

Place de la radiothérapie en situation oligométastatique

Dr Sylvain Dewas

Dr Bruno Cutuli





**Centre
Bourgogne**
Traitement du cancer



- Liens d'intérêts :

- Genomic Health
- Janssens Cilag
- Astellas
- Sanofi





INTERETS DANS LES DIFFERENTES LOCALISATIONS SECONDAIRES



Maladie oligométastatique

- Définition du statut oligométastatique:
 - État entre la maladie localement avancée et le stade métastatique diffus
 - Classiquement, ≤ 5 sites métastatiques
- Incidence
 - Cancer du poumon (NSCLC): 50% des patients stade IV ont 1 à 3 lésions M+
 - Cancer du sein : 1-10% oligométastatique

The European School of Oncology–Metastatic Breast Cancer (ESO–MBC) Task Force addressed the management of these patients in its first consensus recommendations, stating: “A small but very important subset of MBC patients, for example those with a solitary metastatic lesion, can achieve complete remission and a long survival. A more aggressive and multidisciplinary approach should be considered for these selected patients. A clinical trial addressing this specific situation is needed” (9).

Maladie oligométastatique

- Pronostic des patientes – cancer du sein métastatique
 - Cancers du sein RH+ « non-répondeurs/ résistants »
 - Survie sans progression M+: 12 – 24 mois
 - Survie médiane: 18 – 24 mois
 - Survie globale à 5 ans: <5%
 - Cancers du sein RH+ métastatiques « long-survivants »
 - Femme jeune; statut OMS=0; oligométastatique (1-3%)
 - Survie sans progression à 5 ans: 36-52% après traitement local M+ suivi d'un traitement systémique « adjuvant »

Évolution radiothérapie stéréotaxique: cérébrale → extracérébrale

- **Principes**

- Doses biologiquement équivalentes élevées (hypofractionnement, dose/fraction élevée)
- Petits volumes

→ Radiothérapie à visée curative (« ablative »)

- Gradient de dose important entre volumes cibles et tissus sains
- Combinée à la modulation d'intensité (RCMI)
- Précision dans la reproductibilité inter et intrafraction – radiothérapie guidée par l'image (IGRT)

→ Tolérance +++

Maladie oligométastatique

- Rationnel :
 - La plupart des sites de récurrence sont localisés
 - Source de nouvelles métastases
 - Favorisation l'action de ttt systémique : effet abscopal
- Modification de la CT pour une progression d'une minorité des lésions
- Mais : impact sur la survie ?



**Centre
Bourgogne**
Traitement du cancer



Prise en charge des métastases pulmonaires



Table 2. Resection of pulmonary metastases from breast cancer*

First author (reference)	No. of patients	Median OS (mo)	5-y OS (%)
Friedel, 2002 (70)	467	35	35
Planchard, 2004 (69)	125	50	45
Friedel, 1994 (71)	91	ND	27
Murabito, 2000 (72)	62 (28 complete resection)	Complete resection: 79; incomplete resection: 15.5	Complete resection: 80
McDonald, 1994 (73)	60	42	37.8
Livartowski, 1998 (74)	40	70	54
Tanaka, 2005 (75)	39	32	30.8
Lanza, 1992 (76)	37	47	49.5
Staren, 1992 (77)	33	58 (single metastasis)	36
Girard, 1994 (78)	32	ND	ND
McCormack, 1978 (79)	28	20	15
Rena, 2007 (80)	27	ND	38
Ludwig, 2003 (81)	21	96.9	53
Mountain, 1978 (82)	21	27	14

* ND = no data; OS = overall survival.

Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the international registry of lung metastases[☆]

- Résection R0 lésion métastatique: possible dans 84% des cas

Age (yr) mean (range) 53 (21–87)

Disease free interval

≥36 months 283

<36 months 181

Not specified 3

Resection

Wedge 286

Segment 56

Lobectomy 114

Pneumonectomy 6

Not specified 5

Number

1 308

2–3 99

>3 49

Not specified 11

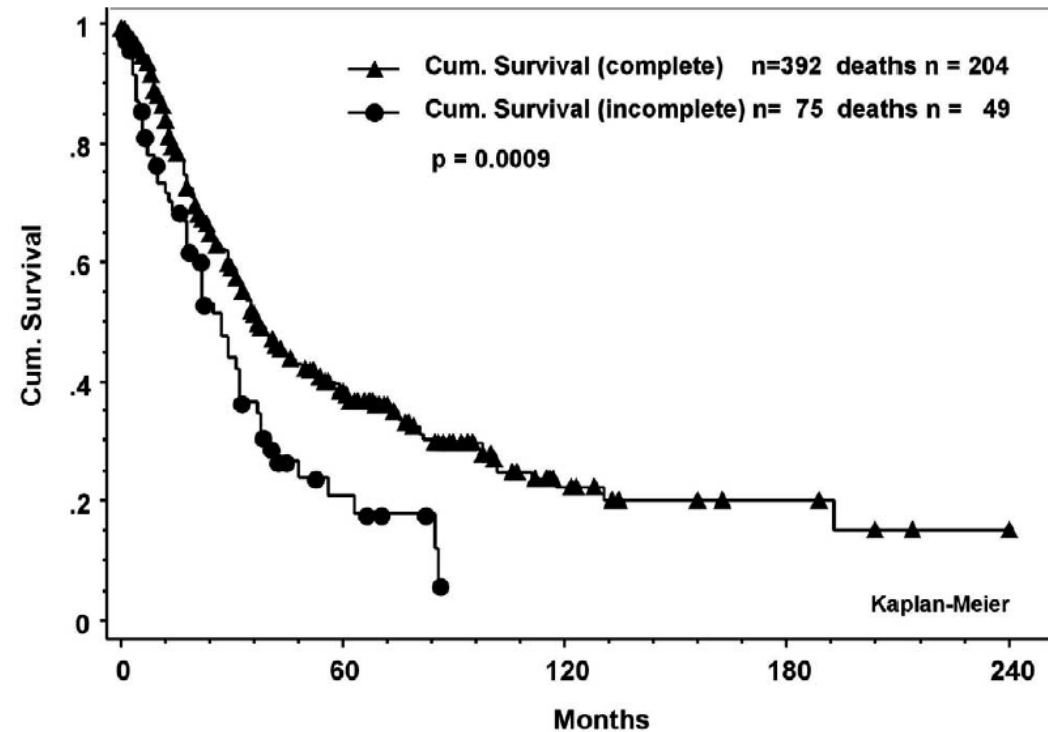
Diseased nodes (N_{1-2}) 34

Chemotherapy

Preoperative 37

Postoperative 87

Pre- and postoperative 30



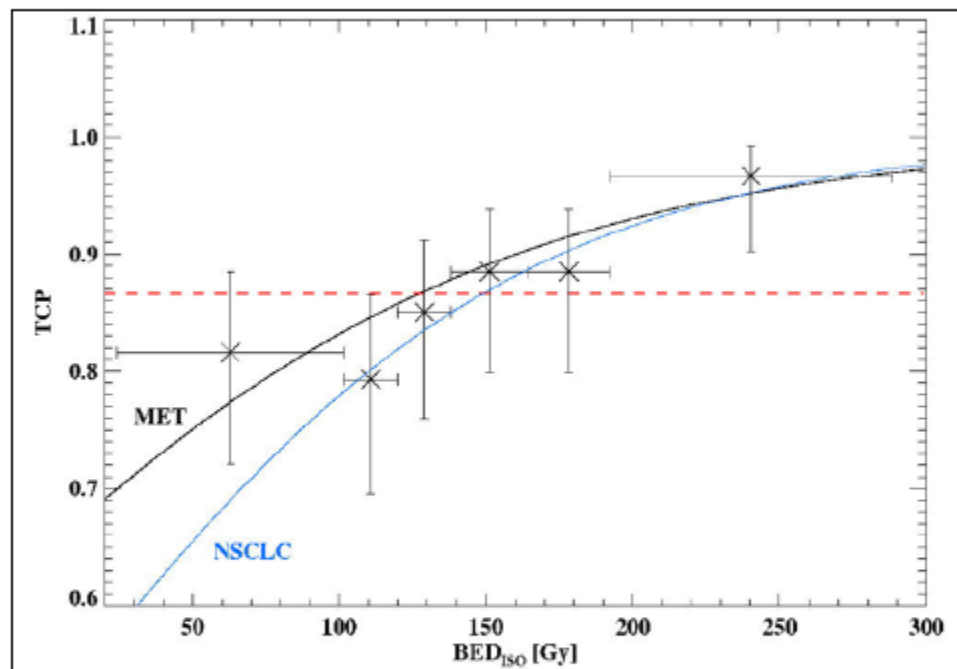
	5 - year		10 - year		15 - year		median
	surv.	at risk	surv.	at risk	surv.	at risk	
complete	38%	82	22%	15	20%	5	37m.
incomplete	18%	7					25m.

Stéréotaxie pulmonaire

Study	Median number of metastases per patient (range)	SBRT dose	Treated-metastasis control rate (%)	Overall survival rate (%)
<i>Lung</i>				
Rusthoven et al. ¹⁹ multicentre (n=38)	2 (1–5)	48–60 Gy (3 fractions)	2-year: 96	2-year: 39
Wulf et al. ¹³² single centre (n=41)	1 (1–2)	12–30 Gy (single fraction)	1-year: 89	1-year: 84
Okunieff et al. ⁶² single centre (n=30)	2.6 (1–5)	50–55 Gy (10 fractions)	3-year: 91	2-year: 38

Schéma SBRT variables
Contrôle local >90%
Survie globale à 2 ans: 38-39%

Dose effect relationship different between primary NSCLC and pul metastases?

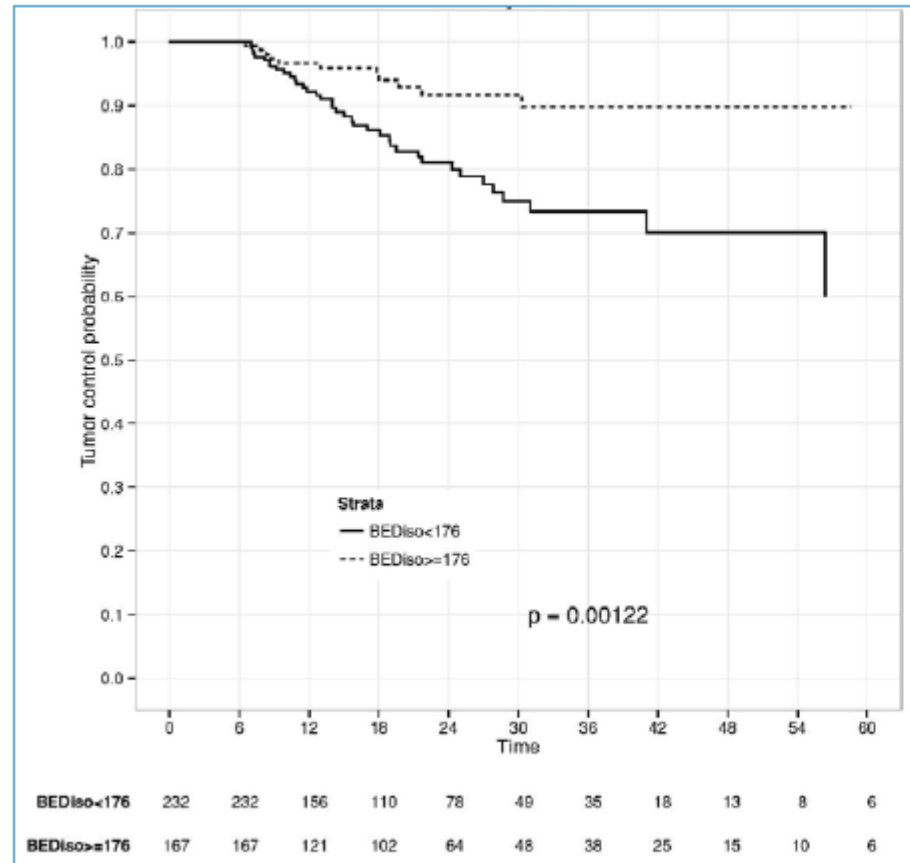


Cohort of patients	TCD90 (BED Iso)
Primary stage I NSCLC	176Gy (+45 / - 25)
NSCLC pul. Metastases	167Gy (+82 / -67)
All pul. metastases	160 (+77 / -37)

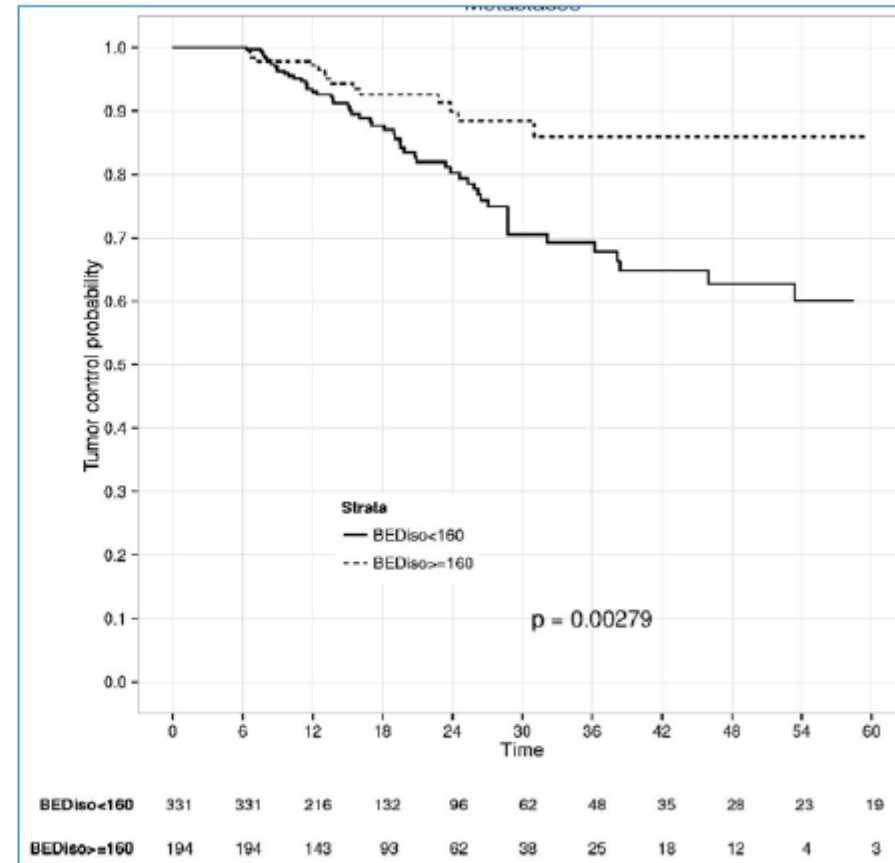
Guckenberger submitted

- Dose effect relationship for all patient sub-cohorts
- Radiosensitivity not significantly different between primary NSCLC, NSCLC lung metastases and all lung metastases

