

# Retour de l'ESTRO 38 à Milan

Mathieu Grapin<sup>1</sup>, Pierre-Marie Piala<sup>2</sup>, Alban Macagno<sup>3</sup>, Flora Ahrweiller<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centre Georges-François-Leclerc, Département de radiothérapie, 1, rue du Professeur Marion, 21000 Dijon, France, <mathieuGR@aol.com>

<sup>2</sup>Centre Léon-Bérard, Département de radiothérapie, 28, prom. Léa et Napoléon Bullukian, 69008 Lyon, France, <pierre-marie.pialat@lyon.unicancer.fr>

<sup>3</sup>Institut Paoli-Calmettes, Département de radiothérapie, 232, bd de Sainte Marguerite, 13009 Marseille France, <alban.macagno@gmail.com>

<sup>4</sup>Centre Eugène-Marquis, Département de radiothérapie, Avenue de la Bataille Flandres-Dunkerque, 35000 Rennes France, <f.ahrweiller@rennes.unicancer.fr>

Le 38<sup>e</sup> congrès de l'*European Society of Therapeutic Radiology and Oncology* (ESTRO) s'est tenu à Milan du 26 au 30 avril 2019. Au total, plus de 2 000 travaux scientifiques ont été présentés. Nous vous proposons une

sélection par thèmes des résumés et des revues qui nous ont semblés les plus marquants. L'ensemble des résumés présentés lors de l'ESTRO 38 est contenu dans le supplément 1 du volume 133 de *Radiotherapy and Oncology*.

## Actualités en oncologie digestive

### Œsophage

Pour le traitement du cancer de l'œsophage, la notion de dose en radiothérapie est toujours au cœur du débat. Dans le cadre d'une stratégie néoadjuvante, les régimes de chimiothérapie (CT) concomitante à la radiothérapie (RT) et les doses de RT employés sont variés. Thomas *et al.* [1] ont étudié s'il existait une relation entre la dose totale de RT et le taux de réponse évalué sur la pièce opératoire pour des patients opérés d'un carcinome épidermoïde ou d'un adénocarcinome de l'œsophage. Un total de 1 102 patients était éligible pour l'analyse et avait reçu les régimes de RT suivants : 36 Gy, 40 Gy, 41,4 Gy, 45 Gy, 50,4 Gy en fractions de 1,8 Gy ou 2 Gy. En analyse multivariée, l'augmentation de la dose était reliée significativement à l'obtention de réponses histologiques complètes (pRC) (OR = 1,03). La probabilité de pRC diminuait pour les stades avancés cT4, les adénocarcinomes et une CT sans cisplatine. Il a également été montré que le recours à une CT d'induction augmentait spécifiquement le taux de pRC pour les adénocarcinomes.

### Pancréas

Dans la prise en charge des cancers pancréatiques, le rôle de la RT reste controversé. La radiothérapie en condition stéréotaxique (SBRT) représente une piste intéressante. Zhu *et al.* [2] ont exposé, lors de cette édition de l'ESTRO, les sites de récurrence et les facteurs pronostiques après SBRT (37 Gy en cinq à huit fractions) dans le cadre du traitement initial de cancers pancréatiques localement avancés non opérables. Cinq cent dix (510) patients ont été analysés ; 217 et 293 patients ont respectivement présenté une récurrence locorégionale et une récurrence à la fois locale et à distance. Respectivement, 166 et 144 patients ont eu une récurrence à proximité du tronc cœliaque (TC) et de l'artère mésentérique supérieure (AMS), respectivement. Les facteurs corrélés négativement à la survie étaient les récurrences locales au niveau du TC, de l'AMS et au niveau du

hile hépatique, et une dose biologique équivalente avec un  $\alpha/\beta$  à 10 (BED10) < 60 Gy. La conclusion des auteurs a été de proposer d'étendre les marges de façon non uniforme au niveau de ces zones à risque.

### Rectum et préservation d'organe

On remarque un changement de paradigme dans la prise en charge du cancer du rectum avec l'émergence de stratégies de conservation d'organe.

Couwenberg *et al.* [3] ont présenté les résultats d'un essai randomisé multicentrique évaluant, chez des patients avec un cancer du rectum localement avancé, la réalisation d'un *boost* de 5 × 3 Gy au niveau du volume tumoral macroscopique (GTV) (établi à partir d'une fusion IRM T2w) avant la radiochimiothérapie (25 × 2 Gy avec une CT concomitante par capécitabine). L'objectif principal était l'obtention d'une réponse complète, définie par l'obtention d'une pRC pour les patients opérés et ayant eu une stratégie de préservation, une absence de récurrence locale à deux ans (2-yLRFS). Soixante-quatre (64) patients ont été inclus dans le bras expérimental et 64 dans le bras contrôle (radiochimiothérapie sans *boost*). Les taux de réponses complètes étaient respectivement de 39 % (15 pRC et 10 2-yLRFS) et de 44 % (22 pRC et 6 2-yLRFS), non significativement différents ( $p = 0,590$ ). Les auteurs ont également évalué, chez les patients opérés, les taux de régression tumorale (estimés selon le grade de Mandard) et il semblerait que les patients ayant eu le *boost* aient une proportion plus importante de régressions tumorales (70 % contre 53 %), ce qui peut faire supposer que ces patients auraient pu bénéficier d'une stratégie de préservation. Il n'existait, par ailleurs, pas de différence en termes de toxicités de grade 3-4 entre les deux bras. En conclusion, il n'y a pas d'intérêt à réaliser un *boost* en RT dans le but d'augmenter les taux de réponses complètes chez des patients traités par radiochimiothérapie.

Les résultats à cinq ans de l'essai GRECCAR2 ont été présentés, visant à positionner une stratégie conservatrice après radiochimiothérapie dans le cancer du rectum. Vendrely *et al.* [4] ont rapporté les résultats à cinq ans de cette étude multicentrique comparant l'exérèse locale à l'exérèse totale du mésorectum (ETM) chez les patients bons répondeurs après radiochimiothérapie, pour des cancers T2-T3 du bas rectum. Cent quarante-huit (148) patients ont été randomisés, 74 patients dans chaque bras. Dans le groupe exérèse locale, 26 patients ont finalement eu une ETM. Le taux de rechute locale était de 7 % dans les deux bras ( $p = 0,60$ ). Le taux de rechute métastatique était de 18 % dans le bras exérèse locale et 19 % dans le bras ETM ( $p = 0,73$ ). Les taux de survie globale et de survie sans rechute à cinq ans n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Cet essai montre que cette désescalade thérapeutique bénéficie à un certain nombre de patients bons répondeurs, sans dégrader le pronostic.

