

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

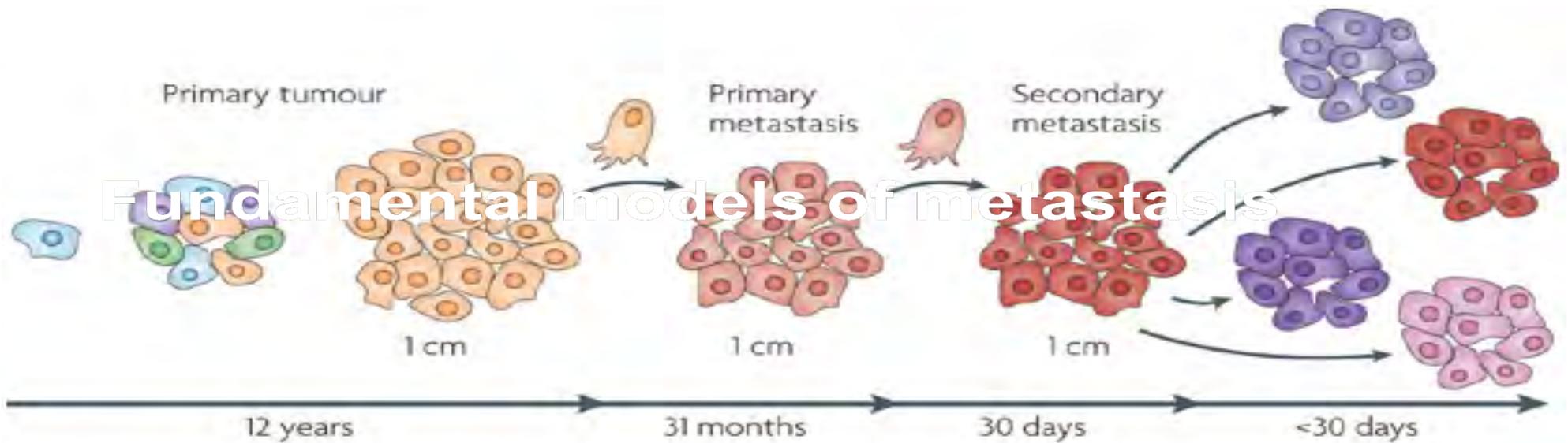
- Le modèle de progression linéaire

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

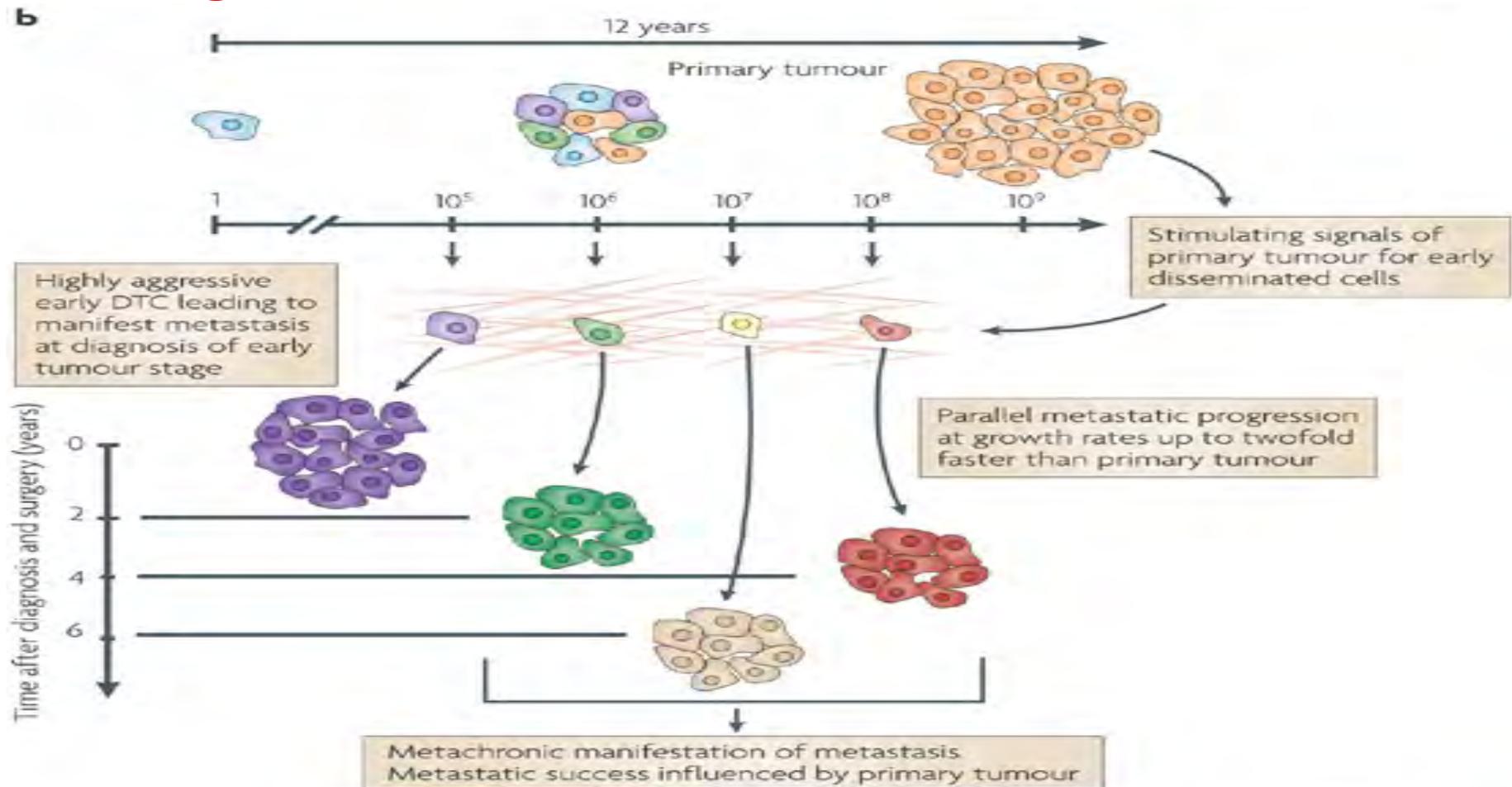
- Le modèle de progression en parallèle

La dissémination survient bien avant une maladie cliniquement décelable

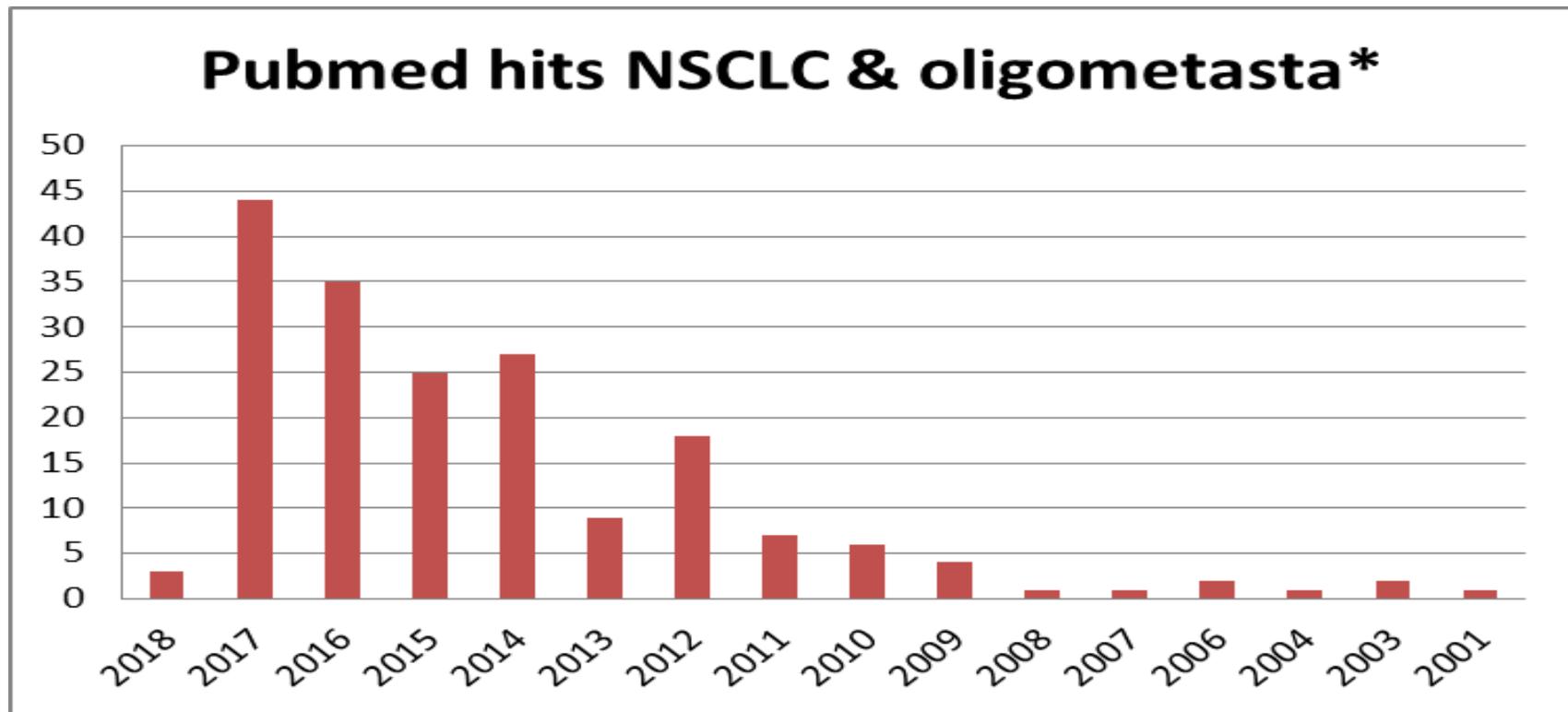
La progression linéaire



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)

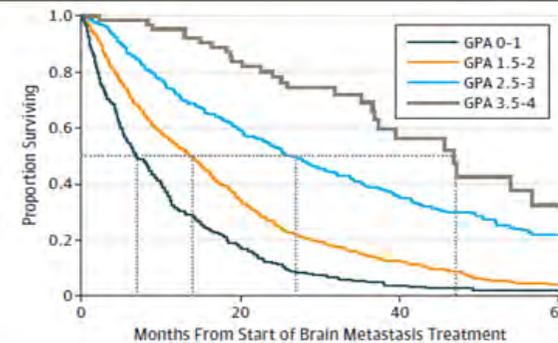
