

Oligométastases, revue et recherches

Oligometastases, clinical review and work in progress

F. Pène*, M. Bollet*, H. Lamallem*, M. Labidi*, S. Harbaoui*, O. Bauduceau*, L. Védrine**,
A. Toledano*

"La prédiction est difficile, surtout quand il s'agit de l'avenir." — N. Bohr.

Selon l'avis commun médical, y compris oncologique, le cancer métastaté ne guérit jamais, à l'exception de quelques métastases pulmonaires opérées dans les tumeurs germinales ainsi que dans 15 à 35 % des métastases hépatiques résécables d'origine colorectale." Voici le dogme tel qu'il s'inscrit encore dans la majorité des connaissances médicales en 2015. Or, les choses changent et nous conduisent à explorer un nouveau concept, celui des oligométastases potentiellement curables.

Oligométastases et traitements afférents

L'histoire des oligométastases commence en 1995 ; 2 oncologues radiothérapeutes de Chicago (S. Hellmann et R.R. Weichselbaum) avancent l'hypothèse de 3 situations cliniques en oncologie (1), 3 stades différents de la maladie cancéreuse : le stade locorégional, souvent curable ; la situation polymétastatique, où seuls les traitements généraux sont possibles ; et un troisième stade, celui de la maladie oligométastatique peu disséminée (moins de 5 sites métastatiques) et qui devrait encore être accessible à une thérapeutique locale, chirurgicale ou radiothérapie. Ce n'est pas la chirurgie pourtant qui va sortir ce concept de l'ombre, mais une forme de radiothérapie apparue de façon concomitante : une radiothérapie différente de la radiothérapie classique, la SBRT (S pour stéréotaxie, B pour body, afin de la démarquer de la radiothérapie cérébrale), avec ses possibilités d'escalade de dose jusqu'à des équivalents biologiques de 200 Gy, soit 3 fois les plus hautes doses de la radiothérapie classique. La SBRT utilise des faisceaux dont la taille, parfois très réduite, s'adapte à la forme des métastases traitées de tous sites, les traque pour suivre les mouvements

respiratoires et vasculaires transmis et délivre des doses potentiellement stérilisatrices en peu de fractions (1 à 5), avec une tolérance excellente (attention aux organes creux proches, surtout les organes digestifs) ; avec tous ces atouts, la SBRT est immédiatement apparue comme l'outil qu'attendait le concept. Outre stériliser localement un nombre élevé d'oligométastases (ce qu'elle fait), si la SBRT augmente la survie globale (ce qui est plus difficile à démontrer), en plus de servir le concept, elle le valide. Nous allons voir successivement les résultats obtenus tant par la chirurgie que par la SBRT en fonction de la tumeur primitive puis des sites oligométastatiques (il règne une certaine confusion entre ces 2 points, entretenue par les publications où le contrôle local est souvent donné par organe, le foie par exemple, et mélange les taux obtenus pour les tumeurs primitives et pour les métastases). Pour finir, nous nous interrogerons sur l'amélioration de la survie globale obtenue par ces traitements locaux, difficile problème toujours à l'étude.

Résultats en fonction de la tumeur primitive

Cancers colorectaux

Ce sont les cancers les plus représentés dans les oligométastases, sans doute à cause de la réputation de faible chimiosensibilité qu'ils ont eue jusqu'aux années 1980, et qui a conduit les chirurgiens à affiner leur approche dans les métastases hépatiques sélectionnées. Depuis 1984, les travaux internationaux (français, notamment [2]) ont montré un taux de guérison supérieur à celui obtenu grâce à la chimiothérapie dans les cancers avec métastases hépatiques peu nombreuses ou uniques, de petite



F. Pène

* Institut d'oncologie Hartmann, Levallois-Perret.

** Hôpital américain de Paris, Neuilly-sur-Seine.

Mots-clés

Oligométastases

Radiothérapie
stéréotaxique (SBRT)

Micro-ARN

Escalade de dose

Courbe dose-réponse

Points forts⁺⁺

» Les oligométastases sont un nouveau challenge pour les oncologues avec, en point de mire, la guérison possible de certains patients, porteurs de métastases en petit nombre, accessibles à un traitement local curateur.

