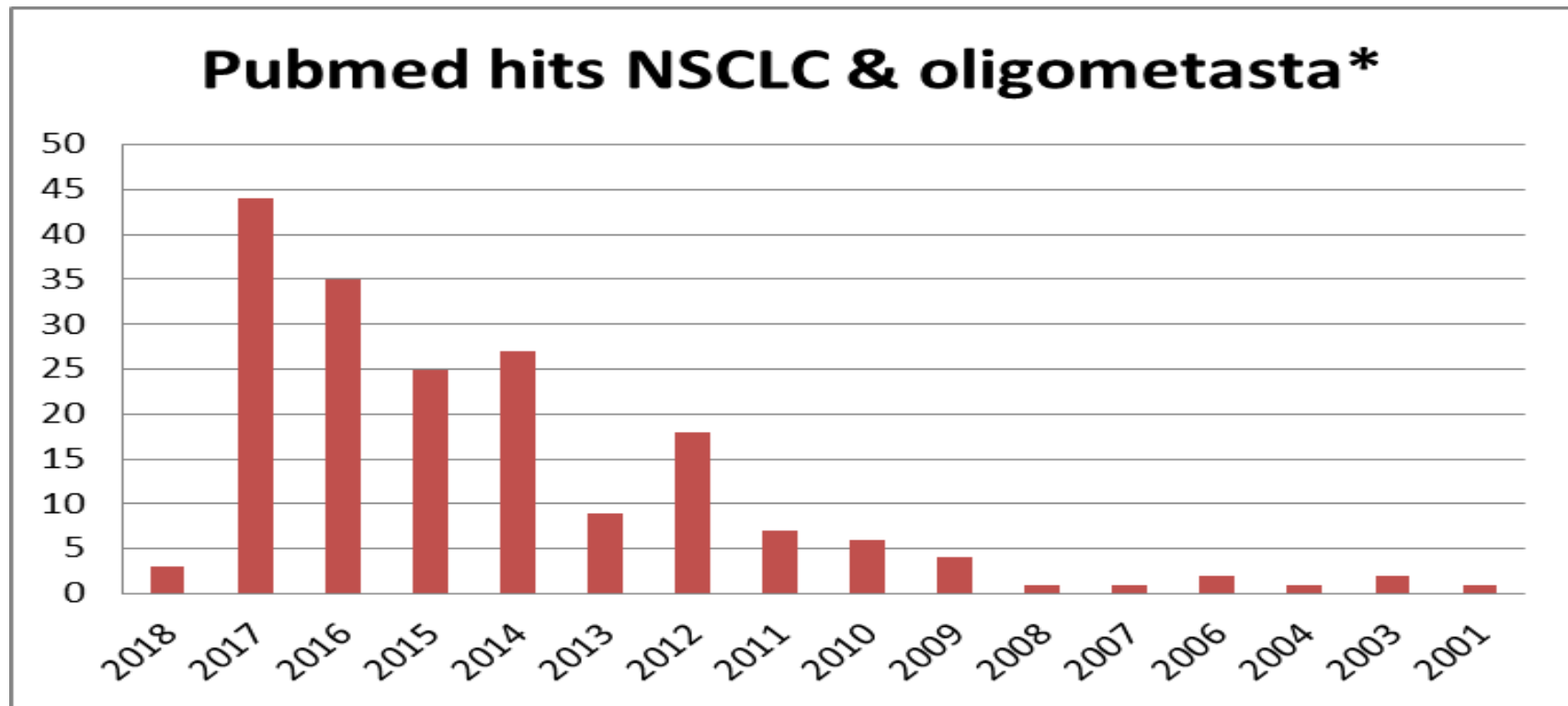
## La progression linéaire



# La progression parallèle



# Oligometastatic NSCLC Un sujet très tendance



# Pourquoi cet intérêt pour la maladie oligométastatique ?

- Les progrès des traitements systémiques
- L'arrivée d'une nouvelle forme d'immunothérapie (PDL1..)
- Les capacités de l'imagerie : CT, IRM, TEP-CT
- Les progrès en chirurgie
- Les progrès en radiothérapie (SBRT/SAR)



# Graded Prognostic Assessment for Lung Cancer Using Molecular Markers (Lung-molGPA)

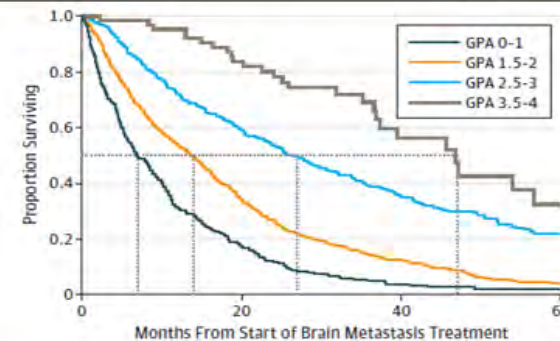
Table 2. Updated DS-GPA for NSCLC With Brain Metastases (Lung-molGPA) Scoring Chart and Worksheet to Estimate Survival

Prognostic Factor	GPA Scoring Criteria <sup>a</sup>			Patient Score <sup>b</sup>
	0	0.5	1.0	
Age, y	≥70	<70	NA	—
KPS	<70	80	90-100	—
ECM	Present		Absent	—
Brain metastases, No.	>4	1-4	NA	—
Gene status	<i>EGFR</i> neg/unk and <i>ALK</i> neg/unk	NA	<i>EGFR</i> pos or <i>ALK</i> pos	—
Total	NA	NA	NA	—



	N	MST months
I	310	7.7
II	1424	4.5
II	175	2.3

RPA  
RTOG



**Métastases cérébrales : Evolution du pronostic Sperduto JAMA 2016**

# Une histoire

- Fin 2011 adénocarcinome stadifié T4N2M1c en raison de métastases cérébrales traité par radiochimiothérapie au-niveau thoracique et par radiochirurgie pour les métastases cérébrales suivi d'une thérapie ciblée vu l'EGFR muté
- En 2014 nouvelle localisation cérébrale traitée par radiochirurgie
- En 2015 chirurgie pour une radionécrose au niveau cérébelleux
- En Février 2018 absence d'évolution PS 0

## 8th ed, TNM – M Recommendations

Oligometastatic disease

- M1a: as it is
- M1b: single metastasis in a single organ
- M1c: multiple metastases in a single organ or in several organs

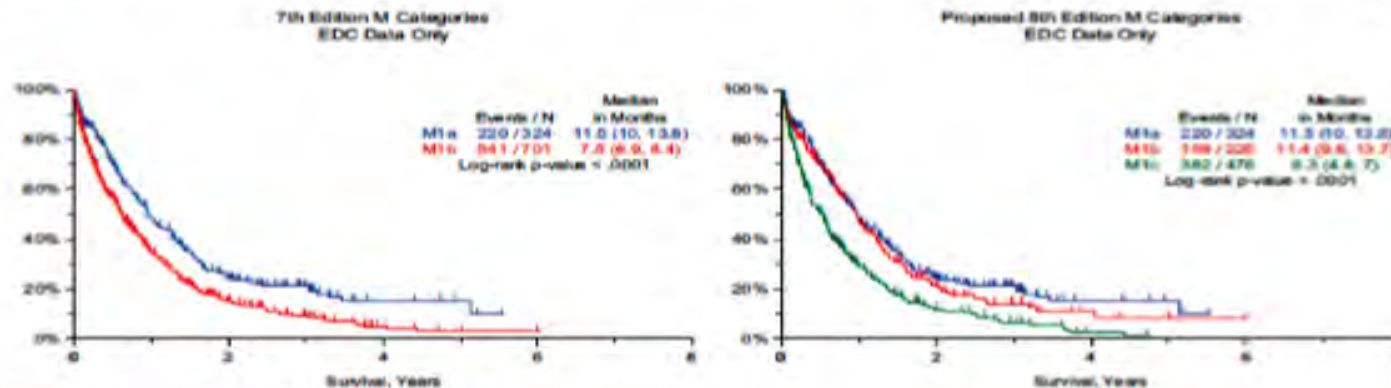
Eberhardt W et al. J Thorac Oncol 2015; in press.

