



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

# Les maladies oligométastatiques : état actuel et perspectives dans les cancers bronchiques non à petites cellules

*Olimetastatic disease: Current status and perspectives in non-small cell lung cancer*

T. Berghmans\*, M. Brandão

*Service d'oncologie médicale, clinique d'oncologie thoracique, Institut Jules-Bordet, hôpitaux universitaires de Bruxelles, Université Libre de Bruxelles, rue Meylemeersch, 90, 1170 Bruxelles, Belgique*

Reçu le 10 mars 2023 ; accepté le 22 juin 2023

## MOTS CLÉS

Cancer bronchique non à petites cellules ;  
Chirurgie ;  
Oligométastatique ;  
Radiothérapie ;  
Traitement systémique

**Résumé** Le concept de maladie oligométastatique a été introduit à la fin des années 1990 pour décrire une situation intermédiaire entre les tumeurs localement avancées et l'extension métastatique multifocale. Quatre concepts sont actuellement développés : maladie oligométastatique synchrone, métachrone (ou oligo-récidive), oligopersistance et oligoprogression. Plusieurs études de phase II, randomisées ou non, ont validé ce concept dans les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) et suggéré l'intérêt d'adjoindre un traitement localement ablatif au traitement systémique. De nombreuses questions restent en suspens. Ainsi, l'impact de cette approche thérapeutique dans le cadre des immunothérapies et thérapies ciblées reste à évaluer. Quelle est la perspective avec ces nouveaux traitements d'amélioration notable de la survie à long terme dans les CBNPC de stade IV? Cet article fait le point sur les connaissances actuelles et les perspectives thérapeutiques dans les CBNPC oligométastatiques. © 2023 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [thierry.berghmans@hubruxelles.be](mailto:thierry.berghmans@hubruxelles.be) (T. Berghmans).

<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2023.07.002>

0761-8425/© 2023 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : T. Berghmans and M. Brandão, Les maladies oligométastatiques : état actuel et perspectives dans les cancers bronchiques non à petites cellules, Revue des Maladies Respiratoires, <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2023.07.002>

## KEYWORDS

Non-small cell lung cancer;  
Oligometastasis;  
Systemic treatment;  
Surgery;  
Radiotherapy

**Summary** The concept of oligometastatic disease was first introduced in the late 1990s to describe a situation more or less midway between locally advanced tumours and multifocal metastatic cancer. Four concepts are currently used: synchronous oligometastatic disease, metachronous oligometastatic disease (or oligo-recurrence), oligo-persistence and oligo-progression. Some phase II studies, randomised or not, have validated this concept in non-small cell lung cancer (NSCLC) and suggest the interest of adding local ablative therapy to systemic treatment. That said, numerous questions remain, and the impact of this therapeutic approach in the framework of immunotherapies and targeted therapies has yet to be assessed. Which of these new treatments offer hope of significantly improved long-term survival in stage IV NSCLC? This article appraises current knowledge and therapeutic regarding oligometastatic NSCLC.

© 2023 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

La stratégie thérapeutique des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) a considérablement évolué durant les 50 dernières années. L'approche générale tient compte de l'extension de la maladie, évaluée selon la classification TNM (*Tumour Node Metastasis*) internationale [1], et des comorbidités du patient, intrinsèquement de sa capacité théorique à tolérer le traitement proposé [2]. De manière très synthétique, la chirurgie est le standard thérapeutique des stades I–II, combinée éventuellement à un traitement systémique en induction ou en adjuvant. L'approche multimodale intégrant plusieurs stratégies thérapeutiques (systémique et locale) est la règle pour les stades III et les traitements systémiques ont montré tout leur intérêt en termes de survie et d'amélioration de la qualité de vie dans les stades IV.

D'une situation considérée comme relativement homogène, nous sommes progressivement passé dans les stades IV, d'une polychimiothérapie à base de cisplatine similaire pour tous les patients à une approche plus personnalisée intégrant dans le choix thérapeutique des éléments comme l'histologie ou la biologie moléculaire, et l'intégration de nouveaux traitements que sont les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et les thérapies ciblées. Jusqu'au début des années 2000, l'extension de la maladie, à savoir le nombre de métastases ou de sites tumoraux, n'a pas été prise en compte en routine dans les choix thérapeutiques systémiques ni la possibilité d'y adjoindre des traitements locaux. Cet article fait le point sur le concept de malade oligométastatique dans les CBNPC de stade IV en s'attachant à définir le concept, évaluer les données probantes de la littérature et présenter les questions en suspens et perspectives de développements futurs.