» Si ce traitement a longtemps été chirurgical, la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) semble aujourd'hui la plus adaptée pour faire évoluer le concept, du fait de son applicabilité à tous les organes, de son grand potentiel d'escalade de dose (jusqu'à 200 grays-équivalents) et de sa bonne tolérance.

» Malgré tout, la sélection purement clinique des patients oligométastatiques n'est pas très bonne et empêche en partie la réalisation d'essais cliniques démontrant un effet sur la survie globale. Une sélection biologique (en particulier par dosage de micro-ARN) pourrait être la prochaine étape.

Highlights

» *Oligometastases are a new challenge for oncologists, with the goal of a possible cure for some patients, with metastases in small numbers, accessible to local curative treatment.*

» *While treatment has for a long time been surgical, stereotactic radiotherapy (SBRT) today appears the most suitable approach to change the concept, thanks to its applicability to all the organs, its great dose-escalation potential (equivalent to 200 Gy) and good tolerance.*

» *Nevertheless, the purely clinical oligometastatic selection of these patients is not very good and partly prevents the realization of clinical trials demonstrating an impact on overall survival. Biological selection (especially by micro-RNA assay) could be the next step.*

Keywords

Oligometastases

SBRT

Micro RNA

Dose escalation

Dose-response curve

taille, situées sur 1 seul lobe; la survie à 5 ans est de 40, voire 50 % là où la chimiothérapie, dans les meilleurs essais, donne des taux de survie de 20 % à 2 ans. Avec la SBRT, les cancers colorectaux sont actuellement le modèle où les taux de survie à 1 et 2 ans (respectivement 45 et 23 %) et les taux de contrôle locaux (92 % en moyenne) suivant les sites métastatiques sont les mieux connus (3).

Cancers du sein

C'est le cancer dans lequel le traitement des oligométastases est le plus prometteur en termes de survie; la revue de la littérature chirurgicale montre, pour ces patientes, une survie globale de 35 à 73 % à 10 ans et de 26 à 52 % à 20 ans (4)! Ce bon pronostic se retrouve également avec la SBRT (SSP à 40 mois de 90 versus 40 % pour les cancers colorectaux; $p < 0,05$ [5]). Mais, paradoxalement, ce cancer n'arrive qu'en quatrième position des localisations traitées, et tardivement: après 4 ou 5 lignes de traitement général, de par sa grande chimiosensibilité et sa grande hormonosensibilité. Par ailleurs, dans ces tumeurs, un statut HER2 +++ semble favoriser un taux élevé de résultats, de même qu'un statut RE+ (récepteurs aux estrogènes positifs) [ARS 2015] (4).

Cancers de la prostate

Dans ce cancer, le traitement local est souvent délivré pour retarder la mise sous hormonothérapie et l'apparition d'une résistance, et ainsi augmenter la survie globale; il faut toutefois garder à l'esprit que seul 1 essai a montré son efficacité sur la survie sans récurrence biochimique (SSRb) à 3 an: celui mené par U. Schick (6), où l'approche consistait au contraire à associer la radiothérapie des métastases à une hormonothérapie précoce; ainsi, la SSRb et la survie globale ont été respectivement de 54 et 92 % à 3 ans, la SSRb étant significativement meilleure en cas de métastase unique (66 %) qu'en cas d'oligométastases multiples (41 %; $p = 0,03$); elle a également été meilleure avec les doses d'irradiation supérieures à 64 Gy (équivalent biologique) qu'avec les doses inférieures ($p = 0,005$).

Cancers bronchiques non à petites cellules

Malgré son mauvais pronostic, c'est la localisation pour laquelle il y a le plus grand nombre de publications, montrant un taux élevé de formes oligométastatiques. Citons celle de l'université de Chicago (3), où la maladie ne se présentait initialement qu'avec 1 ou 2 métastases dans 74 % des cas, et sur 3 sites dans 50 % des cas. De plus, le pronostic de ces formes est significativement meilleur, en survie globale, que celui des cas polymétastatiques d'emblée (13 versus 7 mois; $p < 0,001$).

C'est aussi un des seuls modèles (avec le cancer du rein, en cours d'essai thérapeutique) où une association favorable avec un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), le crizotinib, chez les patients ALK+ (2014) est prouvée (3); ajoutons l'existence d'un des rares essais non clos, ATOM, chez des patients présentant une réponse partielle aux thérapies ciblées et une progression sur moins des 4 sites traités par SBRT avec un suivi comparatif par TEP scan.