Primary stage I NSCLC

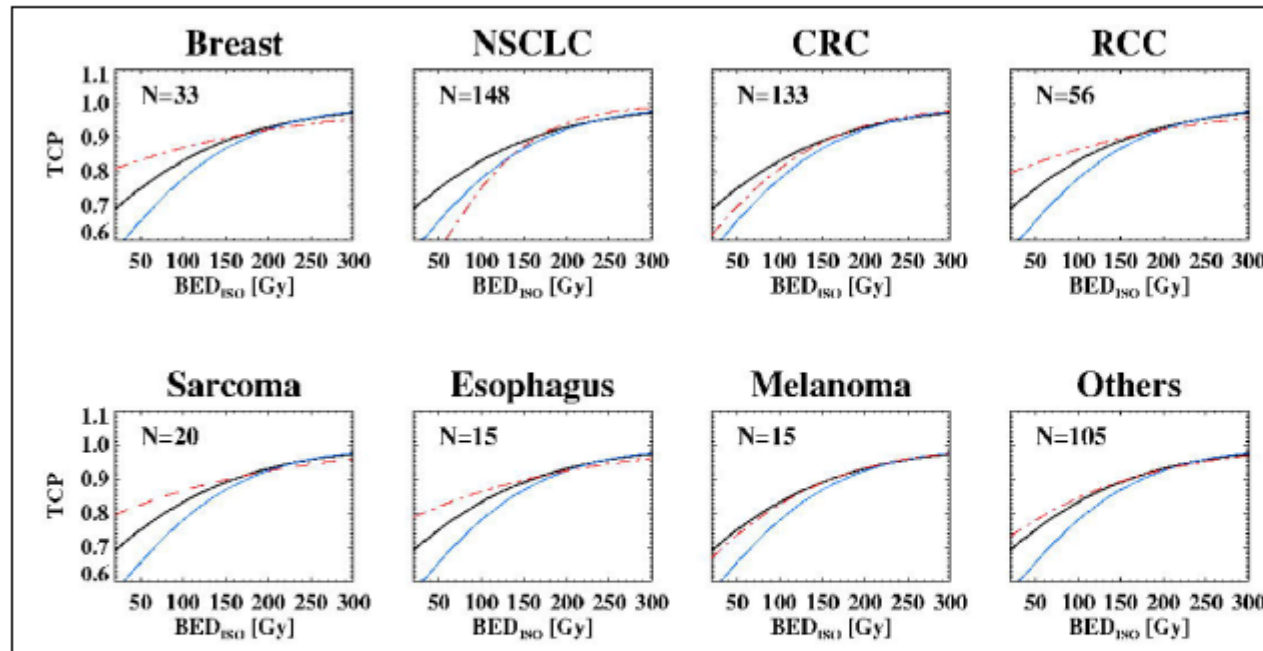


Pulmonary metastases



Guckenberger submitted

Dose effect relationship influenced by primary cancer site ?



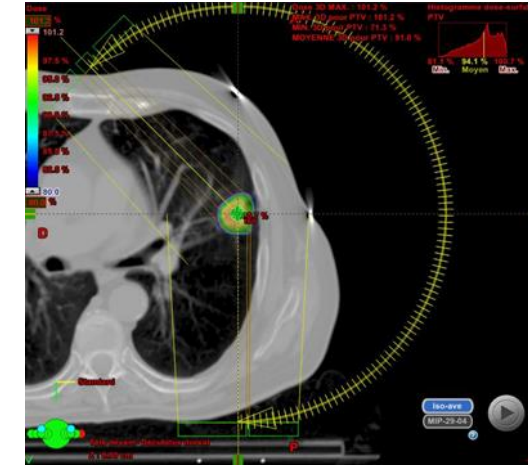
	n	TCD90 (BED Iso)
NSCLC	148	167 Gy
CRC	133	162 Gy
RCC	56	151 Gy

Guckenberger submitted

- Dose response models very similar and TCD90 not significantly different
- Results do not exclude different radiosensitivity in the low-dose region

Stéréotaxie pulmonaire

- Méta analyse
 - Données poolées de 34 études, 2587 patients.
 - Prise en compte du % des différents stades.
 - BED divisé en 4 catégories
 - Bas < 83.2 Gy
 - Moyen 83.2-106 Gy
 - Haut 106-146 Gy
 - Très haut > 146 Gy
- Survie globale à 2 et 3 ans meilleure dans groupe 2/3
- Survie spécifique sans cancer à 2 et 3 ans augmentée dans groupes 2/3/4
 - = Bon compromis = BED 83.2-146 Gy



Recommandations Européennes

- **Irradiation par stéréotaxie hypofractionnée des T. bronchiques**
 - Tumeurs périphériques
 - Taille tumorale < 6 cm
 - Pas de limite d'âge
 - Patients BPCO sévère autorisés
 - ATCD de pneumonectomie autorisé
- N.B : tumeurs centrales autorisées à condition que dose par fraction plus basse (7 à 8 Gy), dose max aux structures centrales = 80 Gy

De Ruyscher, JCO 2010 28(36):5301

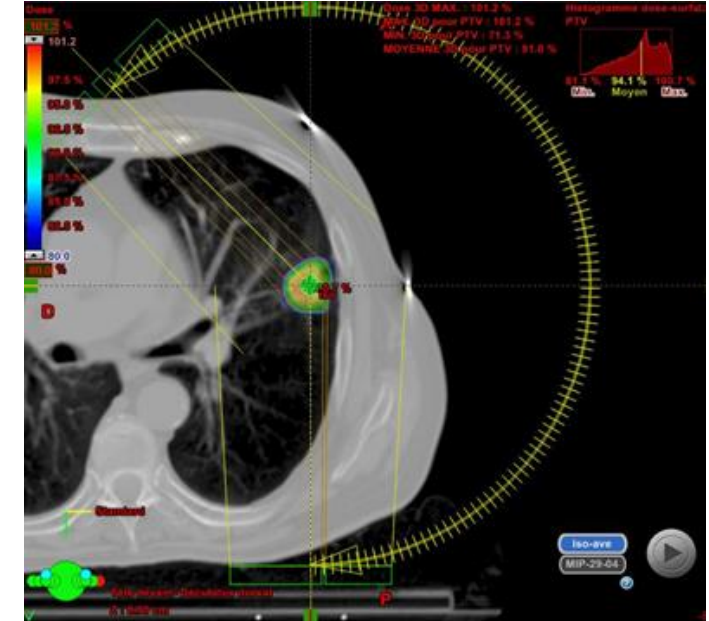
Toxicité cutanée

- Paramètres associés à toxicité gr > 2
 - 3 champs ou moins
 - Distance Tumeur/peau de paroi postérieure < 5 cm
 - Dose à la peau > 50% de dose prescrite
- Possible effet-bolus des contentions

Hoppe, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 1;72(5):1283

Fractures Costales

- N=375 (296 patients)
- SBRT au Asan Medical Center (2006-2009)
- 3 à 5 fractions entre 10 et 20 Gy
- 126 lésions à moins de 1 cm de la paroi
- Suivi > 6 mois
- Fractures de côtes
 - Gr 1 ligne de fracture au scanner
 - Gr 2 dislocation sur au moins 50% de cote
 - Gr 3 oedème peri costal
- Douleurs pariétales cotées selon CTC



Kim, Lung Cancer, 2013 Feb;79(2):161-6.

Fractures Costales

- Age médian 69 ans
- Suivi 22 mois (médian)
- Date médiane survenue fracture 17 mois (4-52)
- Risque à 2 ans actuariel 42%
 - Gr1 (n=28)
 - Gr2 (n=8)
 - Gr3 (n=15)
- Corrélié aux douleurs pariétales (17% gr 0/1 vs 60%)
- Analyse multivariée : femmes, sites latéraux, dose sur 8 CC de côtes associés à plus de fractures

Kim, Lug Cancer, 2013 Feb;79(2):161-6..

Fractures Costales

- N=134
- 60 Gy en 3fr, suivi > 1 an
- Paroi contourée rétrospectivement
- Patient traités sans précaution particulière (RTOG 0236)
- Suivi médian 19 mois
- 10 fractures (médiane de survenue 9 mois)
- Facteurs de risque (multivarié) : V30 à V60
- **V30 < 30 cc et V60 < 3 cc : risque 10-15% de complications**



**Centre
Bourgogne**
Traitement du cancer



Prise en charge des métastases hépatiques



Stéréotaxie hépatique

Table 2 – Dose prescription for SBRT in 3 fractions recommended according to lesion size.

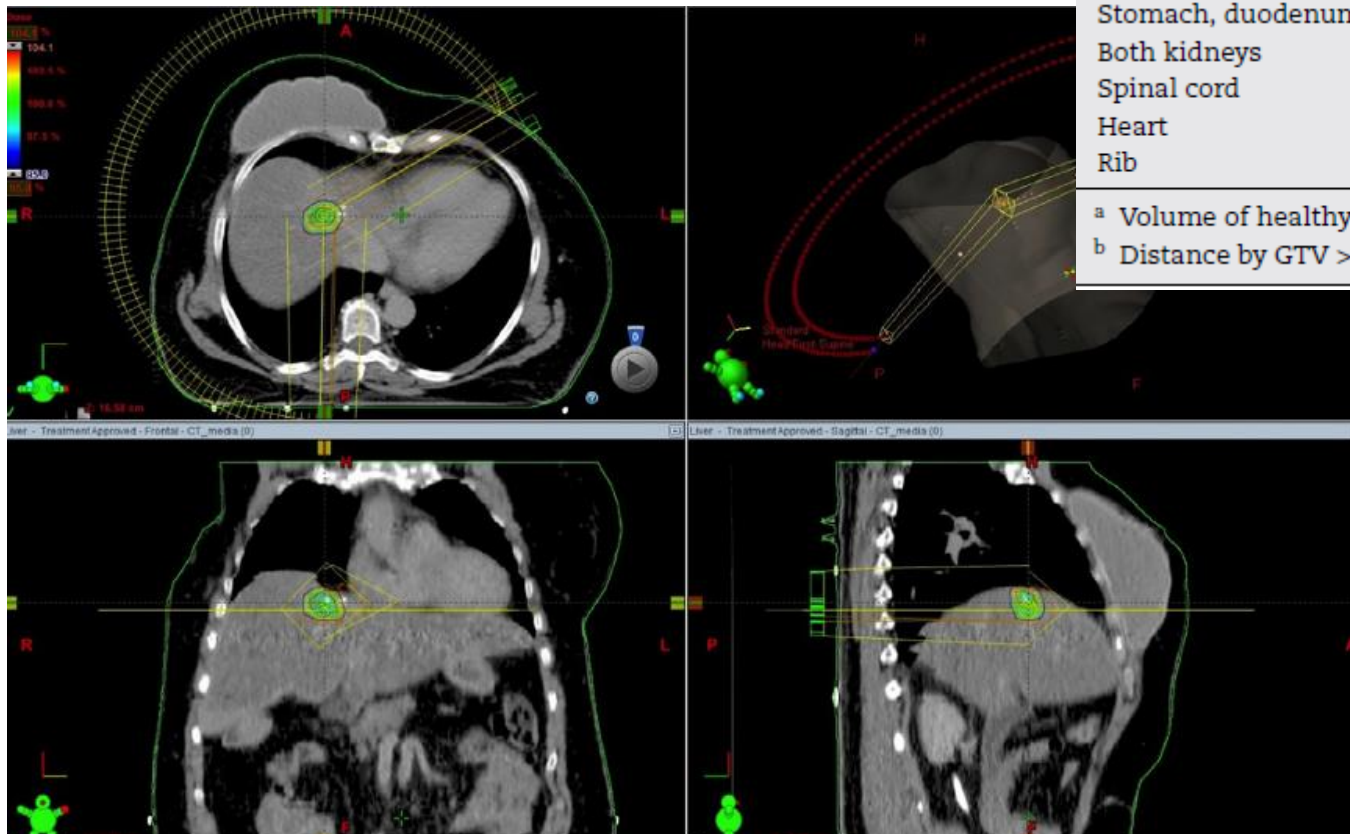
Lesion size	Prescription dose
≤ 3 cm	48–60 Gy
>3 –6 cm	60–75 Gy

Table 3 – Recommended OARs dose constraints for SBRT of liver metastasis in 3 fractions.

OAR	Dose-volume limits
Healthy liver (total liver volume minus cumulative GTV)	>700 cm ³ at <15 Gy ^a
Stomach, duodenum, small intestine	D 3 cm ³ at <21 Gy ^b
Both kidneys	V 15 Gy at $<35\%$
Spinal cord	D 1 cm ³ at <18 Gy
Heart	D 1 cm ³ at <30 Gy
Rib	D 30 cm ³ at <30 Gy

^a Volume of healthy liver >1000 cm³.

^b Distance by GTV >8 mm.



