



Toutes les actualités en oncologie radiothérapie

PARTIE 1

Je suis très heureuse de vous présenter ce premier dossier sur les actualités en oncologie radiothérapie rédigé par l'équipe médicale du service d'oncologie radiothérapie de l'hôpital Tenon. Nous avons arpenté les (parfois longs) couloirs et les salles de conférence (très climatisées) de l'ESTRO à Copenhague, de l'ASCO à Chicago, de l'ESMO et de la SFRO à Paris et de l'ASTRO à San Antonio pour vous rapporter les données les plus intéressantes, celles qui pourraient changer vos pratiques. Nos choix sont évidemment subjectifs, orientés par les intérêts de chacun.

Deux grandes tendances se dessinent en 2022.

- Premièrement, la poursuite des essais combinant radiothérapie et immunothérapie.

Malheureusement, la majorité d'entre eux sont négatifs (essais **KEYNOTE-412** et **NRG HN004** en ORL, essai **CALLA** en gynécologie).

- Deuxièmement, de nombreuses études évaluent l'hypofractionnement modéré (pour les cancers du sein N+ et de la prostate à haut risque), voire extrême avec la radiothérapie stéréotaxique. Pour les cancers du poumon et de la prostate, une irradiation stéréotaxique des lésions oligométastatiques augmente la survie par rapport au traitement standard seul (essais **CURB** et **EXTEND**).

Beaucoup d'autres données vous attendent dans ce dossier que j'espère vous prendrez plaisir à lire ! ■

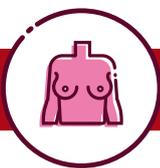
Pr Florence Huguet (Paris)

SOMMAIRE

- **Radiothérapie & cancers du sein**..... p. 34
Beaucoup de questions techniques
Dr Eleonor Rivin del Campo (Paris)
- **Radiothérapie & cancers ORL**.....p. 39
Une année en demi-teinte
Pr Florence Huguet (Paris)
- **Radiothérapie & cancers du poumon** p. 44
Un ASTRO riche cette année
Dr Bénédicte Durand (Paris)

DANS LE PROCHAIN NUMÉRO

- **Radiothérapie & cancers urologiques**
Focus sur les cancers de la prostate et de la vessie
Dr Thomas Sarrade (Paris)
- **Radiothérapie & cancers digestifs**
2022, un très bon millésime
Pr Florence Huguet (Paris)
- **Radiothérapie & cancers gynécologiques**
Pas de changements de pratiques...
Dr Minh-Hanh Ta (Paris)



Radiothérapie & cancers du sein

Beaucoup de questions techniques



Dr Eleonor Rivin del Campo

Service d'oncologie radiothérapie, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris

La question qui a agité les esprits encore cette année et a suscité le plus de discussions est celle du fractionnement : pouvons-nous irradier de manière hypofractionnée les aires ganglionnaires ? Une radiochirurgie pré-

opératoire est-elle faisable ? Et quid du boost intégré ? Beaucoup de questions techniques alors que certains se passeraient bien de la radiothérapie pour les cancers du sein de très bon pronostic...

Boost concomitant ou séquentiel ?

La question de réaliser la surimpression du lit opératoire mammaire par boost concomitant a été abordée par l'essai **NRG RTOG 1005**, dont les résultats ont été communiqués au congrès de l'ASTRO de cette année (1). En sachant que rajouter la surimpression en séquentiel rallonge le traitement de 5-8 jours, le faire en concomitant entraîne un gain de temps non négligeable.

L'essai NRG RTOG 1005

Cet essai de phase III randomisé de non-infériorité a évalué :

- une radiothérapie adjuvante mammaire chez des patientes à haut risque de récurrence mammaire homolatérale selon le schéma de 50 Gy en 25 fractions ou de 42,7 Gy en 16 fractions suivies par un boost du lit de tumorectomie séquentiel à une dose de 12 Gy en 6 fractions ou 14 Gy en 7 fractions (bras 1)
- versus une radiothérapie hypofractionnée à une dose de 40 Gy en 15 fractions avec un boost concomitant de 8 Gy en 15 fractions (bras 2). Les techniques d'irradiation utilisées dans les deux bras ont été la

radiothérapie conformationnelle 3D (RTC3D) et la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI).

> Résultats

Au total, 2 262 patientes randomisées étaient éligibles (bras 1 n = 1 124 ; bras 2 n = 1 138). La technique utilisée était la RTC3D pour 81 % des patientes et la RCMI pour les 19 % restants.

Avec un suivi médian de 7,3 ans, les taux de récurrence mammaire homolatérale à 5 et à 7 ans étaient similaires entre les deux bras, et le bras 2 était non inférieur. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux bras en termes d'effets secondaires de grade 3 ni de résultats esthétiques bons/excellents à 3 ans.

À retenir

La RTC3D est la technique standard de traitement mammaire ou pariétale seule, sans irradiation ganglionnaire, mais jusqu'à présent le boost était administré en séquentiel, car les grands essais de boost concomitant ont été faits en RCMI. Ces résultats sont rassurants pour pouvoir le faire en

concomitant avec la RTC3D, surtout si leurs résultats à 10 ans les confirment.

L'irradiation ganglionnaire hypofractionnée

Au congrès de l'ESTRO, à Copenhague, les résultats très attendus de deux essais de traitements hypofractionnés mammaires en incluant les aires ganglionnaires ont été présentés : ceux de l'étude danoise **DBCG Skagen 1** et les résultats préliminaires de la sous-analyse de l'essai anglais **FAST-Forward**.

L'essai Skagen 1 (2)

L'essai danois **DBCG Skagen 1** a évalué chez 2 879 patientes avec une atteinte ganglionnaire (N+) si le schéma de 40 Gy en 15 fractions n'était pas inférieur au schéma classique de 50 Gy en 25 fractions, avec ou sans boost intégré (SIB) du lit opératoire, par rapport au taux de lymphœdème à 3 ans.

> Résultats

Avec un suivi médian de 3 ans, le taux de lymphœdème homolatéral

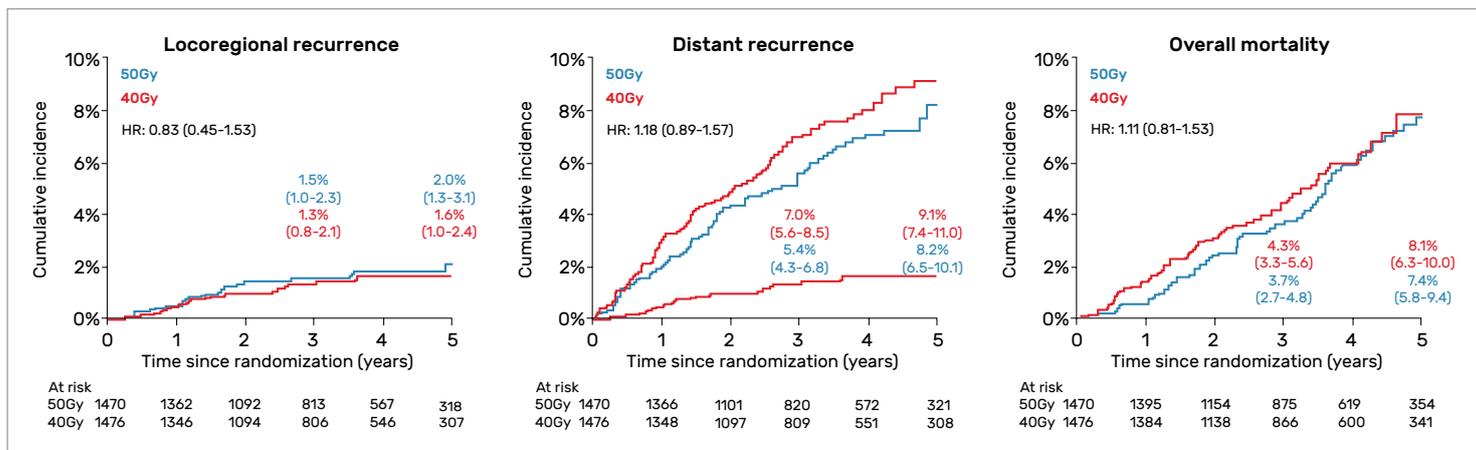


Figure 1 - Skagen 1: courbes de risque de récurrence loco-régionale, de récurrence à distance et de décès à 3 ans.

à 3 ans était de 10,2 % pour le groupe de 50 Gy versus 11,9 % pour le groupe de 40 Gy ($p = 0,34$). Il n'y avait pas de différence en termes de mobilité de l'épaule entre les deux schémas. Chez les patientes opérées par chirurgie conservatrice, il n'y avait pas de différence significative entre les deux schémas en termes de taux de fibrose, ni en comparant les patientes qui ont eu un boost intégré simultané par rapport à celles qui ne l'ont pas eu. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux schémas en termes de récurrence loco-régionale, de récurrence à distance, ni de décès (Fig. 1).

À retenir

Ce schéma de 40 Gy en 15 fractions est devenu le traitement standard chez les patientes avec indication d'irradiation ganglionnaire au Danemark depuis l'été 2021.

Si ces résultats se confirment avec un suivi plus long ainsi que dans la méta-analyse prospective prévue avec l'essai français **HYPO-G**, ce schéma hypofractionné deviendra le standard pour l'irradiation mammaire ou pariétale

avec irradiation ganglionnaire. À savoir que l'essai chinois d'irradiation pariétale et ganglionnaire avait déjà montré la non-infériorité du schéma 43,5 Gy en 15 fractions (sans irradiation de la chaîne mammaire interne) en termes de toxicité, de récurrence loco-régionale et de survie globale (3).

