

UN ESSAI EN COURS
FOCUS SUR

FOCUS SUR UN ESSAI EN COURS

FOCUS SUR
UN ESSAI EN COURS

FOCUS SUR
UN ESSAI EN COURS



Focus sur l'essai STEREO-OS



Pr Sébastien THUREAU

PU-PH, Centre Henri Becquerel Rouen



Dr Jean-Christophe FAIVRE

Institut de Cancérologie de Lorraine
Vandœuvre-lès-Nancy

La radiothérapie stéréotaxique prend une place de plus en plus importante dans notre activité. Si son intérêt est clairement démontré pour certaines indications comme les métastases cérébrales ou les lésions pulmonaires inopérables, son positionnement reste plus débattu chez les patients oligométastastiques (1, 2).

En effet, plusieurs études de phase II ont montré que la radiothérapie stéréotaxique extra-cérébrale (SBRT) avait un intérêt chez les patients oligométastases sans toxicité significative. L'essai SABR-COMET a démontré un bénéfice en termes de survie globale pour les patients avec une maladie oligométastatique (jusqu'à un maximum de 5 lésions) et une tumeur primitive contrôlée

(28 mois dans le groupe de standard contre 41 mois dans le groupe SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy), $p=0,090$) ; la survie sans progression (PFS) était également améliorée de manière significative passant de 6 mois dans le groupe standard contre 12 mois dans le groupe SBRT ($p=0,0012$). Dans cet essai, un peu plus d'un tiers des patients avaient des métastases osseuses

(65 sur 191 soit 34 %) et la quasi-totalité des patients avait entre 1 et 3 métastases (92 patients sur 99) (3, 4). Toutefois, il ne faut pas oublier qu'il s'agit des résultats d'une phase 2 avec une faible population ; il faudra donc attendre les résultats des essais de phase III notamment les deux essais COMET en cours (SABR-COMET-3, NCT03862911 ; SABR-COMET, 10 NCT03721341) (5, 6).

Les patients avec des métastases osseuses sont des patients ayant un meilleur pronostic notamment dans le cancer mammaire comme Milano et al. ont pu le montrer (7, 8). Dans ce contexte, il semblerait intéressant de proposer de la stéréotaxie chez les patients oligométastatiques osseux. En effet, la stéréotaxie osseuse permet un meilleur contrôle local que la radiothérapie hypofractionnée conventionnelle (de 8Gy en 1 fractions à 30Gy en 10 fractions) (9). Cela est possible si l'ensemble du volume cible (PTV) reçoit une dose suffisante (supérieure à 50Gy équivalent) ; ce qui n'est pas toujours envisageable notamment en cas d'atteinte épidurale importante.

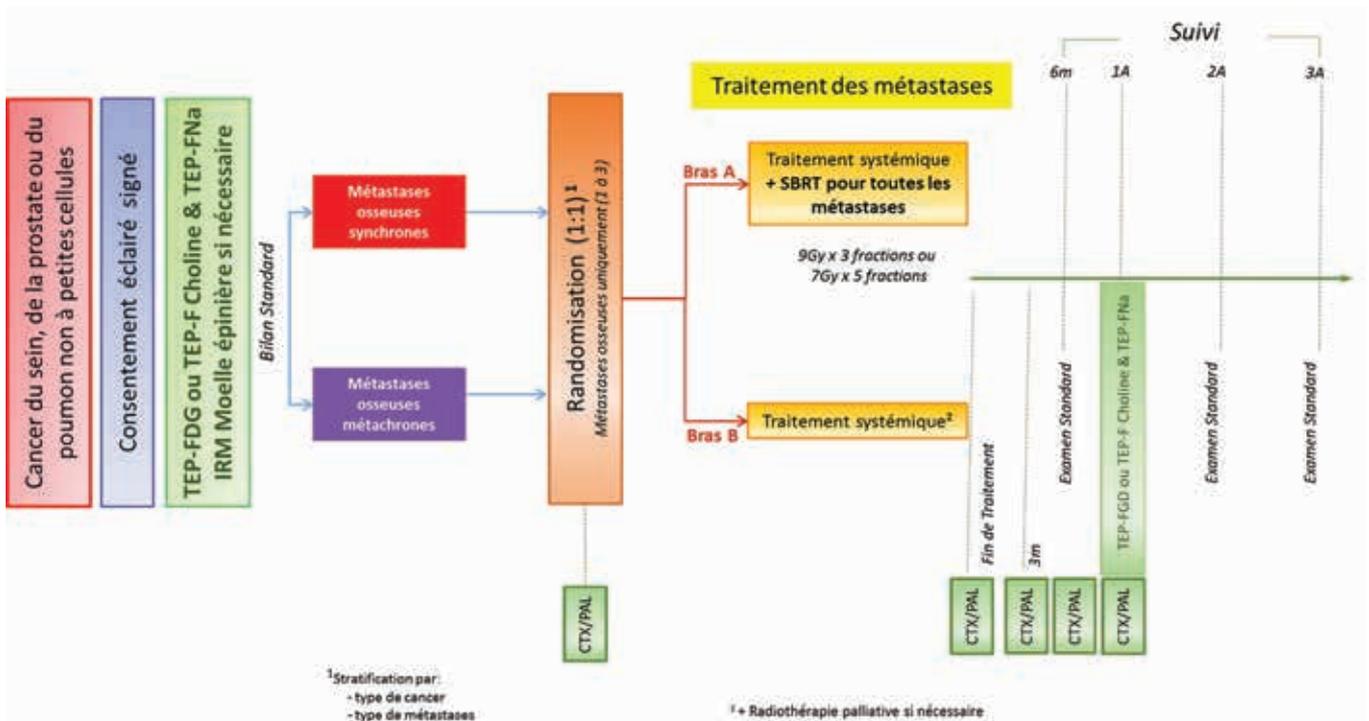
Les derniers essais de stéréotaxie osseuses montrent également une meilleure efficacité de la SBRT par rapport à la radiothérapie conventionnelle notamment dans l'essai de phase III de Saghal et al (10).