Table 2. Updated DS-GPA for NSCLC With Brain Metastases (Lung-molGPA) Scoring Chart and Worksheet to Estimate Survival

Prognostic Factor	GPA Scoring Criteria ^a			Patient Score ^b
	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	EGFR neg/unk and ALK neg/unk	NA	EGFR pos or ALK 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 χ^2 test in Cox regression.
HR, hazard rat

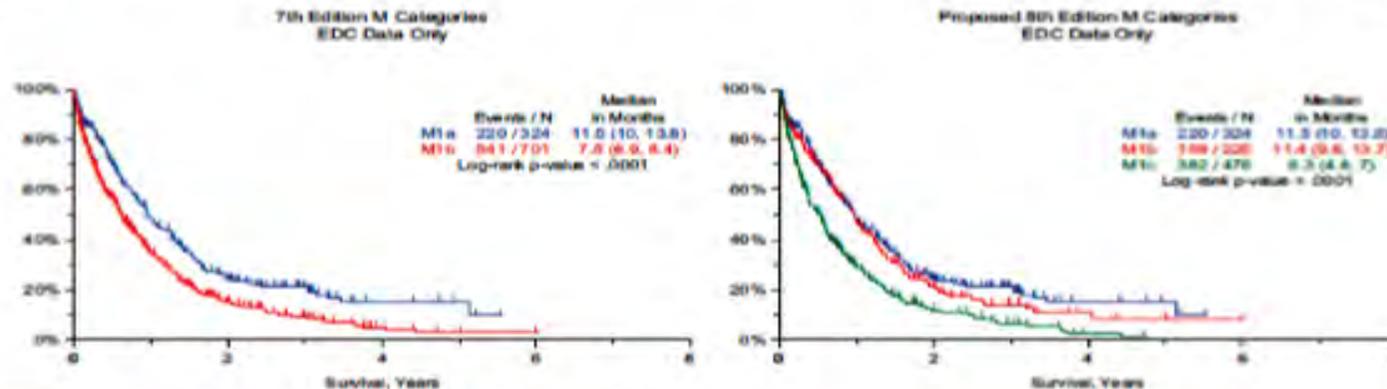


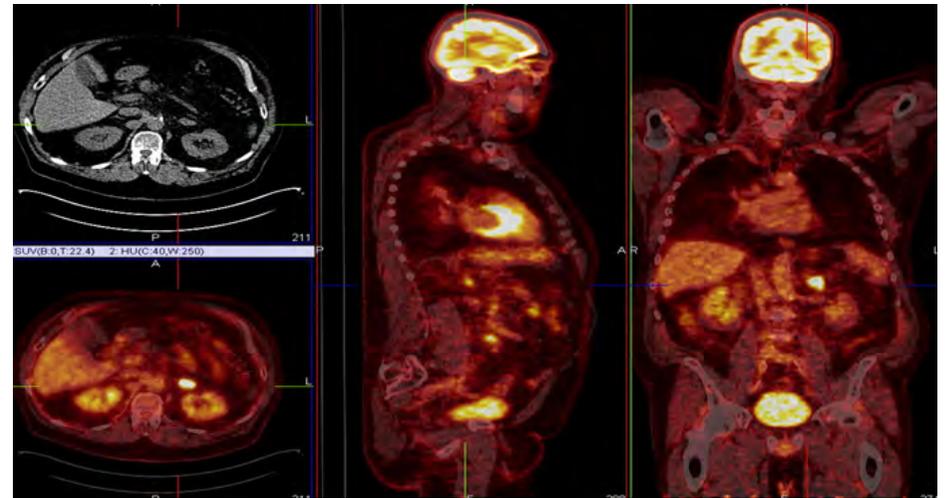
FIGURE 8. The 7th edition and proposed 8th edition M categories.