L'essai FAST-Forward (4)

Les résultats à 5 ans de l'essai de phase III **FAST-Forward** ont montré que le schéma de 26 Gy en 5 fractions administré en 1 semaine au sein ou à la paroi était aussi bien toléré et efficace que le schéma en 15 fractions. Cette analyse de sous-groupe a porté sur 467 patientes avec un carcinome mammaire infiltrant pT1-3 pN1-3a M0 opérées par chirurgie conservatrice ou mastectomie suivie d'une irradiation mammaire/pariétale et ganglionnaire (niveaux I à IV) à une dose de 40 Gy en 15 fractions en 3 semaines ou de 27 ou 26 Gy en 5 fractions en 1 semaine avec surimpression du lit opératoire si indiquée.

L'objectif principal était la non-infériorité de la prévalence du lymphœdème et de la perte de fonctionnalité du membre supérieur.

> Résultats

À 3 ans, le taux de lymphœdème de grade 2-3 rapporté par les patientes était de 10 % pour le schéma de 40 Gy, de 7 % pour 26 Gy et de 13 % pour 27 Gy. La prévalence à 2 ans d'autres effets sur les tissus sains rapportés par les patientes était similaire entre le bras de 26 Gy et celui de 40 Gy (Fig. 2). Le taux de lymphœdème du bras à 3 ans rapporté par le médecin était de 8 % pour le schéma de 40 Gy, 12 % pour 26 Gy et 11 % pour 27 Gy. Nous sommes en attente de l'évaluation définitive de non-infériorité à 5 ans.

L'essai indien **HYPOR**, en cours, compare une radiothérapie mammaire ou pariétale avec ou sans irradiation ganglionnaire à une dose de 26 Gy en 5 fractions ± SIB à une dose de 6 Gy en 1 semaine versus 40 Gy en 15 fractions ± SIB à une dose de 8 Gy en 15 fractions. L'essai canadien **RHEAL**, en cours, compare une radiothérapie mammaire ou pariétale avec irradiation ganglionnaire à une dose de 40 Gy en 15 fractions versus 26 Gy en 5 fractions en 1 semaine.

La délinéation

Il est bien connu que l'élément le plus faible de la planification des traitements de radiothérapie est la délinéation, du fait de la variabilité inter et même intra-observateur. Les résultats de la variabilité entre les différents centres qui ont participé dans l'essai danois **Skagen 1** ont été présentés à l'ESTRO cette année.

L'essai Skagen 1

Dans cette étude, 1 937 plans de traitement ont été analysés (5). Sept volumes cibles tumoraux (CTVs) et six organes à risque (OARs) ont été délinéés en suivant les guides de contourage de l'ESTRO (Fig. 3). Des histogrammes de dose volume (HDVs) ont été calculés pour tous les volumes.

> Résultats

Il y avait une bonne concordance entre les centres pour la plupart des CTVs, sauf le CTV ganglionnaire de la chaîne mammaire interne (Fig. 4). Pour les OARs, il y avait uniquement un peu de variation entre centres pour la délinéation du cœur (Fig. 4). Il y avait surtout des variations pour la tête humérale, car plusieurs centres ont ajouté plus de volume huméral, au-delà de la tête, dans le contourage. Cela a eu un effet sur la dose moyenne et les HDVs de ces organes.

À retenir

La plupart des volumes ont été délinéés de façon homogène entre les centres, ce qui montre que les guides de contourage de l'ESTRO permettent d'uniformiser ces pratiques. Il restait encore des différences systématiques pour certains volumes (chaîne mammaire interne, cœur et tête humérale), pour lesquels il faudra préciser les guides.

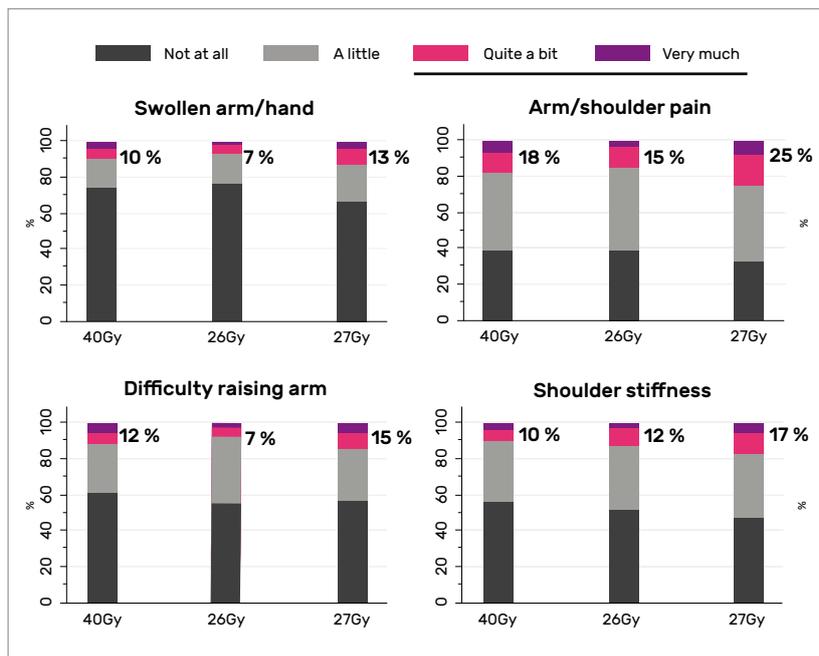


Figure 2 - FAST-Forward : prévalence des effets secondaires à 3 ans.

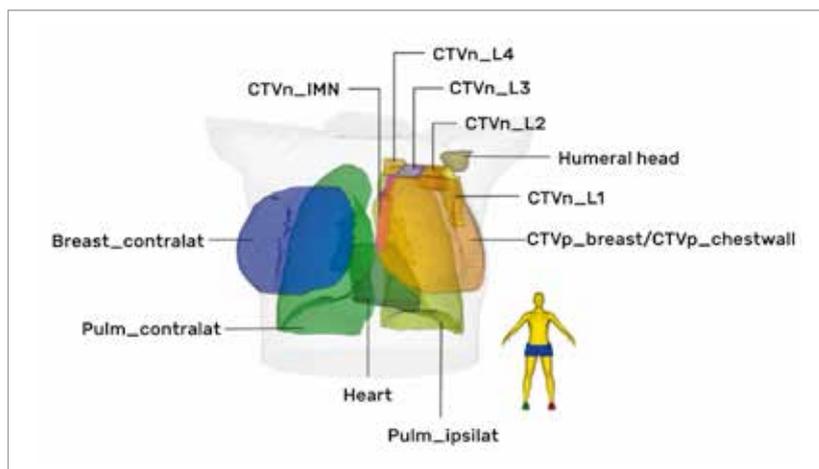


Figure 3 - Skagen 1 : volumes délinéés dans l'essai Skagen 1.

CTVp_Breast/CTVp_Chestwall (CTV primitif sein/paroi), CTVn_IMN (CTV ganglionnaire chaîne mammaire interne), CTVn_L1 (CTV ganglionnaire niveau 1 de Berg), CTVn_L2 (CTV ganglionnaire niveau 2 de Berg), CTVn_L3 (CTV ganglionnaire niveau 3 de Berg), CTVn_L4 (CTV ganglionnaire niveau 4 de Berg), Heart (cœur), A_LADCoronary (artère coronaire antérieure descendante gauche), Lung_ipsilat (poumon homolatéral), Lung_contralat (poumon controlatéral), Breast_contralat (sein controlatéral) et HumeralHead (tête humérale).

La radiothérapie pré-opératoire

Suivant l'esprit d'essais de radiothérapie pré-opératoire tels que l'essai néerlandais **PAPBI** (6), les

résultats d'un essai italien de radiochirurgie pré-opératoire en une seule fraction ont été présentés à l'ESTRO, l'essai **ROCK** (7).

L'essai ROCK

Cet essai de phase II évalue une radiothérapie stéréotaxique pré-opératoire du cancer du sein unifocal avec récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif, de moins de 25 mm, N0, chez des patientes de plus de 50 ans et éligibles pour une chirurgie conservatrice. Le traitement a été administré à une dose de 21 Gy par Cyberknife® avec chirurgie conservatrice réalisée 2 semaines après.

L'objectif principal était le taux de toxicité aiguë de la peau, et les objectifs secondaires étaient le taux de réponse histologique et les effets secondaires tardifs.

> Résultats

Vingt-deux patientes ont été traitées et opérées, sans complication. Une seule patiente a eu une épithélite de grade 1, 1 mois après la chirurgie conservatrice. Deux patientes étaient en réponse histologique complète (classification de Chevallier). Avec un suivi médian de 18 mois, aucune patiente n'a eu de récurrence loco-régionale ou à distance.

À retenir

La technique de radiochirurgie pré-opératoire en 1 fraction est faisable et bien tolérée, sans complication avant ou après la chirurgie conservatrice réalisée à 2 semaines. Cette nouvelle stratégie thérapeutique pourrait d'une part raccourcir encore plus le temps de traitement par rapport à une irradiation en 5 fractions, soit partielle accélérée ou selon le schéma FAST-Forward, et mérite d'être évaluée sur un plus grand nombre de patientes dans de futurs essais.