C'est dans ce contexte, que le groupe UNITRAD (groupe de recherche en radiothérapie Unicancer) a proposé l'essai STEREO-OS. Cet article de phase III a pour objectif de démontrer l'intérêt de la stéréotaxie osseuse chez les patients oligométastatique avec une à trois métastases chez des patients présentant des métastases synchrones (avec un cancer primitif traité) ou métachrones dans les cancers mammaires, pulmonaires et prostatiques (amendement en cours pour inclure les patients ayant entre 1 à 5 métastases).

Aujourd'hui 2/3 des patients ont été inclus dans cette étude soit 133 sur les 196 patients attendus. 19 centres sont actifs que ce soit des centres de lutte contre le cancer, des hôpitaux universitaires ou généraux ou des centres privés.

Dans le contexte actuel avec le résultat négatif de l'essai NRG 002 dans le cancer du sein, il est indispensable d'inclure ces patients dans des essais afin de confirmer la place de la radiothérapie stéréotaxique chez les patients oligométastatiques (11).

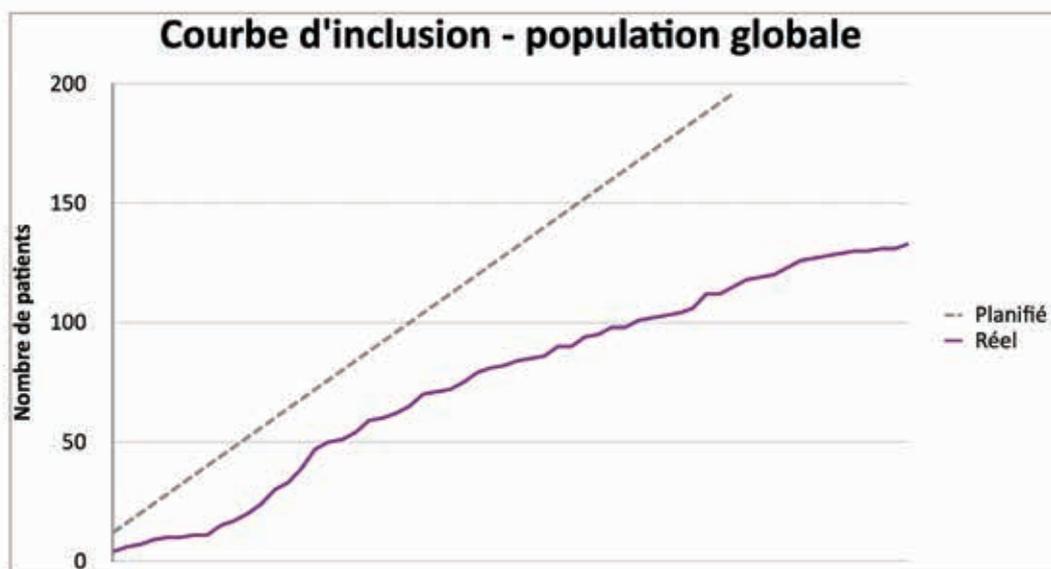
Schéma de l'essai



Principaux critères d'inclusion

- ▶ Preuve histologique d'un cancer du sein, du poumon non petite cellule, ou de la prostate.
 - ▶ Tumeur primitive accessible à un traitement à visée curative (chirurgie, radio-chimiothérapie...) pour les patients présentant des métastases synchrones.
 - ▶ Patients avec 1 à 3 métastases osseuses synchrones ou métachrones définies par TEP-FNa ou tomoscintigraphie par émission monophotonique conventionnelle (SPECT-CT scan) et IRM de la moelle épinière (si nécessaire) dans les 6 semaines avant la randomisation.
 - ▶ Métastases osseuses techniquement irradiables pas stéréotaxie SBRT.
 - ▶ Cancer primaire considéré comme contrôlé ou accessible à un traitement à visée curative (chirurgie, chimiothérapie...) en cas de récurrence loco-régionale dans le cas de métastases osseuses métachrones d'une maladie oligo-métastatique.
- À noter que la randomisation doit avoir lieu après traitement du cancer primitif.