### Rectum et association radiochimiothérapie

Les résultats à huit ans d'une étude de phase III comparant un schéma 5 × 5 Gy suivi d'une CT de consolidation contre un schéma radiochimiothérapie dans le cancer rectal ont été rapportés. Bujko *et al.* [5] ont montré les résultats d'une étude de phase III comparant le schéma de RT court (25 Gy en cinq fractions) suivi d'une CT (FOLFOX4) (bras expérimental) à une radiochimiothérapie normofractionnée (50,4 Gy en 28 fractions) concomitante à du FOLFOX. Un amendement a permis que l'oxaliplatine soit supprimé du protocole de CT dans chaque groupe. Cinq cent quinze (515) patients ont été analysés, 261 dans le bras expérimental et 254 dans le groupe radiochimiothérapie concomitante. Le suivi médian était de sept ans. Le bénéfice en survie globale à trois ans, respectivement 71,6 % contre 63,0 %, n'a pas été retrouvé à huit ans, avec respectivement 48,8 % contre 48,6 % ( $p = 0,35$ ). À huit ans, il n'y avait pas non plus de différence significative entre le taux de rechute métastatique, le taux de rechute locale et la survie sans rechute. Les taux de complications tardives étaient respectivement de 21,5 % et 21,2 % ( $p = 0,58$ ) dans chaque groupe. Ainsi, la RT selon un schéma court suivie d'une CT n'est pas supérieure à la radiochimiothérapie normofractionnée.

### Rectum et rechute métastatique

Une analyse plutôt originale a également été présentée, visant à évaluer si les modes de dissémination à distance des cancers du rectum étaient différents selon le genre féminin ou masculin en raison de facteurs anatomiques et hémodynamiques propres à chaque genre [6]. Il a été montré que significativement plus de femmes développaient des métastases pulmonaires alors que les hommes développaient une proportion plus importante de métastases hépatiques. Les femmes avaient des indices de perfusion tumorale évalués par IRM plus importants mais des diamètres de la veine mésentérique plus faibles

par rapport aux hommes. Un diamètre de la veine mésentérique > 5 mm était associé à la progression sous forme de métastases hépatiques pouvant expliquer ces modes de dissémination différents.

### Canal anal

Dans le cancer du canal anal, il existe des recommandations variées (*Radiation Therapy Oncology Group* [RTOG], *Australasian Gastrointestinal Trials Group* [AGITG], *British National Guidance* [BNG]) pour la délimitation des aires ganglionnaires. Une étude de 32 patients avec 154 ganglions positifs au TEP-FDG (tomographie par émission de positons au fluoro-désoxy-glucose) a été présentée, dont l'objectif était d'estimer si, en fonction des recommandations de délimitation, il existait une couverture exhaustive des ganglions pathologiques [7]. Les aires inguinales avaient le taux le plus important de ganglions positifs (32 %). L'ensemble des aires pararectale, iliaque externe et interne, et pré-sacrée étaient couvertes selon les recommandations des trois référentiels. Dix-sept pour cent (17 %) des ganglions positifs situés dans les aires para-iliaque et para-aortique n'étaient pas inclus dans les volumes des trois référentiels. Pour les aires inguinales, il s'agissait des volumes proposés par le BNG qui permettaient la couverture la plus importante des ganglions positifs (uniquement 10 % des ganglions positifs étaient en dehors des volumes cibles anatomocliniques [*clinical target volumes*, CTV] recommandés). Les auteurs ont alors proposé les recommandations suivantes pour la délimitation des CTV inguinaux. En ce qui concerne la limite inférieure, ils suggèrent une extension jusqu'en projection de la marge anale ; en ce qui concerne les expansions autour des structures vasculaires, ils recommandent une expansion d'au moins 2 cm autour des vaisseaux fémoraux, d'au moins 1 cm autour de la grande veine saphène et d'au moins 3 cm en supéromédial et en supérolatéral au niveau des ganglions superficiels visibles.

### RÉFÉRENCES

1. Thomas M, Borggreve AS, Van Rossum PS, *et al.* Dose response relation in esophageal cancer after neoadjuvant therapy: multi-institutional analysis. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S189-90 (abstract OC-0380).
2. Zhu X, Yangsen C, Xianzhi Z, *et al.* Patterns of local failure after SBRT for pancreatic cancer: implications of target volume design. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S190 (abstract OC-0382).
3. Couwenberg A, Verkooijen HM, Berbee M, *et al.* Randomised controlled trial for dose-escalated radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S191 (abstract OC-0383).
4. Vendrely V, Rouanet P, Tuech J, *et al.* Organ preservation after chemoradiotherapy for rectal cancer: 5-year results of the GRECCAR2 trial. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S135 (abstract OC-0273).
5. Bujko K, on behalf of the Polish Colorectal Study Group. 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy vs. chemoradiation for rectal cancer: a phase III study. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S135 (abstract OC-0274).
6. Meltzer S, Bakke KM, Rød KL, *et al.* Gender associated differences in outcome after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S192-3 (abstract OC-0385).
7. Dapper H, Schiller K, Münch S, *et al.* A PET-based patterns of failure analysis in the context of contouring guidelines in anal cancer. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S193-4 (abstract OC-0386).

## Actualités en oncologie thoracique

L'ESTRO 38 a été riche en présentations intéressantes concernant les cancers thoraciques. La place de la radiothérapie (RT) chez le patient métastatique ou oligométastatique est actuellement posée dans de nombreux cancers solides et a été évaluée dans des études présentées à l'ESTRO dans le cancer bronchique. Par ailleurs, l'effet de la dose reçue par les organes à risque dans le cancer bronchique a été un sujet particulièrement abordé dont nous vous présentons ici les conclusions.

### Cancer bronchique non à petites cellules métastatique

Une étude s'est penchée sur la place de la RT stéréotaxique dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) oligoprogresif. Kroeze *et al.* [1] ont évalué l'effet de la RT stéréotaxique dans le CBNPC en progression sous immunothérapie ou thérapie ciblée. Il s'agit d'une étude rétrospective internationale multicentrique (*TOaSTT Study*). Une RT stéréotaxique a été réalisée dans les 30 jours après le traitement médicamenteux (cinq lésions ou moins, cérébrales ou extracérébrales). Trois catégories de patients ont été différenciées : les « oligoprogresseurs » traités sur toutes les lésions ( $\leq$  cinq métastases) ; les « oligopersistants » traités sur cinq métastases progressives ou moins et ayant des lésions contrôlées par ailleurs ; et ceux ayant une réponse dissociée ou une maladie non contrôlée. Cent quatre-vingt-douze (192) lésions ont été irradiées chez 108 patients. Les patients « oligoprogresseurs » et « oligopersistants » avaient une survie améliorée par rapport aux patients ayant une maladie non contrôlée ( $p = 0,008$ ). La survie sans progression médiane était respectivement de 20,1 mois, 7 mois et 4,4 mois ( $p = 0,006$ ). Après un an, 86 %, 47 % et 39 % des patients de chaque groupe respectif ont poursuivi leur traitement médicamenteux (*i.e.* immunothérapie ou thérapie ciblée). La toxicité tardive de la RT stéréotaxique était excellente, avec 1 à 3 % de grade  $\geq 3$ .