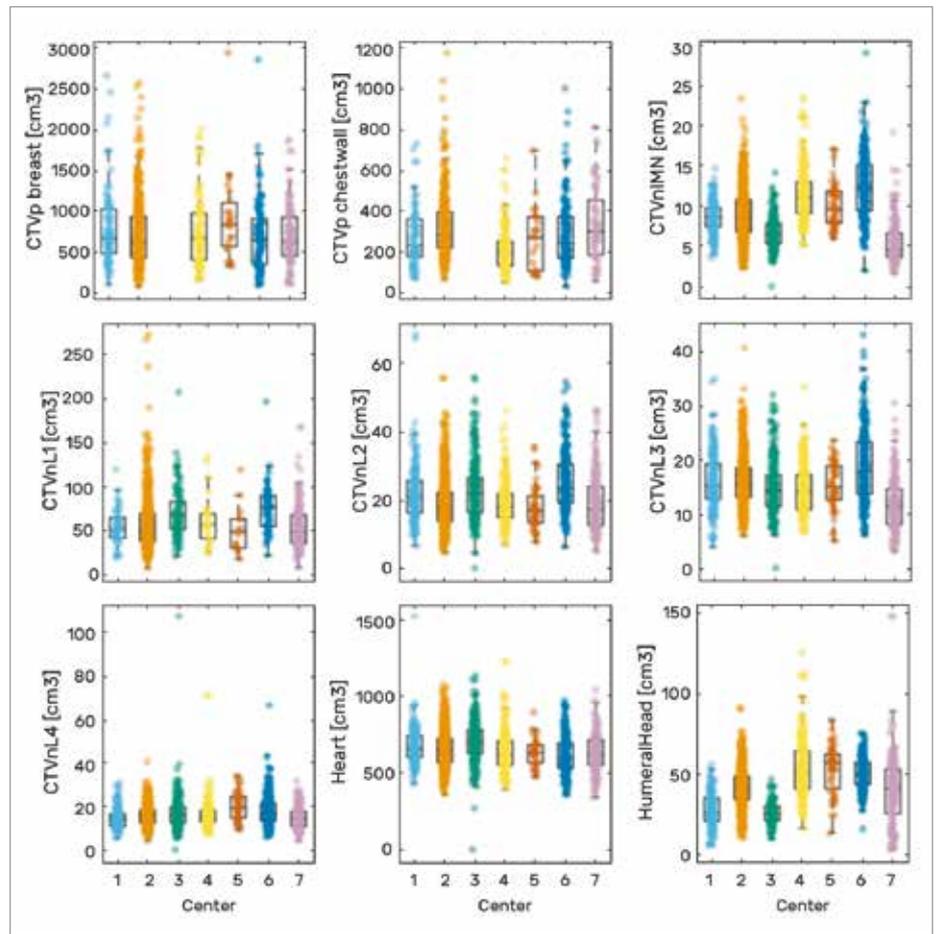


Figure 4 - Skagen 1 : diagrammes des volumes délinés, stratifiés par centre.

Cancers du sein à très faible risque de rechute : peut-on se passer de la radiothérapie ?

Après traitement conservateur, la radiothérapie mammaire diminue le risque de rechute locale au niveau du sein de plus de 50 %. Mais peut-elle être omise pour les patientes avec un cancer du sein à très faible risque de rechute ? C'est la question que pose l'étude LUMINA menée par l'Ontario Clinical Oncology Group (8).

L'essai LUMINA

Plutôt qu'un essai randomisé, les

auteurs ont choisi de mener une étude de cohorte prospective multicentrique contrôlée. Les patientes incluses présentaient un cancer du sein estimé à très faible risque de rechute locale défini selon des critères cliniques (carcinome canalaire, âge > 55 ans, T1N0, grade 1-2, marge > 1 mm) et biologiques (cancer de type luminal A c'est-à-dire RE > 1 %, RP > 20 %, HER2-, Ki67 < 13,25 %). Toutes les patientes étaient traitées par hormonothérapie pendant au moins 5 ans.

L'objectif principal était le taux de rechute locale à 5 ans qui devait

être inférieur à 5 %. Les objectifs secondaires étaient le taux de cancer controlatéral, le taux de rechute quelle qu'elle soit, la survie sans maladie et la survie globale.

> Résultats

Entre 2013 et 2017, 500 patientes ont été incluses dans 26 centres canadiens, 60 % avaient plus de 65 ans. Le suivi médian était de 5 ans.

À 5 ans, le taux de rechute locale était de 2,5 % (Fig. 5), inférieur au seuil défini de 5 %. Le taux de cancer controlatéral était de 1,9 %, le taux de survie sans maladie était de 89,9 % et le taux de survie globale était de 97,2 %.

À retenir

Ces résultats suscitent plusieurs réflexions. Premièrement, le niveau de preuve engendré par ce type d'étude est relativement faible comparé à un essai randomisé. D'ailleurs, plusieurs essais randomisés sont en cours pour répondre à cette question (Expert, DEBRA). Deuxièmement,

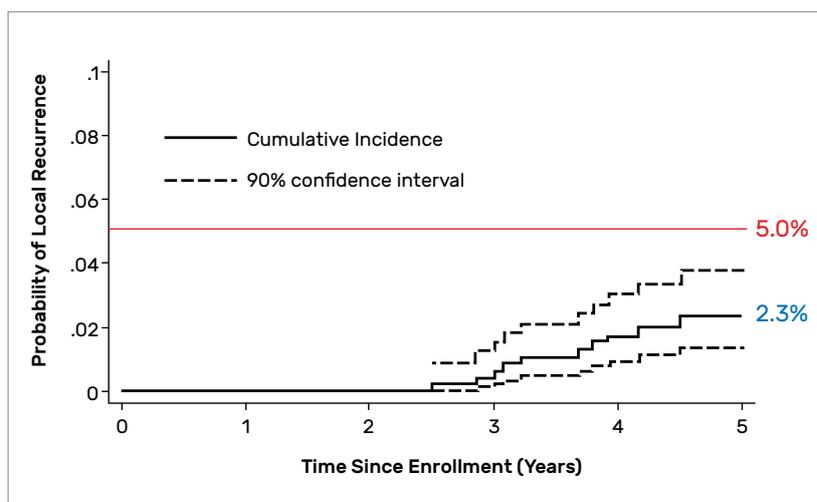


Figure 5 - LUMINA : rechute locale.

le risque de rechute locale continuant à augmenter après 5 ans, le recul n'est pas suffisamment long. Troisièmement, les auteurs ont beaucoup insisté sur le gain médico-économique de l'absence de radiothérapie, mais sans se rapporter au traitement standard actuel dans cette population qui est la radiothérapie courte selon le schéma FAST-Forward. Enfin, pourquoi ne pas plutôt omettre

l'hormonothérapie que la radiothérapie ? 5 ans de traitement versus 5 jours, la question mérite d'être posée à nos patientes !

* L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt.

Mots-clés :

Radiothérapie, Cancer du sein, Hypofractionnement, Radiochirurgie, Boost

Bibliographie

- Vicini FA, Winter K, Freedman GM et al. NRG RTOG 1005: a phase III trial of hypofractionated whole breast irradiation with concurrent boost vs. conventional whole breast irradiation plus sequential boost following lumpectomy for high risk early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol* 2022 ; 114 : 1.
- Offersen B, Alsner J, Nielsen HM et al. DBCG phase III randomized trial of hypo- vs standard fractionated RT in 2879 pN+ breast cancer pts. *Radiother Oncol* 2022 ; 170 : 102.
- Wang S, Fang H, Song Y et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : 352-60.
- Wheatley D, Haviland J, Patel J et al. First results of FAST-Forward phase 3 RCT nodal substudy: 3-year normal tissue effects. *Radiother Oncol* 2022 ; 170 : 101.
- Lorenzen EL, Thomsen MS, Bechmann T et al. Inter-center variations in contouring and planning compromises in the DBCG Skagen trial. *Radiother Oncol* 2022 ; 170 : 931.
- Bosma SCJ, Leij F, Vreeswijk S et al. Five-year results of the preoperative accelerated partial breast irradiation (PAPBI) trial. *Int J Radiat Oncol* 2020 ; 106 : 958-67.
- Visani L, Meattini I, Francolini G et al. Preoperative radiation therapy in early breast cancer: phase II ROCK trial. *Radiother Oncol* 2022 ; 170 : 932.
- Whelan TJ, Smith S, Nielsen TO et al. LUMINA: a prospective trial omitting radiotherapy (RT) following breast conserving surgery (BCS) in T1N0 luminal A breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2022 ; 40 : LBA501.

Vous recherchez un médecin ou un remplaçant pour compléter votre équipe médicale ?

Contactez nos services pour une diffusion maximale de votre petite annonce dans la revue et sur les sites associés

Votre contact : Claire Voncken - Tél. : 01 49 29 29 20 - Mail : cvoncken@expressiongroupe.fr ou connectez-vous sur la rubrique "petites annonces" de nos sites :

WWW.ONKO.FR

OFFRES-SANTÉ .FR



TÊTE ET COU

Radiothérapie & cancers ORL

Une année en demi-teinte



Pr Florence Huguet

Service d'oncologie radiothérapie, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris

Une année en demi-teinte pour la cancérologie ORL avec plusieurs résultats décevants, notamment sur la combinaison radiothérapie immunothérapie (essais Keynote-412 et NRG HN004) et la radiothérapie adaptative

(ARTIX). Finalement, c'est de l'Orient que nous viennent les bonnes nouvelles avec un essai indien combinant radiothérapie et docétaxel chez les patients inéligibles au cisplatine et trois essais chinois sur les cancers du cavum.

Les cancers du cavum sur le devant de la scène !

Alors que les Chinois étaient physiquement les grands absents de cette édition de l'ASCO, ils ne l'étaient pas scientifiquement ! En effet, les trois premières études présentées oralement lors de la session ORL étaient faites par des Chinois (à distance !) et concernaient les patients ayant un cancer du cavum dont l'incidence est très élevée en Asie. Deux essais posaient la question de la déflation thérapeutique alors que le troisième testait une intensification.