# La nouvelle classification TNM

**TABLE 3. Prognostic Impact of Single and Multiple Metastatic Lesions in a Single Organ versus Multiple Metastatic Sites**

Proposed Category	Variable	n/N (%)	Overall Survival	
			HR (95% CI)	P Value
M1a	M1a	324/1025 (32)	Reference level	
M1b	M1b, single organ/lesion	225/1025 (22)	1.11 (0.91, 1.36)	0.308
M1c	M1b, single organ/multiple lesions	229/1025 (22)	1.63 (1.34, 1.99)	<0.001
	M1b, multiple organs	247/1025 (24)	1.85 (1.52, 2.24)	<0.001

P value from score  $\chi^2$  test in Cox regression.  
HR, hazard rat



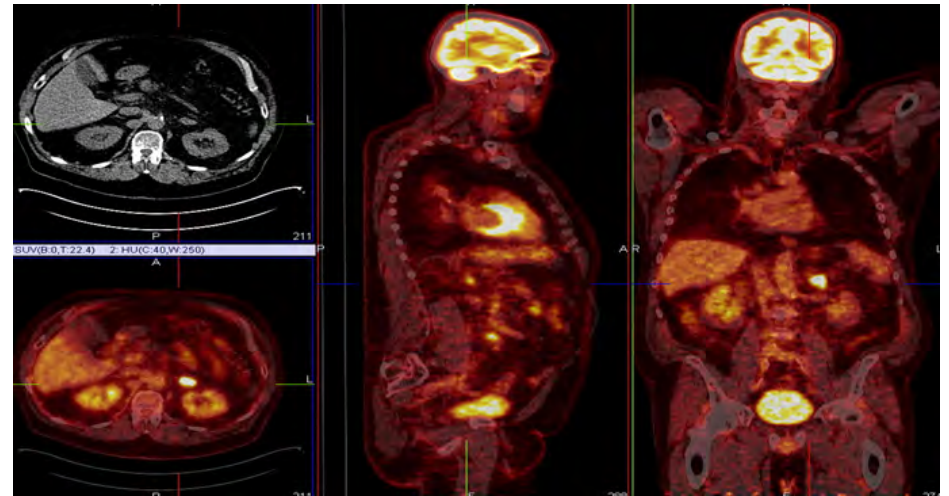
**FIGURE 8. The 7th edition and proposed 8th edition M categories.**

# Terminologie et Oligometastases

- A la présentation ou métastases **synchrones**
- **Oligorecursive** métastatique après une période de maladie sous contrôle (metachrone)
- Maladie **oligopersistante** après une réponse au traitement systémique pour une maladie disséminée
- Maladie **Oligoprogressive** dans le cadre d'un traitement systémique qui permet un contrôle partiel de la maladie

# Oligométastases et chirurgie

- Cerveau
- Surrénales
- Poumon
- Osseuse
- Cutanée
- Foie



- Le traitement de la maladie primaire pulmonaire



## Chirurgie de rattrapage

### une maladie oligométastatique pulmonaire

- 52-ans ♂
- 2006 NSCLC LsupDr + méta osseuse femur gauche
- stabilisation + RT + 6 cycles radiochimioth. pour la T. pulmonaire

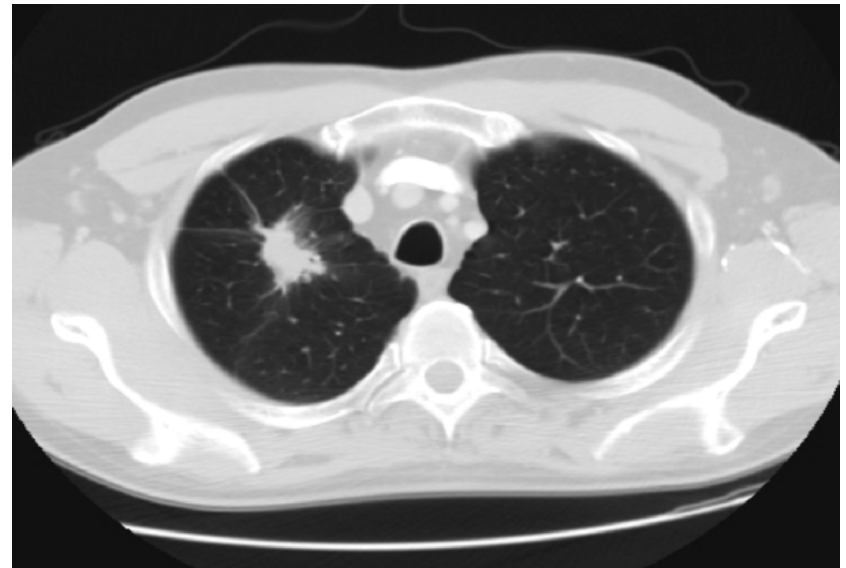
X-ray  
30 04 07



Duchateau N. Ann Thorac Surg  
2017; 103:e409



## Cas de métastase osseuse



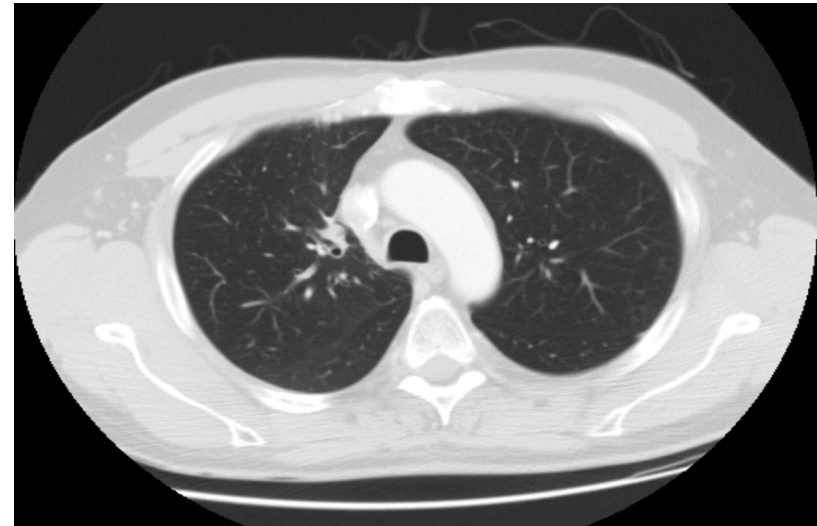
CT 28 11 06





## Cas de métastase osseuse

CT thoracique 08/07 : response partielle et maladie stabilisée

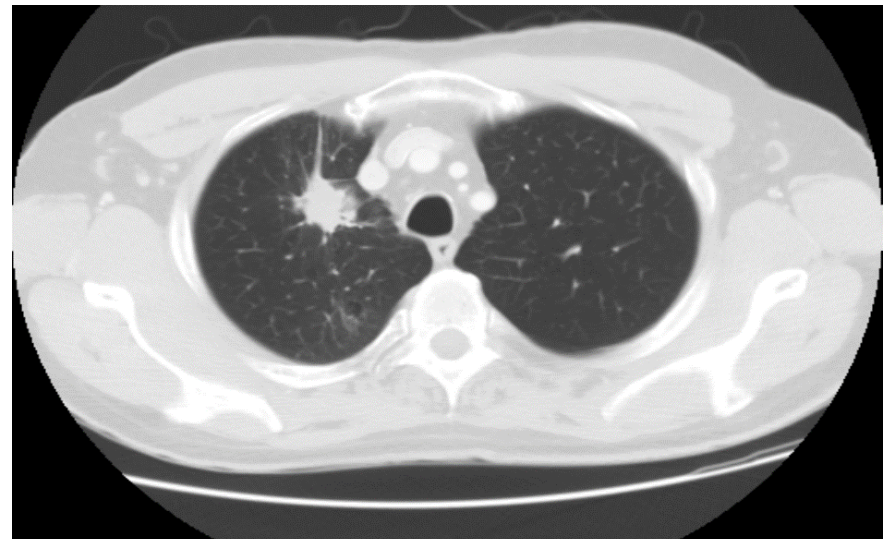
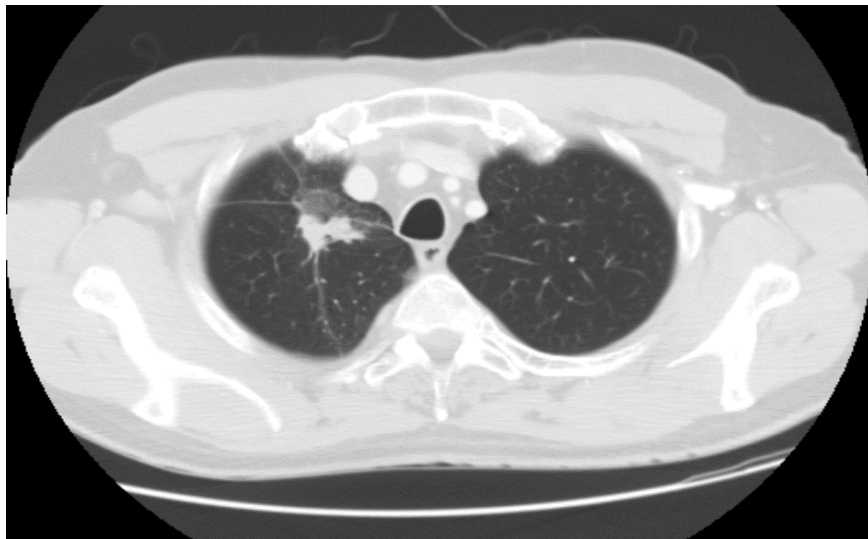