Cancers du rein

C'est le modèle dans lequel les essais prospectifs sont les plus fructueux, car la forme oligométastatique y est la norme. Deux essais sont en cours. L'E2810 évalue l'intérêt d'un traitement adjuvant après résection complète des sites métastatiques. Les patients sont randomisés, après traitement local, entre placebo et pazopanib: l'hypothèse était une augmentation de la SSP à 3 ans située entre 25 et 45 %. Un autre essai, canadien, de phase II, étudie les patients oligométastatiques en progression sous sunitinib, qui recevront un traitement par SBRT (sites progressifs seulement) puis reprendront le sunitinib. L'objectif est la mesure du temps avant une nouvelle progression des sites (traités ou non), avec comparaison entre les sites.

Autres cancers

Il s'agit de cancers répondant peu aux traitements généraux avant les thérapies ciblées, tels les mélanomes, les tumeurs neuroendocrines, les cancers

de la thyroïde, les sarcomes des parties molles. Bien que peu fréquents, ils ont contribué à établir la légitimité des traitements locaux dans des maladies où l'évolution métastatique est parfois lente; ainsi, certains chirurgiens (Overett, 1985) [6] ont été amenés pendant quelques décennies à traiter des oligométastases avant même que le concept n'existe.

Résultats en fonction du site métastatique

En tant qu'outil de traitement des oligométastases, la SBRT est utilisable partout (foie, poumon, surrenales, os, rein, ganglions, encéphale, etc.). Y a-t-il une sensibilité différente suivant les organes métastatiques? Les travaux du Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Floride) ont établi (7) un index de radiosensibilité décroissant des oligométastases ganglionnaires, pulmonaires, cérébrales, hépatiques (du plus radiosensible au plus radiorésistant) pouvant correspondre à une expression génique différente. Les essais publiés (3, 8-10) montrent un effet de contrôle local extrêmement élevé – entre 60 et 100 % – des oligométastases pulmonaires, hépatiques, surrenaliennes, osseuses, sous-cutanées et ganglionnaires, sans grande différence de réponse, sauf peut-être pour les ganglions (radiosensibles) et les glandes surrenales (radiorésistantes). Ces essais mélangent les différents sites métastatiques, à l'exception des études de K.E. Rusthoven, dont l'une est consacrée aux métastases hépatiques (11), l'autre aux métastases pulmonaires (9).

Dans ces 5 études, 2 à 3 ans après le traitement des métastases, 80 % des patients, en moyenne, n'avaient pas récidivé. Mais la plupart d'entre eux (60 %) ont développé de nouvelles métastases dans l'organe traité ou à distance, ce qui fait que l'incidence sur la survie de ces traitements dépend des thérapies systémiques possibles et, peut-être, à l'avenir, du dosage des cellules tumorales circulantes ou de l'ADN tumoral circulant. Les résultats peuvent cependant varier légèrement suivant l'organe étudié: ainsi, la relation dose-réponse est plus une question récurrente pour les métastases hépatiques que pour les autres sites (le poumon, par exemple). Les résultats sont divergents; certains retrouvent cette relation, d'autres, non (12); mais à peu près tous retrouvent une relation entre le taux de contrôle local et le volume des métastases traitées, ce qui est sans doute en partie le reflet de la distribution de dose, même si ce n'est pas le seul phénomène à envisager – l'anoxie, par exemple, joue un rôle, ainsi que la

distance des cellules traitées aux vaisseaux; à ce sujet, notons qu'il n'y a pas de phénomène de redistribution au cours de la SBRT, en raison du faible nombre de fractions, et que cela doit être pris en compte dans l'optimisation des doses choisies, et oriente vers une escalade de dose avec des BED (*Biologically Effective Doses*) sans doute supérieures à 100 Gy.

Oligométastases pulmonaires

Une des particularités de cette localisation est la nécessité d'utiliser des doses différentes pour les sites centraux (souvent 5 fractions de 11 Gy) et périphériques (3 x 20 Gy) en raison de la protection des organes médiastinaux, cœur et œsophage.