Premier essai : IMRT seule versus IMRT + cisplatine concomitant

Le premier s'intéressait à la population des cancers du cavum dite de "bas risque" définie par un stade II ou une tumeur T3N0 selon la classification TNM 8, sans adénopathie de plus de 3 cm ou dans les aires IV et Vb ou en rupture capsulaire et avec une charge virale EBV < 4 000 copies/ml (1). Dans cet essai de phase III multicentrique, 341 patients étaient randomisés entre une IMRT seule et une IMRT avec

cisplatine concomitant (100 mg/m² à J1-J22-J43).

L'objectif principal de cet essai de non-infériorité était le taux de survie sans échec.

> Résultats

À 3 ans, le taux de survie sans échec était de 90,6 % dans le bras IMRT versus 91,9 % dans le bras avec cisplatine (p < 0,001 pour la non-infériorité). Il n'y avait pas non plus de différence entre les deux bras en termes de survie globale.

Sans surprise, la tolérance était nettement meilleure sans cisplatine concomitant avec une meilleure qualité de vie.

À retenir

Si ces résultats se confirmaient avec un suivi plus long, cette stratégie pourrait être adoptée en pratique clinique.

Second essai : chimiothérapie d'induction

L'essai suivant était une phase II monobras monocentrique incluant des patients avec une tumeur de

stade III de bas risque (charge virale EBV < 4 000 copies/ml) (2). Les 215 patients inclus recevaient tous deux cycles de chimiothérapie d'induction par TPF (paclitaxel liposomal, cisplatine, 5-FU). Les patients répondeurs (réponse complète ou partielle ET charge virale EBV négative) recevaient ensuite une chimio-radiothérapie avec IMRT à une dose réduite de 60 Gy. Les autres recevaient 70 Gy. Dans les deux groupes, trois cycles de cisplatine 100 mg/m² étaient administrés aux patients.

L'objectif principal était le taux de survie sans progression à 2 ans qui devait être supérieur à 92 % dans le groupe 60 Gy.

> Résultats

Après induction, 54 % des patients étaient dans le groupe des répondeurs. Le suivi médian était de 33 mois. Le taux de survie sans progression à 2 ans était de 95 % dans le groupe des répondeurs versus 86 % dans l'autre groupe.

Il y avait moins de toxicité aiguë et tardive de grade 3-4 dans le groupe à 60 Gy, ainsi qu'une meilleure qualité de vie.

Tableau 1 - KEYNOTE-412 : principaux résultats.

	CRT + pembrolizumab n = 402	CRT + placebo n = 402	
Compliance	86,2 %	88,2 %	
Taux d'EFS à 2 ans	63,2 %	56,2 %	HR = 0,83 (IC 95 % = 0,68-1,03)
Taux d'EFS à 3 ans	57,4 %	52,1 %	
Taux d'OS à 2 ans	77,9 %	76,8 %	HR=0,9 (IC 95 % = 0,71-1,15)
Taux d'OS à 3 ans	71,9 %	70,1 %	
Toxicité grade 3-5	92,2 %	88,4 %	

À retenir

La chimiothérapie d'induction est donc un bon moyen de sélectionner des patients candidats pour une déflation thérapeutique et la réduction de dose de radiothérapie améliore la qualité de vie des patients sans grever leur pronostic. Cependant, ces résultats, d'une étude monocentrique non randomisée, demandent à être validés dans un essai de phase III.

Troisième essai : chimio-radiothérapie + nimotuzumab

Dans l'essai de phase III multicentrique en double aveugle présenté par Sun et al. (3), des patients présentant un cancer du cavum de stade III ou IVa étaient randomisés (3:1) entre une chimio-radiothérapie avec cisplatine 100 mg/m² associée à du nimotuzumab, un inhibiteur d'EGFR, et la même chimio-radiothérapie associée à un placebo. Les patients pouvaient être traités par radiothérapie conformationnelle en trois dimensions ou par IMRT.

L'objectif principal était le taux de survie globale à 5 ans (objectif : 72 % -> 86 %).

> Résultats

Entre 2009 et 2012, 483 patients ont été inclus dans 20 centres chinois.

La tolérance était comparable entre les deux bras. Le taux de réponse complète était plus élevé dans le bras expérimental (57,3 versus 45,5 % ; p = 0,023). Le taux de survie globale à 5 ans était de 76,9 % dans le bras nimotuzumab versus 64,3 % dans le bras placebo, soit un bénéfice absolu de 12,6 % (HR = 0,64 ; IC 95 % = 0,55-0,72 ; p = 0,042). En revanche, dans l'analyse *per* protocole, le bénéfice en termes de survie globale n'était plus significatif (HR = 0,76 ; IC 95 % = 0,51-1,14 ; p = 0,18). Il n'y avait pas non plus de différence en termes de survie sans progression, survie sans rechute locale et survie sans métastase à distance.

À retenir

La chimio-radiothérapie avec cisplatine reste donc le standard dans cette indication.

Chimio-radiothérapie et immunothérapie concomitante pour les carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés : encore une étude négative

Après les résultats négatifs de l'essai de phase III JAVELIN (4), il est peu de dire que les résultats de l'essai KEYNOTE-412 étaient très attendus !

L'essai KEYNOTE-412

Dans cet essai international multicentrique de phase III en double aveugle, 804 patients ont été randomisés entre une chimio-radiothérapie (CRT) avec cisplatine associée à du pembrolizumab concomitant et en maintenance pour une durée totale de 1 an (200 mg toutes les 3 semaines) versus le même schéma avec placebo (5). Les patients inclus entre 2017 et 2019 présentaient un carcinome épidermoïde localement avancé (T3-T4, N2a-N3 p16-, T4 ou N3 p16+).

L'objectif principal était la survie sans événements (EFS). Il s'agissait d'un essai de supériorité. Les objectifs secondaires étaient la survie globale et la tolérance.

> Résultats

Dans la population étudiée, 85 % des patients avaient un CPS PD-L1 ≥ 1 % et 36 % ≥ 20 %. Presque un tiers des patients avait un cancer de l'oropharynx p16+. Le suivi médian était de 47,7 mois. Les résultats principaux sont présentés dans le [tableau 1](#).

Une étude complémentaire était planifiée en fonction du CPS PD-L1 (< 1 % ou ≥ 1 %). Dans le sous-groupe des patients avec un CPS ≥ 1 %, il semblait y avoir un bénéfice à l'ajout du pembrolizumab, mais celui-ci n'était pas significatif.

À retenir

Cet essai est négatif, comme l'était l'étude **JAVELIN**. Il est regrettable que ces essais de phase III ayant inclus beaucoup de patients aient été réalisés sans avoir défini au préalable la population de patients pouvant potentiellement bénéficier de l'immunothérapie dans des essais de phase I ou II.

La série des essais de radiothérapie-immunothérapie négatifs s'allonge...

Le traitement optimal pour les patients ayant un carcinome épidermoïde ORL localement avancé inéligibles au cisplatine est discuté. En France, il associe radiothérapie et cétuximab.

L'essai NRG HN004

Dans l'essai de phase II-III **NRG HN004**, cette combinaison (bras B) a été comparée à une association de radiothérapie avec durvalumab concomitant et adjuvant (1 500 mg IV toutes les 4 semaines en commençant 2 semaines avant la RT, soit 7 cycles) (bras A) (randomisation 2:1) (6). Les patients inclus avaient un carcinome épidermoïde de stade III-IVB avec une contre-indication au cisplatine (PS 2, insuffisance rénale ou auditive, neuropathie périphérique, âge ≥ 70 ans avec comorbidité modérée/sévère, âge < 70 ans avec une comorbidité sévère).

L'objectif principal était la SSP.

> Les patients

Cent quatre-vingt-six patients ont été randomisés entre mars 2019 et juillet 2021. L'âge médian était de 72 ans (59 % ≥ 70 ans), 95 % des patients avaient trois comorbidités

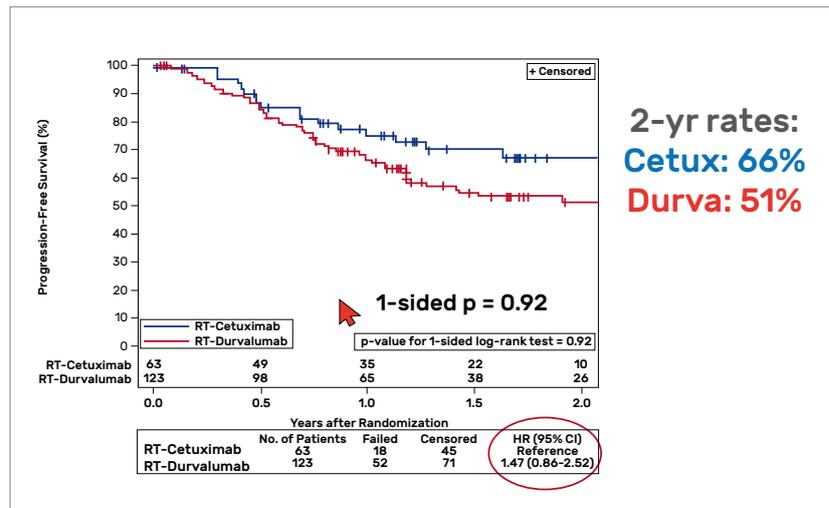


Figure 1 - NRG HN004 : survie sans progression.