CT  
13 08 07



## Cas de métastase osseuse

CT thoracique 1207 : maladie progressive localement

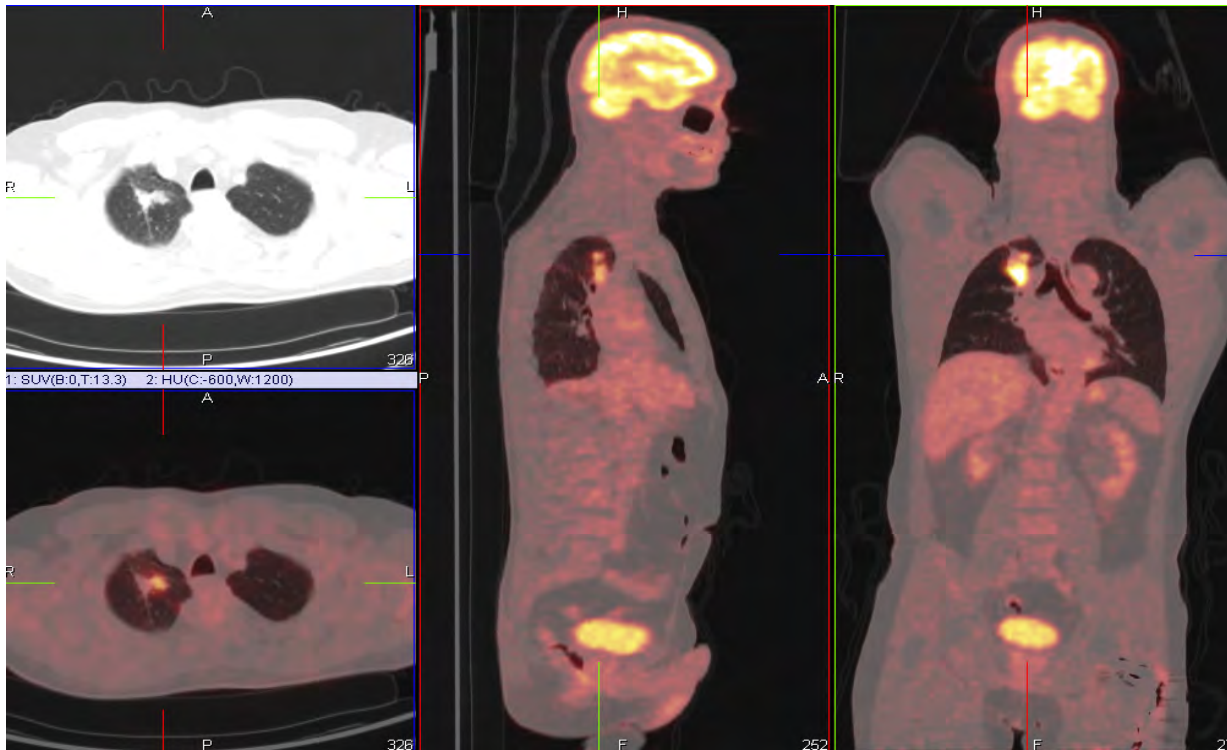


CT  
10 12 07



## Cas de métastase osseuse

TEP-CT  
19 12 07



TEP-CT : Récidive locale

210108 chirurgie : lobectomie  
lobe sup droit de rattrapage  
pT1N1 R0

Complication postop: infection  
de plaie Staph. aureus  
2018: pas de rechute

Duchateau N. Ann Thorac Surg 2017; 103:e409

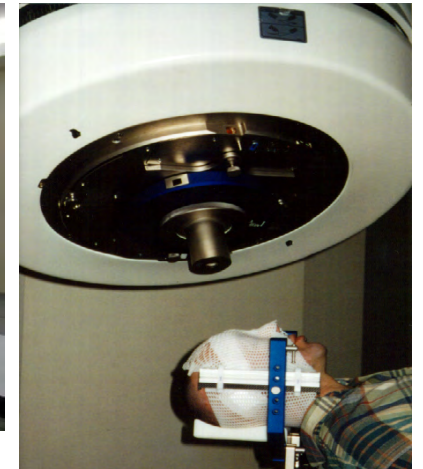
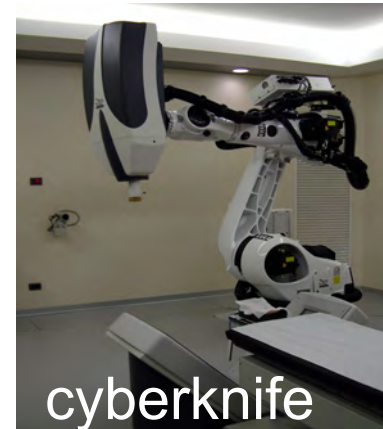
# Radiothérapie Stéréotaxique (SBRT) “radiochirurgie” ou ablative

## **SBRT est caractérisée par:**

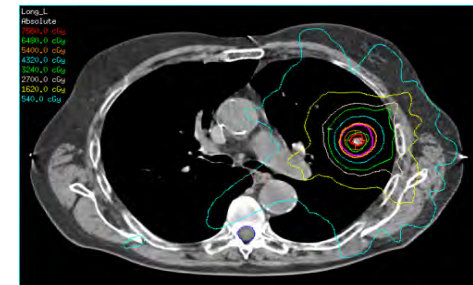
- une définition de la cible en 4D
- un positionnement précis
- de multiples champs non-coplanaires
- un contrôle du mouvement

## Permettant:

- Un gradient de dose très important
- Un hypofractionnement (3-8x)
- Une haute dose biologique



gammaknife

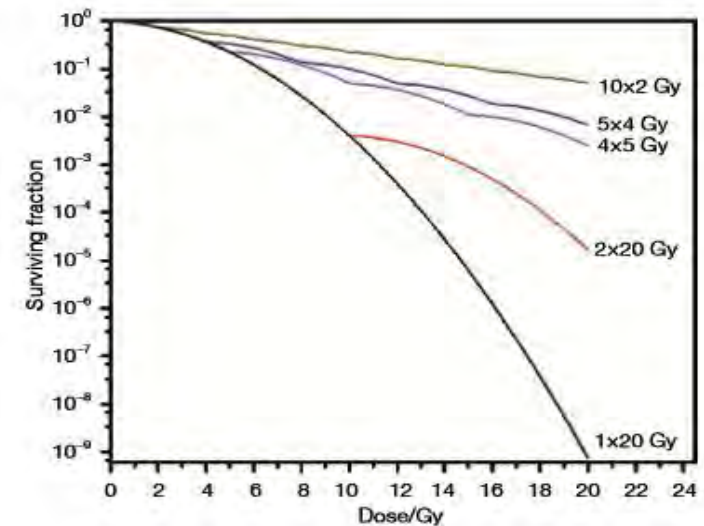


# Differents schémas de radiothérapie

## Doses biologiques équivalentes

Dose Totale Gy/nombre de fractions	BED10
48 / 4	106
45 / 3	113
<b>60 / 30</b>	<b>72</b>
60 / 8	105
60 / 5	132
60 / 3	180
<b>74 / 37</b>	<b>88</b>