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

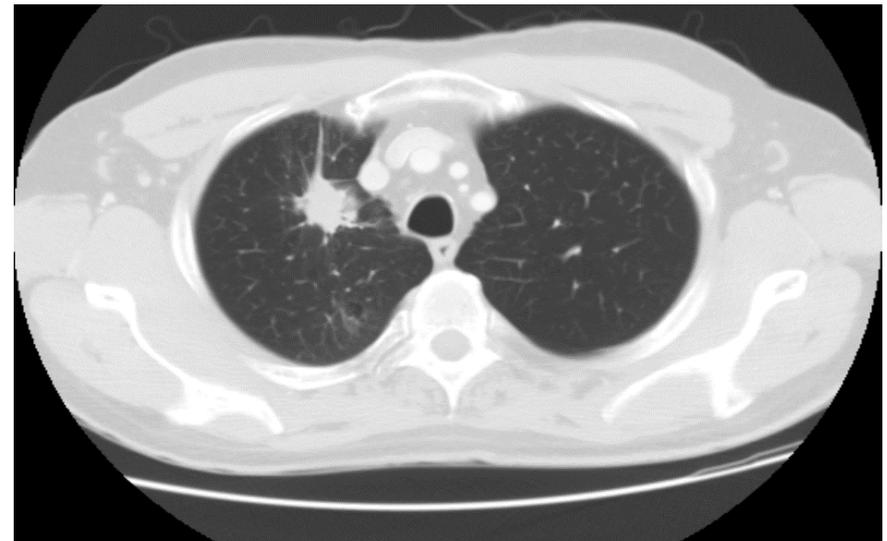


CT
13 08 07



Cas de métastase osseuse

CT thoracique 1207 : maladie progressive localement

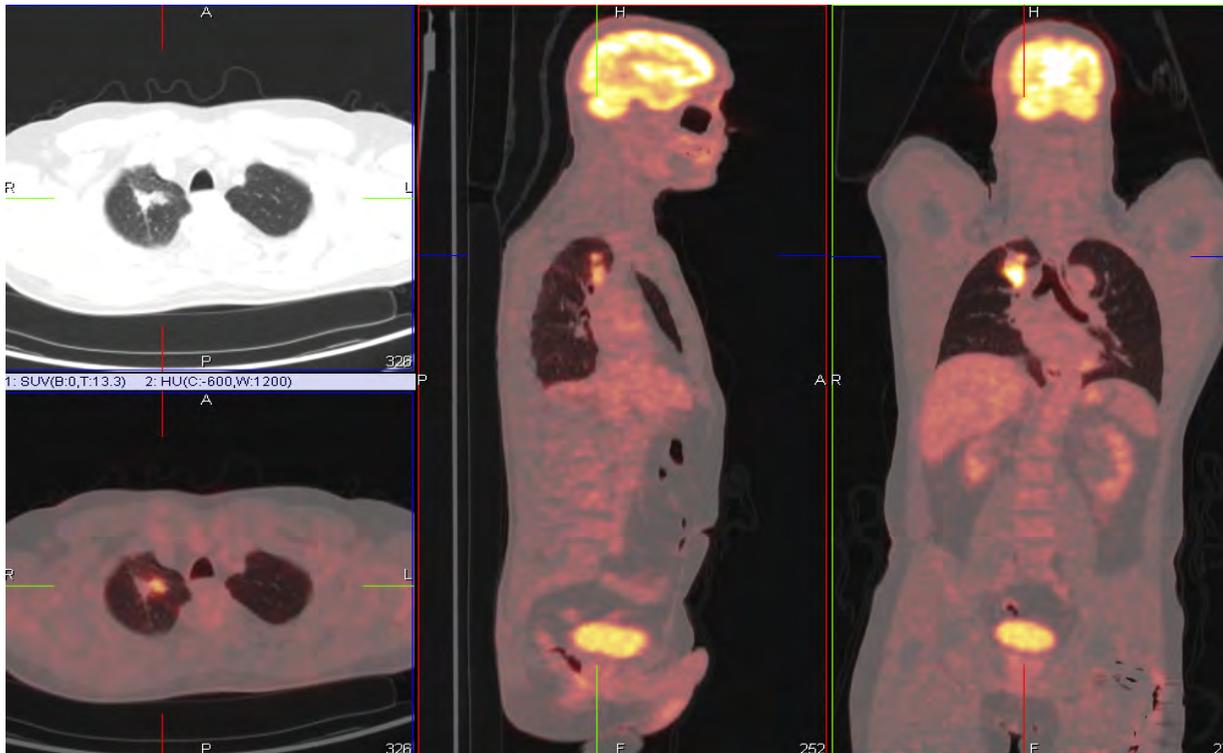


CT
10 12 07



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

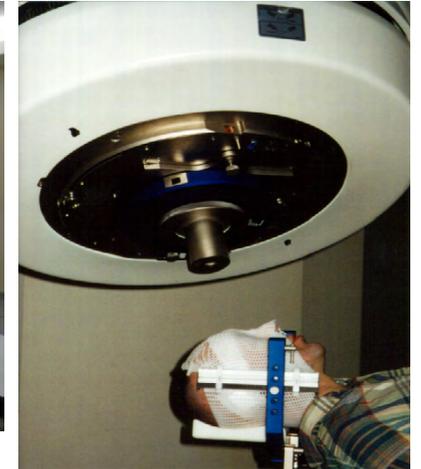
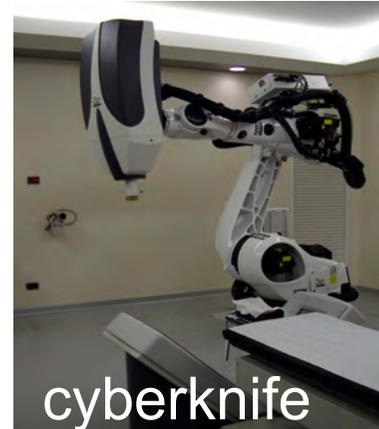
Radiothérapie Stéréotaxique (SBRT) “radiochirurgie” ou ablative