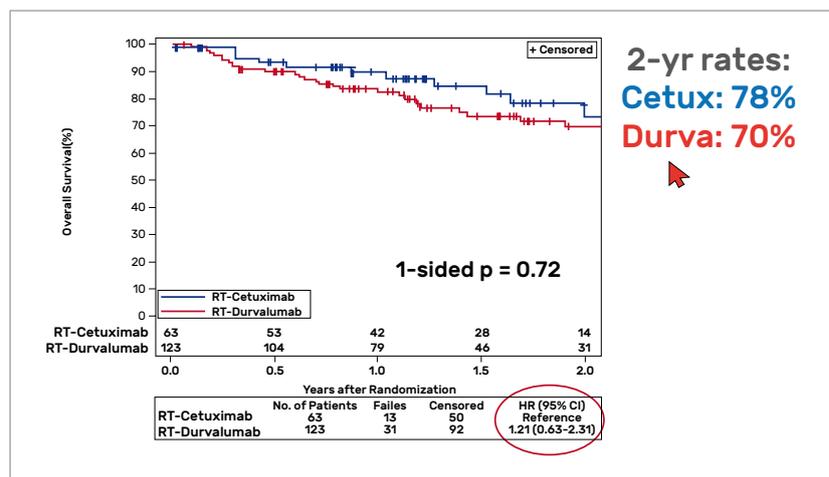


Figure 2 - NRG HN004 : survie globale.

ou plus (médiane = 5). Quarante pour-cent des patients avaient une tumeur p16+.

> Résultats

La radiothérapie a été administrée en totalité à la dose de 70 Gy chez 87 % des patients dans le bras A et 89 % dans le bras B. Avec un suivi médian de 1,2 an, la SSP n'était pas améliorée dans le bras durvalumab (HR = 1,47 ; IC 95 % = 0,86-2,52 ; p = 0,92) (Fig. 1). Il en était de même pour la survie globale (Fig. 2). Le taux d'échec loco-régional à 2 ans était

significativement plus élevé avec le durvalumab (32 versus 15 % ; p = 0,04).

Les événements indésirables de grade ≥ 3 étaient de 69 et 79 % pour les bras A et B. Les taux de dysphagie, de mucite et d'épidermite de grade ≥ 3 étaient de 22 versus 30 %, 11 % versus 20 % et 5 % versus 13 % pour les bras A versus B, respectivement.

À retenir

Chez les patients inéligibles au cisplatine, le durvalumab n'est

pas supérieur au cétuximab en association avec la radiothérapie. Ces résultats sont concordants avec ceux de l'essai GORTEC 2015-01 **PEMBRORAD**, tout juste publiés dans *Annals of Oncology* (7). Dans cet essai réalisé dans une population comparable, l'association RT-pembrolizumab n'était pas supérieure à l'association RT-cétuximab.

Pour les patients inéligibles au cisplatine, une autre alternative au cétuximab ?

Pour les patients inéligibles au cisplatine, une autre option, beaucoup moins coûteuse, a été présentée à l'ASCO.

L'essai

En effet, un essai randomisé indien a comparé dans cette population une RT seule à une RT associée à du docétaxel hebdomadaire à la dose de 15 mg/m². La RT pouvait être exclusive ou adjuvante. L'objectif principal était la survie sans maladie et les objectifs secondaires étaient la survie globale, la tolérance et la qualité de vie.

> Résultats

Trois cent cinquante-six patients ont été inclus. Le taux de survie sans maladie à 2 ans était de 30,3 % (IC 95 % = 23,6-37,4) dans le bras radiothérapie seule *versus* 42 % (IC 95 % = 34,6-49,2) avec le docétaxel (HR = 0,67 ; IC 95 % = 0,521-0,868 ; p = 0,002) (Fig. 3). La médiane de survie globale était également significativement augmentée (15,3 *versus* 25,5 mois ; HR = 0,747 ; IC 95 % = 0,569-0,98 ; p = 0,035).

En revanche, le taux de toxicité aiguë de grade ≥ 3 était plus élevé dans le bras docétaxel passant de

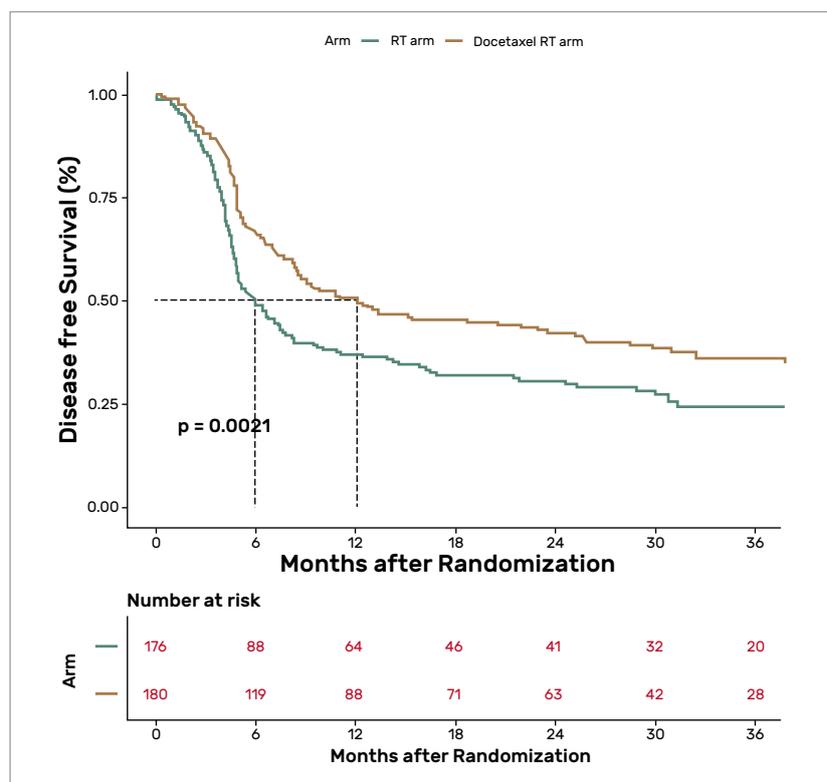


Figure 3 - Survie sans maladie.

58 à 81,6 % (p = 0,000), notamment pour la mucite (22,2 *versus* 49,7 % ; p < 0,001), l'odynophagie (33,5 *versus* 52,5 % ; p < 0,001) et la dysphagie (33 *versus* 49,7 % ; p < 0,002), sans détérioration du score de qualité de vie à 6 mois.

À retenir

Ces résultats sont intéressants, mais à prendre avec précaution pour plusieurs raisons. Tout d'abord, la population incluse était hétérogène avec 30 % de patients traités en adjuvant. De plus, seulement 20 % environ des patients étaient traités par IMRT, ce qui réduit l'applicabilité de ces résultats à nos patients. Il serait intéressant de comparer cette association RT-docétaxel à l'association RT-cétuximab, voire au cisplatine chez les patients éligibles.

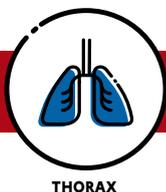
Quel bénéfice de la radiothérapie adaptative

Enfin, Renaud de Crevoisier a présenté à l'ESTRO les résultats de l'essai **ARTIX** évaluant le bénéfice de la radiothérapie adaptative (ART) pour les cancers ORL.

L'essai ARTIX

Dans cet essai randomisé de phase III, des patients ayant un carcinome épidermoïde de l'oropharynx de stade III ou IV étaient randomisés entre une radiothérapie standard ou une radiothérapie avec replanification hebdomadaire systématique.

L'objectif principal était le débit salivaire mesuré à 12 mois. Les objectifs secondaires étaient la survie globale, le contrôle local, l'évaluation scintigraphique de la fonction salivaire et les résultats rapportés par les patients (PROM)



Radiothérapie & cancers du poumon

Un ASTRO riche cette année



Dr Bénédicte Durand

Service d'oncologie radiothérapie, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris

L'ASTRO 2022 a été riche pour l'oncologie thoracique. La radiothérapie stéréotaxique reste un sujet d'actualité, que ce soit pour conforter sa place dans le traitement des petites tumeurs pulmonaires ou pour son intérêt pour le traitement des maladies oligométastatiques, notamment de cancers pulmonaires. Beau-

coup d'études portent également sur l'association radiothérapie immunothérapie pour les tumeurs localement avancées. Il existe désormais une volonté majeure de diminuer les toxicités, grâce à la précision grandissante que nous permettent les avancées techniques.

La radiothérapie stéréotaxique

L'essai LUSTRE (1)

Cet essai de phase III multicentrique canadien a randomisé (2:1) un traitement par SBRT de 48 Gy en 4 fractions (tumeurs périphériques) ou de 60 Gy en 8 fractions (tumeurs centrales définies par une distance < 1 cm du médiastin ou < 2 cm de l'arbre bronchique proximal) versus radiothérapie conventionnelle hypofractionnée (RTHF) de 60 Gy en 15 fractions pour des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) confirmés histologiquement (≤ 5 cm) ou pour des lésions évolutives suspectes hypermétaboliques à la TEP-TDM.

> Résultats

De mai 2014 à janvier 2020, 233 patients (154 dans le bras SBRT et 79 dans le bras RTHF) ont été recrutés. Avec un suivi médian de 36 mois, 34 rechutes locales (18 SBRT dans le bras versus 16 dans le bras RTHF) étaient rapportées. Le taux de contrôle local à 3 ans était de 87,6 %

pour le bras SBRT et 81,2 % pour le bras RTHF (HR = 0,61 ; IC 95 % = 0,31-1,20 ; p = 0,15). L'effet de la SBRT sur la survie sans maladie n'était pas significatif (HR = 0,83 ; IC 95 % = 0,54-1,28 ; p = 0,40) et il ne l'était pas non plus pour la survie globale (SG) (HR = 1,18 ; IC 95 % = 0,80-1,76 ; p = 0,40).