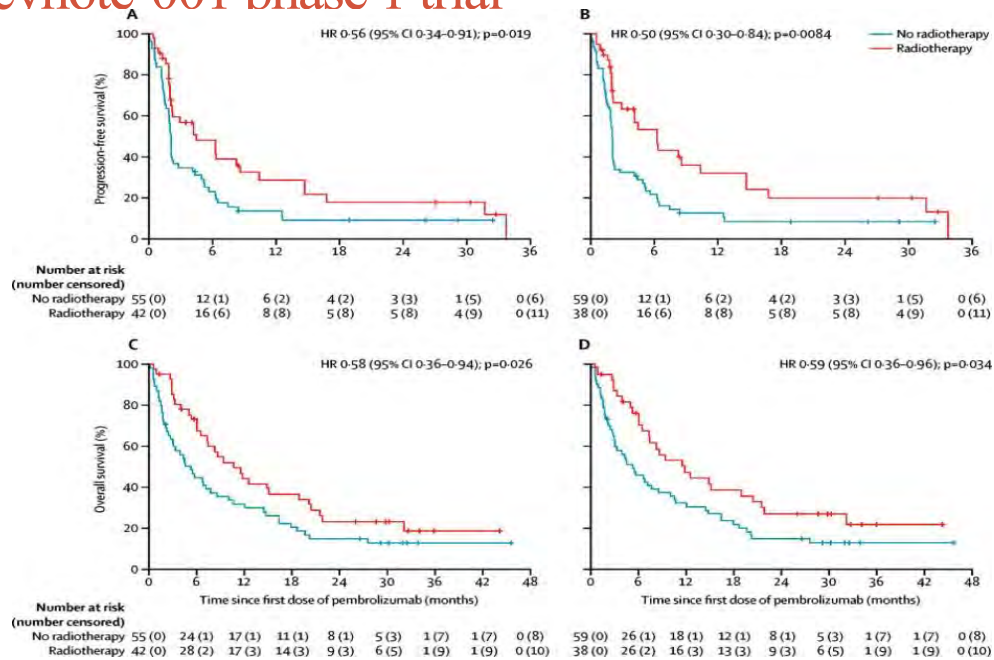
## Courbe de survie cellulaire



- En rouge les doses de l'essai du RTOG
- BED = biological equivalent dose

# Pembrolizumab and Radiotherapy

Shaverdian Lancet Oncol 2017  
Keynote-001 phase 1 trial

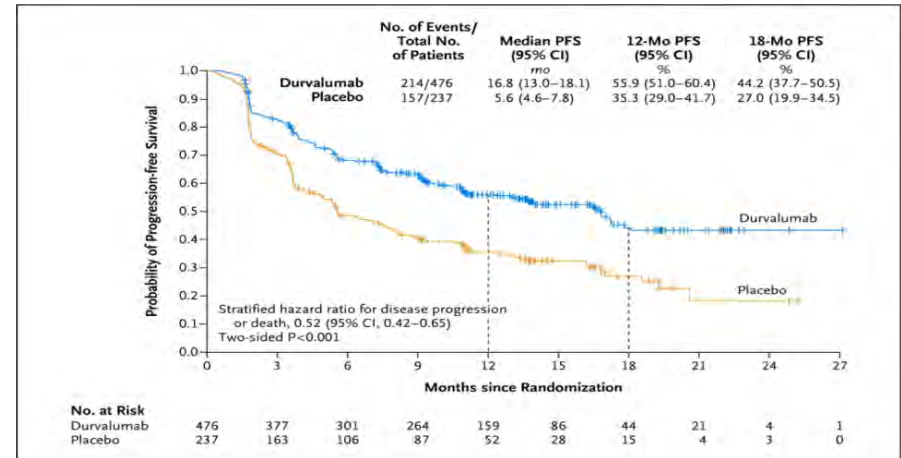


Any RT

Grade 3 lung toxicity

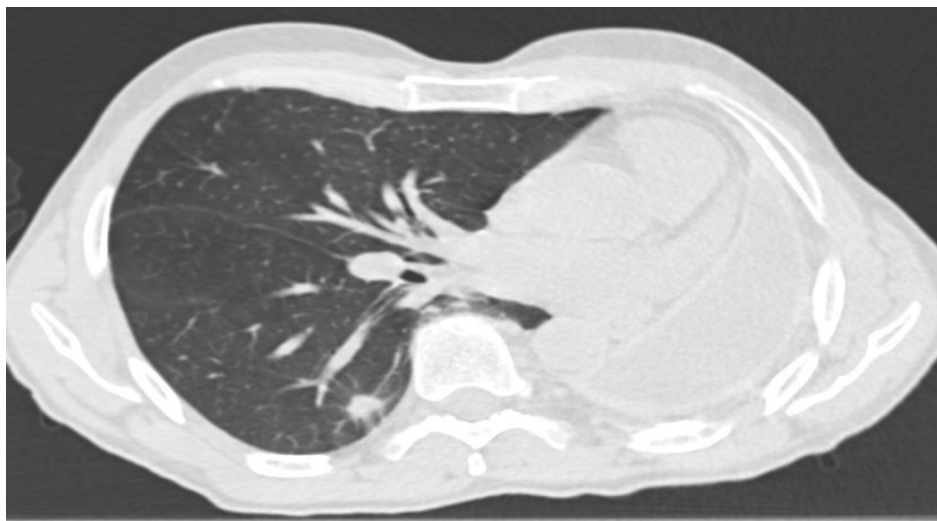
Extracranial RT

# Adjuvant Durvalumab after RT-Chemoth. Antonia SJ N.Eng.J.Med. 2017



Pacific trial : adjuvant Durvalumab  
Better PFS regardless of PDL1 expression  
Waiting survival data

RT	No RT
Thoracic	
3/24	1/73



Métastase unique après une  
pneumonectomie

TEP-CT 6 ans après SBRT



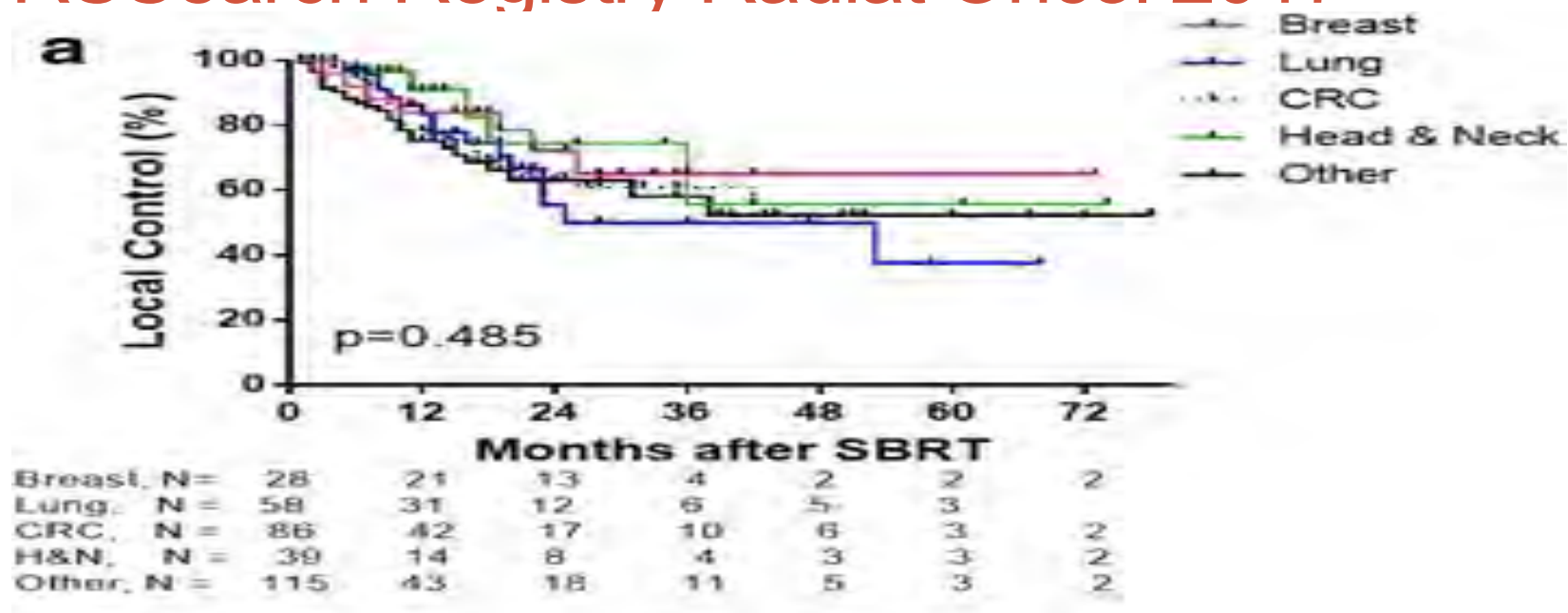
## Quelques séries de SBRT & Métastases pulmonaires