## Historique

Depuis plus d'un siècle, le processus métastatique a été marqué par deux concepts distincts. Le premier proposé

par Halsted en 1894, considère l'évolution de la maladie néoplasique comme un continuum entre la maladie locale et la survenue de métastases, mettant l'accent sur le rôle de l'extension tumorale ganglionnaire [3]. Ce principe est appliqué pour les curages des ganglions de drainage entre autres dans les cancers du sein (axillaire), les mélanomes étendus (zone de drainage) et les CBNPC (médiastin) ou pour certaines radiothérapies locorégionales adjuvantes (sein, CBNPC). Le second concept proposé par Keynes en 1954 est celui d'une maladie systémique avec rapidement la présence de micrométastases, non diagnostiquables par les examens d'imagerie conventionnelle [4]. Cette approche est à la base des traitements systémiques adjuvants appliqués par exemple dans les cancers du sein (chimiothérapie, hormonothérapie) ou les CBNPC (chimiothérapie, immunothérapie, thérapies ciblées anti-EGFR).

En 1994, Helmann a développé une théorie intermédiaire dans laquelle le cancer présente un spectre biologique allant de la maladie localisée au stade métastatique multifocal [5]. Dans ce cadre, Helmann propose un état oligométastatique caractérisé par un nombre limité de métastases et d'organes touchés, cette définition étant fonction en partie de l'extension du bilan effectué. Il introduit aussi la notion de « *Seed and soil* », reflet de la capacité des cellules tumorales d'échapper de la zone cancéreuse primitive (« *Seed* ») et de la réceptivité d'autres organes pour accueillir les cellules métastatiques (« *Soil* »). Helmann suggère ainsi que des thérapies locales intégrant chirurgie et/ou radiothérapie (traitement localement ablatif) pourraient avoir un rôle dans le contrôle de la maladie cancéreuse avancée.

## Définition

Dans la formulation initiale du statut de tumeur oligométastatique (OMD, *oligometastatic disease*), il n'est pas précisé le nombre maximal de métastases ou d'organes atteints pour définir cette forme particulière de cancer de stade IV. Certains auteurs vont à l'extrême considérer que si l'ensemble

des lésions, y compris la tumeur primitive, peuvent recevoir un traitement localement ablatif, alors on parle d'OMD. Dans la plupart des études et séries de cas d'OMD synchrones, le nombre de métastases s'échelonnait entre 1 et 8, mais ne dépassait pas 5 dans 38 % des cas [6]. Seules 24 % des études autorisaient plus de 3 organes envahis et les ganglions médiastinaux étaient comptés comme une atteinte métastatique dans 29 % des cas. Une définition assez floue est reprise dans les recommandations de pratique clinique de l'ESMO (European Society of Medical Oncology) [7] tandis que la nouvelle classification TNM ne rapporte que les stades M1b (une métastase dans un organe) comme potentiellement OMD [1]. Si on s'intéresse aux études prospectives publiées ou non, le nombre maximal de métastases varie entre 1 et 6 [8].

Devant une telle complexité, le groupe « poumon » de l'EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) a lancé une initiative pour organiser un consensus sur la définition de CBNPC oligométastatique synchrone. Trente-cinq experts en oncologie thoracique (pneumologie, oncologie médicale, chirurgie thoracique, radiothérapie, radiologie) représentant des sociétés scientifiques en charge du traitement des CBNPC (groupes poumon et radiothérapie de l'EORTC, International Association for the Study of Lung Cancer, European Respiratory Society, European Society for Thoracic Radiotherapy and Oncology (ESTRO), European Society of Medical Oncology) ont travaillé dans un processus multi-étapes avant un consensus final [9]. Sur base d'une revue systématique de littérature [6], d'une enquête auprès de spécialistes européens en oncologie thoracique (31 questions, 444 répondants) [10] et de 10 scénarios cliniques testés en consultation multidisciplinaire [11], les membres du groupe de consensus ont apporté des données scientifiques afin de répondre aux questions initiales et fournir une définition consensuelle dont le but premier est de pouvoir être utilisée dans les essais cliniques afin de permettre une comparaison adéquate entre des groupes homogènes. La définition est détaillée dans le [Tableau 1](#). Cependant, il est important de ne pas oublier un prérequis majeur : la définition de CBNPC OMD synchrone s'applique *quand un traitement radical est techniquement faisable* avec une toxicité acceptable, *tous les sites pouvant être amenés à une modalité de traitement local*, et que cela peut *modifier le décours de la maladie* et être considéré comme une opportunité d'un contrôle à long terme [9]. On ne parle donc pas ici d'une approche à visée curative mais d'un traitement de contrôle sur le long terme ! Par ailleurs, histologie et biologie moléculaire ne sont pas pris en considération.