Seul un patient de chaque bras a présenté une toxicité aiguë de grade 3. Des toxicités tardives de grade 3-4 sont survenues pour sept patients (6,6 % des tumeurs centrales et 1,8 % des tumeurs périphériques du bras SBRT versus 5,2 % des tumeurs centrales et 1,6 % des tumeurs périphériques du bras RTHF).

À retenir

Au total, bien que cet essai confirme l'efficacité et la bonne tolérance d'un traitement par SBRT pour des tumeurs de stade I non opérables y compris centrales, il pâtit malheureusement d'un manque de puissance avec une lenteur au recrutement rapportée par les auteurs. Malgré une tendance à un bénéfice en contrôle local de la SBRT versus la RTHF, cet essai ne permet pas de

montrer une supériorité de la SBRT. Les taux de survie sont identiques dans les deux bras.

L'essai iSABR (2)

Cet essai de phase I-II multicentrique américain a comparé une SBRT seule versus un cycle de durvalumab 1 500 mg avant SBRT, suivi par 4 cycles de durvalumab 1 500 mg toutes les 4 semaines en adjuvant pour le traitement des CBNPC histologiquement prouvés de stade I et IIA pour des patients inéligibles ou refusant la chirurgie.

Dans la première partie de cet essai, 15 patients ont été inclus dans le bras SBRT + durvalumab, afin de recueillir les données de tolérance avant l'essai de phase II, où les patients étaient randomisés en 1:1 dans le bras SBRT versus SBRT + durvalumab, mais arrêté prématurément devant un retard au recrutement.

> Résultats

Vingt patients ont été inclus entre 2017 et 2020 dont 19 patients dans le bras SBRT + durvalumab, avec un suivi médian de 2,6 ans. Un seul

patient a présenté une récurrence locale, soit un taux de contrôle à 2 ans à 93,8 % (Fig. 1). Concernant les données de survie, l'essai rapporte un taux de SSP à 2 ans de 83,3 % (Fig. 2) et une SG à 2 ans à 88,9 % (Fig. 3). Trois patients (16,7 %) ont présenté une toxicité aiguë de grade 3 ou plus, au niveau pulmonaire. Cinq patients (28 %) ont présenté une toxicité tardive de grade 3 ou plus dont trois (16,7 %) au niveau pulmonaire et trois (16,7 %) au niveau cardiaque. Un patient avec une probable pneumopathie interstitielle diffuse préalable a présenté une toxicité de grade 4 et une toxicité tardive de grade 5 par insuffisance respiratoire possiblement liée à l'association de la SBRT et du durvalumab.

À retenir

Au total, ces premiers résultats sont encourageants sur l'efficacité de l'association de la SBRT et du durvalumab, notamment sur les données de survie. Cependant, cet essai souligne l'importance du diagnostic préalable de pneumopathie interstitielle chez les patients éligibles devant le risque de surtoxicité grave présenté par ces patients.

L'essai CURB (3)

Cet essai a randomisé en 1:1 des patients présentant un CBNPC ou un cancer mammaire métastatique avec ≤ 5 lésions oligoprogessives dès la première ligne de traitement métastatique pour recevoir le traitement standard (SOC) versus SOC + SBRT sur tous les sites oligoprogessifs. De 2019 à 2021, 106 patients ont été recrutés donc 59 présentant un CBNPC et 47 un cancer mammaire.

> Résultats

La SSP médiane était de 3,2 mois dans le bras SOC versus 7,2 mois dans le bras SBRT (p = 0,002).

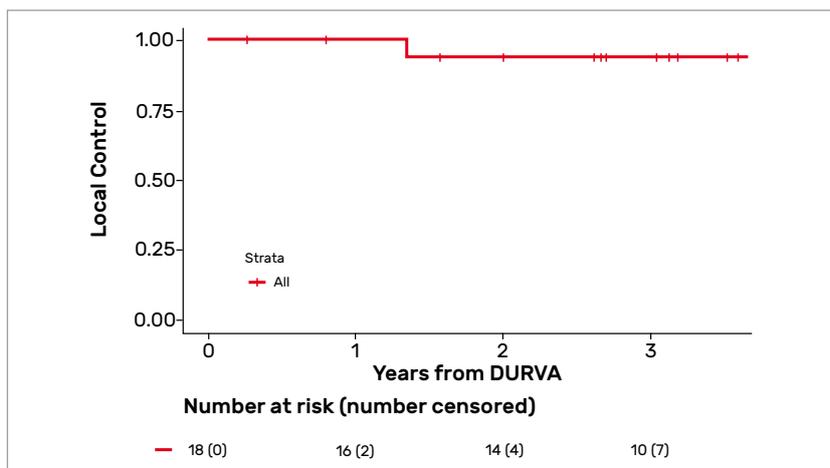


Figure 1 - iSABR : contrôle local.

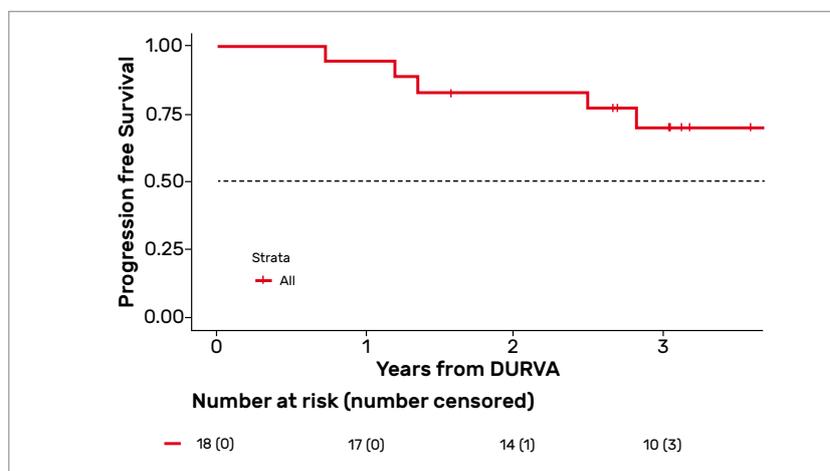


Figure 2 - iSABR : survie sans progression.

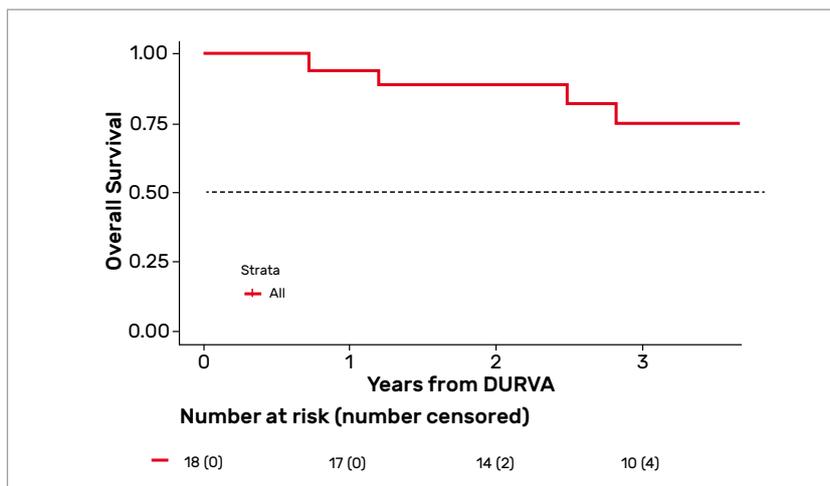


Figure 3 - iSABR : survie globale.

L'analyse stratifiée par type de cancer a confirmé le bénéfice significatif à l'ajout du traitement par SBRT chez

les patients présentant un CBNPC (2,2 mois dans le bras SOC versus 10 mois dans le bras SBRT ; p = 0,002),

contrairement à ceux présentant un cancer du sein (4,2 versus 4,4 mois ; $p = 0,2$). L'essai n'a pas montré de différence en SG dans chacune des deux cohortes.

Une toxicité de grade ≥ 2 était rapportée chez huit patients traités par SBRT. Il n'était pas rapporté de différence en qualité de vie.

Chez 52 patients était menée une étude sur l'ADN tumoral circulant (ADNtc) entre l'inclusion et à 8 semaines post-traitement en évaluant l'altération génomique de la tumeur par la modification de la fréquence des variants alléliques (VAF). Dans la cohorte de patients présentant un CBNPC et traités par SBRT, il était montré une diminution significative de VAFs ($p = 0,03$). À l'opposé, l'augmentation des VAFs à 8 semaines était un indicateur de maladie progressive (HR = 1,17 ; IC 95 % = 1,02-1,36 ; $p = 0,03$).

À retenir

Au total, cet essai conforte le recours à la SBRT dans le traitement de CBNPC oligoprogressifs en montrant un important bénéfice en termes de SSP pour ces maladies traitées par SOC et SBRT sur l'ensemble des sites progressifs. Ce bénéfice correspond par ailleurs à la diminution de VAFs sur l'ADNtc. Ces résultats n'étaient pas retrouvés pour les patients présentant un cancer mammaire oligoprogressif.

L'essai SABR-5 (4)

Cet essai monocentrique a cherché à identifier des variables cliniques qui permettraient de prédire les rechutes polymétastatiques précoces après traitement local radical de tous les sites de maladies oligométastatiques synchrones de CBNPC, définies par la présence de 1 à 5 métastases au moment du diagnostic de CBNPC.