Stéréotaxie hépatique

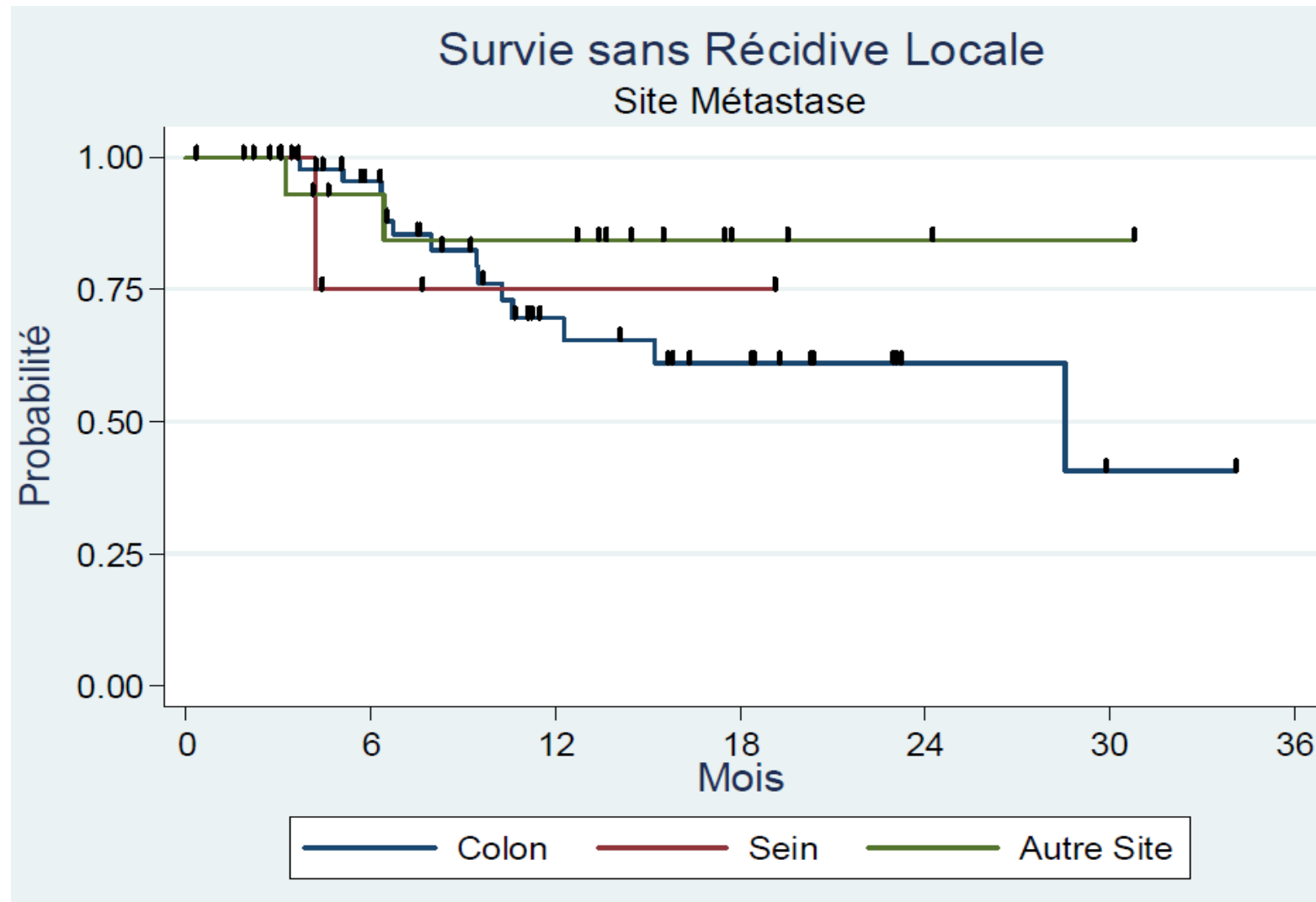
Études de phase I/II publiées concernant les métastases hépatiques traitées par irradiation stéréotaxique.

Étude	Protocole	Patients (n)	Volume de la tumeur	Fractionnement	Surveillance clinique et biologique	Surveillance radiologique (si différente)	Taux de contrôle local	Toxicité grade ≥ 3
Herfarth et al., 2004 [32]	Phase I/II	35	1–132 mL (médiane 10)	14 à 26 Gy (1 fraction)	NR	NR	71 % à 1 an	0 %
Schefter et al., 2005 [33]	Phase I	18	3–98 mL (médiane 18 mL)	36 à 60 Gy (3 fractions)	4 à 6 semaines, puis tous les 3 mois	Tous les 3 mois	NR	0
Méndez Romero et al., 2006 [16]	Phase I/II (carcinome hépatocellulaire et métastases)	17	1,1–322 mL (médiane 22,2)	30 à 37,5 Gy (3 fractions)	1 mois, 2 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois (2 ans), puis tous les 6 mois		86 % à 2 ans	2 hépatopathie radio-induite de grade 3, 1 cas d'asthénie grade 3
Hoyer et al., 2006 [34]	Phase II	44	1–8,8 cm (médiane 3,5)	3 × 15 Gy	15 j, 2 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois	3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois	79 % à 2 ans	1 défaillance hépatique, 3 toxicités gastro-intestinales tardives de grade 3
Lee et al., 2009 [35]	Phase I	68	1,2–3090 mL (médiane 75,2)	27,7 à 60 Gy (6 fractions)	1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, puis tous les 6 mois (3 ans), puis tous les ans (5 ans)		71 % à 1 an	10 % toxicité aiguë grade 3/4
Ambrosino et al., 2009 [36]	Cohorte Prospective	27	20–165 mL (médiane 69)	25 à 60 Gy (3 fractions)	6 semaines, puis tous les 3 mois		74 %	0
Rusthoven et al., 2009 [37]	Phase I/II	47	0,75–97,98 mL (médiane 14,93)	36 à 60 Gy (3 fractions)	tous les 3 mois		92 % à 2 ans	Tardive grade 3/4
Goodman et al., 2010 [24]	Phase I (carcinome hépatocellulaire et métastases)	19	0,8–146,6 mL (médiane 32,6)	18 à 30 Gy (1 fraction)	4 à 6 semaines, 10 à 12 semaines, puis tous les 3 à 6 mois		77 % à 1 an	< 2 %
Scorsetti et al., 2013 [38]	Phase II	61	Volume cible anatomoclinique 1,8–134 cm ³ (moyenne 18,6)	52,5 à 75 Gy (3 fractions)	3 semaines, puis tous les 2 mois	Tous les 3 mois	94 % à 1 an	0 %
								1 cas de toxicité tardive

Études phase I/II
Tumeurs primitives (CCR...)

Schéma SBRT variables
Tolérance +++
Contrôle local à 2 ans: 79-92%

Stéréotaxie hépatique



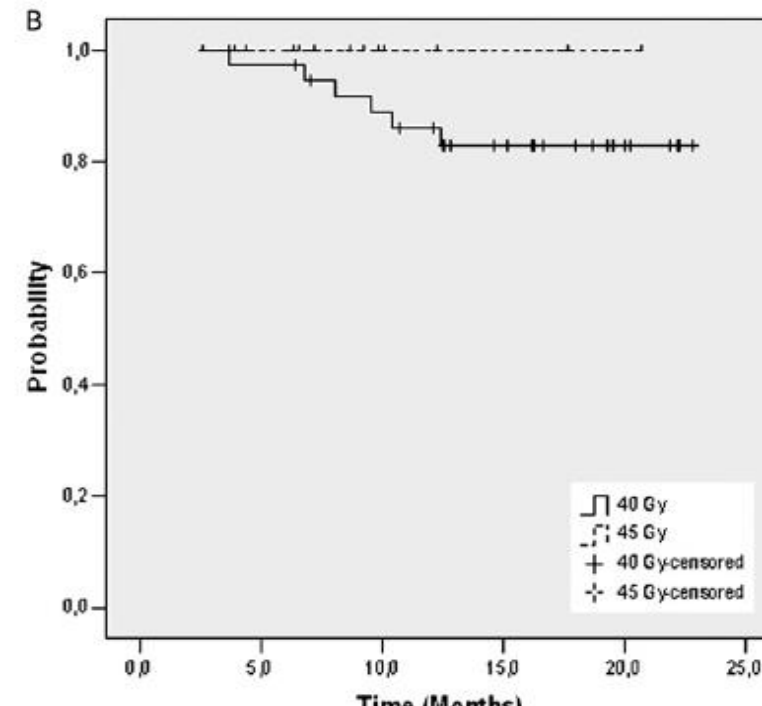
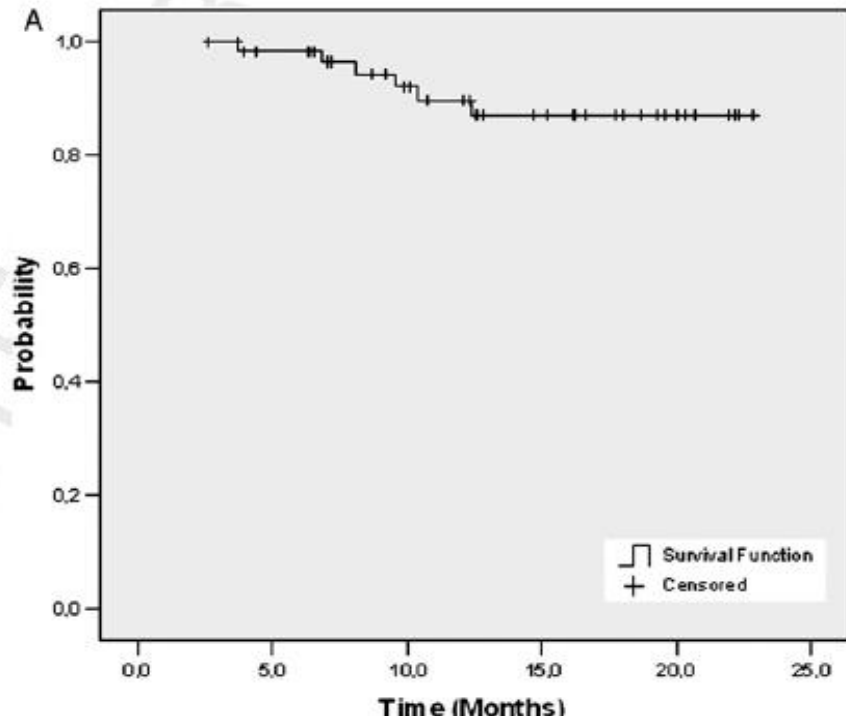
Stéréotaxie hépatique

CLINICAL INVESTIGATION

IMAGE-GUIDED ROBOTIC STEREOTACTIC BODY RADIATION THERAPY FOR LIVER METASTASES: IS THERE A DOSE RESPONSE RELATIONSHIP?

CLAIRE VAUTRAVERS-DEWAS, M.D.,^{*†} SYLVAIN DEWAS, M.D.,^{*} FRANÇOIS BONODEAU, M.D.,[‡]
ANTOINE ADENIS, M.D., PH.D.,[¶] THOMAS LACORNERIE, PH.D.,^{*} NICOLAS PENEL, M.D.,[¶]
ERIC LARTIGAU, M.D., PH.D.,^{*} AND XAVIER MIRABEL, M.D.^{*}

^{*}Département universitaire de Radiothérapie, Centre Oscar Lambret, Lille, France; [†]Département universitaire de Radiothérapie, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France; [‡]Service d'imagerie médicale, Centre Oscar Lambret, Lille, France; and [¶]Département d'Oncologie médicale, Centre Oscar Lambret, Lille, France

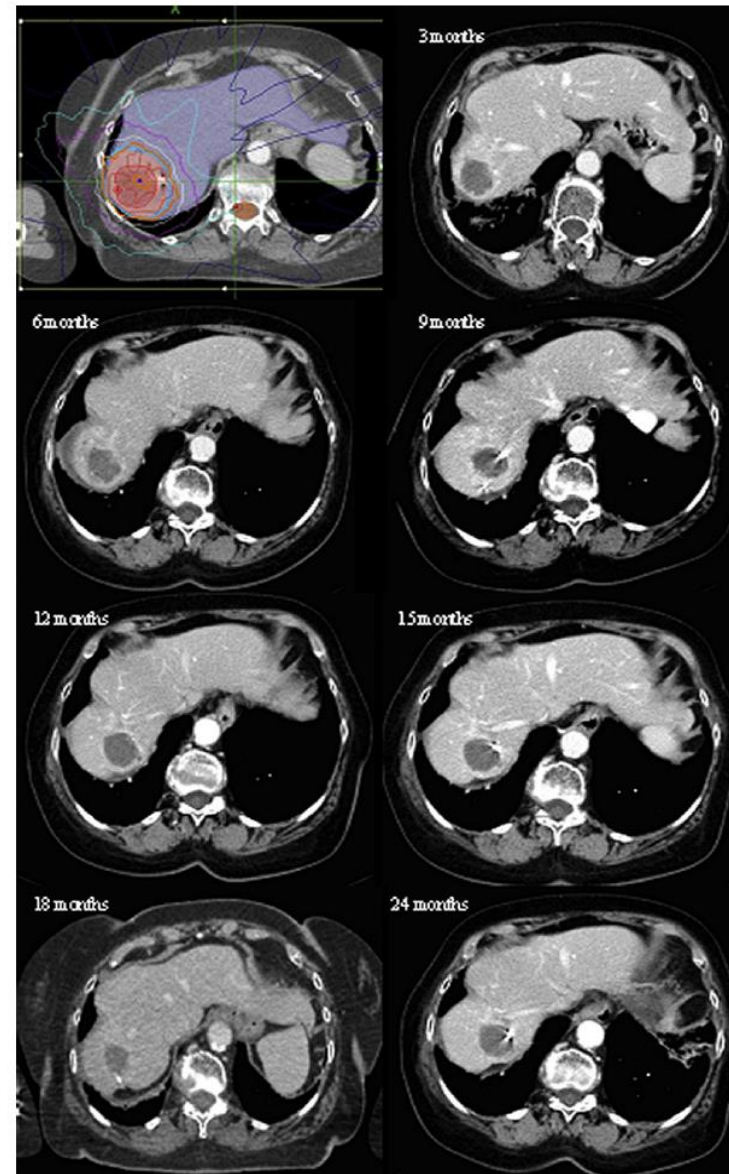


Stéréotaxie hépatique

Recommandations concernant le suivi après radiothérapie stéréotaxique hépatique.