Une seconde initiative conjointe de l'EORTC et de l'ESTRO a permis de développer un système de caractérisation et de classification des maladies oligométastatiques [12] ([Fig. 1](#)). Ils ont ainsi confirmé la séparation en 4 grandes entités : OMD synchrone (au diagnostic de la maladie néoplasique), OMD métachrone (ou oligo-récidive après un contrôle local optimal d'une maladie tumorale localisée), maladie oligo-persistante (persistance d'un nombre limité de sites tumoraux actifs sous traitement systémique) et maladie oligoprogressive (prise évolutive d'un nombre limité de sites tumoraux après contrôle optimal sous traitement systémique).

## Validation du concept dans les cancers bronchiques non à petites cellules

De nombreuses études, principalement rétrospectives et se focalisant sur des atteintes métastatiques isolées, concentrées sur un organe particulier comme le cerveau ou les surrénales, ont montré que l'adjonction d'un traitement local permet d'obtenir un contrôle de la maladie néoplasique et de la survie à long terme. Une grande partie de ces études sont des séries rétrospectives incluant des patients sélectionnés.

Plusieurs remarques doivent être prises en compte dans l'interprétation de cette littérature :

- il existe clairement un biais de sélection des patients ;
- la définition de maladie oligométastatique est variable tant sur base du nombre de métastases ou de sites envahis que du bilan d'évaluation de l'extension tumorale et des traitements proposés ;
- il y a souvent un mélange entre les OMD synchrones et métachrones ;
- le statut mutationnel n'est pas pris en compte ou simplement méconnu ;
- les nouveaux traitements antitumoraux, inhibiteurs des points de contrôle immunitaire (ICI) et thérapies ciblées, ne sont pas ou peu intégrés dans la prise en charge thérapeutique ce qui rend complexe l'extrapolation de ces données en 2023.

Un abord local implique fort probablement une sélection des patients les plus à même d'en bénéficier. Ainsi, dans une revue systématique de littérature, Ashworth et al. [13] ont montré que les OMD métachrones dont la tumeur primitive était contrôlée et sans infiltration ganglionnaire médiastinale (N0 ou N1) avaient le meilleur pronostic. Enfin, il faut considérer le choix de la thérapeutique locale, généralement considérée comme un traitement localement ablatif (LAT ou *Local Ablative Therapy*) et non curatif, les études actuelles n'ayant pu démontrer formellement qu'elles permettaient de guérir les patients bien que permettant un allongement significatif de la survie sans progression et de la survie globale. Ces LAT peuvent être une chirurgie ou de la radiothérapie, pour cette dernière avec des doses suffisantes pour espérer une destruction complète des cellules tumorales dans la zone irradiée que ce soit en technique conventionnelle ou hypofractionnée.

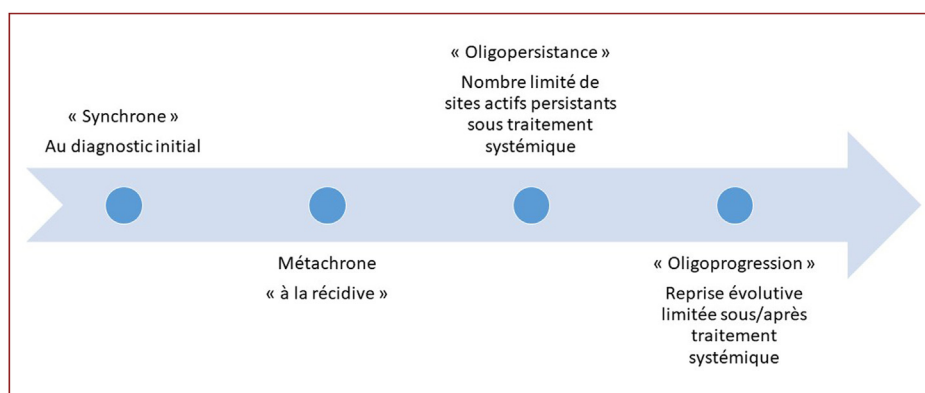
La première étude de phase II a été publiée en 2002 [14]. Au total, 23 patients présentant une métastase unique synchrone ont été inclus dans une approche incluant une chimiothérapie d'induction suivie de chirurgie. Seuls 10 (43 %) patients ont pu obtenir une résection complète de la tumeur primitive et du site métastatique et 1 (4 %) patient n'a pas présenté de récurrence après un suivi de 104 mois tandis que 2 patients étaient en vie avec maladie active à 31 et 77 mois. La survie médiane était de 11 mois (étendue 1–104 mois). Cette étude a le mérite de montrer que certains patients peuvent bénéficier de cette approche avec des survies très prolongées mais elle met déjà en évidence que cette approche n'est possible que dans une minorité de cas.

Plusieurs autres études de phase II non comparatives ont depuis lors été publiées [15–19]. Les principales caractéristiques et résultats sont résumés dans le [Tableau 2](#).