Un essai prospectif d'inclusion (9), où le nombre maximal de métastases dans cet organe était de 3, a montré un contrôle local de 96 à 100 % et une survie médiane de 19 mois (avec des extrêmes à 4 ans), tout en incluant des métastases volumineuses (jusqu'à 52 ml) et une toxicité faible, de grade 2 essentiellement. L'effet sur la survie globale est visible dans un autre essai (13), dans lequel, parmi 95 patients ayant au maximum 4 métastases chacun, un contrôle local a été obtenu dans 92 % des cas à 1 an, 90 % des cas à 2 ans et 87 % des cas à 3 ans. La survie globale a été de 61,3 % à 17 mois, avec une toxicité moyenne (aucun cas de grade 4).

Oligométastases osseuses

Niibe, en 2010, a montré que la survie globale à 3 ans des patients atteints d'un cancer avec métastases osseuses traités par radiothérapie externe est corrélée à la dose reçue: 90,5 % à partir de 40 Gy, versus 50,0 % en dessous ($p = 0,01$) [14]; de plus, les patients dont les métastases ont reçu des doses faibles ont un risque de décès 4 fois plus élevé (15). La dose de radiothérapie délivrée aux métastases est un facteur indépendant des autres (PS, type de traitement de la tumeur primitive à partir du moment où celle-ci est en rémission complète).

Oligométastases cérébrales

La SBRT utilisée seule donne des taux de survie meilleurs que l'irradiation cérébrale en totalité (WBRT), avec des survies globales de 16 versus 14 mois (différence significative) dans une méta-analyse de 2015 (16). Les patients avec une seule métastase

Références bibliographiques

1. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13(1):8-10.
2. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27(11):1829-35.
3. Salama JK, Milano MT. Radical irradiation of extracranial oligometastases. *J Clin Oncol* 2014;32(26):2902-12.
4. Kobayashi T, Ichiba T, Sakuyama T et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer* 2012;19(3):218-37.
5. Habermehl D, Herfarth KK, Bermejo JL et al. Single-dose radiosurgical treatment for hepatic metastases - therapeutic outcome of 138 treated lesions from a single institution. *Radiat Oncol* 2013;8:175.
6. Schick U, Jorcano S, Nouet P et al. Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases. *Acta Oncol* 2013;52(8):1622-8.
7. Ahmed KA, Fuln WJ, Berglund AE et al. Differences Between Colon Cancer Primaries and Metastases Using a Molecular Assay for Tumor Radiation Sensitivity Suggest Implications for Potential Oligometastatic SBRT Patient Selection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:837-42.
8. Lee JH, Lee JH, Jang HS et al. Hypofractionated radiotherapy with tomotherapy for patients with hepatic oligometastases: retrospective analysis of two institutions. *Clin Exp Metastasis* 2013;30(5):643-50.



Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

ont un pronostic meilleur que ceux avec 2 à 4 métastases, qui restent pourtant stricto sensu des oligométastases.

Ce fait se retrouve pour tous les sites étudiés (poumon, os en particulier) et mériterait d'être approfondi.

Si la survie est améliorée dans le groupe SBRT seule, le groupe qui présente le taux de rechutes locales le plus bas est celui où sont conjuguées SBRT et WBRT, quel que soit le nombre d'oligométastases au départ. La comparaison entre exérèse chirurgicale – ou, en cas de métastase unique, SBRT – seule, d'une part, et suivie d'une WBRT, d'autre part, est plus que jamais nécessaire.

Pourquoi si peu de résultats prospectifs ? Est-il possible de sélectionner les malades ?

Les oligométastases souffrent d'une difficulté à bénéficier d'études randomisées. Trop de variables entrent en jeu : SBRT avec faisceaux coplanaires ou non, diversité des sites et des tumeurs primitives, association ou non à des thérapeutiques générales, absence de comparaison des méthodes entre elles (radiofréquence versus stéréotaxie, stéréotaxie versus métastasectomie). Dans le cancer colorectal, 2 études, RAS01 et ORCHESTRA (3), tentent de répondre à cette question (respectivement radiofréquence versus SBRT et chirurgie ± radiofréquence ± SBRT). Ces difficultés déconcertent médecins et chirurgiens habitués aux questions claires dans les essais randomisés et aboutissent à 2 types de situations : inclusion polycentrique sur des critères minimalistes peu satisfaisants et taux de recrutement faible avec, souvent, clôture de l'essai pour désaffection (comme pour les essais NCT00776100 et NCT00887315 dans les cancers du poumon non à petites cellules) ; ou inclusion monocentrique pragmatique, acceptant toutes les situations cliniques (c'est le choix de l'essai canadien dans le cancer du rein). Mais, si ces essais aboutissent mieux, ils deviennent peu exportables du fait de la diversité des présentations.