	Avant le traitement	1 fois par semaine pendant le traitement	À la fin du traitement	3 à 4 semaines	Tous les mois pendant 3 mois	À 3 mois	Tous les 3 mois pendant 2 ans	Tous les 6 mois ensuite
Examen clinique	X	X		X		X	X	X
Examen biologique	X	X		X	X	X	X	X
Examen radiologique						Tomodensitométrie ou IRM	Tomodensitométrie ou IRM	Tomodensitométrie ou IRM
Évaluation de la toxicité	X	X		X		X	X	X
Assurance qualité	X		X					

Stéréotaxie hépatique

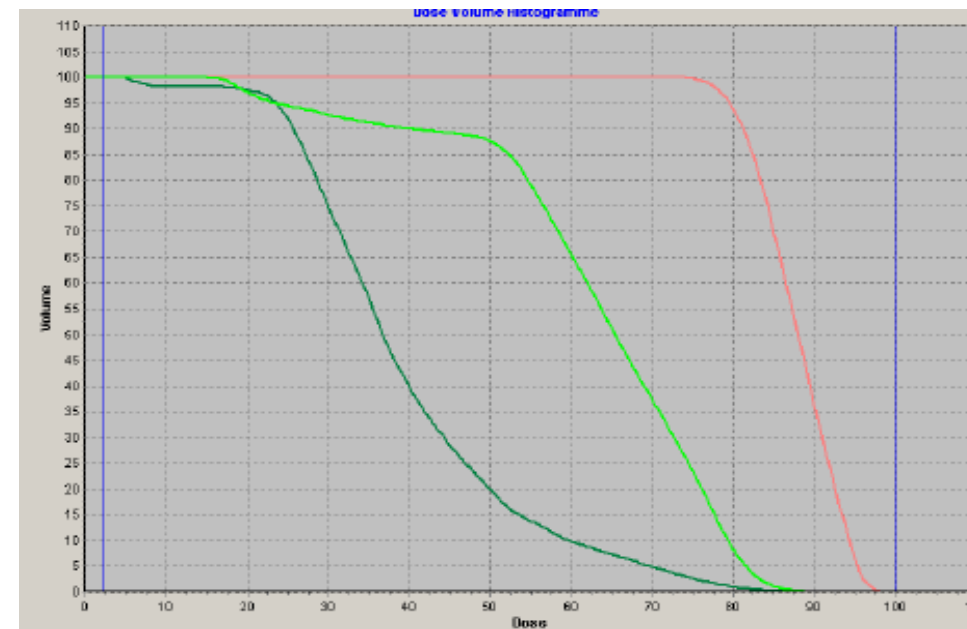
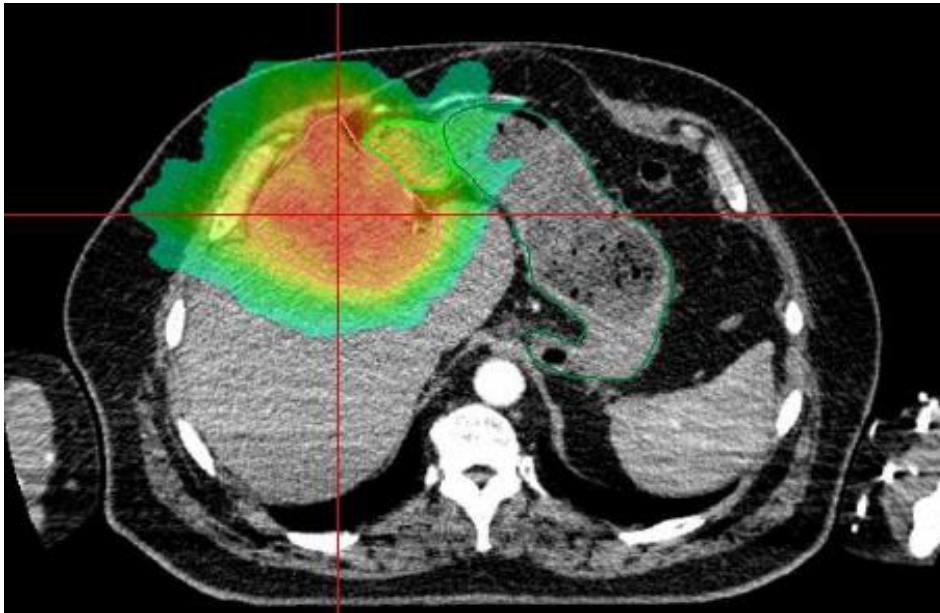


Stéréotaxie hépatique

Études de phase I/II publiées concernant les métastases hépatiques traitées par irradiation stéréotaxique.

Étude	Protocole	Patients (n)	Volume de la tumeur	Fractionnement	Surveillance clinique et biologique	Surveillance radiologique (si différente)	Taux de contrôle local	Toxicité grade ≥ 3
Herfarth et al., 2004 [32]	Phase I/II	35	1–132 mL (médiane 10)	14 à 26 Gy (1 fraction)	NR	NR	71 % à 1 an	0 %
Schefter et al., 2005 [33]	Phase I	18	3–98 mL (médiane 18 mL)	36 à 60 Gy (3 fractions)	4 à 6 semaines, puis tous les 3 mois	Tous les 3 mois	NR	0
Méndez Romero et al., 2006 [16]	Phase I/II (carcinome hépatocellulaire et métastases)	17	1,1–322 mL (médiane 22,2)	30 à 37,5 Gy (3 fractions)	1 mois, 2 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois (2 ans), puis tous les 6 mois		86 % à 2 ans	2 hépatopathie radio-induite de grade 3, 1 cas d'asthénie grade 3
Hoyer et al., 2006 [34]	Phase II	44	1–8,8 cm (médiane 3,5)	3 × 15 Gy	15 j, 2 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois	3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois	79 % à 2 ans	1 défaillance hépatique, 3 toxicités gastro-intestinales tardives de grade 3
Lee et al., 2009 [35]	Phase I	68	1,2–3090 mL (médiane 75,2)	27,7 à 60 Gy (6 fractions)	1 mois, 3 mois, 6 mois, 9 mois, 12 mois, puis tous les 6 mois (3 ans), puis tous les ans (5 ans)		71 % à 1 an	10 % toxicité aiguë grade 3/4
Ambrosino et al., 2009 [36]	Cohorte Prospective	27	20–165 mL (médiane 69)	25 à 60 Gy (3 fractions)	6 semaines, puis tous les 3 mois		74 %	0
Rusthoven et al., 2009 [37]	Phase I/II	47	0,75–97,98 mL (médiane 14,93)	36 à 60 Gy (3 fractions)	tous les 3 mois		92 % à 2 ans	Tardive grade 3/4
Goodman et al., 2010 [24]	Phase I (carcinome hépatocellulaire et métastases)	19	0,8–146,6 mL (médiane 32,6)	18 à 30 Gy (1 fraction)	4 à 6 semaines, 10 à 12 semaines, puis tous les 3 à 6 mois		77 % à 1 an	< 2 % 0 %
Scorsetti et al., 2013 [38]	Phase II	61	Volume cible anatomoclinique 1,8–134 cm ³ (moyenne 18,6)	52,5 à 75 Gy (3 fractions)	3 semaines, puis tous les 2 mois	Tous les 3 mois	94 % à 1 an	1 cas de toxicité tardive

Stéréotaxie hépatique





**Centre
Bourgogne**
Traitement du cancer



Prise en charge des métastases Cérébrales



Stéréotaxie cérébrale



- 25-46 % pour les cohortes de phénotype basal, triples négatives
- 25-49 % pour les cohortes avec des tumeurs surexprimant HER2
- 7,6 % pour les cohortes avec des tumeurs lumineales A
- 10,8 % pour les cohortes avec des tumeurs lumineales B

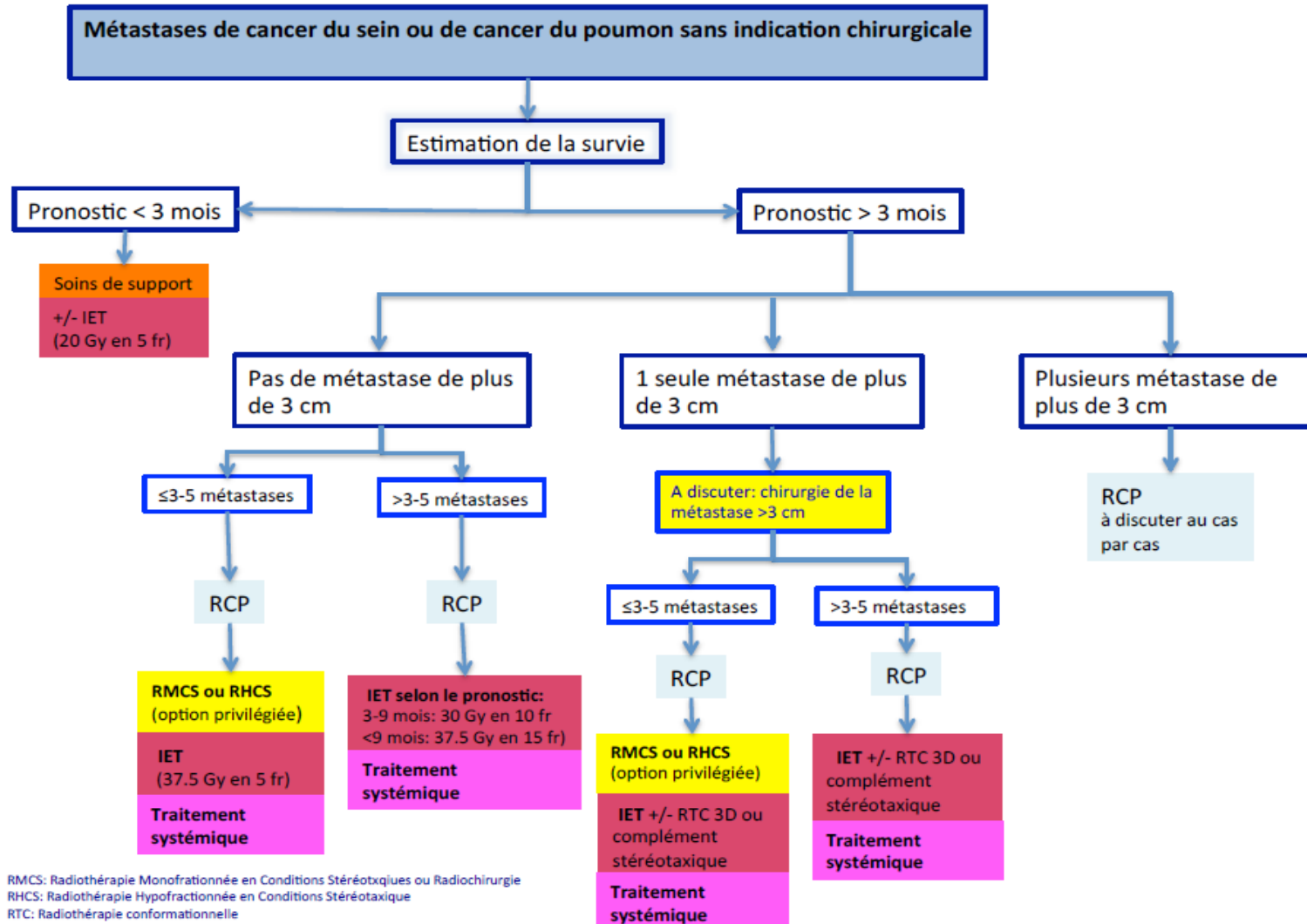
Stéréotaxie cérébrale



3.5 Traitements focaux

- ▶ La chirurgie et l'irradiation en conditions stéréotaxiques sont les 2 piliers du traitement focal des patients oligométastatiques sur le plan cérébral. La place de l'irradiation encéphalique totale (IET) doit être systématiquement discutée car elle reste une référence pour le contrôle local et le traitement symptomatique même si elle est aujourd'hui remise en question devant l'absence de gain en survie et le risque de détérioration cognitive (Chang, 2009 ; Kocher, 2011 ; Soffietti, 2013).

Stéréotaxie cérébrale



Stéréotaxie cérébrale

69 studies identified based on search of key words:

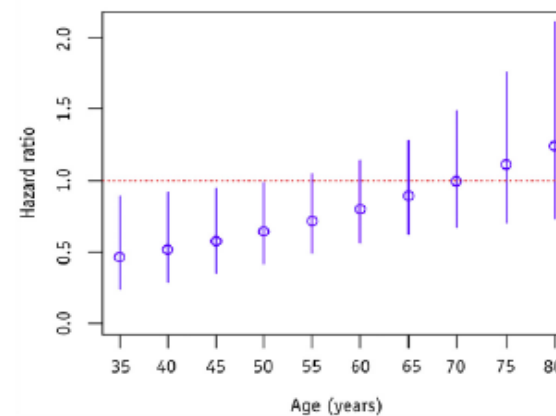
57 were not RCT
2 RCT excluded as WBRT vs. SRS plus WBRT
3 RCT excluded as WBRT plus surgery vs. WBRT
1 RCT excluded as WBRT plus surgery vs. surgery
1 RCT excluded at WBRT plus surgery vs. SRS
1 RCT excluded as WBRT plus SRS vs. WBRT plus surgery
1 RCT excluded as WBRT plus SRS vs. WBRT plus SRS plus systemic therapy

3 Search results limited to only RCTs comparing SRS vs. SRS plus WBRT
-Chang et al. (4)
-Kocher et al. (5)
-Aoyama et al. (3)

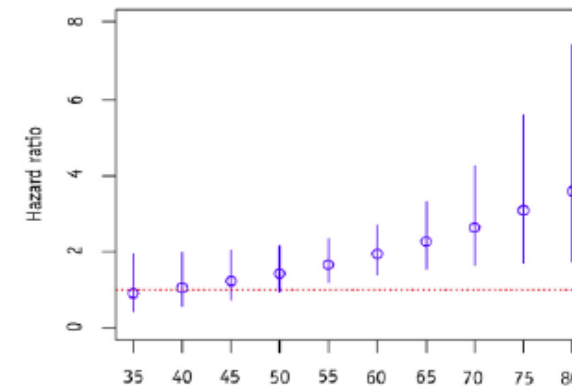
Table 2 Hazard ratio estimates for SRS alone versus SRS plus WBRT at different ages for overall survival and distant brain failure

Age*	HR (95% CI) for†	
	Overall survival	Distant brain failure
35	0.46 (0.24-0.9)	0.90 (0.42-1.94)
40	0.52 (0.29-0.92)	1.05 (0.56-1.98)
45	0.58 (0.35-0.95)	1.23 (0.73-2.05)
50	0.64 (0.42-0.99)	1.43 (0.95-2.15)
55	0.72 (0.49-1.05)	1.67 (1.19-2.35)
60	0.80 (0.56-1.14)	1.95 (1.40-2.71)
65	0.90 (0.62-1.29)	2.27 (1.55-3.33)
70	1.0 (0.67-1.49)	2.65 (1.64-4.27)
75	1.12 (0.71-1.76)	3.09 (1.70-5.61)
80	1.24 (0.73-2.11)	3.60 (1.75-7.44)

Risk of mortality of SRS vs. SRS plus WBRT at different ages



Risk of distant failure of SRS vs. SRS plus WBRT at different age:



Stéréotaxie cérébrale

Radiosurgery or stereotactic radiosurgery – conclusions of the group

- 1 to 4 metastasis
- Diameter < 3 cm
- Can be delivered
 - Up-front
 - WBRT boost (before or after boost)
 - Relapse after WBRT
- **Delineation**
 - CT scan without contrast injection
 - MRI – T1 contrast enhancement mandatory
 - No margin required (change in work)
- **Doses**
 - According to RTOG 90-05
 - According to French STIC
 - BED > 40 Gy
- **V12 Gy < 5 mL**

Structure	Outcome	Constraint
Brain parenchyma ^a	Necrosis	Tissue V12 <5–10 ml Tissue V10 <10 ml



**Centre
Bourgogne**
Traitement du cancer



Prise en charge des métastases vertébrales



Stéréotaxie vertébrale

Spinal metastases: Is stereotactic body radiation therapy supported by evidences?