**Tableau 1** Définition de la maladie oligométastatique synchrone [9].

Nombre de métastases	Le nombre maximal de métastases/organes dépend des possibilités de traitement radical Maximum 5 métastases et 3 organes Les métastases diffuses des séreuses et l'infiltration de la moelle osseuse ne sont pas acceptées
Envahissement médiastinal	L'envahissement médiastinal ganglionnaire n'est pas compté comme un site métastatique mais comme une maladie locorégionale, situation d'importance pour déterminer le traitement radical local de la tumeur primitive.
Stadification et bilan d'extension	
Bilan d'imagerie	<sup>18</sup> F-FDG-PET-CT + imagerie cérébrale (IRM) sont obligatoires.
Stadification médiastinale	<sup>18</sup> F-FDG-PET-CT + confirmation pathologique si cela influence la stratégie thérapeutique
Confirmation pathologique	Au moins une métastase à moins que la COM décide que le risque surpasse le bénéfice attendu
Métastase unique	Dans des cas spécifiques, un bilan complémentaire est recommandé. <i>Foie</i> : IRM dédiée <i>Métastase pleurale isolée</i> (pas un épanchement pleural néoplasique) : thoracoscopie

<sup>18</sup>F-FDG-PET-CT : tomographie à émission de positrons couplée à une tomodensitométrie à base de fluorodéoxyglucose marqué au fluor 18 ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; COM : consultation oncologique multidisciplinaire.



**Figure 1.** Les différents types de maladies oligométastatiques.

Globalement, on objective des survies sans progression et des survies à long terme qui dépassent les valeurs attendues pour les CBNPC de stade IV avec la chimiothérapie conventionnelle à base de platine utilisée seule durant les mêmes périodes (« contrôle historique »). Dans deux études, les auteurs rapportent des résultats à 5 et 6 ans avec un taux de survie respectivement de 46,5 % et 5,1 % [16,18]. Le taux de 46,5 % se voit pour des maladies OMD synchrones, métachrones ou progressives mais avec une seule métastase et avec un abord chirurgical ; et ce taux semble étonnamment élevé par rapport aux autres publications [16].

### Les études randomisées

Trois études de phase II randomisées et une étude de phase III sont à ce jour publiées [20–24] (Tableau 3). Toutes quatre se concentrent sur les OMD synchrones/métachrones. Trois études s'attachent à des patients avec CBNPC sans alté-

ration moléculaire activable (ou non connue) tandis que la 4<sup>e</sup> intègre uniquement des patients avec une mutation activatrice classique d'EGFR (délétion exon 19 ou mutation L858R). Une des critiques que l'on peut d'ores et déjà envisager est le petit effectif de patients enrôlés, ceci étant lié à l'interruption prématurée de 3 essais suite aux résultats positifs d'une analyse intermédiaire.

Les 3 essais de phase II spécifiques aux CBNPC [20–22] ou à des tumeurs solides incluant une proportion significative de CBNPC [23] montrent toutes trois un allongement cliniquement et statistiquement significatifs de la survie sans progression tandis que la survie globale est augmentée dans les deux essais où elle est rapportée. Il faut néanmoins souligner que la majorité des patients sont décédés, allant dans le sens du prérequis de la définition de l'EORTC : l'approche oligométastatique garde un effet palliatif et n'a pas d'emblée un but curatif. Dans aucun de ces essais, une immunothérapie n'a été systématiquement introduite dans le plan de traitement systémique. De plus, le nombre

**Tableau 2** Caractéristiques et résultats des études de phase II dans la maladie oligométastatique des cancers bronchiques non à petites cellules.

Référence	Objectif primaire	Situation clinique	N max M+	Design	n patients	Survie sans progression	Survie globale
Arrieta [15]	Survie globale	sOMD	≤ 5	CT → SD/PR → LAT-RT tumeur primitive et sites métastatiques	37	Médiane = 23,5 mois (IC 95 %: 13,6–33,3)	Médiane non atteinte
Collen [17]	Rémission métabolique	sOMD?	≤ 5	CT → SD/RP → SBRT tumeur primitive et sites métastatiques ou SBRT d'emblée	26	Médiane = 11,2 mois 1 an 45 %	Médiane = 23 mois 1 an = 67 %
De Ruyscher [18]	Survie globale	sOMD	< 5	Chirurgie/LAT-RT ± thérapie systémique	40	Médiane = 12,1 mois	Médiane = 13,5 mois 6 ans = 5,1 %
Downey [14]	Pilote	sOMD	1	CT → Chirurgie → CT	23	–	Médiane = 11 mois
Endo [16]	Survie globale	s-r-pOMD	1	Chirurgie tumeur primitive et site métastatique	36	–	5 ans = 46,5 %
Petty [19]	SSP	sOMD	≤ 5	CT → SD/RP → RT-CT tumeur primitive	29	Médiane 11,2 mois	Médiane = 28,4 mois

M+ : métastases ; sOMD : maladie oligométastatique synchrone ; rOMD : maladie oligométastatique métachrone ; pOMD : maladie oligométastatique progressive ; CT : chimiothérapie ; SD : *stable disease* ; PR : partial response ; LAT-RT : radiothérapie localement ablative ; SBRT : radiothérapie stéréotaxique ; RT-CT : radiochimiothérapie ; IC : intervalle de confiance

**Tableau 3** Études de phase II randomisées évaluant la place d'un traitement localement ablatif dans des tumeurs oligométastatiques.