Courbe des inclusions



Principaux critères d'exclusion

- ▶ Métastases viscérales telles que définies par TEP-FDG (ou TEP-F-Choline pour les cancers de la prostate) et par scanner ou IRM cérébrale.
- ▶ Thérapie systémique précédente pour les métastases chez les patients ayant des métastases métachrones. Les patients avec un cancer du sein ou de la prostate demeurent éligibles si le traitement hormonal a été initié 6 mois avant l'inclusion.
- ▶ Toutes les métastases osseuses nécessitant un traitement chirurgical (compression de moelle épinière, fracture...).
- ▶ Plus de 3 métastases osseuses telles que définies par TEP-FNa ou par tomoscintigraphie par émission monophotonique conventionnelle (SPECT-CT scan) et IRM de la moelle (si métastases osseuses de la colonne vertébrale sur TEP-FNa).
- ▶ Radiothérapie antérieure sur les métastases osseuses (ex : radiothérapie antalgique).

Objectif principal

Évaluer l'influence de la radiothérapie en condition stéréotaxique sur la survie sans progression à 1 an de patients atteints de tumeurs solides (cancer du sein, prostate, poumon non à petites cellules) avec 1 à 3 métastases osseuses sans métastases viscérales.

Objectifs secondaires

- ▶ Efficacité :
 - À 2 ans et 3 ans : Survie sans progression.
 - À 1 an, 2 ans et 3 ans : Survie sans progression osseuse, Contrôle local, Survie liée au cancer, Survie globale.
- ▶ Toxicités à 1 an, 2 ans et 3 ans.
- ▶ Qualité de vie à 1 an, 2 ans et 3 ans.
- ▶ Analyse du score de la douleur.
- ▶ Analyse coût-utilité, Analyse coût-efficacité, Analyse de l'impact budgétaire.

Références

1. Safavi AH, Mak DY, Boldt RG, Chen H, Louie AV. Stereotactic ablative radiotherapy in T1-2N0M0 small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2021 Oct;160:179-186.
2. Latorzeff I, Antoni D, Josset S, Noël G, Tallet-Richard A. Radiation therapy for brain metastases. *Cancer Radiother*. 2022 Feb-Apr;26(1-2):129-136.
3. Harrow S, Palma DA, Olson R, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Senthil S, Swaminath A, Kopeck N, Liu M, Schlijper R, Bauman GS, Laba J, Qu XM, Warner A, Senan S. Stereotactic Radiation for the Comprehensive Treatment of Oligometastases (SABR-COMET): Extended Long-Term Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Nov 15;114(4):611-616.
4. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, Mulroy L, Lock M, Rodrigues GB, Yaremko BP, Schellenberg D, Ahmad B, Griffioen G, Senthil S, Swaminath A, Kopeck N, Liu M, Moore K, Currie S, Bauman GS, Warner A, Senan S. 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 May 18;393(10185):2051-2058.
5. Olson R, Mathews L, Liu M, Schellenberg D, Mou B, Berrang T, Harrow S, Correa RJM, Bhat V, Pai H, Mohamed I, Miller S, Schneiders F, Laba J, Wilke D, Senthil S, Louie AV, Swaminath A, Chalmers A, Gaede S, Warner A, de Gruijl TD, Allan A, Palma DA. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 1-3 Oligometastatic tumors (SABR-COMET-3): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer*. 2020 May 5;20(1):380.
6. Palma DA, Olson R, Harrow S, Correa RJM, Schneiders F, Haasbeek CJA, Rodrigues GB, Lock M, Yaremko BP, Bauman GS, Ahmad B, Schellenberg D, Liu M, Gaede S, Laba J, Mulroy L, Senthil S, Louie AV, Swaminath A, Chalmers A, Warner A, Slotman BJ, de Gruijl TD, Allan A, Senan S. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4-10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer*. 2019 Aug 19;19(1):816.
7. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jul 1;83(3):878-86.
8. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Huggins CF, Aujla KS, Okunieff P. Oligometastatic breast cancer treated with hypofractionated stereotactic radiotherapy: Some patients survive longer than a decade. *Radiother Oncol*. 2019 Feb;131:45-51.
9. Nguyen QN, Chun SG, Chow E, Komaki R, Liao Z, Zacharia R, Szeto BK, Welsh JW, Hahn SM, Fuller CD, Moon BS, Bird JE, Satcher R, Lin PP, Jeter M, O'Reilly MS, Lewis VO. Single-Fraction Stereotactic vs Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly Nonspine Bone Metastases: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Jun 1;5(6):872-878.
10. Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, Masucci GL, Maralani PJ, Brundage M, Butler J, Chow E, Fehlings MG, Foote M, Gabos Z, Greenspoon J, Kerba M, Lee Y, Liu M, Liu SK, Thibault I, Wong RK, Hum M, Ding K, Parulekar WR; trial investigators. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):1023-1033.
11. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1007