Une autre étude a évalué l'effet local et abscopal de la RT stéréotaxique immunogène (I-SABR) chez les patients métastatiques après échec du traitement par inhibiteur de *checkpoints* immunitaires. Chicas Sett *et al.* [2] ont évalué l'intérêt d'une RT stéréotaxique sur la réponse abscopale chez des patients présentant un cancer métastatique (poumon, mélanome, ORL, vessie, rein) en progression sous immunothérapie (anti-PD-1 ou anti-PD-L1). Il s'agit d'une étude prospective ayant analysé 40 patients. La dose par fraction minimale était de 6 Gy avec une dose médiane de 35 Gy (en cinq fractions, soit une  $BED_{10} = 59,5$  Gy). Après sept mois de suivi, la toxicité aiguë était la même avant et après la RT stéréotaxique. Une réponse abscopale, définie par une diminution d'au moins 25 % de n'importe quelle lésion

non irradiée, a été observée chez 13 patients (33 %) dont quatre réponses complètes. Le délai médian pour la survenue de cette réponse abscopale était de deux mois. Après un suivi médian de sept mois, la survie était significativement plus élevée dans le groupe « réponse abscopale » que dans le groupe n'ayant pas eu de réponse abscopale, respectivement 100 % et 60 % ( $p = 0,01$ ). Les patients ayant reçu une  $BED_{10} > 50$  Gy avaient une meilleure survie globale que ceux ayant une  $BED_{10} < 50$  Gy, respectivement neuf mois et quatre mois ( $p = 0,01$ ).

### Dosimétrie

Une première étude visait à évaluer l'efficacité et les toxicités de la réduction de dose de RT aux adénopathies dans les CBNPC localement avancés. Van Diessen *et al.* [3], faisant le constat que la RT  $\pm$  chimiothérapie (CT) dans le CBNPC est pourvoyeuse d'une toxicité digestive et pulmonaire, ont étudié l'impact d'une diminution de la dose aux aires ganglionnaires. Cette étude observationnelle a inclus 328 patients présentant un CBNPC. Les deux cohortes ont reçu une RT hypofractionnée ( $24 \times 2,75$  Gy) sur la tumeur primitive. La cohorte standard (191 patients) a reçu le même schéma de RT sur les ganglions atteints. Dans la cohorte avec désescalade de dose (137 patients), les patients ont reçu  $24 \times 2,42$  Gy sur les ganglions atteints. L'incidence des rechutes régionales était de 12 % dans la cohorte standard et de 7 % dans la cohorte avec désescalade de dose ( $p = 0,43$ ). La survie globale était améliorée dans le groupe avec désescalade de dose à 28 mois contre 35 mois ( $p = 0,016$ ). La toxicité aiguë et tardive de grade  $\geq 2$  (digestive et pulmonaire) était significativement plus faible dans la cohorte avec réduction de dose ( $p < 0,1$ ). On ne peut pas affirmer que ces résultats sont transposables à des schémas de RT normofractionnée.

Une autre étude cherchait à corrélérer la dose cardiaque et la survie dans le cancer du poumon en s'intéressant aux sous-structures cardiaques. McWilliam *et al.* [4] ont étudié l'influence sur la survie de la dose reçue par les différentes structures cardiaques. Quatorze sous-structures cardiaques ont été définies, incluant oreillettes, ventricules, artères coronaires, valves, artères pulmonaires. Neuf cent soixante-dix-huit (978) patients ayant présenté un CBNPC ont été analysés (à travers cinq *templates* de patients définis au préalable). Les doses à l'oreillette droite et à l'artère coronaire droite étaient prédictives de la survie en analyse multivariée ( $HR = 1,02$  ;  $p = 0,02$ ). Une dose seuil maximale  $> 22,5$  Gy sur l'une des deux structures précédentes était associée à une moins bonne survie ( $p < 0,0001$ ).

Enfin, une étude présentée a cherché à évaluer l'impact de la dose sur la survenue de la lymphopénie et la corrélation de cette dernière avec la survie chez des

patients traités pour un cancer bronchique. Abravan *et al.* [5] ont analysé 386 patients traités de manière curative pour un cancer bronchique. En plus du taux sanguin de lymphocytes avant, pendant et après la RT, les auteurs se sont intéressés à la distribution de dose dans le thorax. L'âge, une lymphopénie  $\geq$  G3, le volume cible prévisionnel (*planning target volume* [PTV]), le *performance status* (PS) et l'étalement de la RT étaient tous indépendamment prédictifs d'une moins bonne survie globale. Le taux de lymphocytes avant le traitement (OR = 0,4 ;  $p < 0,001$ ), l'étalement de la RT (OR = 1,13 ;  $p < 0,001$ ), la dose moyenne reçue par le cœur (OR = 1,04 ;  $p = 0,01$ ) et la V20 Gy des vertèbres thoraciques (volume recevant au moins 20 Gy) (OR = 1,02 ;  $p = 0,03$ ) étaient tous corrélés significativement à une lymphopénie  $\geq$  G3. Les auteurs proposent d'avoir recours aux antibiotiques si les contraintes dosimétriques n'ont pas été respectées. Il s'agit d'une nouvelle étude montrant le rôle majeur des lymphocytes dans le pronostic, soulignant l'importance du système immunitaire dans la réponse antitumorale.

## Mésothéliome

Le mésothéliome est une pathologie rare mais agressive, dont la médiane de survie se situe entre un et deux ans. La place de la RT est jusqu'à présent mal définie. Une étude récente de phase III a montré que l'irradiation prophylactique des points de ponction de thoracoscopie n'avait pas de bénéfice sur l'incidence de métastases pariétales thoraciques [6].

Une nouvelle phase III présentée à l'ESTRO a comparé une RT hémithoracique à une RT palliative dans le mésothéliome pleural malin. Minatel *et al.* [7] ont réalisé une étude incluant 108 patients avec un mésothéliome,

ayant bénéficié d'une exploration endothoracique puis d'une CT. La moitié des patients ont été randomisés dans le bras RT hémithoracique, permettant de délivrer 50 Gy sur l'hémithorax atteint et jusqu'à 60 Gy sur la tumeur visible. Les autres patients ont été randomisés dans le bras RT et ont reçu un schéma palliatif de type 30 Gy sur les lésions tumorales visibles. À deux ans, 58 % des patients étaient en vie dans le bras RT hémithoracique, contre 28 % dans le bras RT palliative ( $p = 0,003$ ). L'auteur laisse penser que le gain en survie pourrait être supérieur chez les patients qui recevront de l'immunothérapie. Il s'agit d'une étude majeure qui pourrait changer les pratiques.