De 2010 à 2019, une cohorte de

84 patients présentant un CBNPC oligométastatique synchrone a été traitée de façon définitive sur l'ensemble des sites d'atteinte initiale avec un suivi médian de 25,4 mois.

> Résultats

Les résultats à 2 ans d'absence de polymétastases (> 5 nouvelles lésions évolutives) et d'absence de nouvelle métastase étaient de 55 et 27,8 %. Les taux de survie à 2 ans de SSP et SG étaient de 20,8 et 55,1 %, respectivement. En analyse multivariée, le statut N2 (versus N0 ; HR = 5,10 ; IC 95 % = 2,30-11,32 ; $p < 0,001$), le nombre de métastases (HR = 1,61 ; IC 95 % = 1,08-2,38 ; $p = 0,018$) et la présence de métastase osseuse (HR = 6,84 ; IC 95 % = 2,41-19,47 ; $p < 0,001$) étaient corrélés à l'absence de polymétastase. Concernant la SSP, le statut N2 (HR = 1,91 ; IC 95 % = 1,06-3,44 ; $p = 0,031$) et la présence de métastase cérébrale (HR = 1,98 ; IC 95 % = 1,07-3,67 ; $p = 0,029$) étaient corrélés à une moins bonne survie.

À retenir

Au total, cet essai montre l'effet du statut N2, du nombre de métastases et de la présence de métastase osseuse sur le risque de développer une maladie multimétastatique après un traitement radical de tous les sites des CBNPC oligométastatiques. Ces résultats confortent l'idée que le panel de CBNPC oligométastatique inclut des profils disparates avec potentiellement une moins bonne détection de maladie osseuse plus diffuse, infraclinique qui sous-évalue le statut métastatique osseux de certains CBNPC.

Le cancer bronchique à petites cellules

Dans le domaine des cancers bronchiques à petites cellules (CBPC), une seule communication rapportée à

l'ASTRO concernait la place de l'escalade de dose en boost intégré dans les CBPC localisés (5). À noter qu'il s'agit d'un essai avec réalisation de la radiothérapie bifractionnée, peu utilisée en France, mais qui permet de conforter la place de ces schémas d'administration dans cette pathologie.

L'essai

Cette étude reprend les données d'un essai de phase II multicentrique avec escalade de dose à 54 Gy sur le GTV en boost concomitant intégré par modulation d'intensité (SIB-IMRT) par radiothérapie bifractionnée associée à une chimiothérapie comparativement aux données d'un essai de phase III de CBPC localisés traités par radiothérapie bifractionnée par modulation d'intensité (IMRT) à 45 Gy associée à une chimiothérapie concomitante, qui constitue le standard actuel. Le groupe SIB-IMRT recevait un boost concomitant de 54 Gy par fraction de 1,8 Gy délivrée en 2 fractions journalières sur le volume PGTV post-chimiothérapie et 45 Gy par fraction de 1,5 Gy délivrée en 2 fractions journalières sur le volume PCTV post-chimiothérapie. Le groupe IMRT recevait 45 Gy par fraction de 1,5 Gy délivrée en 2 fractions journalières sur les volumes PCTV et PGTV post-chimiothérapie. Dans les deux groupes, la radiothérapie était débutée après deux cycles d'induction de chimiothérapie par cisplatine-étoposide et était délivrée de façon concomitante pour un total de 4 à 6 cycles de chimiothérapie.

De 2015 à 2021, 60 patients ont été inclus dans l'essai de phase II de SIB-IMRT. De 2012 à 2017, 85 patients ont été traités dans l'essai de phase III d'IMRT thoracique.

> Résultats

Avec un suivi médian de 34,6 mois, la SSP médiane était de 11,9 mois et

la SG médiane était de 23,7 mois. Les patients du groupe SIB-IMRT présentaient une tendance à l'amélioration de la SSP comparative-ment au groupe IMRT (13,3 versus 11,5 mois ; $p = 0,08$). Les survies globales médianes pour les groupes SIB-IMRT et IMRT étaient respectivement de 35 et 20,3 mois avec des taux de survie à 2 ans respectivement de 66,1 et 38,8 % ($p = 0,007$). Concernant les toxicités, il était rapporté plus de toxicités œsophagiennes aiguës de grade 2 dans le groupe SIB-IMRT, mais pas de différence dans la survenue de toxicité œsophagienne de grade ≥ 3 et de toxicité pulmonaire de grade ≥ 2 .

À retenir

Au total, cet essai montre le bénéfice en survie d'une escalade de dose en SIB-IMRT à 54 Gy en 1,8 Gy en 2 fractions journalières sur le volume PGTV avec des données de toxicité rassurantes. Ces résultats devront être confirmés par un large essai prospectif, mais constituent une preuve très intéressante de l'intérêt de l'escalade de dose sur des volumes plus réduits dans les CBPC.

Le cancer bronchique non à petites cellules localement avancé

Les actualités concernant les cancers bronchiques non à petites cellules (CBPNC) localement avancés confirment l'intérêt de l'immunothérapie dans la séquence de traitement, y compris en concomitant à la chimio-radiothérapie (CRT) et cherchent désormais à mieux cibler les patients les plus à même de bénéficier de l'immunothérapie.

L'essai KEYNOTE-799 (6)

Cette communication fait suite à la publication des résultats de l'essai **KEYNOTE-799**, essai de phase II

Tableau 1 - KEYNOTE-799 : données de l'actualisation à plus de 2 ans de suivi.

	Bras A n = 112	Bras B n = 102
TRO, % (IC 95 %)	71,4 (62,1-79,6)	75,5 (66,0-83,5)
Durée de réponse médiane ^a , mois (range)	NR (1,9+-32,5+)	NR (1,6+-32,5+)
DOR ≥ 24 mois (%)	64,0	68,7
SSP médiane ^a , mois (IC 95 %)	30,6 (16,6-NR)	NR (20,6-NR)
Taux à 2 ans (%)	55,3	60,6
SG médiane ^a , mois (IC 95 %)	NR (26,1-NR)	NR (33,0-NR)
Taux à 2 ans (%)	64,3	71,2

^a "+" indique l'absence de maladie progressive au moment de la dernière évaluation.
^a estimation selon Kaplan-Meier.

ayant évalué l'intérêt de l'ajout du pembrolizumab à la CRT de patients présentant un CBNPC de stade IIIA, prouvé histologiquement, non résécable. Cet essai analysait deux bras :

- bras A (carcinomes épidermoïdes et non épidermoïdes, $n = 112$) traité par six cycles de carboplatine-paclitaxel-pembrolizumab toutes les 3 semaines associés à une radiothérapie thoracique standard
- et le bras B (carcinomes non épidermoïdes, $n = 102$) traité par trois cycles de cisplatine-pémétréxed-pembrolizumab toutes les 3 semaines associés à une radiothérapie thoracique standard au cours des deuxième et troisième cycles. L'ensemble des patients recevait 14 cycles additionnels de pembrolizumab 200 mg toutes les 3 semaines.

> Résultats

La première analyse publiée après 1 an de suivi rapportait des taux de réponse objective (TRO) de 70,5 % dans le bras A et de 70,6 % dans le bras B, avec des taux de toxicité pulmonaire de grade ≥ 3 de 8 et 6,9 %, respectivement.

Le suivi médian de cette actualisation des données était de 30,2 mois pour le bras A et 25,4 mois pour le bras B.

Les TRO dans les bras A et B étaient respectivement de 71,4 et 75,5 % sans différence selon le type histologique dans le bras A. La durée moyenne de réponse et la SG étaient non atteintes dans les deux bras. La SSP était de 30,6 mois dans le bras A et non atteinte dans le bras B. Les taux de réponse selon le statut PD-L1 TPS $< ou \geq 1\%$ étaient dans le bras A respectivement de 66,7 et 77,3 % et dans le bras B de 78,6 et 72,5 %, respectivement (Tab. 1).

L'étude rapportait la survenue d'une toxicité pulmonaire de grade ≥ 3 chez neuf patients (8 %) dans le bras A et sept (6,9 %) dans le bras B. Les effets indésirables liés aux traitements de grade ≥ 3 sont survenus chez 64,3 % des patients du bras A et 51 % de ceux du bras B.

À retenir

Au total, cette actualisation à plus de 2 ans de suivi médian de **KEYNOTE-799** confirme le taux de réponse élevé avec des réponses durables de l'association du pembrolizumab et de la CRT dans le traitement des CBNPC de stade IIIA, indépendamment du statut PD-L1, de l'histologie ou du schéma de chimiothérapie concomitante. Les

données de survie sont quant à elles prometteuses et les données de toxicité restent acceptables.

L'essai SPRINT (7)

Cet essai a évalué de façon prospective une séquence d'immunothérapie par pembrolizumab associée à la radiothérapie sans chimiothérapie chez des patients présentant des CBNPC localement avancés (stade II non résecable ou III) sélectionnés selon des biomarqueurs.

- Les patients dont le TPS PD-L1 était $\geq 50\%$ recevaient trois cycles d'induction par pembrolizumab (200 mg tous les 21 jours) puis étaient réévalués par TEP-TDM. Ils recevaient une radiothérapie thoracique adaptée au risque (55 Gy à la tumeur et aux ganglions dont le volume est supérieur à 20 cc et 48 Gy aux plus petites lésions, en 20 fractions quotidiennes) puis 13 cycles de pembrolizumab adjuvant.
- Les patients dont le TPS était $< 50\%$ recevaient le traitement standard par chimio-radiothérapie concomitante suivi de durvalumab adjuvant en l'absence de progression.