	Gomez et al. <sup>a</sup> [20,21]	Iyengar et al. <sup>a</sup> [22]	Palma et al. [23]	Wang et al. <sup>a</sup> [24]
Objectif primaire	Survie sans progression	Survie sans progression	Survie globale	Survie sans progression
Nombre de métastases	< 3	≤ 5	≤ 5	≤ 5
Design	CT → SD/RP → LAT (SBRT/chirurgie/RT-CT) vs maintenance	CT → SD/RP → SBRT vs maintenance	Tumeur primaire contrôlée → SBRT (tous sites métastatiques) vs contrôle	RT tous sites → TKI vs TKI seul (1 <sup>ère</sup> génération)
N patients	49	29	97	133
SSP médiane	LAT = 14,2 vs 4,4 mois (p = 0,022)	LAT = 9,7 vs 3,5 mois (p = 0,01)	LAT = 12 vs 6 mois (p = 0,012)	LAT = 20,2 vs 12,5 mois (p < 0,001)
Survie médiane	LAT = 41,2 vs 17 mois (p = 0,017)	–	LAT = 41 vs 28 mois (p = 0,09)	LAT = 25,5 vs 17,4 mois (p < 0,001)

SSP : survie sans progression ; CT : chimiothérapie ; SD : maladie stable ; RP : réponse partielle ; LAT : traitement localement ablatif ; SBRT : radiothérapie stéréotaxique ; RT-CT : radiochimiothérapie concomitante ; RT : radiothérapie ; TKI : inhibiteur de tyrosine kinase d'EGFR

<sup>a</sup> Études fermées prématurément suite aux résultats positifs des analyses intermédiaires.

de patients admissibles à cette approche est limité. Par exemple, dans l'étude de Gomez et al. [20,21], un tiers des patients initialement enrôlés n'ont pas pu être randomisés dont la moitié pour progression tumorale.

Le dernier essai de phase III, l'étude SINDAS, a testé une approche distincte impliquant une radiothérapie ablative sur tous les sites tumoraux avant d'administrer un inhibiteur de tyrosine kinase de 1<sup>ère</sup> génération (géfitinib, erlotinib ou icotinib) [24]. Là aussi, on observe un allongement important de la survie sans progression et de la survie globale. L'applicabilité des résultats de cet essai en 2023 est difficile car les molécules de 1<sup>ère</sup> génération ont été détrônées par l'osimertinib plus puissant et ayant une bonne pénétration cérébrale. Une comparaison grossière entre les études SINDAS et FLAURA [25], malgré que cette dernière incluait des maladies métastatiques plus avancées, montre que les survies médianes sans progression sont équivalentes entre l'approche oligométastatique (20,2 mois) et l'osimertinib (18,9 mois) tandis que la survie globale est meilleure avec l'osimertinib seul (38,6 mois versus 25,5 mois). Une nouvelle étude semble nécessaire pour arriver à une conclusion définitive quant à la place des traitements localement ablatifs en adjonction aux traitements ciblés dans les CBNPC porteurs d'une altération moléculaire activable.

## Les questions

### L'intégration d'une thérapie localement ablative est-elle coût-efficace ?

Cette question a été abordée dans une étude théorique utilisant les données et spécifications thérapeutiques de l'étude de Gomez et al. [21,26]. L'objectif primaire était le rapport coût-efficacité incrémentiel (ICER) rapporté en francs suisses par QALY gagné. Les auteurs ont utilisé un modèle de Markov pour comparer les rapports coût-efficacité relatifs des deux approches thérapeutiques dans la perspective du système de santé suisse. Ces données ne sont donc pas extrapolables à d'autres systèmes de santé. Il a été estimé que le traitement ablatif est coût-efficace avec un gain de 0,24 QALY pour un coût additionnel de 9641 francs suisses (CHF), résultant en un ICER de 40,972 CHF/QALY gagné. Les analyses probabilistes de sensibilité montraient que l'adjonction d'un traitement ablatif était dominante ou coût-efficace jusqu'à un seuil de volonté de payer de 100,000 CHF par QALY dans 61,7 % des simulations.