## RÉFÉRENCES

1. Kroeze S, Fritz C, Kaul D, *et al.* Stereotactic radiotherapy for oligoprogressive NSCLC: clinical scenarios affecting survival. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S23 (abstract OC-0059).
2. Chicas Sett R, Morales-Orue I, Castilla-Martinez JF, *et al.* I-SABR induces local and abscopal responses in metastatic patients after failure to ICI treatment. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S24 (abstract OC-0060).
3. Van Diessen J, Kwint M, Sonke J, *et al.* Reducing radiotherapy dose to involved lymph nodes in locally advanced NSCLC: efficacy and toxicity. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S27 (abstract OC-0064).
4. McWilliam A, Khalifa J, Vasquez Osorio E, *et al.* Cardiac dose and survival in lung cancer: which cardiac sub-structures matters most? *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S28 (abstract OC-0065).
5. Abravan A, Fivre-Finn C, Kennedy J, McWilliam A, Van Herk M. Radiotherapy-related lymphopenia affects overall survival in patients with lung cancer. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S28 (abstract OC-0632).
6. Bayman N, Appel W, Ashcroft L, *et al.* Prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma: an open-label, multicenter, phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 : 1200-8.
7. Minatel E, Trovo M, Polesel J, *et al.* Radical hemi-thoracic radiotherapy vs. palliative radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S257 (abstract OC-0500).

## Actualités en onco-urologie

L'ESTRO 38 a fait part de son engouement pour le traitement radical des oligométastases en consacrant une de ses séances plénières à la prise en charge du cancer de la prostate oligométastatique. Quatre axes ont été développés dans le but d'étayer le niveau de preuve de ces stratégies ablatives.

### Quels sont les objectifs cliniques « réalistes » dans le cadre d'un traitement ablatif d'oligométastases d'un cancer prostatique ? (T. Holscher)

Décrit en 1995 par Hellman et Weichselbaum [1], le concept d'oligométastases est défini comme un processus intermédiaire au cours duquel le patient développe seulement un nombre limité de métastases et qui n'évoluent pas inéluctablement vers une diffusion métastatique généralisée. Ce paradigme suppose que

les patients ayant une maladie oligométastatique peuvent prétendre à une longue survie si tous les sites détectables peuvent être traités de façon ablatif. Dans le cancer de la prostate, il existe une réalité clinique de ce concept avec une détection à un stade plus précoce des métastases, grâce aux nouvelles techniques d'imagerie métabolique comme le TEP-PSMA (tomographie par émission de positons avec marquage de l'antigène membranaire spécifique de la prostate), et trois entités doivent être distinguées : le cancer de la prostate oligométastatique *de novo*, oligorécurrent (oligométastases détectées dans un contexte de récurrence biochimique après traitement initial) et oligoprogressif (progression élective de certains sites métastatiques en cours de traitement systémique). Le pronostic différent des patients présentant une maladie métastatique osseuse limitée a été décrit par Sridharan *et al.* [2] dans le cadre de l'analyse *post-hoc* de l'essai TROG 09-04 RADAR avec

démonstration d'un gradient pronostique en fonction du nombre de sites métastatiques osseux. Dans un contexte de cancer de la prostate métastatique *de novo*, les données récentes issues de l'essai STAMPEDE témoignent également d'un pronostic différent de la maladie considérée comme de « faible charge métastatique » avec un avantage spécifique dans ce bras en termes de survie sans maladie pour les patients ayant reçu un traitement local par RT au niveau de la prostate [3]. Dans le cas d'un cancer de la prostate oligorécurrent, le traitement standard repose sur une hormonothérapie (HT) immédiate [4]. Récemment, Ost *et al.* [5] ont montré, dans un essai de phase II incluant des patients présentant un cancer de prostate oligorécurrent (avec une à trois métastases), un allongement de la survie sans HT pour les patients ayant reçu un traitement radical des oligométastases par rapport à ceux qui avaient été surveillés. Soixante-quatorze pour cent (74 %) des patients ont présenté une décroissance du PSA dans les suites du traitement ablatif. Les résultats préliminaires d'une autre étude de phase II, OLI-P-trial (NCT022644379), incluant des patients présentant une oligoréurrence identifiée au TEP-PSMA (PSA médian = 2,5 ng/ml), traités par radiothérapie en condition stéréotaxique (SBRT) sans HT ont été présentés. Une réponse biochimique a été observée chez plus de 90 % des patients traités. Dans un contexte d'oligoprogression en situation de résistance à la castration, Lohaus *et al.* [6] ont analysé de manière rétrospective le devenir de 15 patients traités par SBRT sur les cibles métastatiques identifiées par TEP-PSMA. Une réponse biochimique a été observée chez 11 patients traités par SBRT avec maintien de l'HT. Le délai médian avant progression biochimique était de 17,9 mois contre 2,9 mois ( $p < 0,001$ ) estimés chez les patients traités par HT seule. Ces résultats peuvent s'intégrer alors dans un concept de maladie oligométastatique où une augmentation du PSA peut être causée uniquement par certaines cibles métastatiques hormonorésistantes. Holscher a alors proposé des objectifs cliniques pertinents en fonction des trois entités oligométastatiques décrites précédemment. Dans un contexte oligométastatique *de novo* et d'oligoréurrence, les objectifs à évaluer seraient le temps jusqu'à résistance à la castration, la survie sans maladie et la survie globale. En situation de résistance à la castration, les objectifs seraient plutôt d'évaluer le temps jusqu'à survenue d'événements osseux, ou jusqu'à changement de ligne de traitement.

### Comment identifier de façon optimale un phénotype oligométastatique dans le cancer de la prostate ? (L. Miszczyk)

Miszczyk [7] a présenté les résultats de 118 patients traités sur 166 oligométastases (95 métastases ganglionnaires et 71 métastases osseuses) détectées par TEP-PSMA et traitées par SBRT. Une des conclusions principales de

cette étude est que les caractéristiques des lésions traitées (taille, type de lésions [ganglionnaire ou osseuse], localisation, nombre) n'ont pas d'incidence significative sur le contrôle biochimique ou la survie.