Ajoutons à cela les "essais difficiles" dans le cadre des métastases, par exemple concernant les associations avec les ITK – à l'exception de celui de J. Kao et al. (17), qui ont associé SBRT et sunitinib avec des résultats remarquables, mais peu applicables : à qui proposer cette association hors essai, et avec quelle autorisation légale pour un taux de complications présumé élevé ? Ces essais difficiles le sont moins

dans le cadre de la tumeur primitive ; dans quelques localisations (poumon, rein), les associations thérapeutiques ciblées + SBRT existent mais progressent moins vite que le nombre de nouvelles molécules à tester (plus de 13 ITK déjà en pratique courante) ; et la tendance est plutôt d'associer les nouvelles molécules entre elles qu'avec la radiothérapie.

Dans ces conditions, la possibilité de sélectionner sur des critères biologiques les patients oligométastatiques qui le resteront est bien entendu le Graal.

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) permet, contrairement au génotypage des mutations somatiques, de déceler des anomalies précédemment inconnues et peut être une de ces possibilités même sans anomalies spécifiques aux oligométastases prédéterminées.

Mais l'expression des micro-ARN (18), courtes séquences d'ARN non codantes qui répriment la traduction des ARN messagers et dont la dysrégulation est impliquée dans de nombreux cancers semble la voie la plus prometteuse actuellement. Les patients amenés à développer des métastases multiples et ceux restant oligométastatiques auraient des micro-ARN différents. Cette piste est d'autant plus intéressante que certains micro-ARN circulants sont déjà dosés dans le sang et le seront sans doute d'ici 5 ans dans la plupart des tumeurs solides en tant que marqueurs diagnostiques et pronostiques. L'autre possibilité est le progrès impressionnant des statistiques sur données d'enregistrement, avec l'étude des scores de propension et l'analyse des variables instrumentales, qui permettent de simuler des "expériences randomisées" dans les maladies où les essais peinent à se faire et qui peuvent donner les chiffres de survie globale tant attendus.

Conclusion

Selon tous les travaux émergents, notamment les essais prospectifs publiés à ce jour, il semble qu'environ 15 à 20 % des patients oligométastatiques traités ne récidivent ni localement ni sous forme de nouvelles métastases. C'est aussi approximativement le taux de patients guéris par la chirurgie hépatique depuis plus de 30 ans dans les cancers colorectaux. Y a-t-il là une constante invisible, masquée par les plus nombreux patients devenant polymétastatiques ? Les oligométastases sont une entité que nous devons nous efforcer de reconnaître par des moyens cliniques et biologiques afin de la traiter de façon curative ; c'est notre nouveau paradigme. ■

Références bibliographiques (suite de la page 518)

9. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1579-84.
10. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer* 2012;118(11):2962-70.
11. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:1572-8.
12. Fumagalli I, Bibault JE, Dewas S et al. A single-institution study of stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable visceral pulmonary or hepatic oligometastases. *Radiat Oncol* 2012;7:164.
13. Wang Z, Kong QT, Li J et al. Clinical outcomes of cyberknife stereotactic radiosurgery for lung metastases. *J Thorac Dis* 2015;7(3):407-12.
14. Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:107-11.
15. Niibe Y, Kuranami M, Matsunaga K et al. Value of high-dose radiation therapy for isolated osseous metastasis in breast cancer in terms of oligo-recurrence. *Anticancer Res* 2008;28(6B):3929-31.
16. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(4) 710-7.
17. Kao J, Chen CT, Tong CC et al. Concurrent sunitinib and stereotactic body radiotherapy for patients with oligometastases: final report of a prospective clinical trial. *Target Oncol* 2014;9(2):145-53.
18. Lussier YA, Khodarev NN, Regan K et al. Oligo- and polymetastatic progression in lung metastasis(es) patients is associated with specific microRNAs. *PLoS One* 2012;7(12):e50141.