SBRT est caractérisée par:

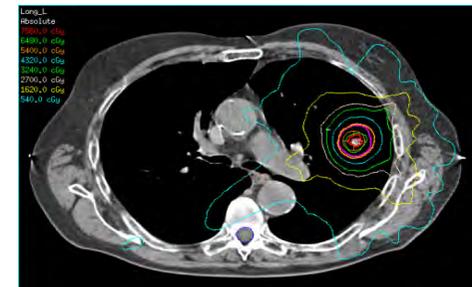
- une définition de la cible en 4D
- un positionnement précis
- de multiples champs non-coplanaires
- un contrôle du mouvement

Permettant:

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



gammaknife

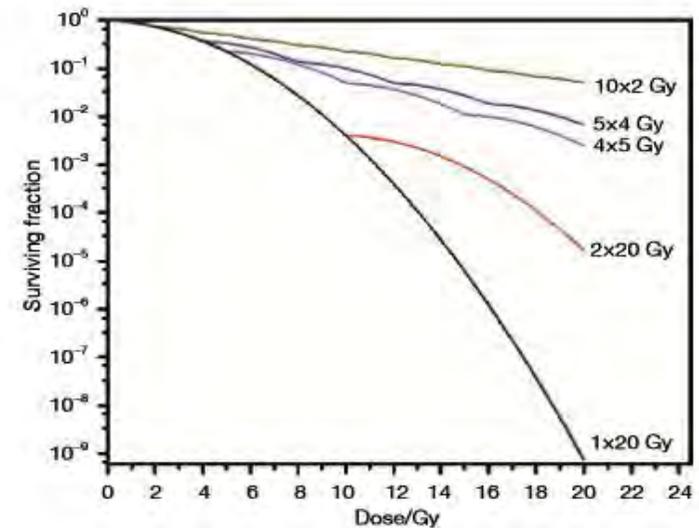


Differents schémas de radiothérapie

Doses biologiques équivalentes

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

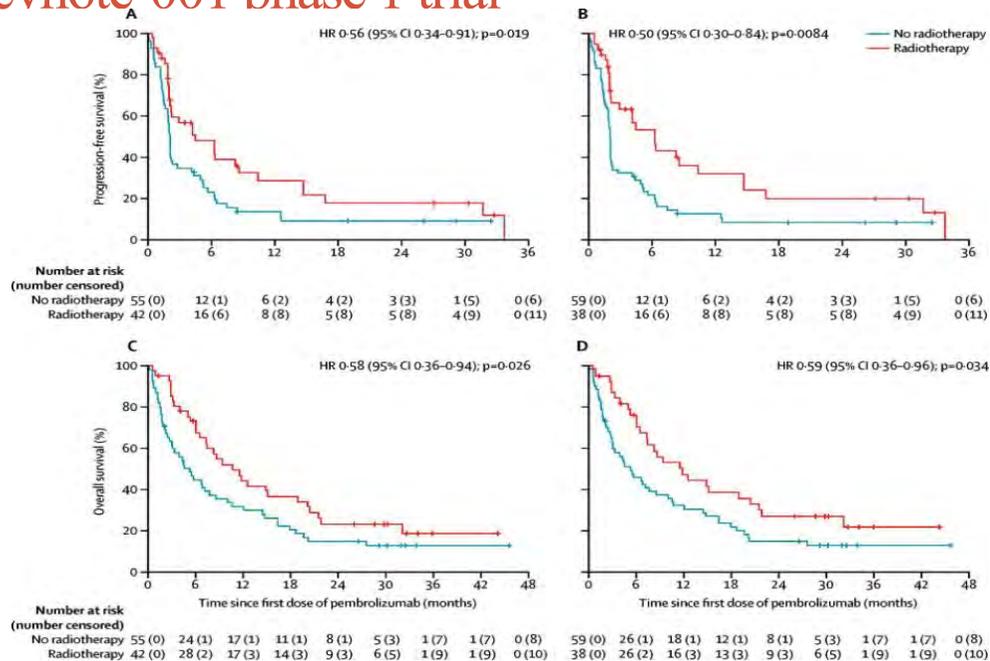
Courbe de survie cellulaire



- 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

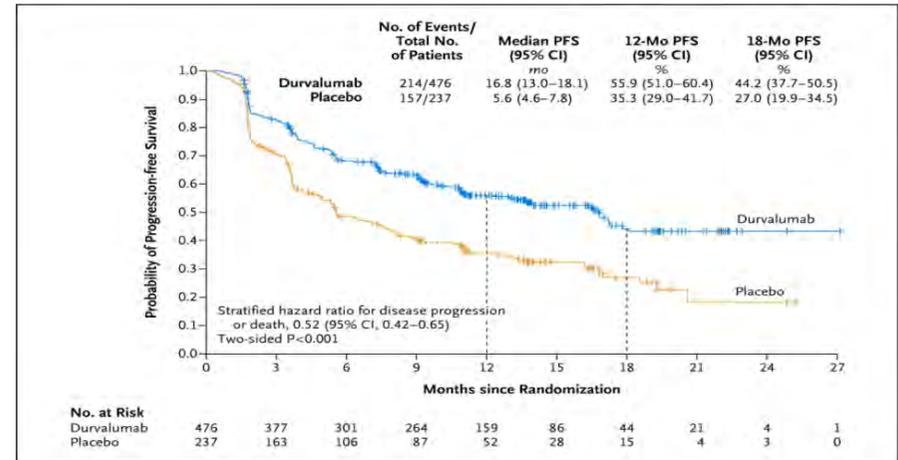


Any RT

Grade 3 lung toxicity

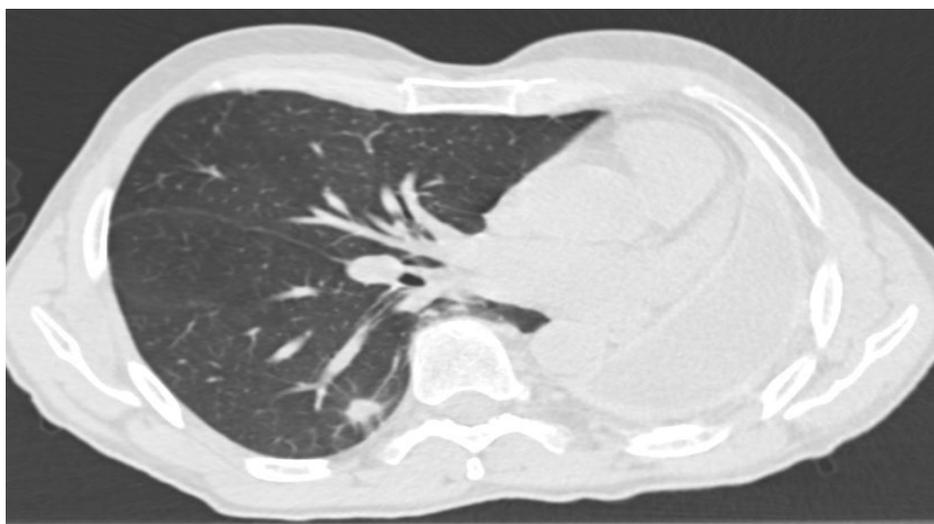
Extracranial RT

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

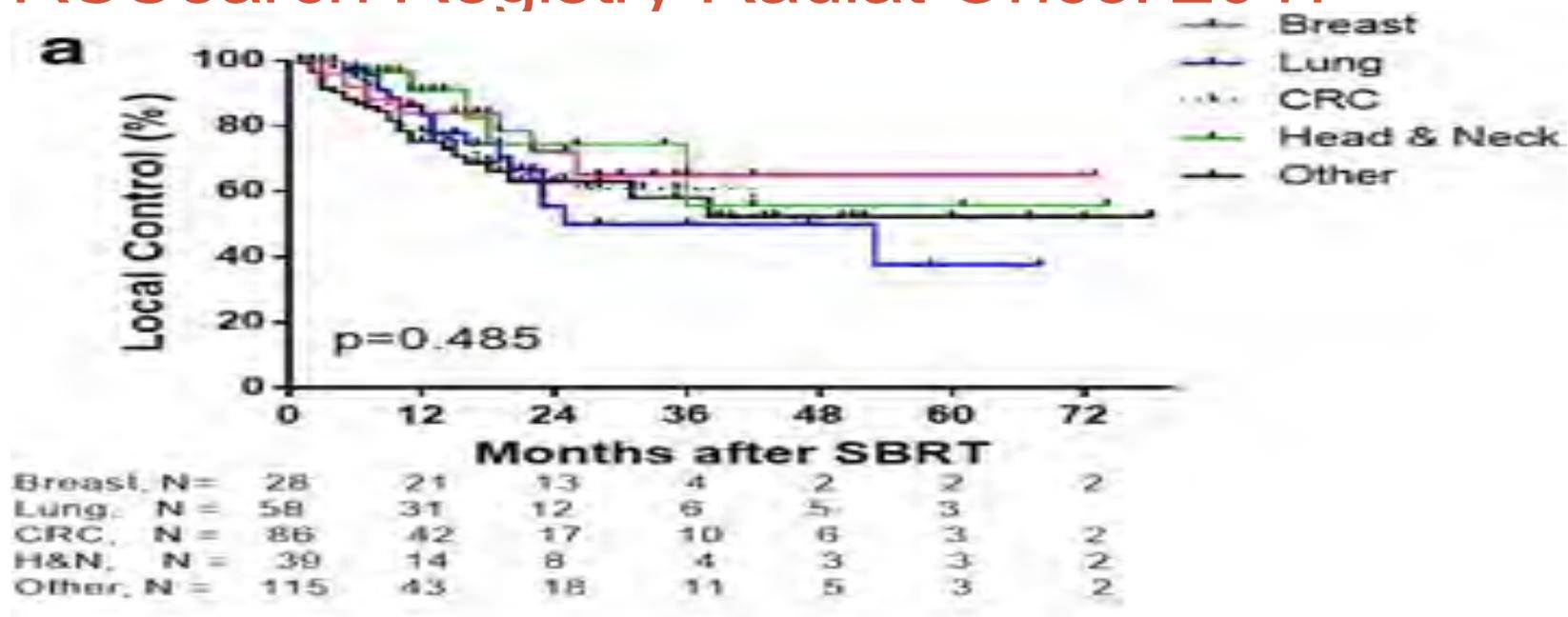


Quelques séries de SBRT & Métastases pulmonaires

Reference	No. of Patients	No. of Targets	Radiation Dose	Median Follow-Up (Months)	Outcomes
Fractionated/Single Fraction SABR					
Onimaru et al. ²⁷	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. ²⁶	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. ²⁸	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. ¹⁸	34	43	48 Gy/4 fx, 60 Gy/5 fx, at isocenter	27	90% 2-yr LC, 84% 2-yr OS
Brown et al. ²⁵	35	69	5 Gy/1 fx to 60 Gy/4 fx	18	77% crude LC, 72.5% 2-yr OS
Rusthoven et al. ¹²	38	63	60 Gy/3 fx at 80%	15.4	96% 2-yr LC, 39% 2-yr OS
Wulf et al. ²⁴	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. ²³	61	77	45 Gy/3 fx, 26 Gy/1 fx at 80%	20.4	89% 2-yr LC, 66.5% 2-yr OS
Single Fraction SABR Only					
Hof et al. ³⁰	61	71	12 to 30 Gy at isocenter	14	65.1% 2-yr OS
Filippi et al. ²⁹	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