### Quel volume cible pour le traitement de lésions oligométastatiques ganglionnaires pelviennes ? (T. Zili)

Les résultats d'une étude publiée récemment par McCarthy *et al.* [8] ont été présentés, évaluant l'impact d'une re-stadification par TEP-PSMA dans un contexte de récurrence biochimique (PSA médian = 2,55 ng/ml). Pour les 199 patients qui n'avaient pas de lésion identifiée sur un bilan d'imagerie de type TDM-TAP (tomodensitométrie/scanner thoraco-abdomino-pelvien)/scintigraphie osseuse, 148 patients (74 %) avaient en définitive des lésions de type oligométastatique au TEP-PSMA. De Bruycker *et al.* [9] ont étudié la topographie de 158 rechutes ganglionnaires identifiées par TEP-choline pour 82 patients en situation de récurrence biochimique. Ils ont montré que 49 % des rechutes étaient situées au niveau des aires ganglionnaires pelviennes « vraies », 10 % au niveau iliaque commun, et 10 % aux niveaux rétropéritonéal et inguinal. Ost *et al.* [10], dans une revue de la littérature, ont rapporté des taux de survie sans progression de un à trois ans de l'ordre de 40 à 60 % après traitement ablatif en situation de récurrence biochimique. La majorité des récurrences étaient ganglionnaires (78 %) et les modalités thérapeutiques étaient variées : RT avec irradiation prophylactique ganglionnaire + boost/SBRT/lymphadénectomie ; et une HT adjuvante était majoritairement prescrite. Il n'y a actuellement aucun consensus sur les modalités et les volumes à traiter en cas de récurrence ganglionnaire limitée. Des stratégies de SBRT de type *involved-node* (adénopathie positive sans volume prophylactique) [5, 11], *involved-site* (adénopathie positive : 50 Gy en cinq fractions, plus marges de 1-5 cm à 30 Gy en cinq fractions), ou de type *involved-field* (adénopathie et territoire de drainage jusqu'à la prochaine bifurcation vasculaire, 50,4-60 Gy en 28-33 fractions) semblent réalisables avec des résultats comparables en termes de survie sans récurrence [12]. Ces traitements ablatifs de toutes les lésions macroscopiques peuvent être multiples et répétés avec une toxicité acceptable (approche de type *pokemet*: "Gotta catch 'em all?") [13]. Cependant, le traitement des cibles métastatiques identifiées se fait à partir d'une image instantanée, figée, de la situation de la maladie à un instant sans pouvoir prédire le processus évolutif intrinsèque de la pathologie. Il existe alors un risque de sous-estimer la maladie métastatique microscopique ganglionnaire. En effet, lorsqu'un seul ganglion est détecté par la TEP à la choline, une lymphadénectomie étendue détecte deux ou plusieurs ganglions métastatiques chez 76 % des patients, ce qui suggère qu'un traitement de

l'ensemble des aires ganglionnaires pelviennes serait nécessaire [14]. La question de combiner RT pelvienne (54 Gy en 30 fractions) avec boost sur les ganglions positifs (66 Gy en 30 fractions) (ENRT) +/- sur la loge prostatique et HT de six mois a été étudiée dans l'essai de phase II OLIGOPELVIS-GETUG 07 [15]. Une toxicité gastro-intestinale et génito-urinaire de grade 2 a été observée chez 6 % des patients. Cette stratégie semble donc bien tolérée malgré le recours à des doses élevées. Les deux stratégies, SBRT et ENRT, ont été comparées dans une série récente mono-institutionnelle chez 62 patients oligorécurents (< 5 N1 ou M1a). Il n'existait pas de différence de la toxicité de grade  $\geq 2$  entre les deux groupes. Il a été constaté des survies sans progression à trois ans plus élevées dans le bras ENRT que dans le bras SBRT (88,3 % contre 55,3 % ;  $p = 0,0094$ ) [15]. Dans la série multi-institutionnelle (506 patients, N1 < 5 ; M1a) de De Bleser et Ost (communication orale au congrès de l'European Association of Urology [EAU], 2019), il semblerait exister une supériorité du bras ENRT par rapport au bras SBRT pour les patients présentant une seule localisation ganglionnaire (HR = 0,5 ; IC 95 % = 0,3-0,85 ;  $p = 0,009$ ). Cette significativité n'était pas observée lorsque deux à cinq localisations ganglionnaires étaient traitées (HR = 0,92 ; IC 95 % = 0,54-1,59 ;  $p = 0,77$ ). Par ailleurs, les patients traités par SBRT présentaient moins de toxicités tardives (5 % contre 16 % ;  $p < 0,01$ ). L'essai de phase II PEACE-5 (STORM Trial, NCT03569241) permettra prochainement d'apporter des éléments de réponse supplémentaires en comparant, chez des patients oligométastatiques ganglionnaires, un traitement ablatif de type SBRT (ou lymphadénectomie) associé à une HT de six mois, contre un traitement ablatif combiné à une RT pelvienne et une HT de six mois.

### Quelle est la séquence à privilégier dans l'association RT et traitement systémique pour le traitement du cancer de la prostate oligométastatique ? (G. De Meerleer)

De Meerleer, dans sa présentation [16], suggère que la répétition des traitements de SBRT dans le cadre de la prise en charge de la maladie oligométastatique permettrait d'avoir un délai médian sans HT de l'ordre de 44 mois et sans toxicité notable. Cependant, pour les cancers de la prostate localement évolués, il est important de rappeler que la radiothérapie (RT) couplée à une HT longue représente le traitement standard [17]. En association avec la SBRT, les données actuelles sont hétérogènes et, le plus souvent, une HT courte de six mois y est associée.