Reference	No. of Patients	No. of Targets	Radiation Dose	Median Follow-Up (Months)	Outcomes
<b>Fractionated/Single Fraction SABR</b>					
Onimaru et al. <sup>27</sup>	20	32	48 Gy/8 fx, 60 Gy/8 fx	18	48% 2-yr OS, 69.6% 3-yr LC for 48 Gy, 100% 3-yr LC for 60 Gy
Yoon et al. <sup>26</sup>	53	80	30 Gy/3 fx, 40 Gy/4 fx, 48 Gy/4 fx	14	70% LC for 30 Gy, 77% for 40 Gy, 100% LC for 48 Gy, 51% all 2-yr OS
Okunieff et al. <sup>28</sup>	50	125	50 Gy/10 fx, 48 Gy/6 fx, 57 Gy/3 fx	18.7	91% 3-yr LC, 50% 2-yr OS
Norihisa et al. <sup>18</sup>	34	43	48 Gy/4 fx, 60 Gy/5 fx, at isocenter	27	90% 2-yr LC, 84% 2-yr OS
Brown et al. <sup>25</sup>	35	69	5 Gy/1 fx to 60 Gy/4 fx	18	77% crude LC, 72.5% 2-yr OS
Rusthoven et al. <sup>12</sup>	38	63	60 Gy/3 fx at 80%	15.4	96% 2-yr LC, 39% 2-yr OS
Wulf et al. <sup>24</sup>	41	51	30 Gy/3 fx, 36 Gy/3 fx, 26 Gy/1 fx at 100%	13	80% 1-yr LC, 33% 2-yr OS
Ricardi et al. <sup>23</sup>	61	77	45 Gy/3 fx, 26 Gy/1 fx at 80%	20.4	89% 2-yr LC, 66.5% 2-yr OS
<b>Single Fraction SABR Only</b>					
Hof et al. <sup>30</sup>	61	71	12 to 30 Gy at isocenter	14	65.1% 2-yr OS
Filippi et al. <sup>29</sup>	67	90	26 Gy at 80%	24	88.1% 2-yr LC, 70.5% 2-yr OS

Attention toutes tumeurs confondues



# SBRT & Type de tumeur Ricco A et al RSSearch Registry Radiat Oncol 2017



Mais la taille et la dose sont des facteurs à prendre en considération

# *Radiothérapie ou Chirurgie*

## *Une question pour les oncologues médicaux et pneumologues*



- G. Varela et J. Kuzdal
- présidents ESTS



- Oncologues
- Bunn, Stahel

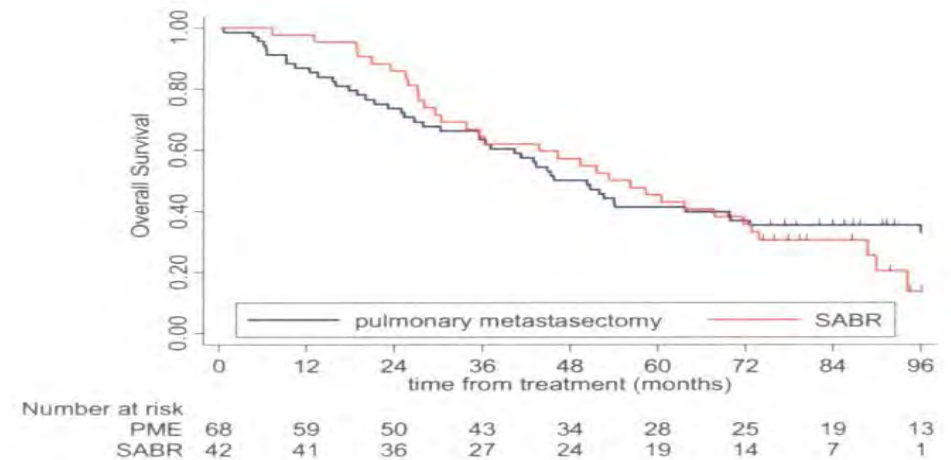


- Happy radiation oncologists

# SBRT ou Chirurgie Oligométastases Pulmonaires

## Lodeweges et al JTO 2017 University Groningen

Caractéristiques	Chirurgie (68)	SBR (42)
Age (médiane)	61 (18-80)	70 (48-89)
Tumeur primaire		
Colorectal	39	31
Sarcome	18	1
Poumon	0	6
Rein	5	1
Autres	6	3
Intervalle libre		
Mois	18	12.7
Écart	0-138	0-86
Nbre lésions		
1	40	27
2-3	24	14
4-5	4	1
Traitement local ant	23	25
Chimiothérapie ant	8	13



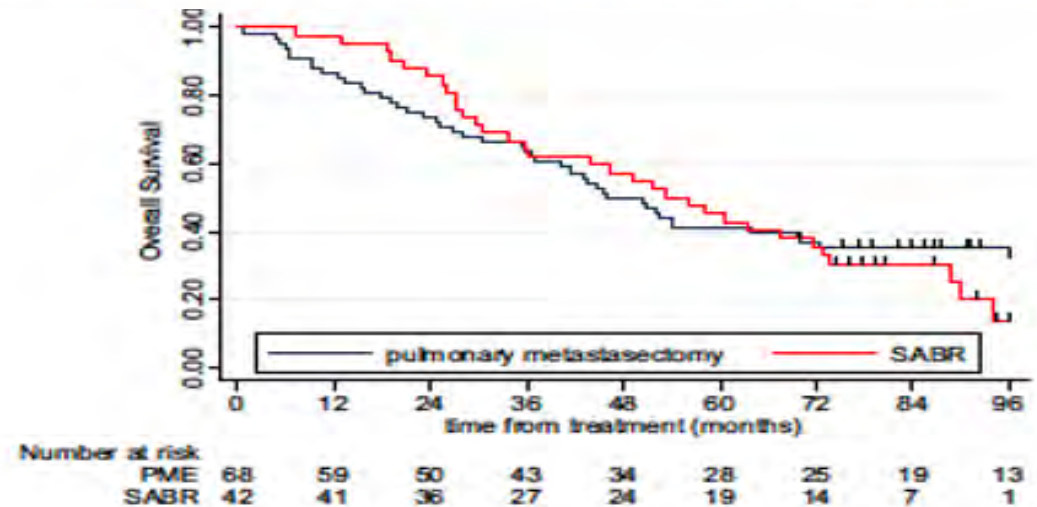
**Figure 1.** Unadjusted overall survival. PME, pulmonary metastasectomy; SABR, stereotactic ablative radiation.