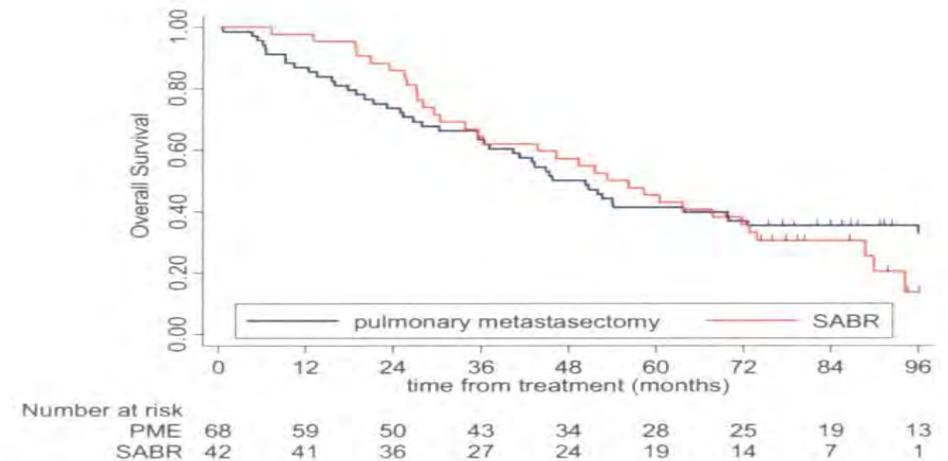


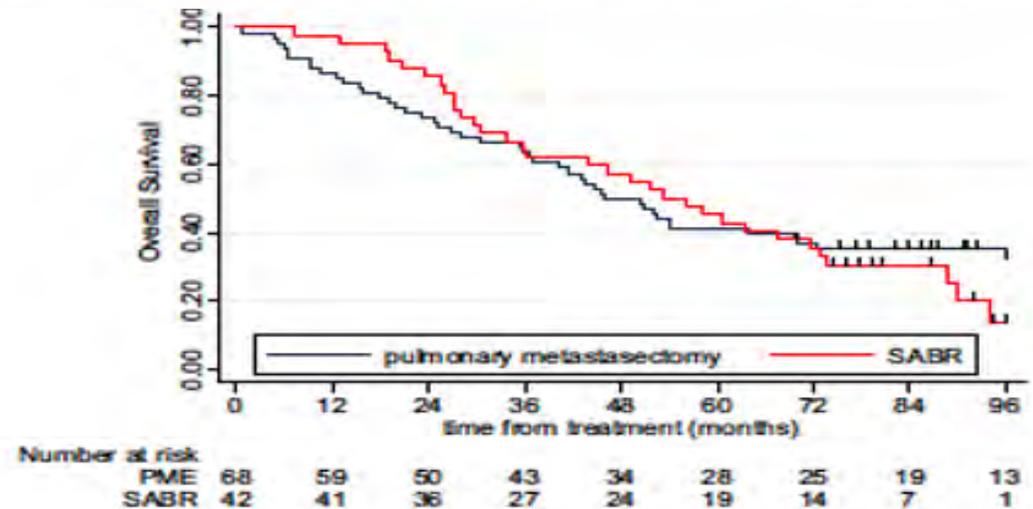
Figure 1. Unadjusted overall survival. PME, pulmonary metastasectomy; SABR, stereotactic ablative radiation.

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
Overall survival								
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)
Freedom from failure of local strategy								
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%

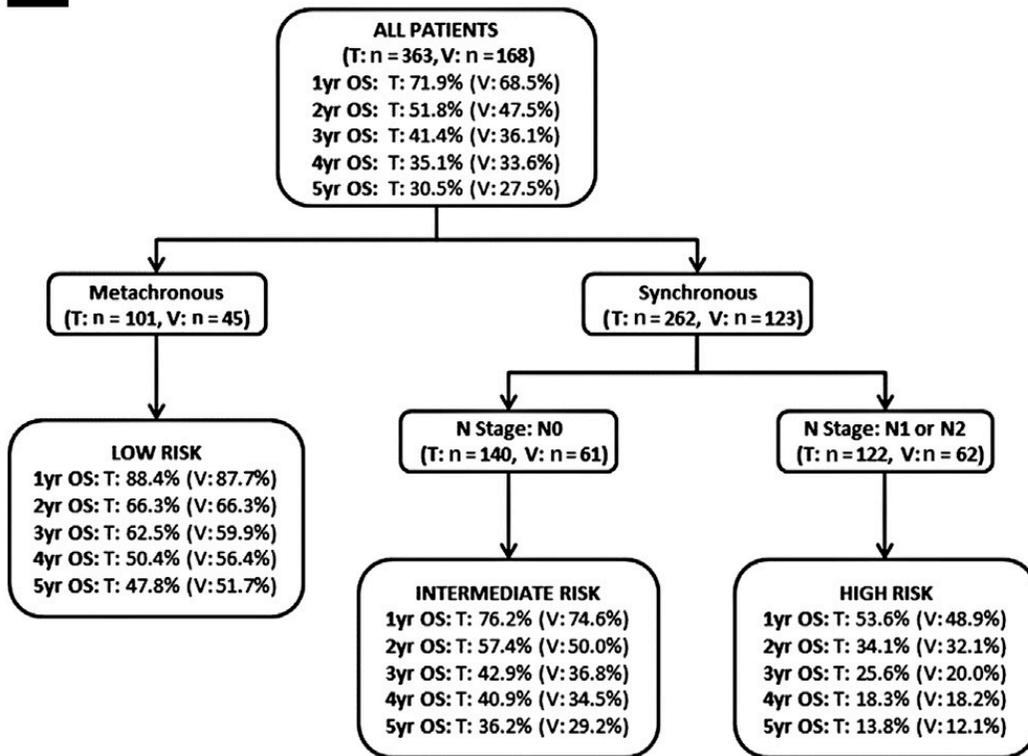
- Maladie intrathoracique: 2/3 IA – IIB
- 1/3 IIIA, IIIB
80% T1 T2, 50% N0
- Traitement de la T.pulmonaire: 84% chirurgie, 16% RT
- Traitement des métastases: 62% chirurgie, 38% RT