### RÉFÉRENCES

- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 8-10.
- Sridharan S, Steigler A, Spry NA, et al. Oligometastatic bone disease in prostate cancer patients treated on the TROG 03.04 RADAR trial. *Radiother Oncol* 2016 ; 121 : 98-102.
- Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018 ; 392 : 2353-66.
- Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 727-37.
- Ost P, Reynnders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 446-53.
- Lohaus F, Zöphel K, Löck S, et al. Can local ablative radiotherapy revert castration-resistant prostate cancer to an earlier stage of disease? *Eur Urol* 2019 ; 75 : 548-51.
- Miszczyk L, Napieralska A, Miszczyk M, et al. What is the optimal staging for oligometastatic prostate cancer? *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S133-4 (abstract SP-0119).
- McCarthy M, Francis R, Tang C, Watts J, Campbell A. A multicentre prospective clinical trial of 68Gallium PSMA HBED-CC PET-CT restaging in biochemically relapsed prostate carcinoma: oligometastatic rate and distribution, compared to standard imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019 ; 104(4) : 801-8.
- De Bruycker A, De Bleser E, Decaestecker K, et al. Nodal oligorecurrent prostate cancer: anatomic pattern of possible treatment failure in relation to elective surgical and radiotherapy treatment templates. *Eur Urol* 2019 ; 75 : 826-33.
- Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015 ; 67 : 852-63.
- Siva S, Bressel M, Murphy DG, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for oligometastatic prostate cancer: a prospective clinical trial. *Eur Urol* 2018 ; 74 : 455-62.
- Soldatov A, von Klot CAJ, Walacides D, et al. Patterns of progression after 68Ga-PSMA-ligand PET/CT-guided radiation therapy for recurrent prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019 ; 103 : 95-104.
- Murphy DG, Sweeney CJ, Tombal B. "Gotta catch 'em all", or do we? Pokemet approach to metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2017 ; 72 : 1-3.
- Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *Eur Urol* 2015 ; 67 : 299-309.
- Vaugier L, Palpacuer C, Rio E, et al. Early toxicity of a phase 2 trial of combined salvage radiation therapy and hormone therapy in oligometastatic pelvic node relapses of prostate cancer (OLIGOPELVIS-GETUG P07). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019 ; 103 : 1061-7.
- De Meerleer G. What is the optimal sequencing of local and systemic treatment in oligometastatic prostate cancer? *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S133-4 (abstract SP-0121).
- Martin JM, Supiot S, Berthold DR. Pharmacotherapeutic management of locally advanced prostate cancer: current status. *Drugs* 2011 ; 71 : 1019-41.

## Principaux essais en onco-urologie ayant fait l'objet d'une communication orale

### Prostate : monothérapie en HDR

Tharmalingam *et al.* [1] ont rapporté les premières données de curiethérapie (CT) à haut débit de dose (HDR) en dose unique de 19 Gy en monothérapie dans les cancers de la prostate (CPa) localisés. La dose équivalente biologique à 2 Gy par fraction pour un  $\alpha/\beta$  de 1,5 était de 111 Gy. Pour 441 patients traités, les caractéristiques tumorales étaient : 30 % de  $\leq$  T2a, 53 % de T2b-T2c, 17 % de  $\geq$  T3a, 54 % de PSA (antigène spécifique de la prostate)  $\leq$  10 ng/ml, 39 % de  $10 < \text{PSA} \leq 20$ , 6 % de  $\text{PSA} > 20$ , 19 % de Gleason 2-6, 72 % de Gleason 7 et 9 % de Gleason 8-10, soit 10 %, 65 % et 25 % respectivement de risques faible, intermédiaire et élevé selon la classification de D'Amico *et al.* [2]. Une hormonothérapie (HT) pour une durée médiane de 24 mois était associée pour 38 % des patients dont 90 % dans la population à risque élevé. La durée médiane de suivi était de 26 mois. Les toxicités aiguës génito-urinaire (GU) et gastro-intestinale (GI) de grade 2 étaient maximales à un mois de l'implantation, avec des taux de 12 % et 3 %, respectivement. Aucune toxicité de grade 3 et 4 n'était reportée. Deux patients ont présenté une toxicité tardive GU de grade 3 à type de sténose urétrale levée chirurgicalement. Deux patients ont présenté une toxicité tardive GI de grade 3 à type de fistule rectale nécessitant une colostomie. Aucun patient n'a présenté de toxicité tardive de grade 4. Les taux de survie sans progression biologique à trois ans étaient respectivement pour l'ensemble de la population, les bas risques, les risques intermédiaires et risques élevés de 88 %, 100 %, 90 % et 79 %. Parmi les 25 récurrences cliniques, 15 patients ont présenté une récurrence locale intraprostatique dont 11 récurrences isolées. Les auteurs concluent à l'efficacité d'une monothérapie par CT HDR en dose unique pour les CPa de risque faible, alors que le contrôle local semble insuffisant pour les risques intermédiaires et élevés. Les toxicités semblent faibles mais davantage de suivi reste nécessaire afin de mieux évaluer les toxicités à long terme.

### Prostate : RT externe hypofractionnée

Les résultats à sept ans de l'essai HYPRO, comparant radiothérapie (RT) hypofractionnée à RT conventionnelle dans le CPa ont également été présentés. Incrocci *et al.* [3] ont rapporté les résultats à sept ans de l'essai randomisé (1:1) de phase III HYPRO, qui cherche à montrer la supériorité d'une RT hypofractionnée (64,6 Gy en 19 fractions de 3,4 Gy) avec une dose biologique équivalente supérieure (EQD2 = 90,4 Gy) à un schéma normofractionné (78 Gy en 39 fractions de 2 Gy) dans le CPa à risque intermédiaire ou élevé. À cinq ans, il n'y avait pas de différence de la survie sans progression et de la survie globale. Huit cent quatre

(804) patients ont été randomisés puis analysés entre RT hypofractionnée (407 patients) et RT normofractionnée (397 patients). Une HT concomitante était prescrite pour 60 % des patients. Le suivi médian était de 89 mois. À sept ans, la survie sans rechute biochimique était respectivement de 71,7 % et 67,6 % ( $p=0,52$ ) et la survie globale de 80,8 % et 77,6 % ( $p=0,17$ ). Les toxicités n'ont pas été rapportées depuis l'analyse à cinq ans. Il n'y a toujours pas d'argument actuellement à faire une escalade de dose au-delà de 78-80 Gy en EQD2.

### Prostate : boost en HDR après RT externe

Hsu *et al.* [4] ont rapporté les résultats à long terme de la phase II RTOG 0321. Cet essai multicentrique a évalué l'association de la RT externe (45 Gy en 25 fractions) avec un boost en CT (19 Gy en deux fractions en HDR) pour les CPa localisés de risques intermédiaire et élevé. L'analyse porte sur 115 patients avec un suivi médian de dix ans. Les caractéristiques tumorales étaient : 91 % de T1c-T2c, 9 % de T3a-T3b, 70 % de  $\text{PSA} \leq 10$  ng/ml, 30 % de  $10 < \text{PSA} \leq 20$ , 10 % de Gleason 2-6, 72 % de Gleason 7 et 18 % de Gleason 8-10. Une HT de deux ans était associée pour 43 % des patients. Six patients (5 %) ont présenté une toxicité tardive GU ou GI de grade 3, et aucun de grade 4-5. À 5 et 10 ans, les taux de toxicités tardives GU et GI de grade  $\geq 3$  étaient de 4 % et 5 % et les taux de survie globale étaient de 95 % et 76 %. Le taux de mortalité spécifique par cancer à dix ans était de 6 %. À cinq et dix ans, les taux de récurrence biologique selon les critères de Phoenix [5] étaient de 14 % et 23 % et le taux de récurrence locale était de 2 %. Comparativement aux résultats d'études publiées évaluant le boost en CT (PDR et HDR) pour les CPa de risques intermédiaire et élevé [6-8], le boost en CT HDR de 19 Gy apporte un très bon contrôle carcinologique avec de faibles toxicités.