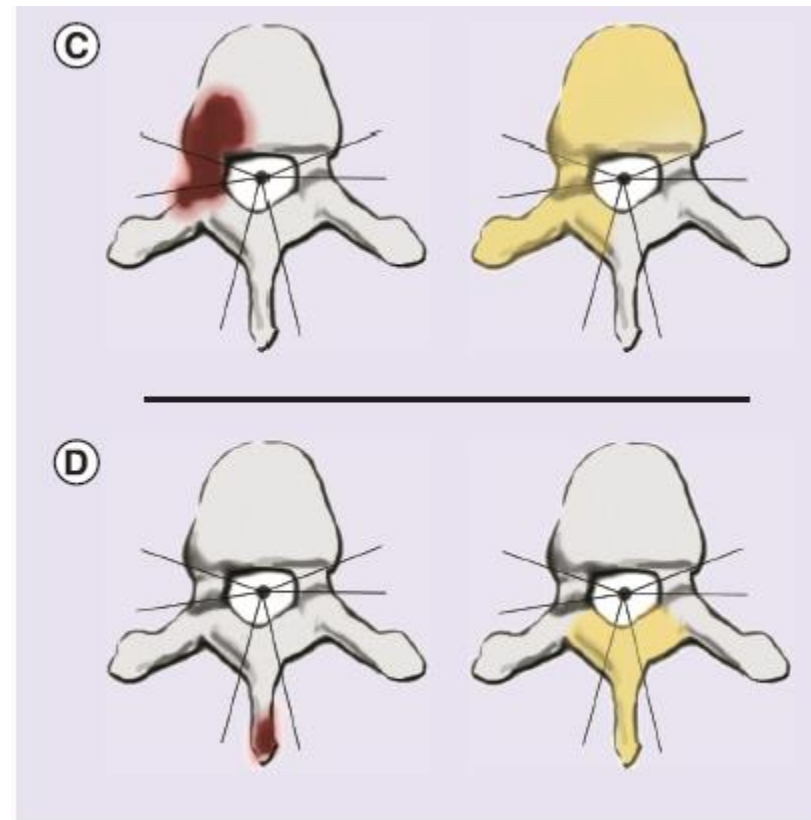
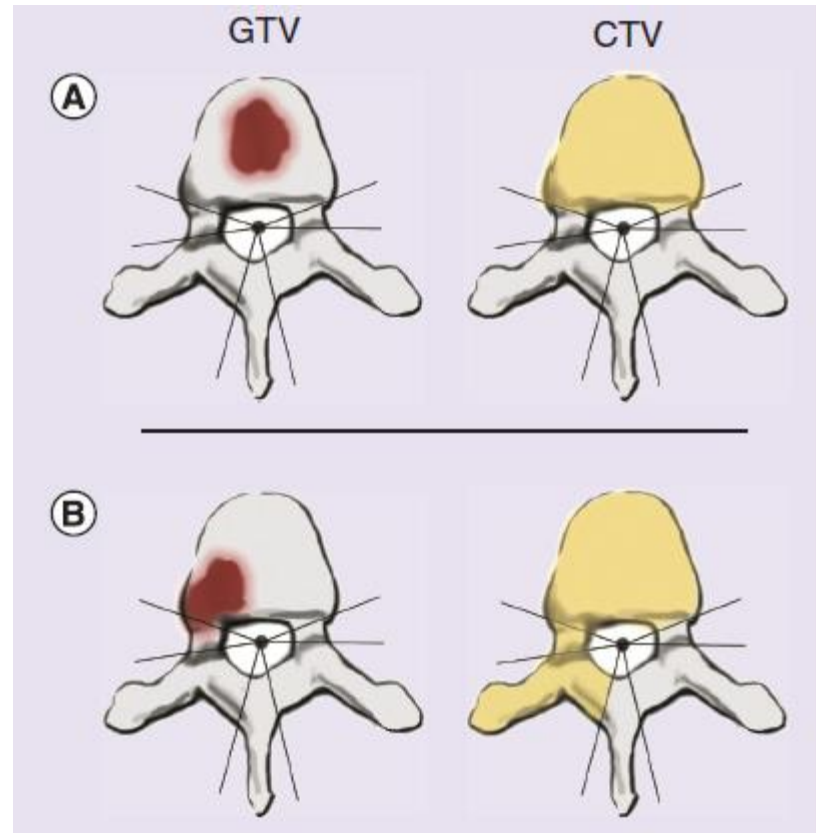
Author and publication year [reference]	Years of enrollment	Type of study	No. of patients (No. of lesions)	De-novo irradiations/reirrad. (pts)	SBRT Schedule [Gy]	Primary endpoints
(Benzil et al., 2004)	2001–2004	Case series	31 (35)	31/0	10–25 Gy/2–10 fx	Efficacy; Toxicity
(Chang et al., 2007)	NR	Phase I/II study	63 (74)	53/10	27–30/3–5 fx	Safety; effectiveness; patterns of failure
(Gerszten et al., 2007)	NR	Prospective data collection	393 (500)	156/344 (by lesions)	12.5–25Gy/1 fx	Efficacy; Toxicity
(Zamora et al., 2008)	2003–2006	Prospective study	93 (103)	93/0	18–24 Gy/1 fx	Efficacy; Toxicity
(Chang et al., 2009)	2002–2007	Retrospective study	129 (167)	76/53	16–39/1–5 fx	Efficacy; Safety
(Gagnon et al., 2009)	2002–2006	Prospective study	200 (274)	82/118	21–37.5/3–5 fx	Pain; quality-of-life
(Sheehan et al., 2009)	2004–2007	Retrospective study	40 (110)	40/0	10–24/1 fx	Efficacy; Safety
(Sahgal et al., 2009)	2003–2006	Retrospective study	39 (60)	14/25	24/3 fx	actuarial outcomes; dosimetric analysis
(Choi et al., 2010)	2002–2008	Retrospective study	42 (51)	0/42	10–30/1–5 fx	Efficacy; safety
(Nguyen et al., 2010)	2002–2007	Retrospective study (only CCRC metastases)	48 (55)	22/26	24 Gy/1 fx 27 Gy/3 fx 30 Gy/5 fx	Efficacy; Safety
(Greco et al., 2011)	2004–2007	Retrospective study	103 (126)	103/0	18–24/1 fx	LC
(Klish et al., 2011a)	2002–2007	Phase I/II study	58 (65)	58/0	18 Gy/1Fx	To evaluate the rates of failure in adjacent and distant spine

Études rétrospectives / phase I/II

Schéma SBRT variables
Endpoint inhomogènes

Stéréotaxie vertébrale

International Spine Radiosurgery Consortium guidelines to prescribe clinical tumor volume based on gross tumor volume



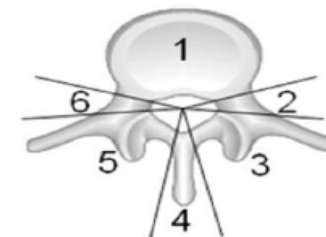
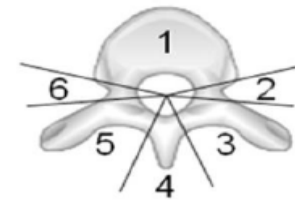
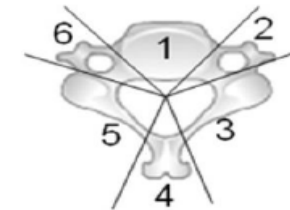
Stéréotaxie vertébrale

Volume-cible vertébral

Consensus International de Radiochirurgie

Table 3 Guidelines for spinal SRS bony CTV delineation

GTV involvement	ISRC GTV anatomic classification	ISRC bony CTV recommendation
Any portion of the vertebral body	1	1
Lateralized within the vertebral body	1	1, 2
Diffusely involves the vertebral body	1	1, 2, 6
GTV involves vertebral body and unilateral pedicle	1, 2	1, 2, 3
GTV involves vertebral body and bilateral pedicles/transverse processes	3	2, 3, 4
GTV involves unilateral pedicle	2	2, 3 ± 1
GTV involves unilateral lamina	3	2, 3, 4
GTV involves spinous process	4	3, 4, 5



Cox, B. W. *et al.* International Spine Radiosurgery Consortium Consensus Guidelines for Target Volume Definition in Spinal Stereotactic Radiosurgery. *IJROBP* (2012).

Stéréotaxie vertébrale

- Pas de recommandation internationale de prescription
- American College of Radiology
 - Fraction unique 12-18 Gy
 - 3 fractions total 21-27 Gy
 - 5 fractions total 20-30 Gy
- Ex : 27 Gy 3 f; 90% de la dose prescrite (V90) est délivrée sur 90% du volume cible (PTV)
- RT guidée par l'image +++ avec contrôles intra-fraction +++
- Jamais moins de 12h entre 2 séances

Stéréotaxie vertébrale

1 – Myélite radique

Toxicité moelle épinière

Table 1

Published stereotactic body radiotherapy (SBRT) series treating spinal metastases, including more than 50 treated sites with outcome data

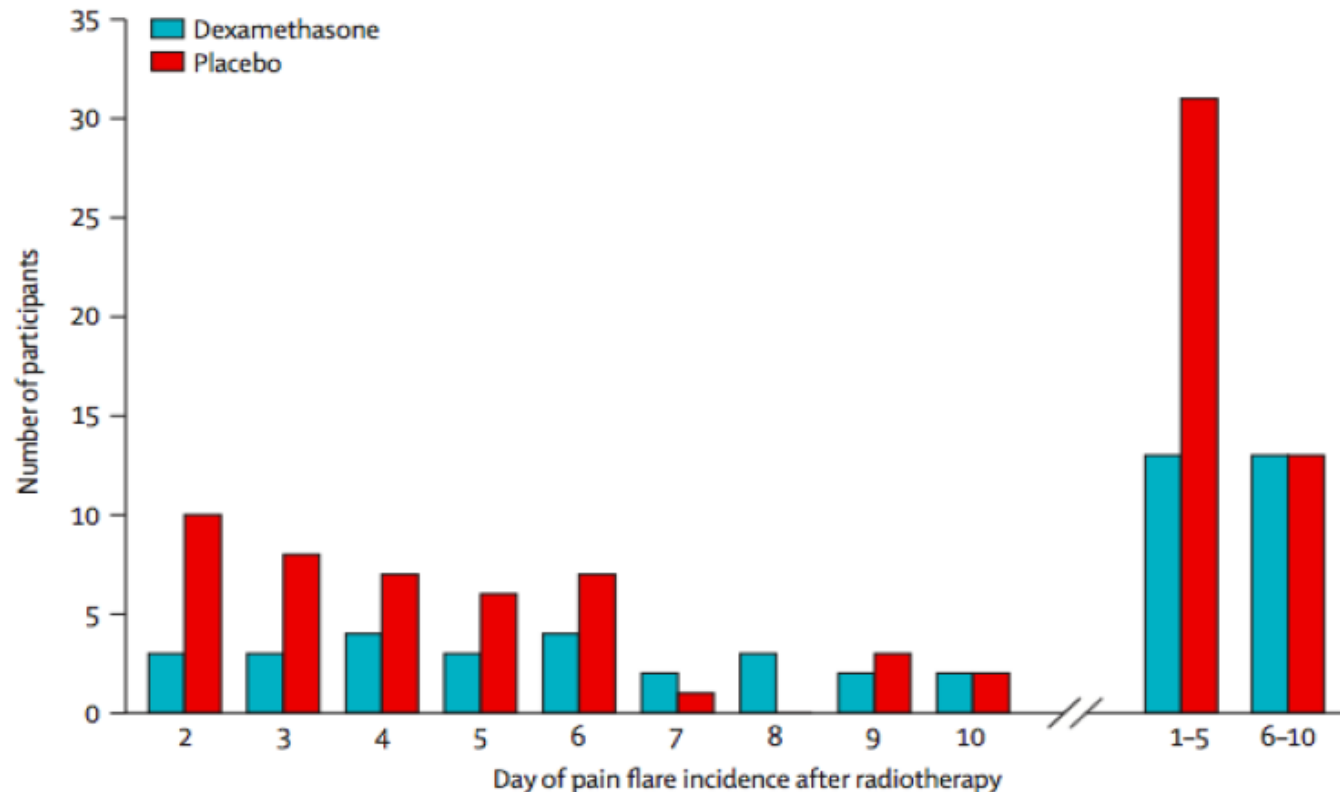
Reference	Number of sites + tumour sites	Retreat (%)	Dose	Local control (%)	Follow-up (median months)	Myelopathy (%)
[29]	72: various*	53%	21 Gy/1 fraction	96%	12	0
[20]	74: various	56%	30 Gy/5 fractions	84%	21	0
			27 Gy/3 fractions			
[30]	103: various	0%	24 Gy/1 fraction	90%	15	0
[31]	55: renal	58%	24 Gy/1 fraction	82%	13	0
			27–30 Gy/3–5 fractions			
[32]	70: various		18 Gy/1 fraction	76%	14.5	2
[33]	85: various	26%	24 Gy/3 fractions	88%	8.2	0
[14]	88: renal	21%	15 Gy/1 fraction	77%	5.4	0
[34]	185: various	29%	51 Gy/10 fractions	79% (retreatment) 90% (first treatment)	21.8 (mean)	0
[26]	63: various		16–24 Gy/1 fraction	88%	20	0
[18]	348: various	55%	16.3 Gy/1 fraction	70%	12	0
		57%	20.6–23.8 Gy/3–5 fractions	96%	12	0
[35]	166: various	53%	27–30 Gy/3 fractions	72%	16	0
[36]	120: sarcoma	10%	24 Gy	90.8%	12	0
			28.5 Gy/3–6 fractions	84.1%		
[37]	71: renal	15%	24 Gy/2 fractions	83%	12	0

* Includes 14 primary spinal tumours.

Stéréotaxie vertébrale

2 – Pain Flare

Majoration des douleurs



Chow, E. *et al.* Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **16**, 1463–1472 (2015).

Khan L *et al.*, Prophylactic dexamethasone effectively reduces the incidence of pain flare following spine stereotactic body radiotherapy (SBRT): a prospective observational study. *Support Care Cancer* (2015).