## Chirurgie ou Radiothérapie pour des métastases pulmonaires

Characteristic	Percentage and 95% Confidence Interval							
	1 y	2 y	3 y	4 y	5 y	6 y	7 y	8 y
<b>Overall survival</b>								
PME	87 (76-93)	74 (61-82)	63 (51-73)	50 (38-61)	41 (29-53)	37 (26-48)	35 (24-46)	35 (24-46)
SABR	98 (84-100)	86 (71-93)	64 (48-77)	57 (41-70)	45 (30-59)	35 (21-50)	29 (16-44)	13 (3-30)
All patients	91 (84-95)	78 (69-85)	64 (54-72)	53 (43-62)	43 (33-52)	36 (27-45)	33 (24-42)	28 (20-38)
<b>Freedom from failure of local strategy</b>								
PME	69 (56-78)	54 (41-65)	46 (34-57)	40 (28-51)	40 (28-51)	40 (28-51)	40 (28-51)	35 (22-48)
SABR	76 (60-86)	57 (41-70)	49 (33-63)	46 (31-61)	40 (25-55)	37 (22-52)	32 (17-48)	32 (17-48)
All patients	72 (62-79)	55 (45-64)	47 (37-56)	42 (33-51)	40 (30-49)	39 (29-48)	37 (28-47)	34 (24-45)

LODEWEGES J Thor. Oncol. 2017

Pas de différence  
en survie ni en contrôle local



# Une revue des oligométastases et Ca pulmonaire non à petite cellule : Métaanalyse d'Ashworth

- N=747 patients
- 75% synchrone, 25% metachrone
- 1-5 lésions métastatiques.... 88% 1 met, 8% 2 mets, 4% >2

1) Cerveau 36% 2) Poumons 34% 3) Surrénales 12%

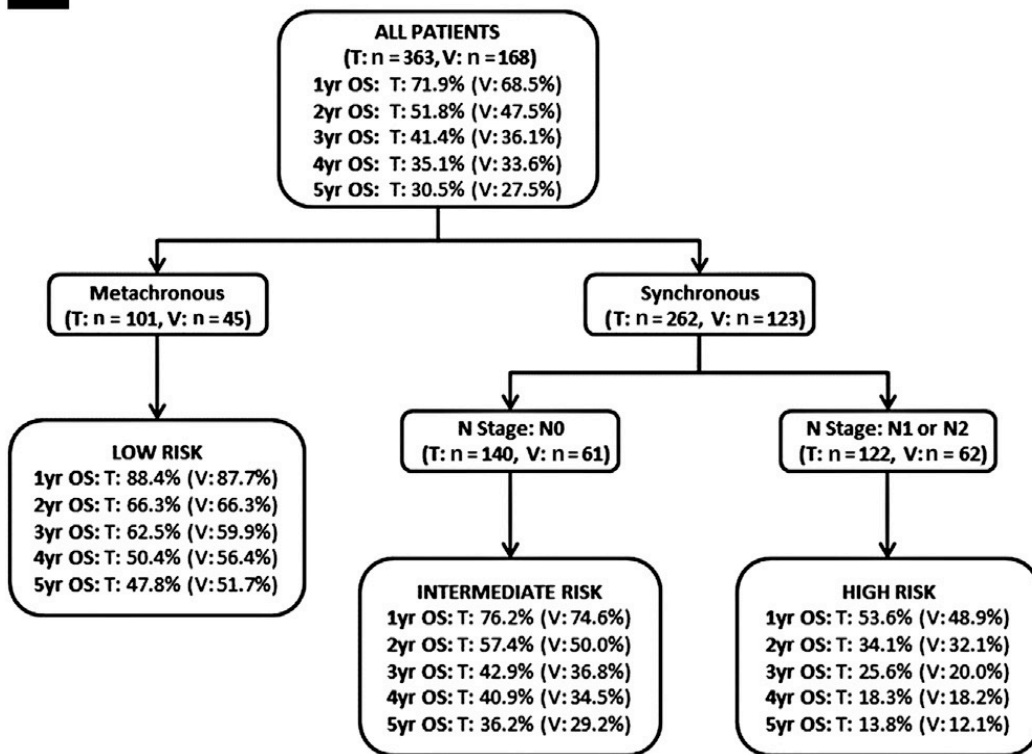
- Maladie intrathoracique: 2/3 IA – IIB
- 1/3 IIIA, IIIB  
80% T1 T2, 50% N0
- Traitement de la T.pulmonaire: 84% chirurgie, 16% RT
- Traitement des métastases: 62% chirurgie, 38% RT

Ashworth, Clin Lung Cancer, 2014

An Individual Patient Data Metaanalysis of Outcomes and Prognostic Factors After Treatment of Oligometastatic Non Small-Cell Lung Cancer

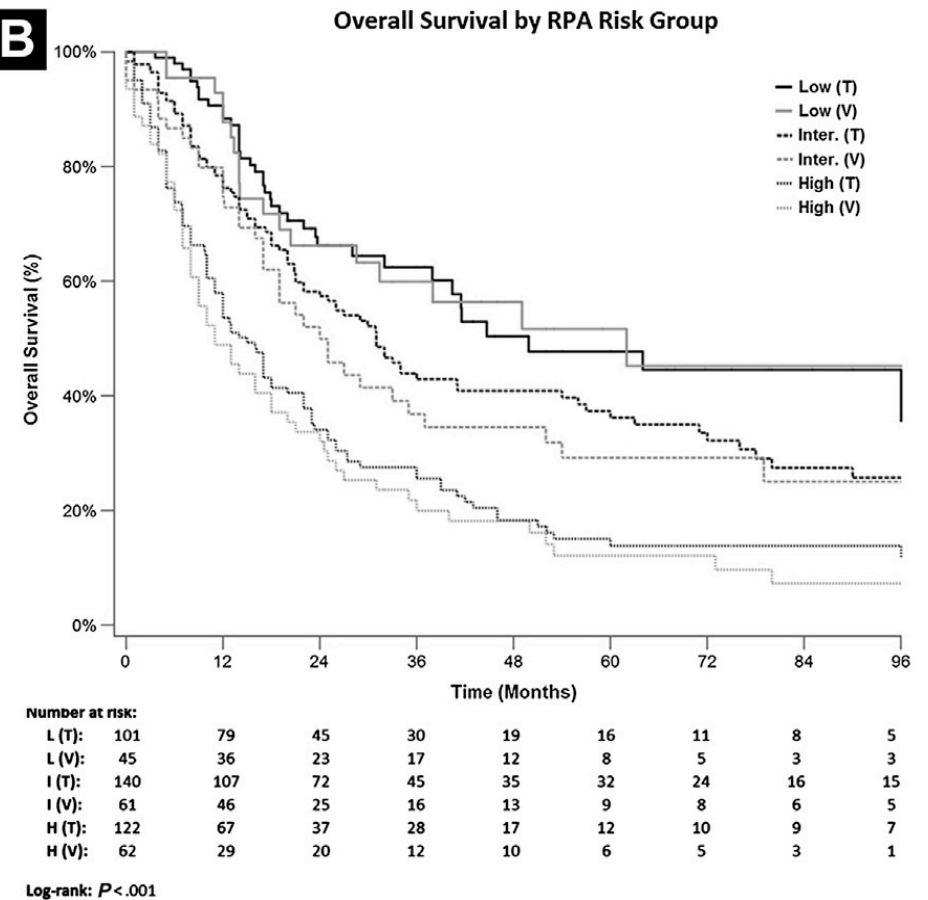
# Review oligometastatic NSCLC

**A**



Ashworth, Clin Lung Cancer, 2014

**B**



# Une revue des oligométastases et Ca pulmonaire non à petite cellule : Métaanalyse d'Ashworth

Ashworth, Clin Lung Cancer, 2014

- Facteurs favorables
  - Status ganglionnaire : N0, N1 vs N2/N3
  - Indice de performance
  - Intervalle libre
  - Maladie métachrone vs synchrone
  
- Attention à la sélection des patients : ils ont tous été traités avec une prépondérance de métastases cérébrales