### Prostate : toxicités tardives après RT externe

Rancati *et al.* [9] ont rapporté les résultats préliminaires de l'étude de cohorte prospective observationnelle internationale REQUITE dont l'objectif est de valider un modèle prédictif de toxicités tardives post-radiques selon des facteurs de risque clinique, dosimétrique et génétique. Ces résultats concernaient les rectorragies après RT externe en fractionnement classique pour les CPa. Après étude de près de 1 000 patients avec deux ans de suivi, l'étude REQUITE confirme que la dose équivalente uniforme rectale (dose équivalente en termes d'effet biologique à une distribution de dose hétérogène), les comorbidités cardiovasculaires et l'antécédent de chirurgie abdominale sont des facteurs prédictifs de rectorragies. Trois polymorphismes nucléotidiques ont également été identifiés comme facteurs prédictifs.

Le diabète et l'hormonothérapie n'étaient pas retrouvés comme facteurs prédictifs. Un nomogramme prédictif de rectorragies post-radiques a été établi au vu de ces résultats.

### Prostate : TEP-PSMA

Vogel *et al.* [10] ont développé une classification prédictive de survie sans récurrence biologique chez les patients présentant une rechute oligométastatique traitée par RT externe sur les données du TEP-PSMA (tomographie par émission de positons avec marquage de l'antigène membranaire spécifique de la prostate) dans le cadre des CPa après prostatectomie initiale. Un taux de PSA  $\geq 0,8$  ng/ml au moment du TEP-PSMA et la présence de métastases autres qu'osseuses ou ganglionnaires sont des facteurs de haut risque de récurrence biologique. Cette classification comporte quatre niveaux de risques.

### Vessie : modification des conditions d'hypoxie en cours de RT externe

Song *et al.* [11] ont rapporté les résultats à long terme de l'essai BCON qui confirme un bénéfice en survie sans récurrence et en survie globale à cinq ans de l'association d'un agent anti-hypoxique, la nicotinamide carbogène (CON), avec la RT externe dans le cadre des cancers de la vessie en vue d'une préservation. Les patients présentant une nécrose tumorale à l'anatomopathologie et l'expression de gènes d'hypoxie (24 gènes identifiés) sont plus sensibles aux modifications d'hypoxie apportées par la CON en cours de RT externe et cela se traduit par un bénéfice en survie.

### RÉFÉRENCES

1. Tharmalingam H, Tsang YM, Hoskin P, *et al.* Single dose high dose-rate (HDR) brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S337 (abstract OC-0633).
2. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, *et al.* Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998 ; 280 : 969-74.
3. Incrocci L, De Vries K, Wortel R, *et al.* Hypofractionated vs conventional radiotherapy for prostate cancer: 7-yr results from the HYPROtrial. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S134 (abstract OC-0272).
4. Hsu I, Rodgers J, Shinohara K, *et al.* Long-term results of RTOG 0321: HDR brachytherapy and external beam radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S76 (abstract OC-0159).
5. Roach M, Hanks G, Thames H, *et al.* Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 65 : 965-74.
6. Lee WR, Bae K, Lawton C, *et al.* Late toxicity and biochemical recurrence after external beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy: analysis of Radiation Therapy Oncology Group study 0019. *Cancer* 2007 ; 109 : 1506-12.
7. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, *et al.* Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: the NRG Oncology RTOG 0126 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018 ; 4 : e180039.
8. Rodda S, Tyldesley S, Morris WJ, *et al.* ASCENDE-RT: an analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017 ; 98 : 286-95.
9. Rancati T, Seibo Id P, Webb A, *et al.* Validation of clinical/dosimetric/genetic risk factor models for late RT-induced rectal bleeding. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S78 (abstract OC-0161).
10. Vogel M, Kroeze SGC, Henkenberens C, *et al.* Risk classification for PSA relapse after PSMA-PET-guided RT for oligorecurrent prostate cancer. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S79-80 (abstract OC-0163).
11. Song YP, Mistry H, Yang L, *et al.* Hypoxia modification in bladder preservation: relating long-term outcomes to necrosis and hypoxia. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S80 (abstract OC-0164).

## Actualités en onco-ORL

### Réduction de la xérostomie

Kaae *et al.* [1] ont rapporté les résultats de l'essai randomisé de phase III évaluant l'effet d'un chewing-gum sur la diminution de la xérostomie chez des patients traités de manière curative pour un cancer ORL. Ils ont été randomisés (2:1) dans le bras expérimental (mastication de chewing-gum cinq fois par jour pendant un mois après la radiothérapie [RT]) ou autres soins de support. Le critère de jugement principal était la différence entre la sialométrie avant ou après stimulation avec un chewing-gum. Quatre-vingt-onze (91) patients ont été analysés, 55 dans le bras expérimental et 36 dans le bras contrôle. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes concernant la sialométrie avant et après stimulation par un chewing-gum. En revanche, le questionnaire GRIX a montré une amélioration de la qualité de vie pour le groupe expérimental concernant la diminution de la xérostomie ( $p = 0,001$ ). Le chewing-gum est facilement utilisable, sans effet secondaire, et a un coût faible,

pouvant ainsi constituer une option chez le patient souffrant de xérostomie après RT.

Steenbakkers *et al.* [2] ont rapporté les résultats de l'essai randomisé contrôlé en double insu concernant une radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) optimisée sur l'épargne des cellules souches parotidiennes (localisées le long du canal salivaire principal) afin de diminuer la xérostomie pour les patients atteints d'un cancer des voies aérodigestives supérieures traités à dose curative et avec irradiation bilatérale. Après étude de 102 patients, l'optimisation sur les cellules souches parotidiennes a permis de réduire d'au moins 4 Gy la dose moyenne sur cette région, avec des doses identiques aux parotides. À 12 mois, la mesure des flux salivaires et la xérostomie n'étaient pas différentes entre les deux groupes. Cependant, l'analyse multivariée a mis en évidence que la dose moyenne reçue par les cellules souches parotidiennes homolatérales et l'état initial de xérostomie avant RT externe étaient d'importants facteurs prédictifs de xérostomie à 12 mois.

Cette étude suggère que la dose reçue par les cellules souches parotidiennes est mieux prédictive de xérostomie que la dose reçue par les parotides.