### Est-il nécessaire de proposer un traitement localement ablatif dans toutes les situations ?

La sélection des patients à même de profiter d'une approche oligométastatique est essentielle afin d'éviter de les soumettre à des traitements inutiles et potentiellement toxiques. Certains facteurs prédictifs/pronostiques comme l'absence d'infiltration ganglionnaire médiastinale, le caractère métachrone (oligo-récidive) ou le contrôle de la maladie tumorale primitive ont été rapportés [13]. La plupart des études ne sélectionnent que les patients dont la maladie tumorale est contrôlée (maladie stable ou en réponse objective) après un traitement systémique

d'induction, considérant comme de mauvais pronostic les tumeurs résistantes [14,15,17,19,21,22].

A contrario, on peut se poser la question de cette approche avec les nouvelles thérapeutiques, immunothérapie et thérapies ciblées. Pour cette dernière, on peut retenir l'exemple rapporté plus haut [24] où l'osimertinib semble au moins équivalent à un traitement oral de 1<sup>ère</sup> génération précédé d'une radiothérapie ablative de l'ensemble des sites tumoraux. D'autre part, nous disposons de données dans lesquelles la poursuite au-delà de la progression (oligoprogression) du traitement initial permet d'apporter à certains patients un bénéfice cliniquement intéressant comme avec les immunothérapies [27].

Au vu de la complexité de la décision et des combinaisons thérapeutiques envisageables, il est indispensable que ces patients puissent être pris en charge dans des centres spécialisés et inclus dans la mesure du possible dans des essais thérapeutiques. Cette complexification des processus décisionnels souligne la nécessité absolue que les traitements de ces patients soient discutés dans des consultations multidisciplinaires comprenant chirurgiens, radiothérapeutes, oncologues médicaux et pneumo-oncologues experts dans le domaine de l'oncologie thoracique.

### Quel traitement ablatif proposer ?

Les deux thérapeutiques principalement utilisées sont la résection chirurgicale et la radiothérapie. Il n'est pas démontré que l'une soit supérieure à l'autre, les deux pouvant théoriquement être combinées en fonction de la capacité à pouvoir enlever/contrôler un site tumoral déterminé. Globalement, il est primordial que ces traitements locaux puissent assurer un contrôle local avec le minimum de toxicité. Ainsi pour la chirurgie, une résection thoracique limitée (résection en coin ou segmentectomie anatomique) ou une lobectomie sont envisageables mais on peut raisonnablement se poser la question de l'intérêt de résections plus étendues ou complexes (pneumectomie, bilobectomie...). Pour la radiothérapie, il importe que la dose administrée soit à visée ablative mais il n'est pas possible à ce stade, de proposer systématiquement une radiothérapie stéréotaxique plutôt qu'une radiothérapie conformationnelle ou une IMRT.

Des approches locales appliquées dans d'autres cancers comme la radiofréquence pourraient aussi être envisagées, leur intérêt ayant été suggéré par exemple pour le traitement des métastases pulmonaires, ou celui des métastases hépatiques de cancers colo-rectaux.

### Quid de l'approche oligométastatique à l'ère des immunothérapies ?

Depuis 2016, les ICI ont révolutionné les traitements des CBNPC de stade IV sans altération moléculaire ciblable [28]. Il existe un rationnel quant à l'administration conjointe de la radiothérapie et des ICI, la radiothérapie permet une activation des lymphocytes T CD8 cytotoxiques et un relargage d'antigènes tumoraux avec un effet synergistique avec les ICI mais se posent ici des questions sur le meilleur moment d'administration des deux traitements et de la dose de radiothérapie, celle-ci pouvant aussi avoir des

effets immunosuppresseurs en stimulant les lymphocytes T-régulateurs ou des molécules comme le TGF- $\alpha$  [29].

Peu d'études publiées sont actuellement disponibles sur le sujet, à l'exception de cas cliniques ou de séries rétrospectives. À titre d'exemple, une étude de phase II [30] a évalué le pembrolizumab adjuvant (maximum 16 cycles) après un traitement localement ablatif (chirurgie, radiochimiothérapie, SBRT ou une autre technique d'intervention à visée ablatif) chez des patients présentant un CBNPC oligométastatique (pas plus de 4 métastases) synchrone ou métachrone (oligorécidive). Les résultats sur la survie sans progression médiane (19,1 mois) et la survie globale médiane (41,6 mois) sont en ligne avec les résultats observés dans les essais de phase II comme celui de Gomez et al. [20,21]. La nécessité d'études randomisées est majeure quand on prend en compte les données à long terme des ICI avec des survies à 5 ans dépassant les 10-15 % que ce soit en traitement de rattrapage [31] ou en 1<sup>ère</sup> ligne [32].

La question va aussi se poser, au même titre que pour la prise en charge des maladies métastatiques classiques, de la durée du traitement, de la réintroduction des ICI après complétion des traitements locaux, de la toxicité potentielle de la radiothérapie par exemple après oligoprogression ou en cas d'oligopersistence.