Ashworth, Clin Lung Cancer, 2014

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

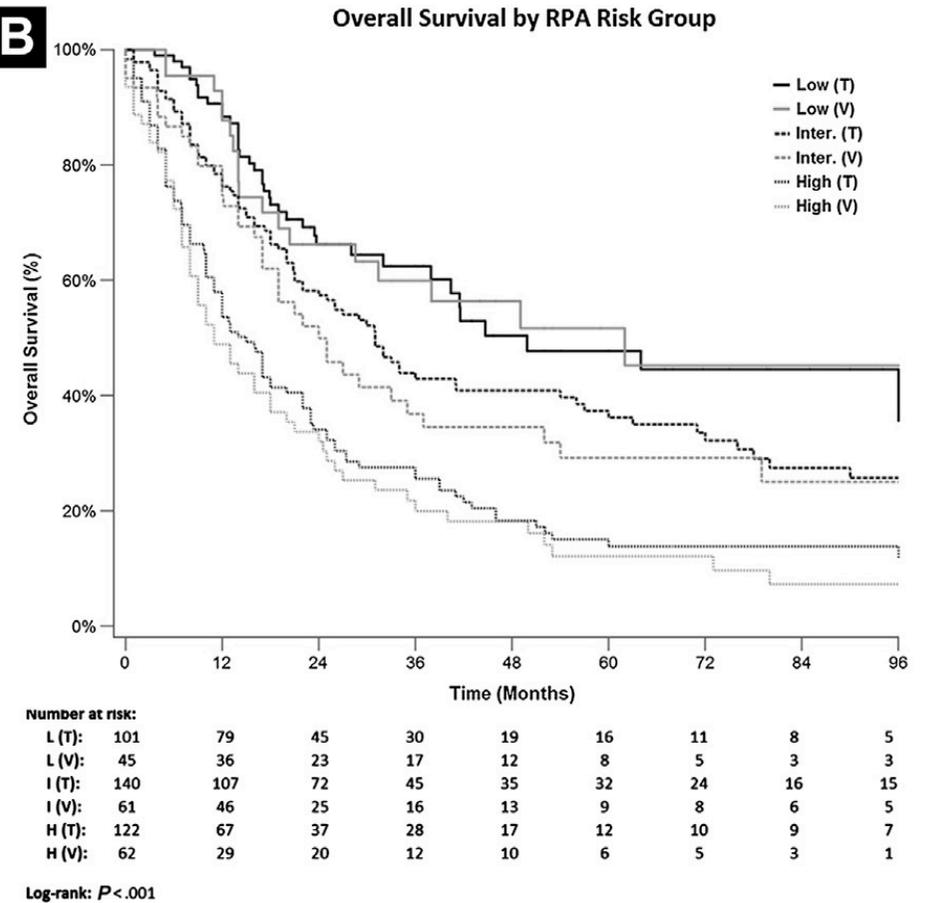
Review oligometastatic NSCLC

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

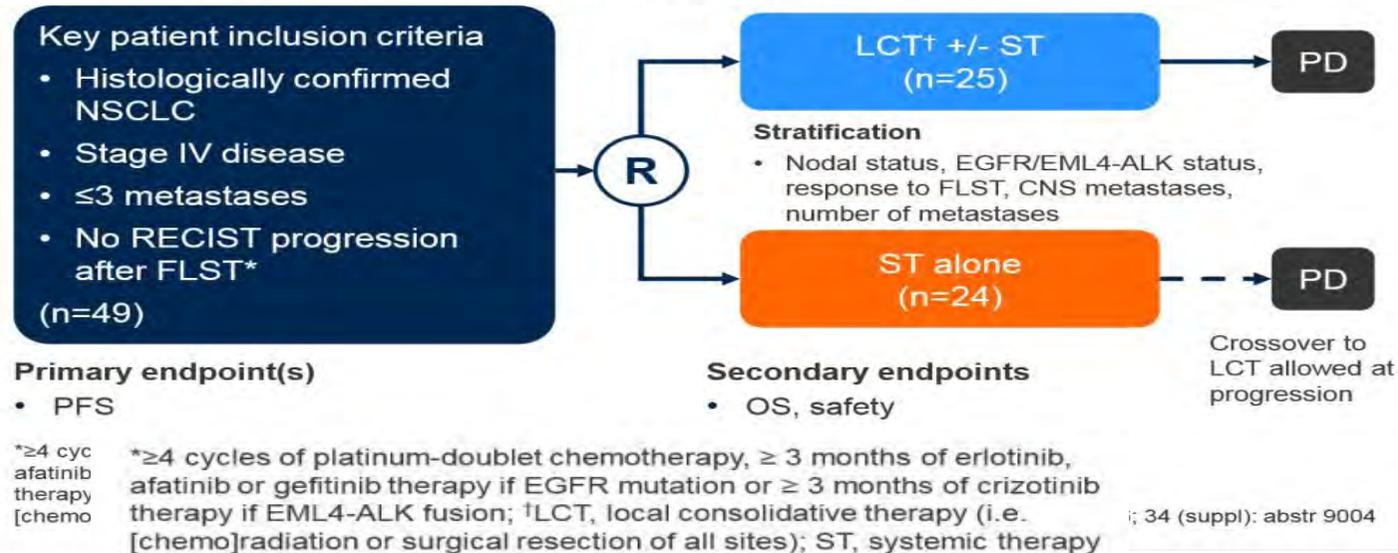
La maladie oligometastatique

Impact du traitement local Gomez et al

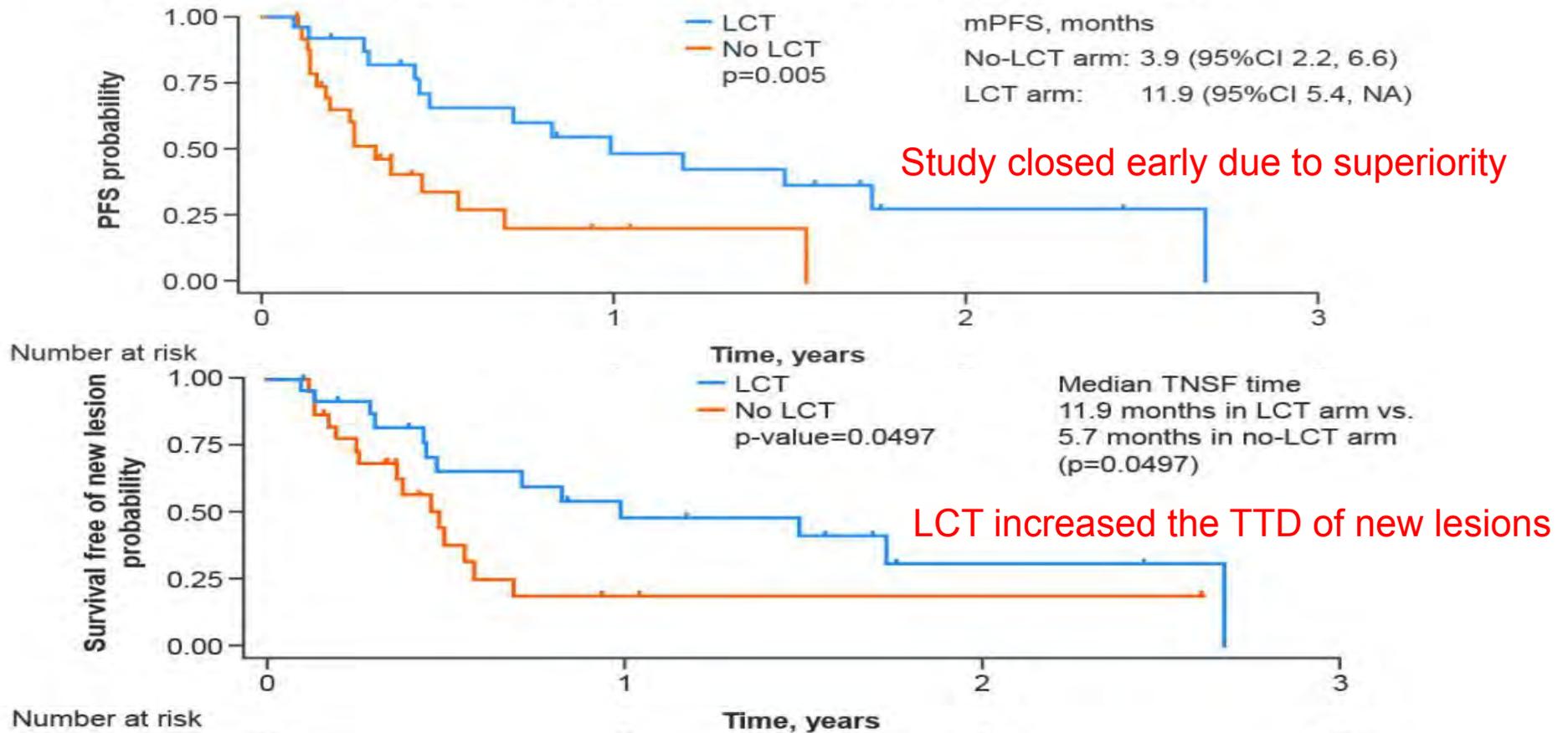
9004: Local consolidative therapy (LCT) to improve progression-free survival (PFS) in patients with oligometastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who receive induction systemic therapy (IST): Results of a multi-institutional phase II randomized study
 – Gomez D et al