Stéréotaxie vertébrale

3 – Fracture vertébrale compressive

Fracture vertébrales compressives

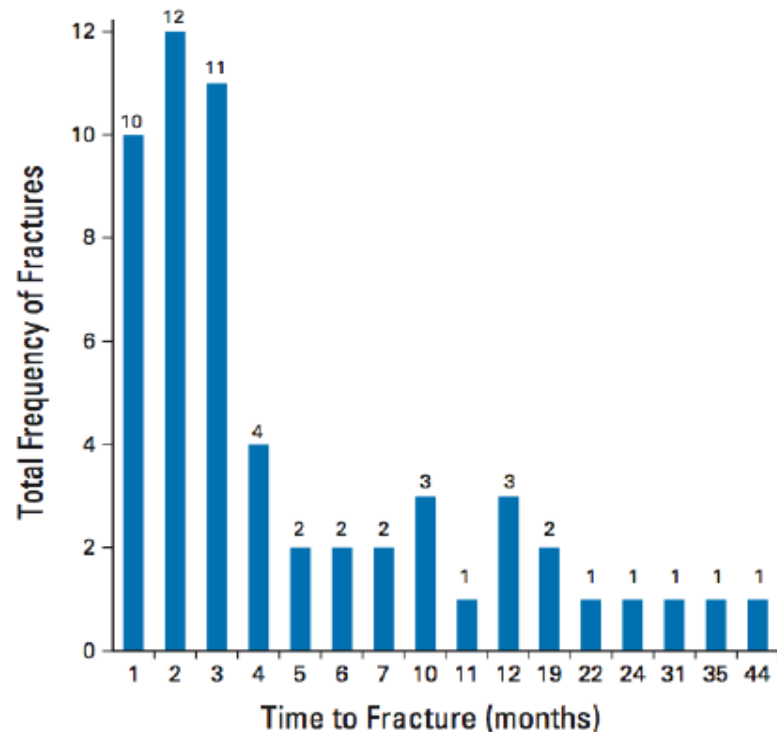


Table 3. Significant Predictors of VCF on Univariate and Multivariate Analysis

Factor	Univariate <i>P</i>	Multivariable Fine and Grey Model		
		<i>P</i>	HR	95% CI
Vertebral body collapse	< .001	Global, < .001		
≥ 50% VCF		.0189	6.92	1.38 to 34.77
< 50% VCF		< .001	8.98	4.48 to 18.00
No VCF but > 50% of vertebral body involved		< .001	4.46	2.08 to 9.57
Dose/fraction, Gy	< .001	Global, < .001		
≥ 24		< .001	5.25	2.29 to 12.01
20-23		< .001	4.91	1.96 to 12.28
Alignment	.0027	< .001	2.99	1.57 to 5.70
Bone lesion type	< .001	.0022	3.53	1.58 to 7.93

Intérêt Zometa ?

PRME 2017 : Phase III ZOSTER

Toute histologie, SBRT vertèbre +/- Zometa

- Sahgal, A. *et al.* Vertebral Compression Fracture After Spine Stereotactic Body Radiotherapy: A Multi-Institutional Analysis With a Focus on Radiation Dose and the Spinal Instability Neoplastic Score. *Journal of Clinical Oncology* **31**, 3426–3431 (2013).
- Pichon, B. *et al.* High-Dose Hypofractionated Radiation Therapy for Noncompressive Vertebral Metastases in Combination With Zoledronate: A Phase 1 Study IJROBP (2016).

Stéréotaxie vertébrale

4 - Risque digestif

Oesophagite, gastrite, iléite

Table 2 Acute adverse reactions during treatment and at 1 month

Adverse reactions	Grade					
	During treatment			At 1 month		
	1	2	3	1	2	3
Nausea and vomiting	7	1	1	0	0	2
Pain	9	1	1	0	0	1
Painful deglutition (pharyngitis, esophagitis)	3	1	0	5	0	0
Diarrhea	1	0	0	0	0	2
Loss of appetite	0	1	0	3	0	0

PTV >170 cc = facteur prédictif de toxicité digestive
Attention si 2 vertèbres contiguës



**Centre
Bourgogne**
Traitement du cancer



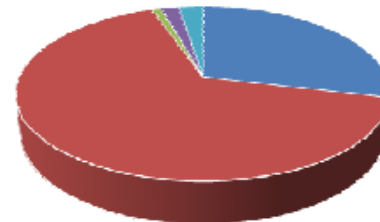
REFLEXIONS A PARTIR DE DONNEES DE LA LITTERATURE



The Aarhus experience

Patient characteristics		
CRC/non-CRC	201 (63%)	120 (37%)
Dead/alive	214 (67%)	107 (33%)
Prior resection or RFA: yes/no	142 (44%)	179 (56%)
Prior systemic therapy yes/no	194 (60%)	127 (40%)
Median number of metastases	1 (range 1-6)	
Median size of largest metastasis	30 mm (5-88 mm)	

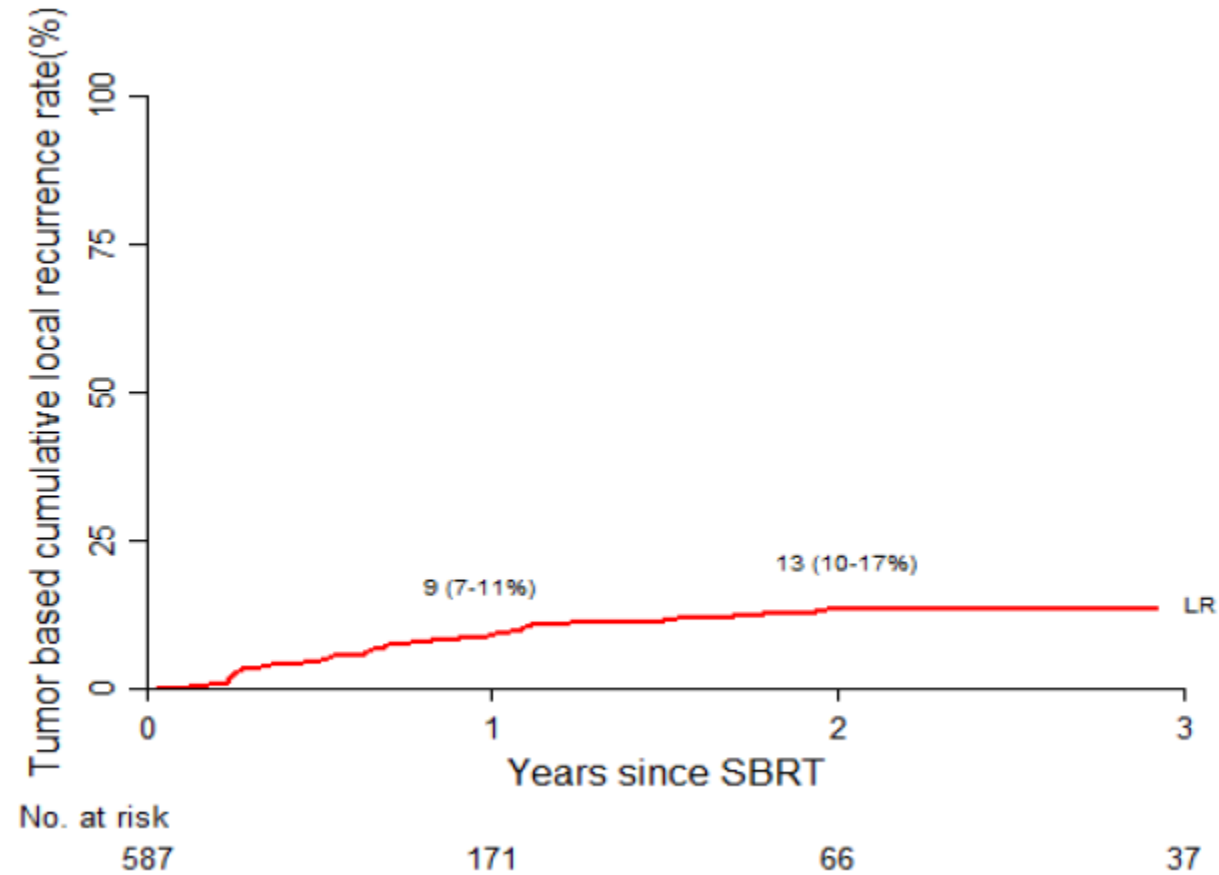
Metastatic organ



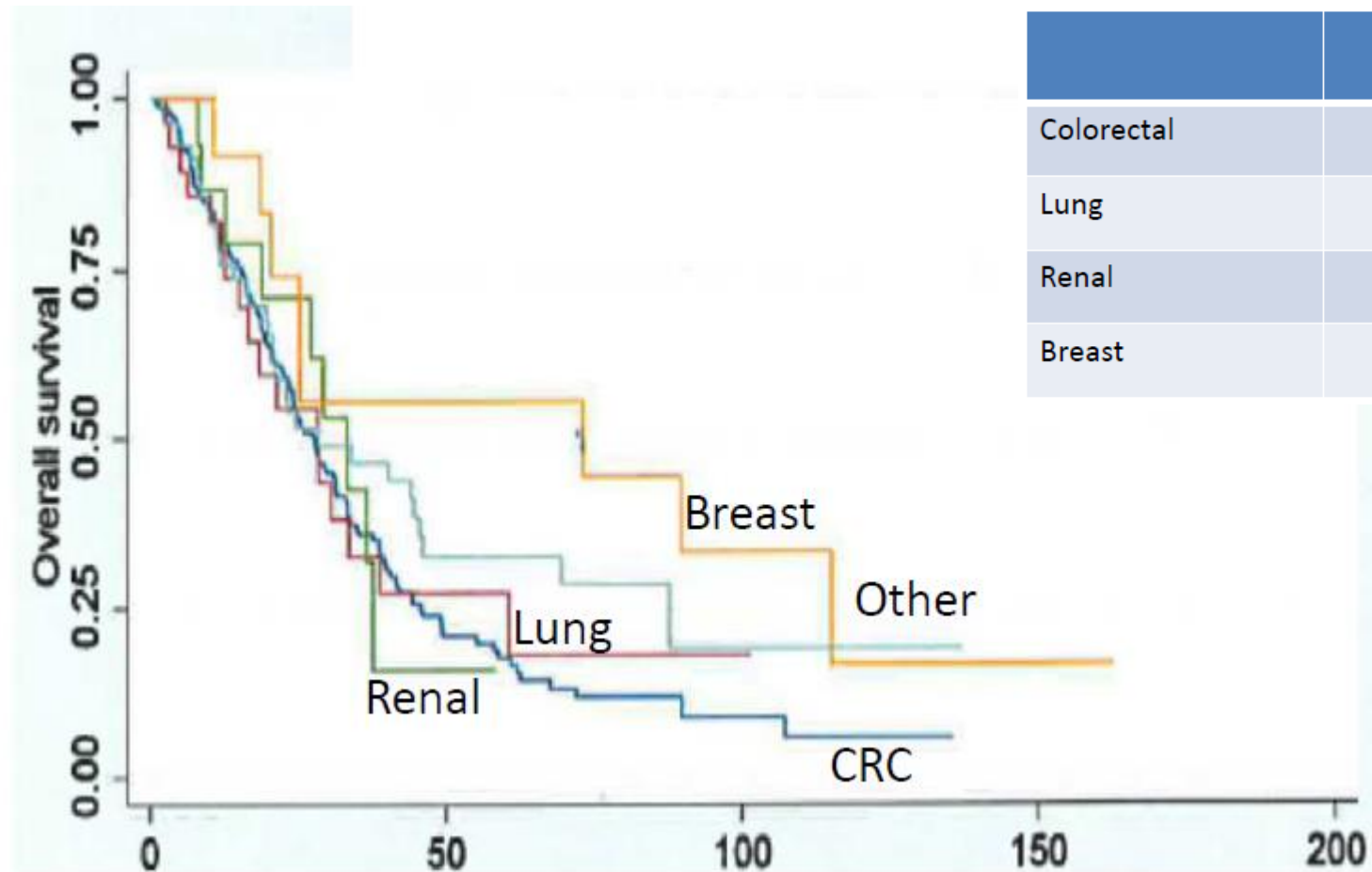
■ Lung ■ Liver ■ Bone ■ Other ■ Two organs

2000-2014:
N=321 pts.
Ineligible for surgery or RFA

Contrôle local après SBRT



Selon le type histologique



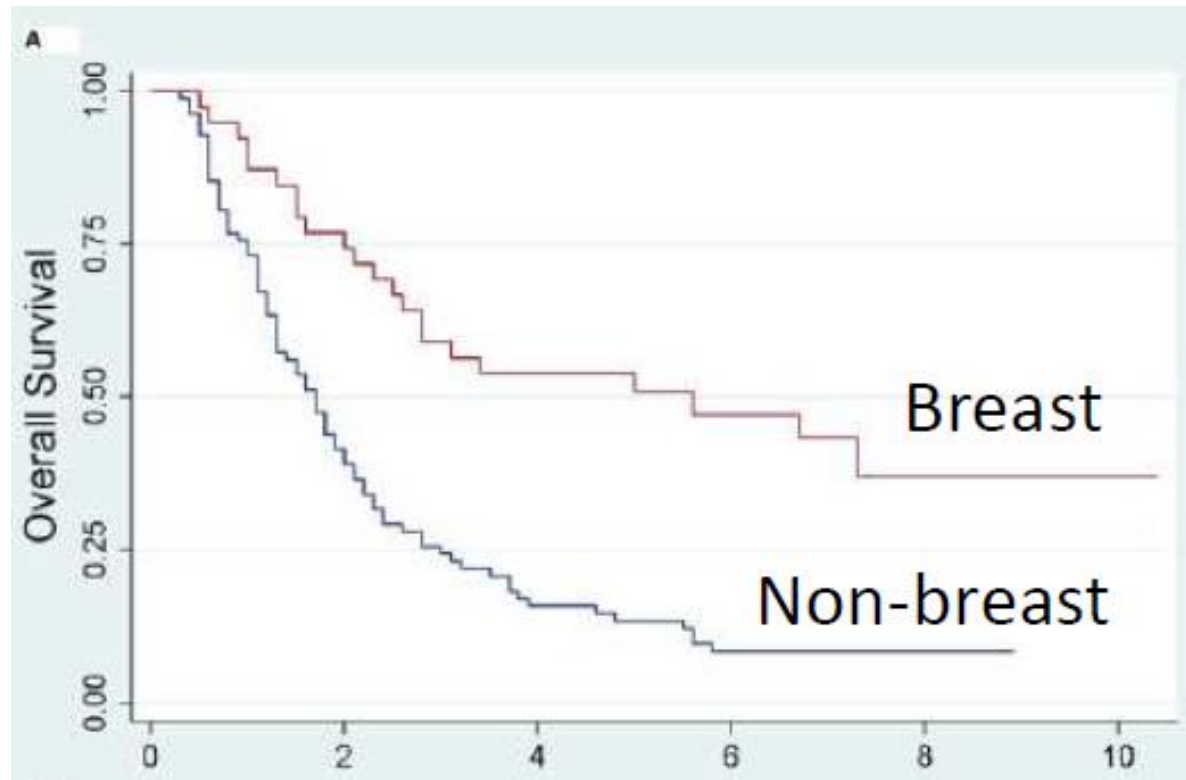
Selon le type histologique

Oligometastases Treated With Stereotactic Body Radiotherapy: Long-Term Follow-Up of Prospective Study