> Résultats

De 2018 à 2021, 25 patients dont le TPS était $\geq 50\%$ et 12 patients dont le TPS était $< 50\%$ ont été inclus, avec un suivi médian de 15 mois. Pour les patients traités dans le bras standard, 10/12 patients ont reçu le durvalumab adjuvant et un patient a reçu un traitement adjuvant par osimertinib. Les patients traités dans le bras radiothérapie-immunothérapie présentaient une tendance à l'amélioration des taux de survie à 1 an comparativement aux patients du bras standard : SSP (72 versus 46 % ; $p = 0,232$) et SG (91 versus 73 % ; $p = 0,213$).

Les effets indésirables de grade 3 rapportés par les médecins étaient identiques dans les deux bras (24 % dans le bras radiothérapie-immunothérapie

et 25 % dans le bras standard). Les patients quant à eux rapportaient moins d'effets secondaires dans le bras radiothérapie-immunothérapie, notamment par rapport à la toux, le wheezing, l'épithélite, l'anxiété et la dépression.

À retenir

Au total, cette étude indique des résultats prometteurs pour une stratégie de radiothérapie thoracique à dose adaptée associée à une immunothérapie, et en l'absence de chimiothérapie pour des patients présentant des CBNPC localement avancés avec un TPS $\geq 50\%$. De plus, les patients semblaient rapporter moins d'effets secondaires avec ce traitement comparativement au bras standard. Ces résultats nécessitent néanmoins une confirmation par un essai randomisé à plus grande échelle.

Les toxicités et contraintes dosimétriques

Plusieurs communications présentées à l'ASTRO concernaient l'évaluation des toxicités cardiaques et les contraintes dosimétriques sur des structures ou sous-structures cardiaques.

Association de la dose à l'artère coronaire descendante gauche antérieure avec la mortalité dans l'essai NRG Oncology/RTOG 0617 (8)

Cette étude cherchait à valider les récents résultats ayant observé que le volume de l'artère coronaire antérieure (ACA) descendante recevant 15 Gy (V15) $\geq 10\%$ était un facteur de risque indépendant d'événement indésirable cardiaque et de survenue de mortalité toute cause confondue chez les patients traités par radiothérapie pour des CBNPC.

> Résultats

Cette analyse réalisée sur les patients inclus dans l'essai NRG Oncology/RTOG 0617 retrouvait un V15 Gy médian au niveau de l'ACA de 38 % (interquartile = 15-62 %) avec 79 % des patients avec un V15 Gy $\geq 10\%$. Après ajustement, un V15 Gy $\geq 10\%$ était significativement associé à une augmentation du risque de mortalité quelle que soit la cause (HR = 1,48 ; IC 95 % = 1,06-2,06 ; $p = 0,022$), avec une SG médiane de 20,2 versus 25,1 mois, respectivement, et un taux de SG à 2 ans estimé à 47 versus 67 %, respectivement ($p = 0,004$).

Association de la dose des sous-structures cardiaques avec la survenue de brady-arythmies et tachy-arythmies après radiothérapie de cancers pulmonaires (9)

Cette étude cherchait à déterminer les sous-structures cardiaques dont la dose-volume était prédictive de la survenue d'arythmies qui constituent l'effet indésirable cardiaque le plus fréquent après radiothérapie des CBNPC. Les sous-structures cardiaques étudiées étaient les cavités cardiaques et les artères coronaires.

> Résultats

Dans cette analyse rétrospective de 748 patients, 128 ont présenté au moins une toxicité de type arythmie de grade ≥ 3 avec une survenue médiane de 1,6 an. Après ajustement, plusieurs paramètres étaient prédictifs de toxicité de ce type dont l'oreillette gauche (OG) V5 Gy ≥ 60 cc, l'oreillette droite (OD) V60 Gy $\geq 0,03$ cc et l'artère coronaire principale gauche (APG) V5 Gy ≥ 1 cc et V10 Gy ≥ 1 cc (Tab. 2). À noter que seul le OG V5 Gy ≥ 60 cc était associé à une augmentation du risque de mortalité quelle que soit la cause (HR = 1,22 ; IC 95 % = 1,00-1,49 ; $p = 0,046$).

La dose reçue aux zones de haute ventilation pulmonaire prédit la survenue de pneumopathie radique pour les patients traités pour un cancer du poumon (10)

Cet essai est parti du constat que les plans de traitement de radiothérapie des cancers pulmonaires ne prennent pas en compte les variations régionales dans la fonction pulmonaire. Or l'évitement fonctionnel en radiothérapie est une piste intéressante pour limiter la toxicité pulmonaire. Dans cet essai, la détermination de la ventilation régionale pulmonaire était fondée sur un scanner en acquisition 4D afin d'estimer l'expansion du tissu pulmonaire au cours de la respiration. Les voxels pulmonaires avec une plus grande expansion que l'expansion des voxels médians étaient définis de "haute ventilation". L'essai relevait les doses médianes et les volumes recevant une dose à certains seuils sur le volume poumon-ITV (MLD, V5-V60) et sur le volume poumon à haute ventilation fonctionnelle-ITV (fMLD, fV5-fV60).

Tableau 2 - Facteurs prédictifs de toxicité.

Type d'arythmie	Variable	C-index
Fibrillation atriale/flutter	OG V5 Gy \geq 60 cc	0,62
Autres tachy-arythmies supra-ventriculaires	OD V60 Gy \geq 0,3 cc	0,73
Tachy-arythmies ventriculaires	APG V5 Gy \geq 1 cc	0,74
Brady-arythmies	APG V10 Gy \geq 1 cc	0,62

> Résultats

Dans cette cohorte de 108 patients, 20,4 % ont présenté une pneumopathie radique de grade 2 ou plus. Les paramètres dosimétriques du volume pulmonaire qui sont ressortis comme les plus à même de prédire la survenue d'une pneumopathie radique étaient MLD < 17 Gy, V5 < 59 % et V20 < 25 %. Les paramètres dosimétriques du volume pulmonaire à haute ventilation fonctionnelle qui sont ressortis comme les plus à même de prédire la survenue d'une pneumopathie radique de grade 2 ou plus étaient fMLD < 15 Gy, fV5 < 53 % et fV20 < 19 %.

À retenir

Au total, cet essai a permis de

proposer des paramètres dosimétriques donnant la possibilité de limiter la survenue d'une pneumopathie radique symptomatique. Les paramètres prédictifs pulmonaires fonctionnels étaient plus bas que ceux sur le poumon global. Ce résultat semble montrer l'intérêt de limiter la dose particulièrement sur les zones fonctionnelles pulmonaires.

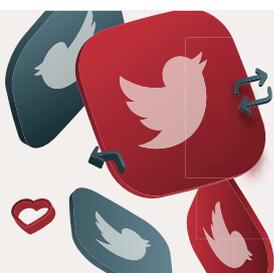
* L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt.

Mots-clés :

Radiothérapie, Oncologie thoracique, Radiothérapie stéréotaxique, Immunothérapie, Toxicités

Bibliographie

- Swaminath A, Parpia S, Wierzbiński M et al. LUSTRE: A phase III randomized trial of stereotactic body radiotherapy (SBRT) vs. conventionally hypofractionated radiotherapy (CRT) for medically inoperable stage I non small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol 2022 ; 114 : abstr. LBA08.
- Lee P, Stube A, Felix C et al. ISABR: Safety and efficacy results from a phase II study of SABR in combination with durvalumab for early-stage medically inoperable NSCLC. Int J Radiat Oncol 2022 ; 114 : abstr. S30.
- Tsai CJ, Yang J T, Guttman DM et al. Final analysis of consolidative use of radiotherapy to block (CURB) oligoprogression trial - a randomized study of stereotactic body radiotherapy for oligoprogressive metastatic lung and breast cancers. Int J Radiat Oncol 2022 ; 114 : abstr. LBA07.
- Baker S, Mou B, Jiang W et al. Predictors of early polymetastatic relapse following stereotactic ablative radiotherapy for up to 5 oligometastases: a secondary analysis of the phase II SABR-5 trial. Int J Radiat Oncol 2022 ; 114 : abstr. S32.
- Peng F, Yu TT, Hu X et al. Comparison of simultaneous integrated boost IMRT for dose escalation (54 Gy) and conventional IMRT (45 Gy) twice daily combined with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of two prospective trials. Int J Radiat Oncol 2022 ; 114 : abstr. S59-60.
- Jabbour S K, Lee K H, Forst N et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiation therapy (cCRT) for unresectable, locally advanced, stage III NSCLC: KEYNOTE-799 2-year update. Int J Radiat Oncol 2022 ; 114 : abstr. S29-30.
- Ohri N, Jolly S, Cooper BT et al. The selective personalized radio-immunotherapy for locally advanced NSCLC trial (SPRINT). Int J Radiat Oncol 2022 ; 114 : abstr. S31.
- Zhang SC, Gay C, McKenzie E et al. Left anterior descending coronary artery radiation dose association with all-cause mortality in NRG oncology trial RTOG 0617. Int J Radiat Oncol 2022 ; 114 : abstr. S58.
- Atkins KM, Nikolova A, Guthrie CV et al. Association of cardiac sub-structure radiation dose with bradyarrhythmias and tachyarrhythmias after lung cancer radiotherapy. Int J Radiat Oncol 2022 ; 114 : abstr. S58.
- Flakus M J, Wallat E, Wuschner AE et al. Dose to high ventilating lung predicts radiation-induced pneumonitis in lung cancer patients. Int J Radiat Oncol 2022 ; 114 : abstr. S60.



SUIVEZ-NOUS SUR TWITTER
@Onko_Plus