### Peut-on envisager une approche oligométastatique dans d'autres cancers bronchiques ?

Au stade actuel de nos connaissances, nous ne pouvons que conjecturer sur la place potentielle de ces thérapeutiques dans d'autres histologies pulmonaires.

Les cancers bronchiques à petites cellules sont des maladies en général polymétastatiques au diagnostic ou lors de la récurrence. On peut se questionner sur la place de la radiothérapie stéréotaxique en cas de métastase cérébrale isolée, situation qui pourrait s'avérer plus fréquente avec l'implémentation des IRM pour la stadification et le suivi de ces malades [33].

Les tumeurs carcinoïdes sont des présentations rares pour lesquelles nous ne disposons pas de données fiables quant à la fréquence des maladies OMD synchrones ou métachrones. Ces maladies ont, à tout le moins en cas d'origine bronchique, une tendance à l'évolution lente et à un bon pronostic. Vu leur faible sensibilité aux traitements de chimiothérapie, une approche locale en cas de métastase ou de récurrence isolée est logique, sans pour autant que son intérêt n'ait été scientifiquement prouvé.

### Et la biologie ?

Il n'existe pas de rationnel biologique fort pouvant expliquer que certaines maladies présentent une extension métastatique limitée ou qui puisse nous guider dans la prise en charge thérapeutique. Pour les personnes intéressées, nous engageons à lire un article de synthèse récemment publié [34]. De même, les anomalies oncogéniques à la base des traitements ciblés sont de découverte relativement récente pour la plupart et n'ont pas été évaluées dans la majorité des essais cliniques. Au même titre que l'étude SINDAS [24], des essais spécifiques doivent être conduits. La biopsie

du/des sites progressifs doit aussi être évaluée. Elle a tout son sens en routine en cas d'altération moléculaire ciblable afin de connaître le mécanisme de résistance potentiel. Elle pourrait être intéressante en recherche afin de mieux caractériser les mécanismes d'échappement aux ICI.

### Perspectives

De nombreuses questions se posent quant à l'intérêt de l'approche oligométastatique ou la place des traitements localement ablatifs dans de nouvelles situations comme l'oligopersistence ou l'oligoprogression plus fréquemment objectivées depuis l'introduction des nouvelles immunothérapies ou des thérapies ciblées.

De nombreuses études randomisées sont en cours [8]. Le but de cet article n'étant pas d'en faire le catalogue, nous limiterons à citer quelques essais arbitrairement choisis et illustrant les principales questions dans le domaine.

L'étude de phase III SARON [35] a pour but de confirmer la place de la radiothérapie ablatif après un traitement systémique dans les CBNPC OMD synchrone en 1<sup>ère</sup> ligne. Le principe est le même dans une étude du RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) comparant un traitement systémique de maintenance avec ou sans radiothérapie stéréotaxique (NCT03137771). L'essai STOP-NSCLC (NCT02756793) évalue la radiothérapie stéréotaxique comme contrôle de la maladie oligoprogressive. HALT (NCT03256981) compare la poursuite de la thérapie ciblée en cas de maladie oligoprogressive porteuse d'une mutation activatrice d'EGFR à la même approche combinée à une radiothérapie sur les sites progressifs. Enfin, une étude chinoise teste l'administration d'un anticorps anti-PD1 à de la radiothérapie (NCT03557411). Les nombreuses études en cours s'adressent ainsi aux différentes situations cliniques (OMD synchrone et métachrone, oligopersistence, oligorécidive) et aux tumeurs sans ou avec anomalies moléculaires activables.

### Conclusions

La maladie oligométastatique est un concept relativement récent. Afin de permettre son appréhension adéquate, il est indispensable que sa définition et sa prise en charge soient harmonisées et standardisées. À cet effet, deux définitions consensuelles émanant de sociétés scientifiques européennes ont été publiées et devraient être utilisées, au minimum dans les études cliniques. Une meilleure compréhension de cette entité reposera sur un concept et un rationnel biologique qui nous manquent actuellement. Il faut espérer que les essais thérapeutiques en cours permettront de valider un algorithme thérapeutique universellement accepté.

### Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Thierry Berghmans est consultant pour InhaTarget, a participé à des *Advisory Board* pour BMS, Bayer, Merck, Janssen et Roche, et est/a été investigateur pour Pfizer, Merck, Astra Zeneca, Novartis, Peregrine, Amgen, Novocure.

Mariana Brandão a participé à des *Advisory Board* pour Sanofi, et est/a été investigateur pour Astra Zeneca, Roche/GNE, iTeos, Merus.