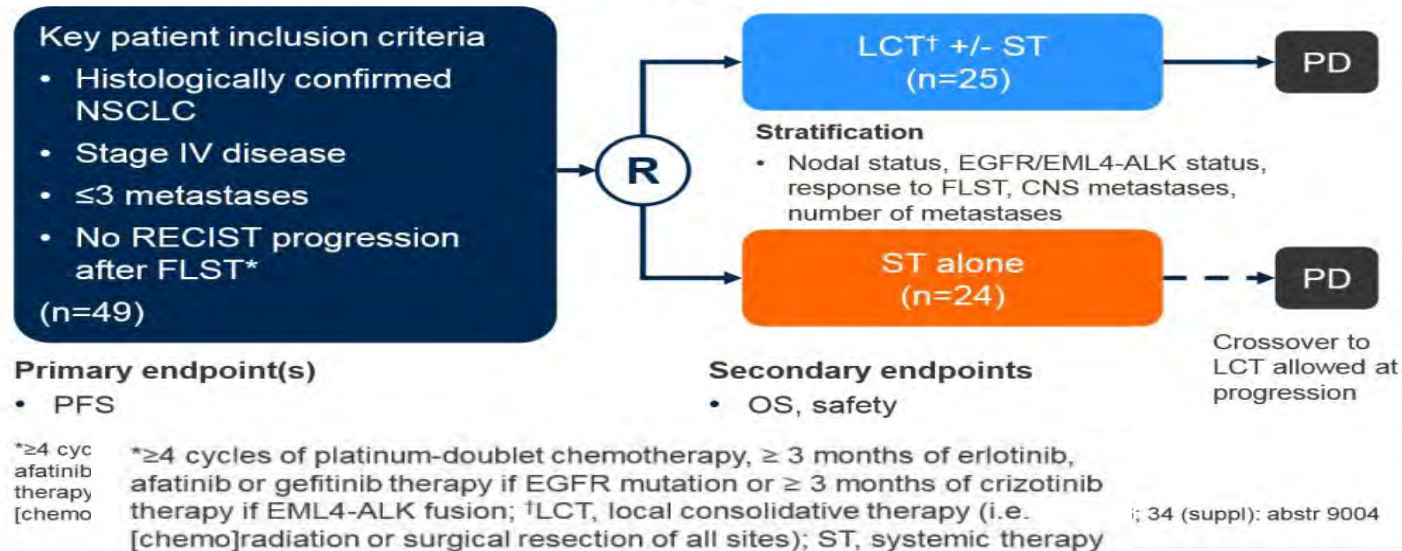
# La maladie oligometastatique

## Impact du traitement local Gomez et al

**9004: Local consolidative therapy (LCT) to improve progression-free survival (PFS) in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who receive induction systemic therapy (IST): Results of a multi-institutional phase II randomized study**  
 – Gomez D et al

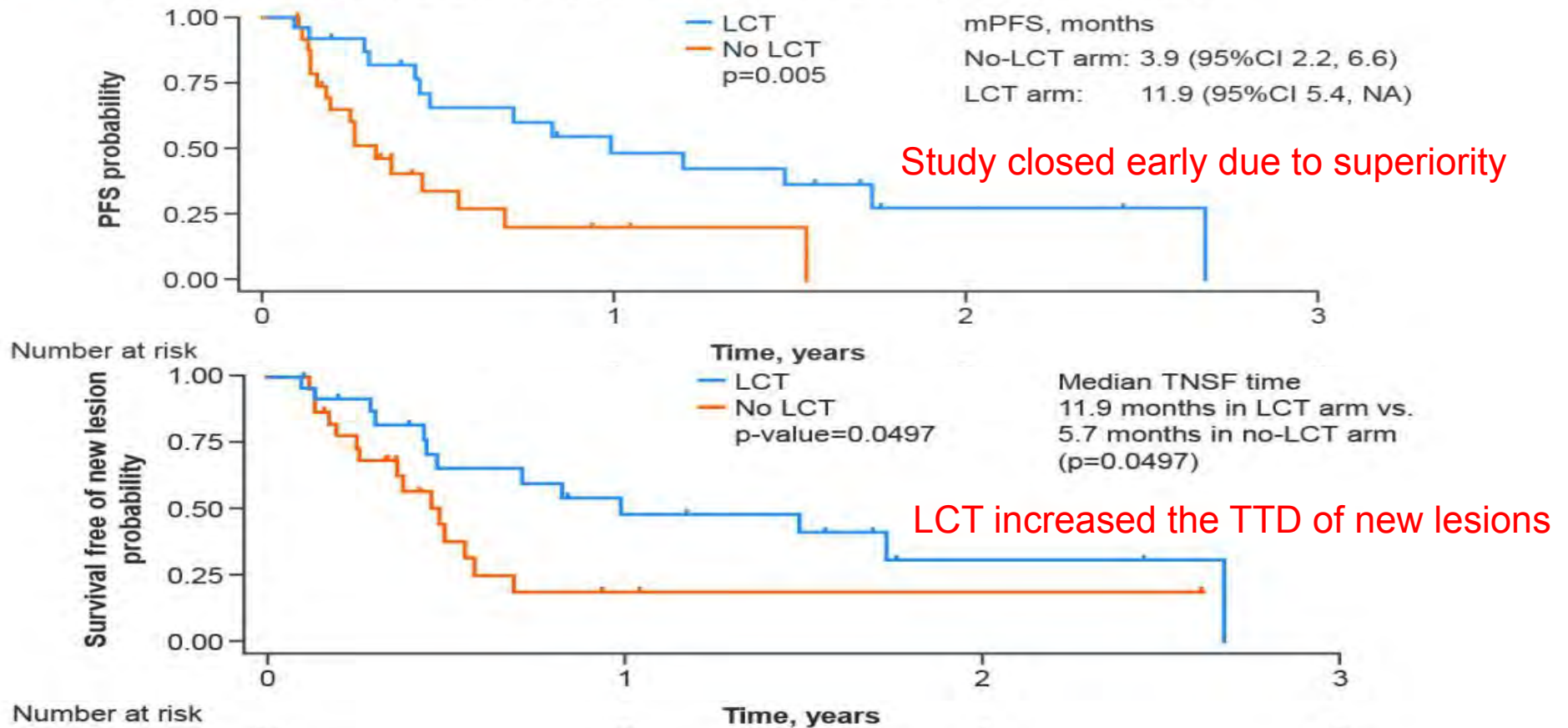
**• Study objective**

- To investigate the effect of aggressive LCT in patients with oligometastatic NSCLC who did not progress after front-line systemic therapy (FLST)\*

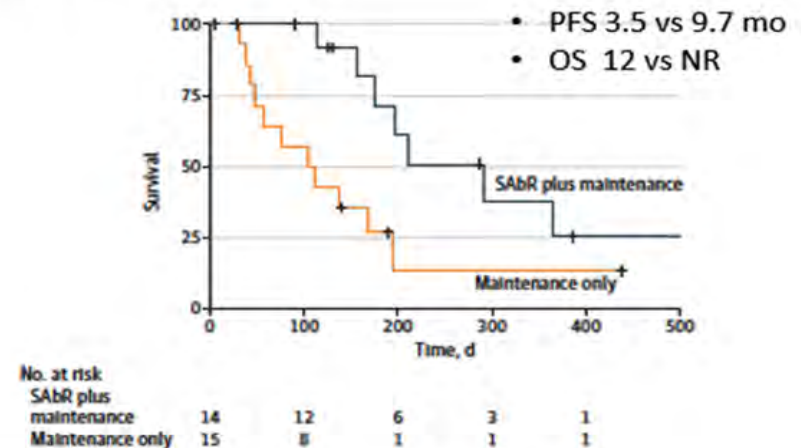
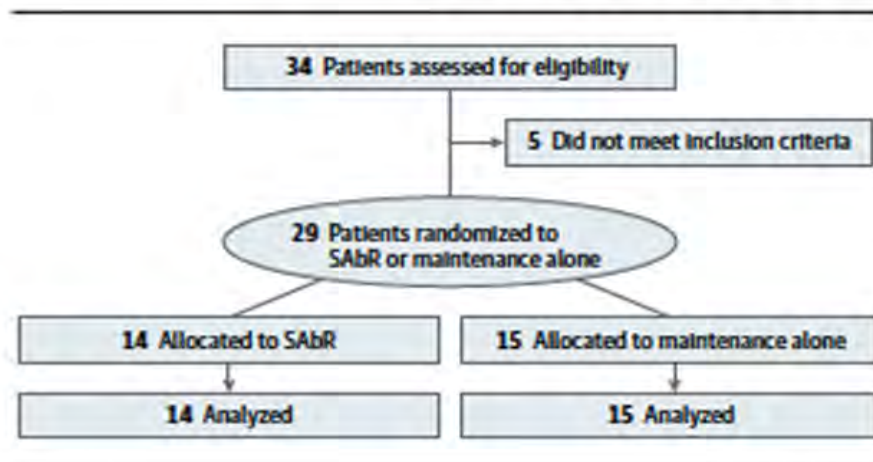