Michael T. Milano, M.D., Ph.D., * Alan W. Katz, M.D., M.P.H., *

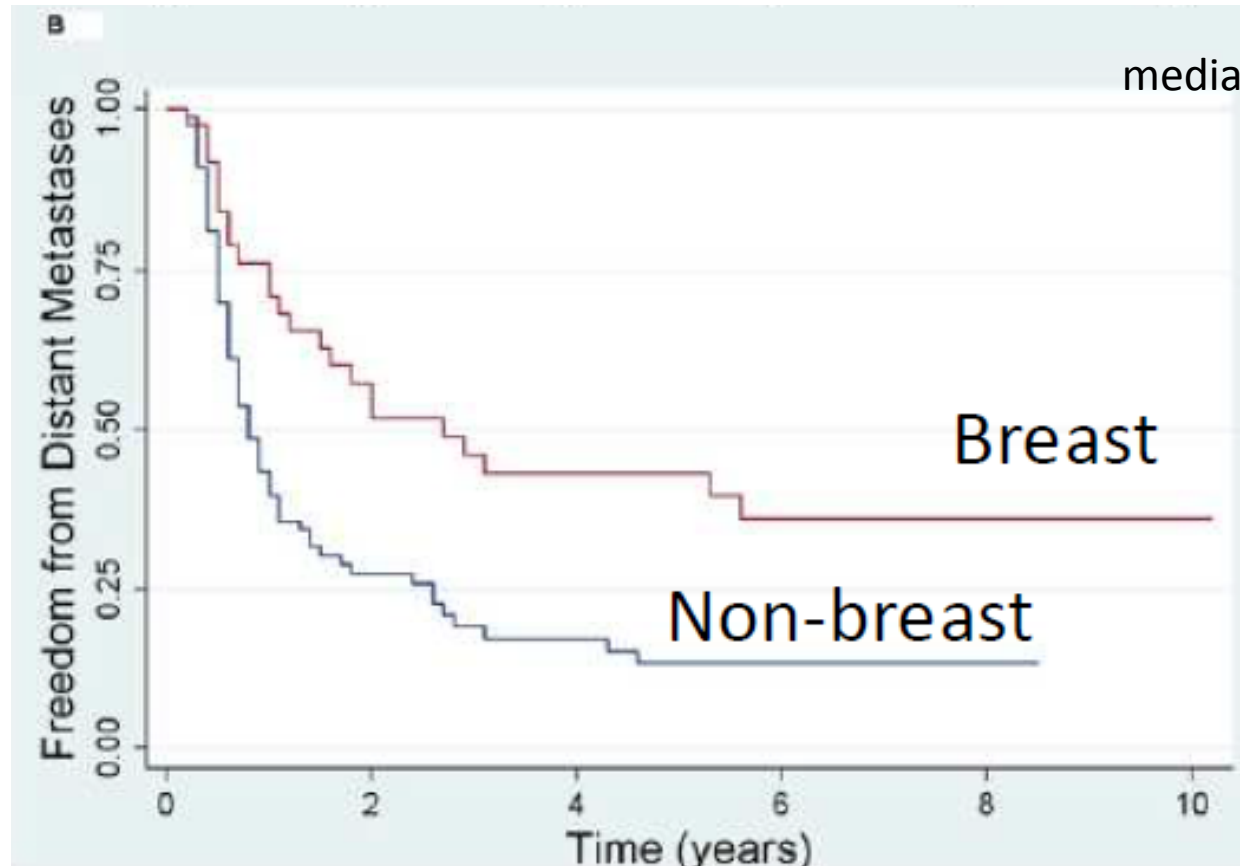
Characteristic	All patients	Breast cancer patients	Nonbreast cancer patients	p
Patients (n)	121	39	82	
Age (y)				0.001 ^{*,†}
Range	34–88	34–83	41–88	
Mean ± SD	58 ± 12	53 ± 14	61 ± 11	
Median	60	52	60	
Primary cancer				
Breast	39 (32)	39 (100)	0	NA
Colorectal	31 (26)	0	31 (38)	
Lung, head/neck, esophagus	23 (19) [‡]	0	23 (28)	
Other	28 (23) [§]	0	28 (34)	
Primary histologic type				NA
Adenocarcinoma	89 (74)	39 (100)	50 (61)	
Squamous cell carcinoma	7 (6)	0	7 (9)	
Sarcoma	7 (6) [¶]	0	7 (9)	
Other	18 (15) [¶]	0	18 (22)	
Initial sites involved with oligometastatic disease				
Lung	50 (41)	11 (28)	39 (48)	0.044
Thoracic lymph nodes	24 (20)	9 (23)	15 (18)	0.54
Liver	54 (45)	13 (33)	41 (50)	0.085
Pelvis/abdomen	6 (5)	2 (5)	4 (5)	0.95
Brain	5 (4)	1 (3)	4 (5)	0.55
Bone	15 (12)	11 (28)	4 (5)	0.0003 ^{*,†}

Selon le type histologique



median follow-up = 4.5 y

Selon le type histologique



median follow-up = 4.5 y

Stereotactic body radiation therapy: A promising chance for oligometastatic breast cancer

Marta Scorsetti ^a, Davide Franceschini ^{a,*}, Fiorenza De Rose ^a, Tiziana Comito ^a,

Characteristics of patients treated with SBRT for lung or liver metastases.

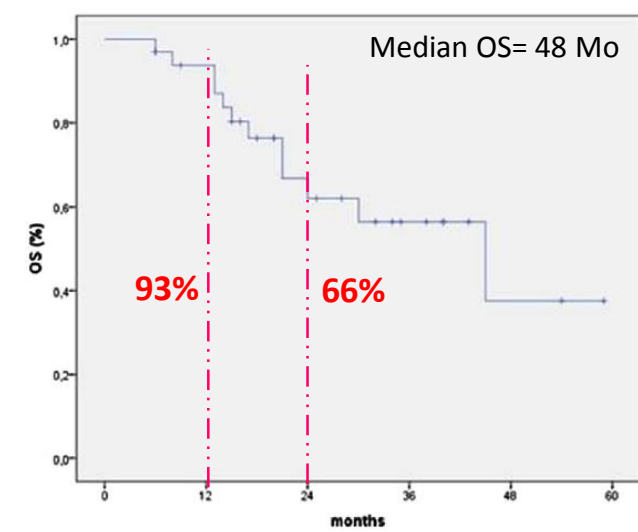
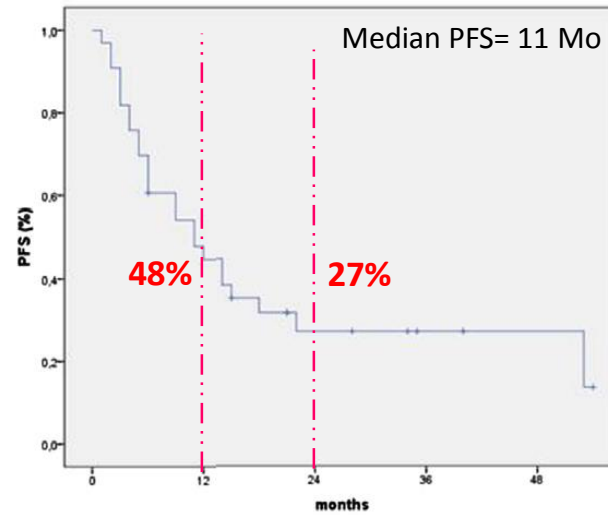
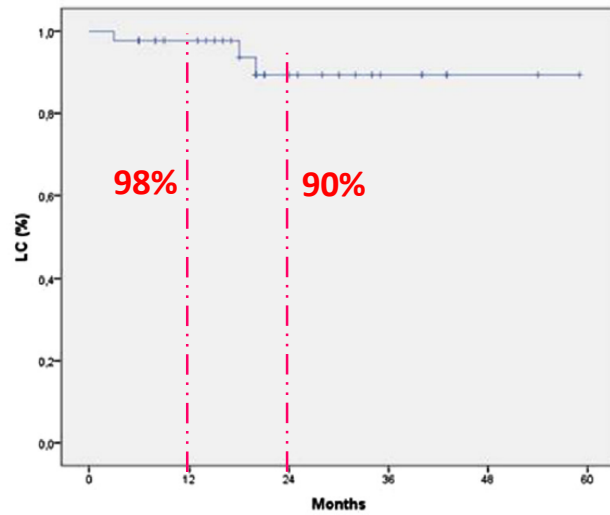
	Number
Number of patients	33
Age (years)	Mean 57 years
Hormonal receptor positive	23 (69.7%)
HER2 3+	16 (48.5%)
Systemic therapies for metastatic disease before SBRT	30 (90.9%)
Sites of treated oligometastases	Liver 23 (69.7%) Lung 10 (30.3%)
<i>Number of treated oligometastases</i>	
1	21 (63.6%)
2	10 (30.3%)
3	2 (6.1%)
Extrahepatic/pulmonary stable disease	16 (48.5%)
Sum of ITVs Liver	Mean 20.06 cc
Lung	Mean 10.96 cc

SBRT: stereotactic body radiation therapy, ITV: internal target volume.

Mean Disease Free Interval (1st BC dg – M+ appearance) = 7.3 y (range: 0.2 - 26.3)

Mean time between diagnosis of metastases and SBRT = 66.9 Mo (range: 0.6 - 105)

Median follow up = 24 Mo (range: 3 - 59)



Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial

Marco Trovo ^{a,*}, Carlo Furlan ^a, Jerry Polesel ^b, Francesco Fiorica ^c, Stefano Arcangeli ^d, Niccolò Gaj-Levra ^e, Filippo Alongi ^e, Alessandro Del Conte ^f, Loredana Militello ^f, Elena Muraro ^g, Debora Martorelli ^g, Simon Spazzapan ^{e,f}, Massimiliano Berretta ^f

^a Department of Radiation Oncology, Udine General Hospital, Udine; ^b Department of Epidemiology and Biostatistics, Centro di Riferimento Oncologico of Aviano; ^c Department of Radiation Oncology, University Hospital Ferrara; ^d Department of Radiation Oncology, San Camillo and Forlanini Hospitals, Rome; ^e Department of Radiation Oncology, Sacro Cuore Cancer Care Center Hospital; ^f Department of Medical Oncology, Centro di Riferimento Oncologico of Aviano; and ^g Department of Translational Research, Centro di Riferimento Oncologico of Aviano, Italy



Methods and materials: Inclusion criteria were the following: oligometastatic breast cancer with ≤ 5 metastatic sites, FDG-PET/CT staging, no brain metastases, primary tumor controlled. Radiotherapy could be delivered using stereotactic body radiotherapy (SBRT) technique or fractionated intensity modulated radiotherapy (IMRT). SBRT consisted of 30–45 Gy in 3 fractions, while IMRT was delivered to a total dose of 60 Gy in 25 fractions. We hypothesized that radical radiation therapy could increase the PFS from 30% (according to the published literature) to 50% at two years.

Table 1
Patient and tumor characteristics (n = 54).

Characteristics	No. of patients	%
Age, years		
Median	55	
Range	36–83	
Status at diagnosis		
Early-stage disease (stage I-II)	14	26
Locally-advanced disease (stage III)	27	50
Metastatic disease (stage IV)	13	24
Oligometastatic status		
At diagnosis	40	74
Induced	14	26
Histology		
Ductal	48	89
Lobular	6	11
Grade		
Well differentiated (G1)	3	6
Moderately differentiated (G2)	19	35
Poorly differentiated (G3)	28	52
Not described	4	7
Estrogen receptor		
Positive	43	80
Negative	11	20
Her2-neu		
Negative	41	76
Positive	11	20
Not described	2	4
Tumor phenotype		
Luminal A/B	43	80
Her-2 Rich	4	7
“Triple-negative”	7	13
Systemic treatment concomitant with radiation		
Hormonal therapy	9	17
Chemotherapy	33	61
Chemotherapy + Trastuzumab	2	4
Trastuzumab	4	7
None	6	11

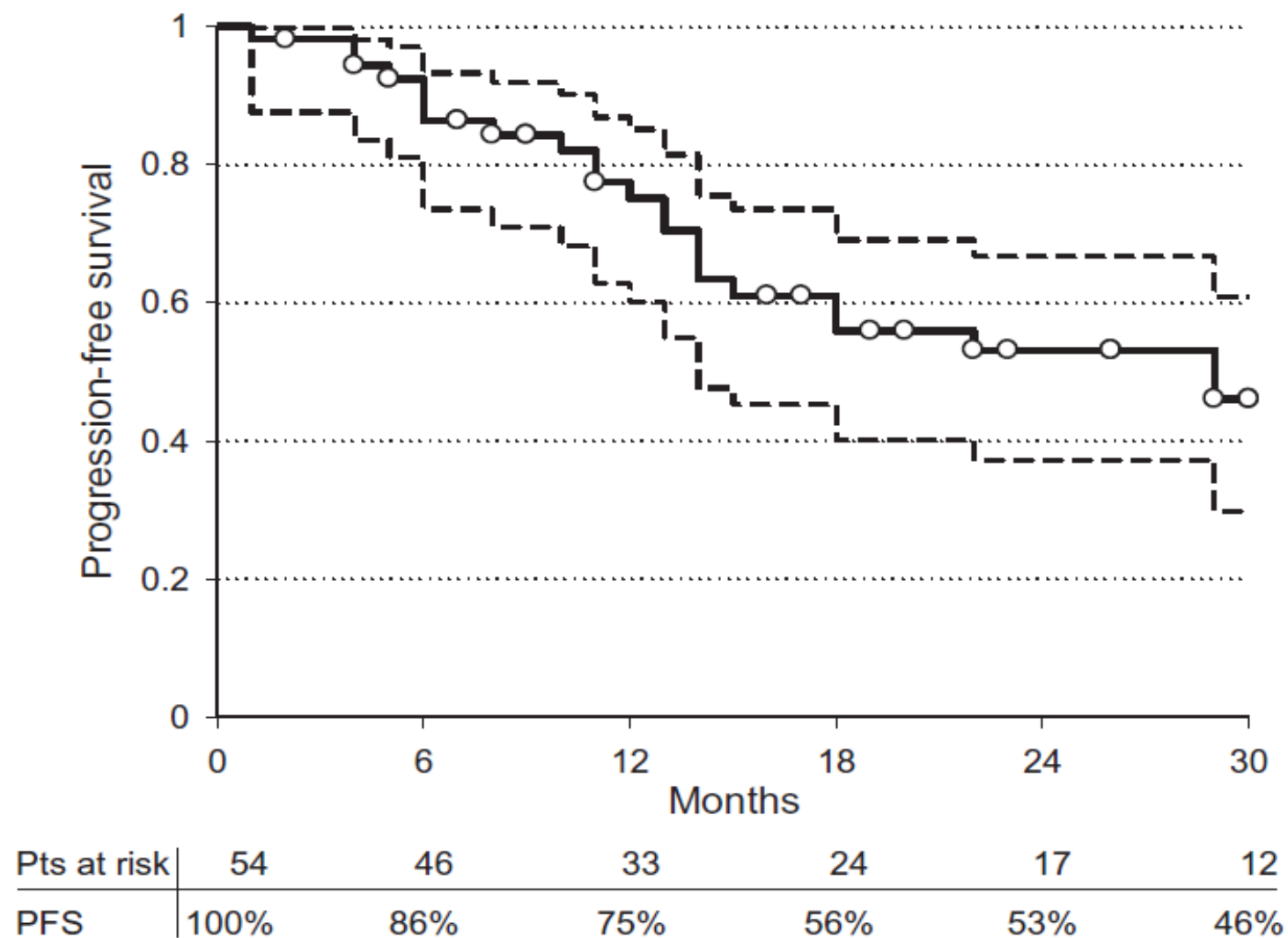


Fig. 1. Kaplan–Meier estimates of progression-free survival.