## Références

- [1] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM Stage Groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11:39–51.
- [2] Berghmans T, Brandao., Mariana. Co-morbidités et prise en charge des cancers bronchiques. *Rev Mal Respir Actual* 2022;2:2S292–99S.
- [3] Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. *Johns Hopkins Bull* 1894;4:297.
- [4] Keynes G. Carcinoma of the breast, the unorthodox view. *Proc Cardiff M Soc* 1954;40.
- [5] Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8–10.
- [6] Giaj-Levra N, Giaj-Levra M, Durieux V, et al. Defining synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol* 2019;14:2053–61.
- [7] Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:iv192–237.
- [8] Brandão M, Durieux V, Berghmans T. Current and future research efforts in oligometastatic non-small cell lung cancer—a systematic review. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10:3473–85.
- [9] Dingemans AMC, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. Definition of synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer—a consensus report. *J Thorac Oncol* 2019;14:2109–19.
- [10] Levy A, Hendriks LEL, Berghmans T, et al. EORTC Lung Cancer Group survey on the definition of NSCLC synchronous oligometastatic disease. *Eur J Cancer* 2019;122:109–14.
- [11] Hendriks LEL, Dooms C, Berghmans T, et al. Defining oligometastatic non-small cell lung cancer: a simulated multidisciplinary expert opinion. *Eur J Cancer* 2019;123:28–35.
- [12] Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol* 2020;21:e18–28.
- [13] Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, et al. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer* 2013;82:197–203.
- [14] Downey RJ, Ng KK, Kris MG, et al. A phase II trial of chemotherapy and surgery for non-small cell lung cancer patients with a synchronous solitary metastasis. *Lung Cancer* 2002;38:193–7.
- [15] Arrieta O, Barrón F, Maldonado F, et al. Radical consolidative treatment provides a clinical benefit and long-term survival in patients with synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer: a phase II study. *Lung Cancer* 2019;130:67–75.
- [16] Endo C, Hasumi T, Matsumura Y, et al. A prospective study of surgical procedures for patients with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2014;98:258–64.
- [17] Collen C, Christian N, Schallier D, et al. study of stereotactic body radiotherapy to primary tumor and metastatic locations in oligometastatic nonsmall-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2014;25:1954–9.
- [18] De Ruysscher D, Wanders R, van Baardwijk A, et al. Radical treatment of non-small-cell lung cancer patients with synchronous oligometastases: long-term results of a prospective phase II trial (Nct01282450). *J Thorac Oncol* 2012;7:1547–55.
- [19] Petty WJ, Urbanic JJ, Ahmed T, et al. Long-Term outcomes of a phase 2 trial of chemotherapy with consolidative radiation therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:527–35.
- [20] Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1672–82.
- [21] Gomez DR, Tang C, Zhang J, et al. Local consolidative therapy vs. maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *J Clin Oncol* 2019;37:1558–65.
- [22] Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e173501.
- [23] Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2051–8.
- [24] Wang XS, Bai YF, Verma V, et al. Randomized trial of first-line tyrosine kinase inhibitor with or without radiotherapy for synchronous Oligometastatic EGFR-Mutated NSCLC. *J Natl Cancer Inst* 2023;115:742–8.
- [25] Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382:41–50.
- [26] Panje CM, Dedes KJ, Matter-Walstra K, et al. A cost-effectiveness analysis of consolidative local therapy in oligometastatic non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 2018;129:257–63.
- [27] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–35.
- [28] Berghmans T. Immunothérapie et tumeurs oligométastatiques. *Rev Mal Respir Actual* 2020;12:2S45–51.
- [29] Aliru ML, Schoenhals JE, Venkatesulu BP, et al. Radiation therapy and immunotherapy: what is the optimal timing or sequencing? *Immunotherapy* 2018;10:299–316.
- [30] Bauml JM, Mick R, Ciunci C, et al. Pembrolizumab after completion of locally ablative therapy for oligometastatic non-small cell lung cancer: a phase 2 trial. *JAMA Oncol* 2019;5:1283–90.
- [31] Gettinger S, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up of nivolumab in previously treated advanced non-small-cell lung cancer: results from the CA209-003 study. *J Clin Oncol* 2018;36:1675–84.
- [32] Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, et al. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. *J Clin Oncol* 2023. JCO2201989.
- [33] Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:663–71.
- [34] Mentink JF, Paats MS, Dumoulin DW, et al. Defining oligometastatic non-small cell lung cancer: concept versus biology, a literature review. *Transl Lung Cancer Res* 2021;10:3329–38.
- [35] Conibear J, Chia B, Ngai Y, et al. Study protocol for the SARON trial: a multicentre, randomised controlled phase III trial comparing the addition of stereotactic ablative radiotherapy and radical radiotherapy with standard chemotherapy alone for oligometastatic non-small cell lung cancer. *BMJ Open* 2018;8:ee020690.