# Traitement local Gomez et al



# Maintenance chemotherapy + SABR: Randomized Phase II

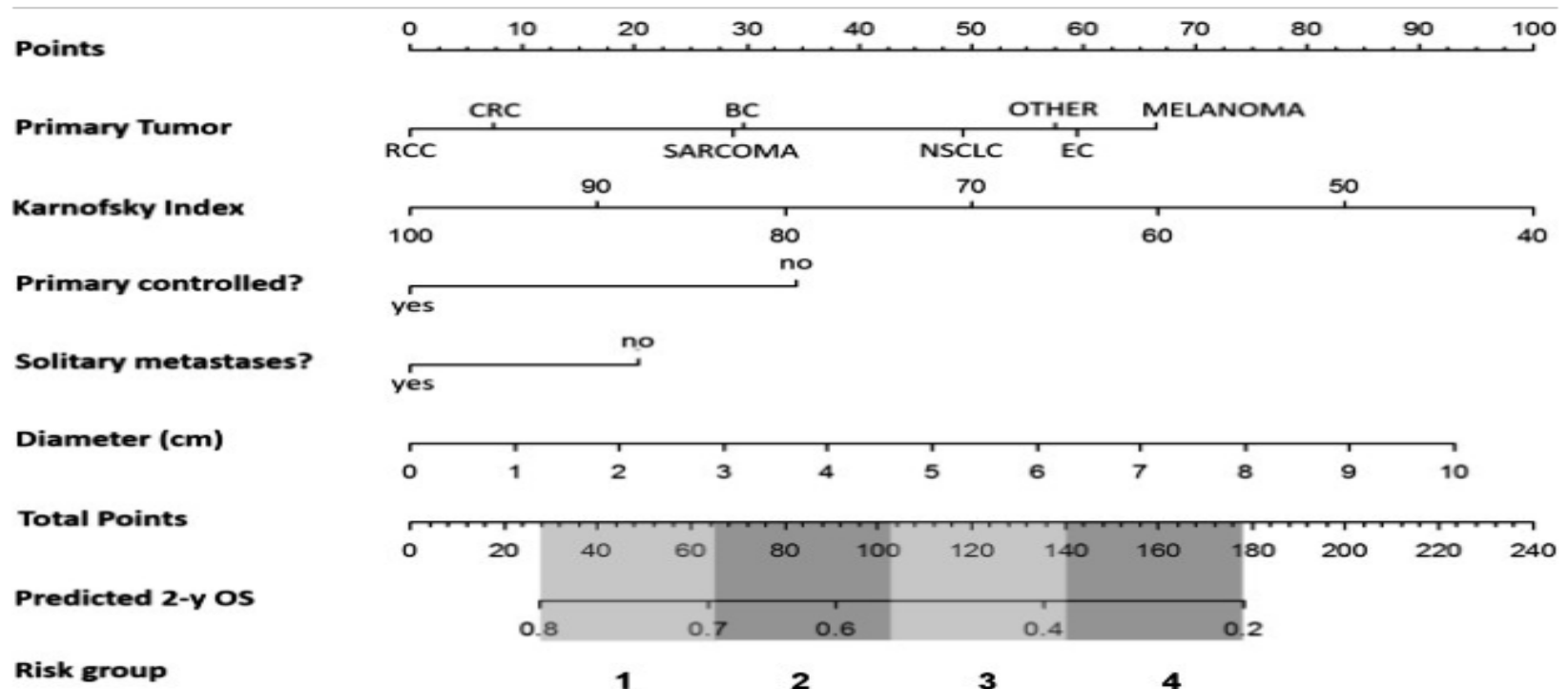


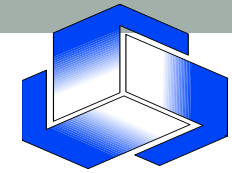
Iyengar et al. JAMA Oncol. 2017

# Problème : la sélection



# Normogramme Survie & SBRT Tanadini-Lang S Radioth Oncol 2017



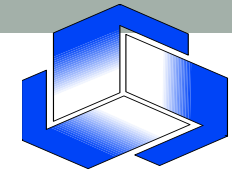


## EORTC task force OMD

EORTC task force synchronous oligometastatic disease Dublin 2018

---

- Pour 81% des répondeurs, le traitement doit avoir une visée **curative**
- De même, tous les sites métastatiques doivent pouvoir être traités
- Le bilan initial doit comprendre un **TEP-TDM et une IRM cérébrale** de préférence
- Une confirmation pathologique d'une métastase est souhaitable selon les possibilités et risques



## EORTC task force OMD

---

- Le nombre d'organes atteints est-il important :
- Oui, dans l'enquête, pour 80% des réponses
  
- Quel est le nombre d'organes atteints en excluant la maladie primaire ?  
Une très grande variabilité
- La proposition retenue est de 5 métastases dans 3 organes excluant la maladie primaire incluant le T et le N
- Mais excluant les métastases au niveau des séreuses (péritoine, plèvre...) et la moelle osseuse

*Consensus présenté par A Dingemans au  
WCLC à Toronto abstract MA25.02*

# Maladie Oligometastatique

- Un traitement efficace implique:
  - La possibilité de contrôler la maladie primaire
  - La capacité de pouvoir imager tous les sites métastatiques
  - La possibilité de traiter ces sites
  - La possibilité d'avoir un traitement systémique efficace pour contrôler la maladie métastatique non détectée
  - Attention à surtraiter et les toxicités induites

# Maladie oligometastatique

## Traitements locaux : Essais

S  
A  
R  
O  
N

### Inclusion criteria:

- Histologically-proven NSCLC, ECOG 0-1, EGFR/ALK -
- 1 to 3 M+

### Randomization:

- Standard chemotherapy with cisplatinum-based doublet
- Standard chemotherapy + radical RT to the primary T + SABR to mets

### Endpoints:

- Primary outcome: OS
- Secondary outcome: PFS, Toxicity, LC, QOL

H  
A  
L  
T

### Inclusion criteria:

- Histologically-proven NSCLC, ECOG 0-1, EGFR or ALK +
- Oligo-progressive disease under TKI, 1 to 3 M+

### Randomization (2:1):

- TKI + SABR to mets
- TKI alone

### Endpoints:

- Primary outcome: PFS
- Secondary outcome: Time to clinical progression, OS, Toxicity, QOL



## FORMATION CONTINUE

Certificat européen interuniversitaire en oncologie thoracique  
Examen donnant droit à une attestation de réussite délivrée par l'Université Libre de  
Bruxelles et l'Université d'Aix-Marseille

- L'examen aura lieu durant le CPLF à Marseille, le vendredi 25 janvier 2018 après-midi (lieu et heure à confirmer)
- Condition : être inscrit et avoir assisté au cours du GOLF qui précède le CPLF
- L'inscription à l'examen se fait auprès de Madame Caroline Gustin : [secret.sculier@bordet.be](mailto:secret.sculier@bordet.be) avec la preuve de participation au cours du GOLF 2017
- Frais d'inscription : 50 € à payer avant le 15/12/2018
  - Soit par Virement bancaire à l'ELCWP : compte IBAN : BE62 3100 7281 5461 - Swift/Bic : BBRUBEBB - Banque ING, rue d'Arlon 26 à 1050 Bruxelles avec votre nom en communication + examen
  - soit par Visa card/Eurocard (Carte bleue) n°
    - \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
    - *Date d'expiration...../.....*
    - *Nom du titulaire :.....*
    - *Signature :*
- Date limite d'inscription : 15 décembre 2018 - Aucun chèque ne sera accepté





Merci