• Study objective

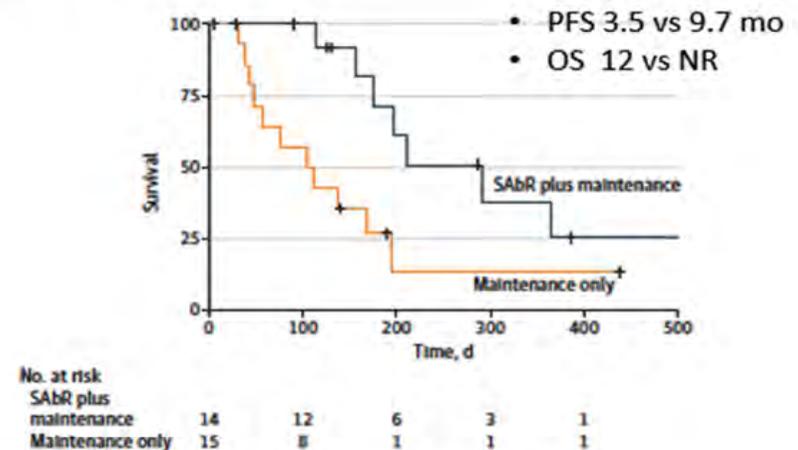
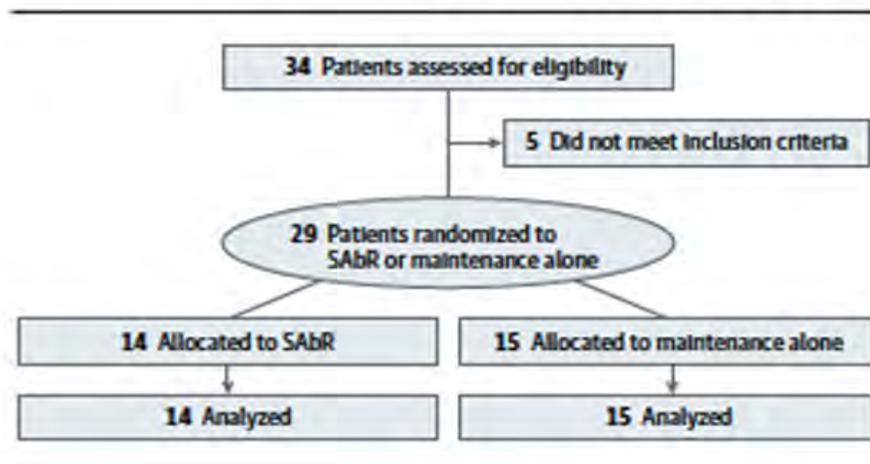
- To investigate the effect of aggressive LCT in patients with oligometastatic NSCLC who did not progress after front-line systemic therapy (FLST)*



Traitement local Gomez et al



Maintenance chemotherapy + SABR: Randomized Phase II

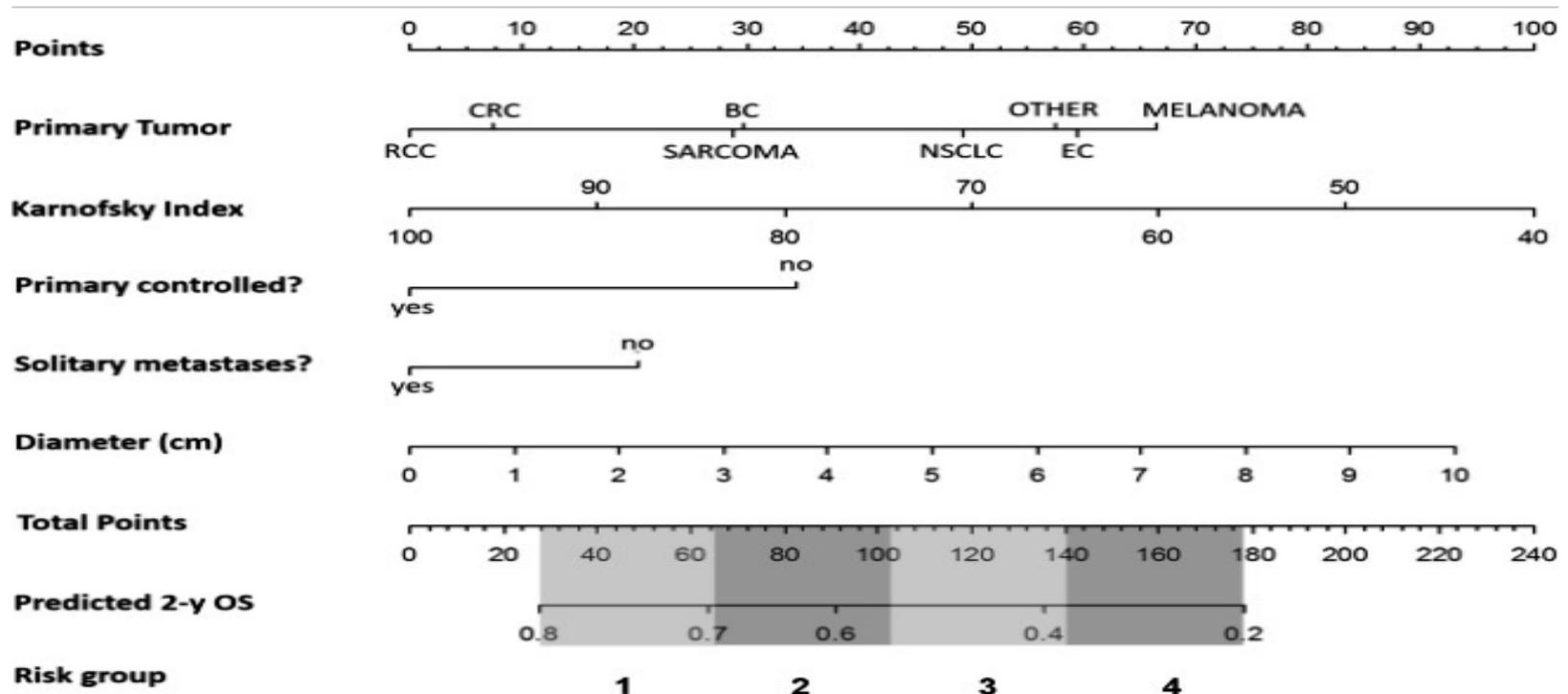


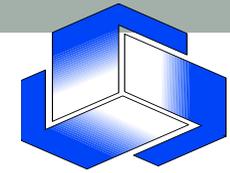
Iyengar et al. JAMA Oncol. 2017

Problème : la sélection



Normogramme Survie & SBRT Tanadini-Lang S Radioth Oncol 2017

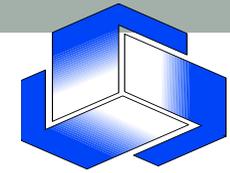




EORTC task force OMD

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 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