### Autre schéma de radiochimiothérapie

Balermipas *et al.* [3] ont rapporté les résultats de l'essai de phase III PACCIS randomisant une RT externe à la dose de 63,6 Gy avec paclitaxel et cisplatine (bras expérimental : PacCis) versus une RT externe à 70,6 Gy avec fluoro-uracile et cisplatine (bras standard : CisFU) pour les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures de stades III-IVB (TNM 7<sup>e</sup> édition). Cette étude multicentrique de supériorité a randomisé 216 patients avec un suivi médian de 3,7 ans, pour un objectif initial d'inclusion de 3 400 patients (fermeture prématurée de l'étude par défaut d'inclusion). La majorité des tumeurs concernait l'oropharynx (54 %), avec 23 % surexprimant p16. Cette étude était négative sur son objectif principal qui était la survie sans

progression à trois ans : 48 % dans le bras PacCis contre 58 % dans le bras CisFU (HR = 0,82 ; IC 95 % = 0,56-1,21 ;  $p = 0,52$ ). Les toxicités hématologiques de grade 3-4 étaient significativement réduites dans le bras PacCis, notamment en termes d'anémie et de leucopénie. Ce schéma expérimental ne peut être proposé en routine clinique, mais mérite d'être étudié pour les tumeurs de l'oropharynx p16 positifs dans l'optique d'une désescalade thérapeutique.

### RÉFÉRENCES

1. Kaae JK, Stenfeldt L, Hyrup B, Brink C, Eriksen JG. A randomized phase III trial for alleviating radiation-induced xerostomia with chewing-gum. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S257 (abstract OC-0269).
2. Steenbakkers R, Stokman M, Kierkels R, *et al.* Stem cell sparing IMRT for head and neck cancer patients: a double-blind randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S335-336 (abstract OC-0631).
3. Balermipas P, Fietkau R, Hecht M, *et al.* Radiotherapy with paclitaxel/cisplatin vs. fluorouracil/cisplatin for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S194 (abstract OC-0387).

## Actualité sur les sarcomes

La première étude randomisée sur les nanoparticules d'hafnium activées par la radiothérapie (RT) dans les sarcomes des tissus mous a été présentée. Bonvalot *et al.* [1] ont étudié l'intérêt d'injecter une nanoparticule radiosensibilisante (NBTXR3) dans les sarcomes localement avancés, avant la chirurgie. Il s'agit d'une étude de phase II/III multicentrique, randomisée (1:1) entre un bras (A) RT + NBTXR3 ou un bras (B) RT seule. La RT a consisté en 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy. Le critère de jugement principal était la réponse histologique complète (pRC). Cent soixante-seize patients ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter. La pRC était de 16,1 % dans le bras A et 7,9 % dans le bras B. Le taux de résection R0 était respectivement de 77 % et 64 % ( $p = 0,04$ ).

L'amputation de membre était réduite de 50 % dans le bras A, comparativement au bras B. NBTXR3 était bien toléré avec 7,9 % de grade  $\geq 3$ , dont la durée dans le temps était limitée. Cette nanoparticule est prometteuse, d'autant que la pRC dans le sarcome serait associée à une meilleure survie sans progression et survie globale. NBTXR3 est à l'essai en association avec la RT dans d'autres cancers solides (prostate, rectum, foie, etc.).

### RÉFÉRENCE

1. Bonvalot S, Rutkowski P, Thariat J, *et al.* First randomized study of hafnium nanoparticles activated by radiotherapy in soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S133-4 (abstract OC-0271).

## Nouvelles molécules et radiothérapie

Actuellement, un grand nombre de patients sont traités avec des thérapies ciblées ou des immunothérapies. En raison de l'effet immunomodulateur de la radiothérapie (RT), une association de ces thérapies représente des pistes de recherche prometteuses. Une session de l'ESTRO 38 a été consacrée à ces associations.

Siva *et al.* [1] ont rapporté les résultats issus de l'analyse intermédiaire de l'essai de phase II RAPPORT, évaluant l'association pembrolizumab et radiothérapie en condition stéréotaxique extracrânienne (SBRT) en une fraction de 18/20 Gy, dans les cancers du rein oligométastatiques. Le premier cycle de pembrolizumab intervenait à cinq jours post-SBRT et le traitement était poursuivi pour huit cycles. Vingt-neuf (29) patients avec

82 oligométastases ont pu être évalués. Le taux de contrôle de la maladie oligométastatique à six mois était de 77 %. Les localisations pulmonaires étaient majoritaires (52 %) et quatre patients ont présenté une pneumopathie de grade 3 ayant conduit à suspendre le traitement par pembrolizumab, suggérant une attention particulière à porter à la tolérance respiratoire. Aucun patient n'a présenté une toxicité de grade 4 ou 5.

Pour le traitement des glioblastomes, le bévacizumab n'a pas encore dit son dernier mot et l'association bévacizumab et RT est toujours d'actualité comme le témoignent les résultats de ces deux essais présentés à l'ESTRO 38. Luchi *et al.* [2] ont présenté les données d'un essai

japonais, évaluant chez 25 patients atteints de GB, traités de manière initiale, l'adjonction concomitante et adjuvante de bévacizumab à une RT hypofractionnée associée à du témozolomide. L'adjonction de bévacizumab n'améliorait pas la survie mais semblait retarder une détérioration du *performance status* (PS) après RT hypofractionnée. Les auteurs ont noté une amélioration du contrôle local avec le bévacizumab sans effet sur les autres modes de rechutes. Le risque de radionécrose était décrit comme moindre pendant toute la période d'administration du bévacizumab mais cet effet disparaissait à l'arrêt du bévacizumab.

En situation de ré-irradiation de GB, Fleischmann *et al.* [3] ont étudié l'adjonction de bévacizumab à 124 patients, contre 37 patients sans bévacizumab. Les patients qui ont eu un traitement de ré-irradiation

associé au bévacizumab ont eu une survie sans radionécrose plus longue (HR = 3,96 ; IC 95 % = 1,27-12,39 ;  $p = 0,018$ ) et un risque d'œdème symptomatique diminué par rapport aux patients ayant une ré-irradiation seule.

## RÉFÉRENCES

1. Siva S, Bressel M, Sandhu S, *et al.* Interim safety analysis of RAPPOR trial – SABR with pembrolizumab in oligometastatic RCC. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S137 (abstract OC-0277).
2. Iuchi T, Hara R, Hatano K, *et al.* Concurrent and adjuvant effect of bevacizumab on hypofractionated tailor-made IMRT for glioblastomas. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S138 (abstract OC-0279).
3. Fleischmann D, Jenn J, Corradini S, *et al.* ReRT with bevacizumab is related to lower rate of radionecrosis as reRT alone for recurrent glioma. *Radiother Oncol* 2019 ; 133 (Suppl. 1) : S138-9 (abstract OC-0280).

## Remerciements

La réalisation de ce travail n'aurait pas été possible sans l'aide de la SFJRO nous ayant permis d'assister à l'ESTRO 38 à Milan. Nous tenons donc à remercier grandement la SFJRO ainsi que les membres du bureau.