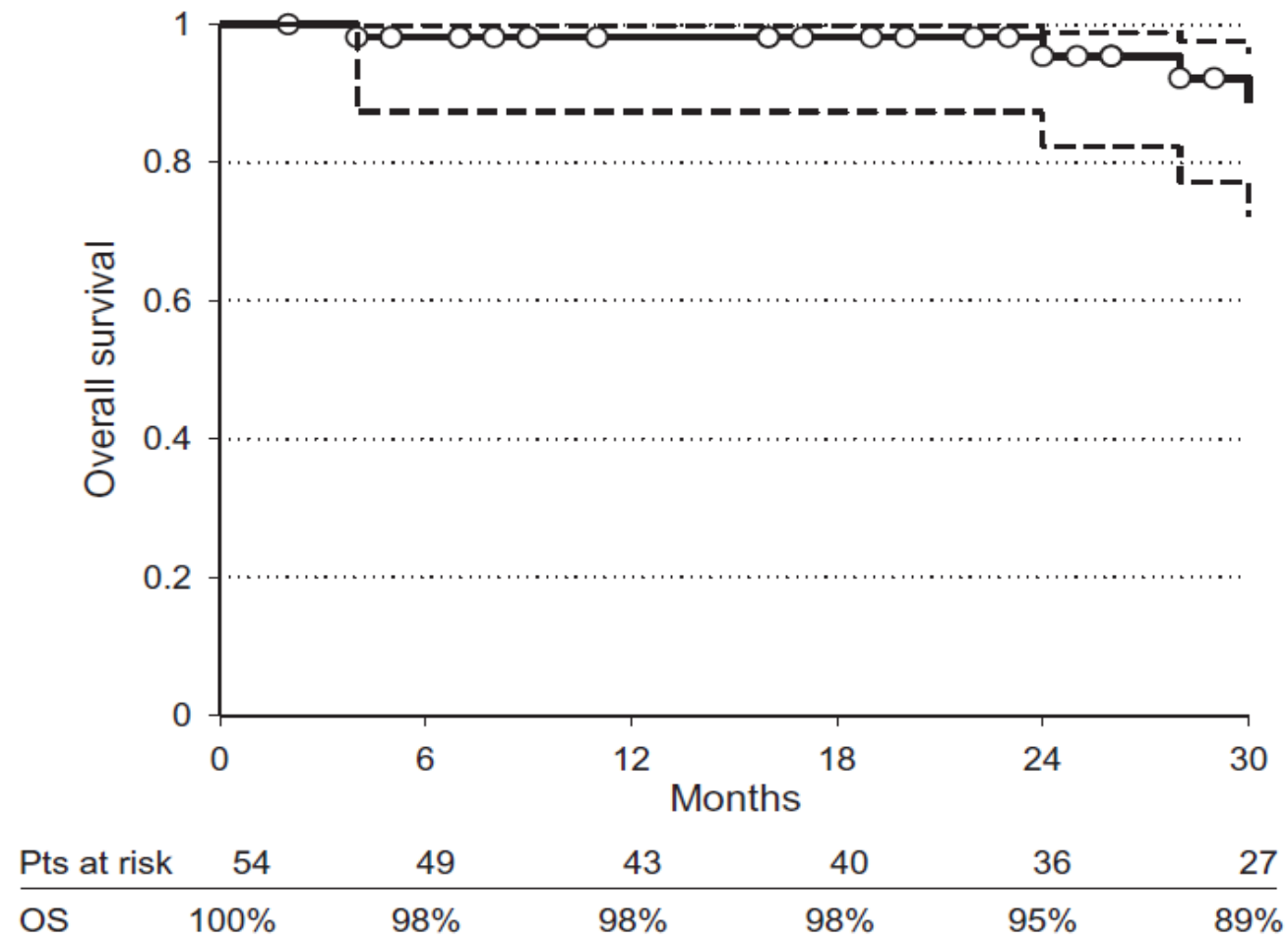


Fig. 2. Kaplan–Meier estimates of overall survival.

Hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals for progression in 54 oligometastatic breast cancer patients.

	Patients	Relapses		HR (95% CI) ^a	HR (95% CI) ^b
		N	(%)		
Age					
<55 years	24	10	(41.7)	Reference	Reference
≥55 years	30	15	(50.0)	0.95 (0.42–2.12)	1.12 (0.38–3.33)
Metastatic disease at diagnosis					
No	41	20	(48.8)	Reference	Reference
Yes	13	5	(38.5)	0.86 (0.27–2.78)	0.72 (0.20–2.66)
ER					
Negative	11	3	(27.3)	Reference	Reference
Positive	43	22	(51.2)	2.22 (0.66–7.44)	3.68 (0.92–14.77)
Her2					
Negative	41	18	(43.9)	Reference	Reference
Positive	11	5	(45.5)	1.09 (0.37–3.20)	1.94 (0.52–7.19)
Missing	2	2	(100.0)		
Oligometastatic Status					
Induced	14	6	(42.9)	Reference	Reference
At diagnosis	40	19	(47.5)	0.98 (0.39–2.50)	0.58 (0.20–1.71)
Number of lesions					
1	27	12	(44.4)	Reference	Reference
≥2	27	13	(48.2)	1.15 (0.52–2.52)	0.55 (0.20–1.48)

^a Adjusted for age.

^b Mutually adjusted for all variables in the table.

Sélection des patientes ?

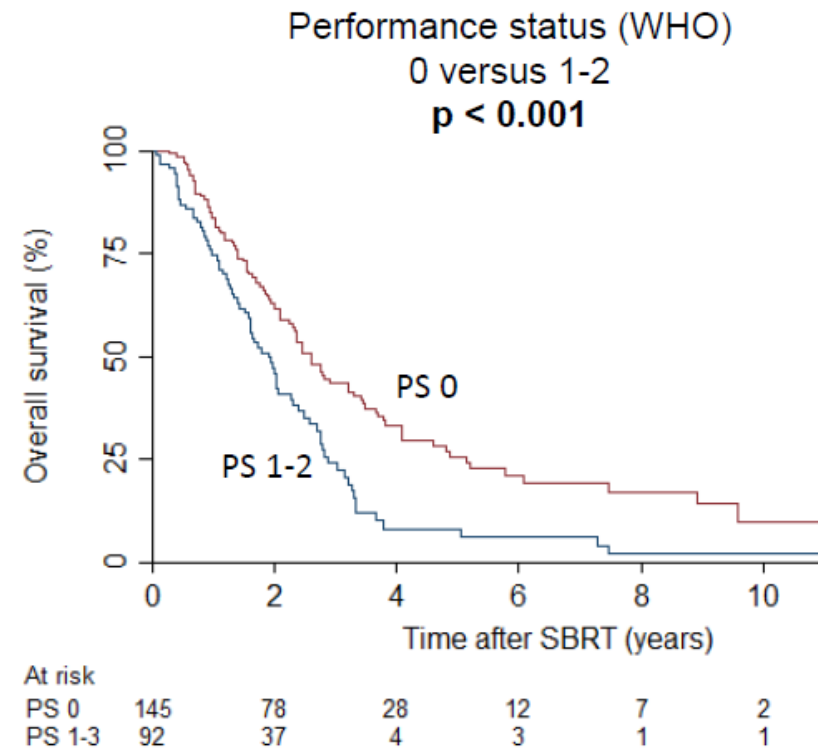
Progression sous
traitement systémique →
SBRT (n=11)

- 2y-OS = 55%
- 2y-FFDM=23%

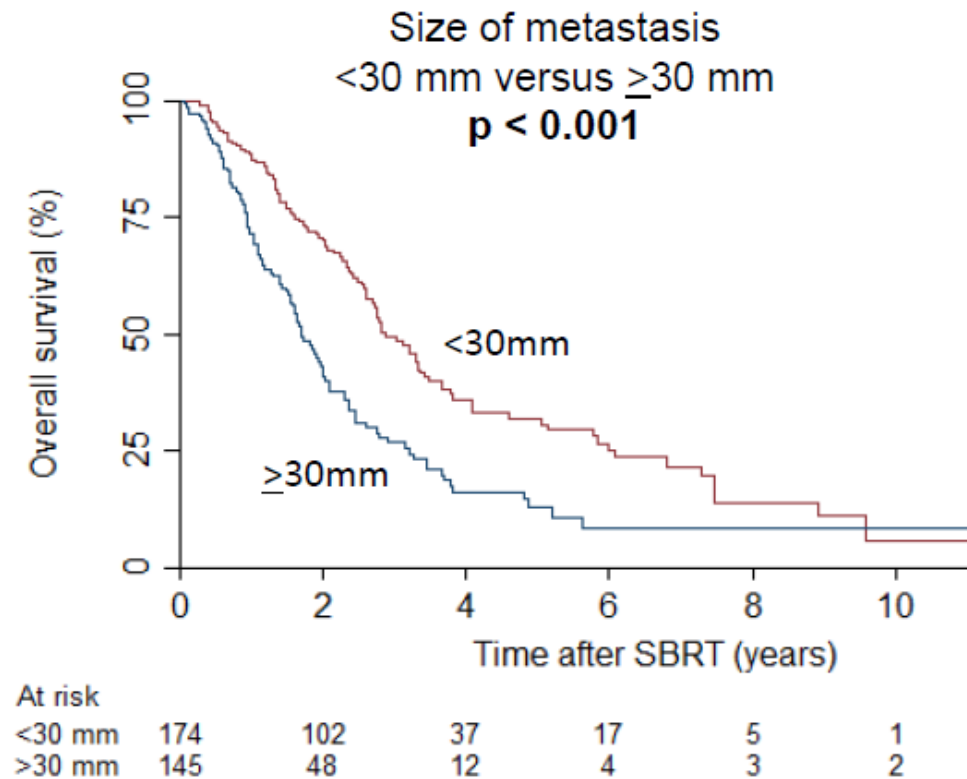
Lésions métastatiques
stables ou en réponse au
traitement systémique
(n=16)

- 2y-OS = 81% (p=0.033)
- 2y-FFDM=60% (p=0.079)

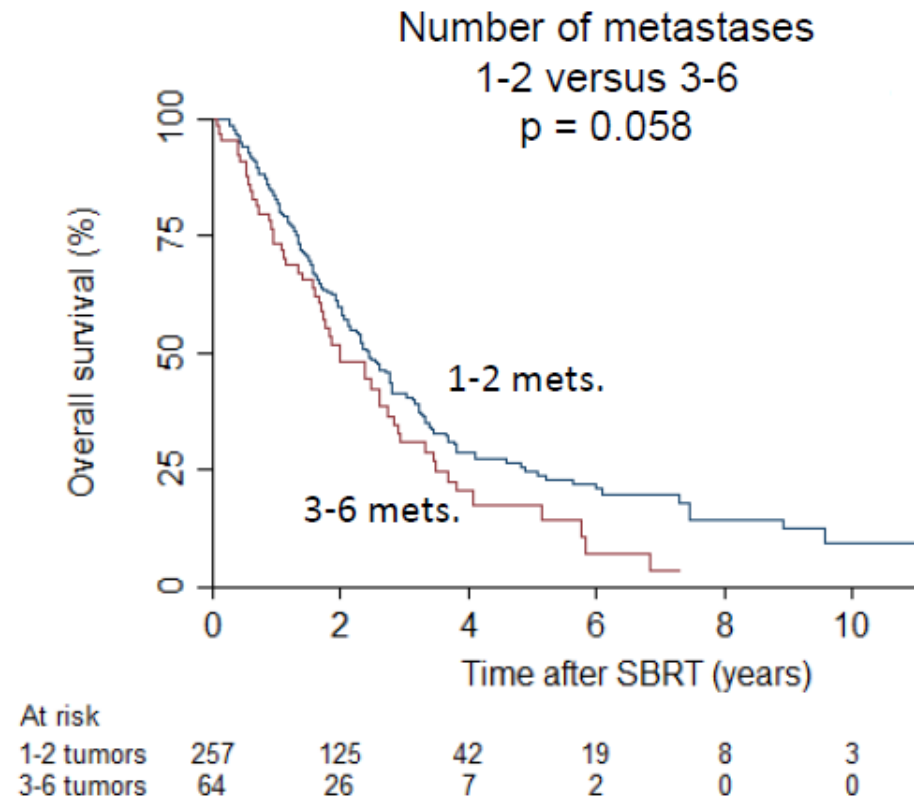
Sélection des patientes ?



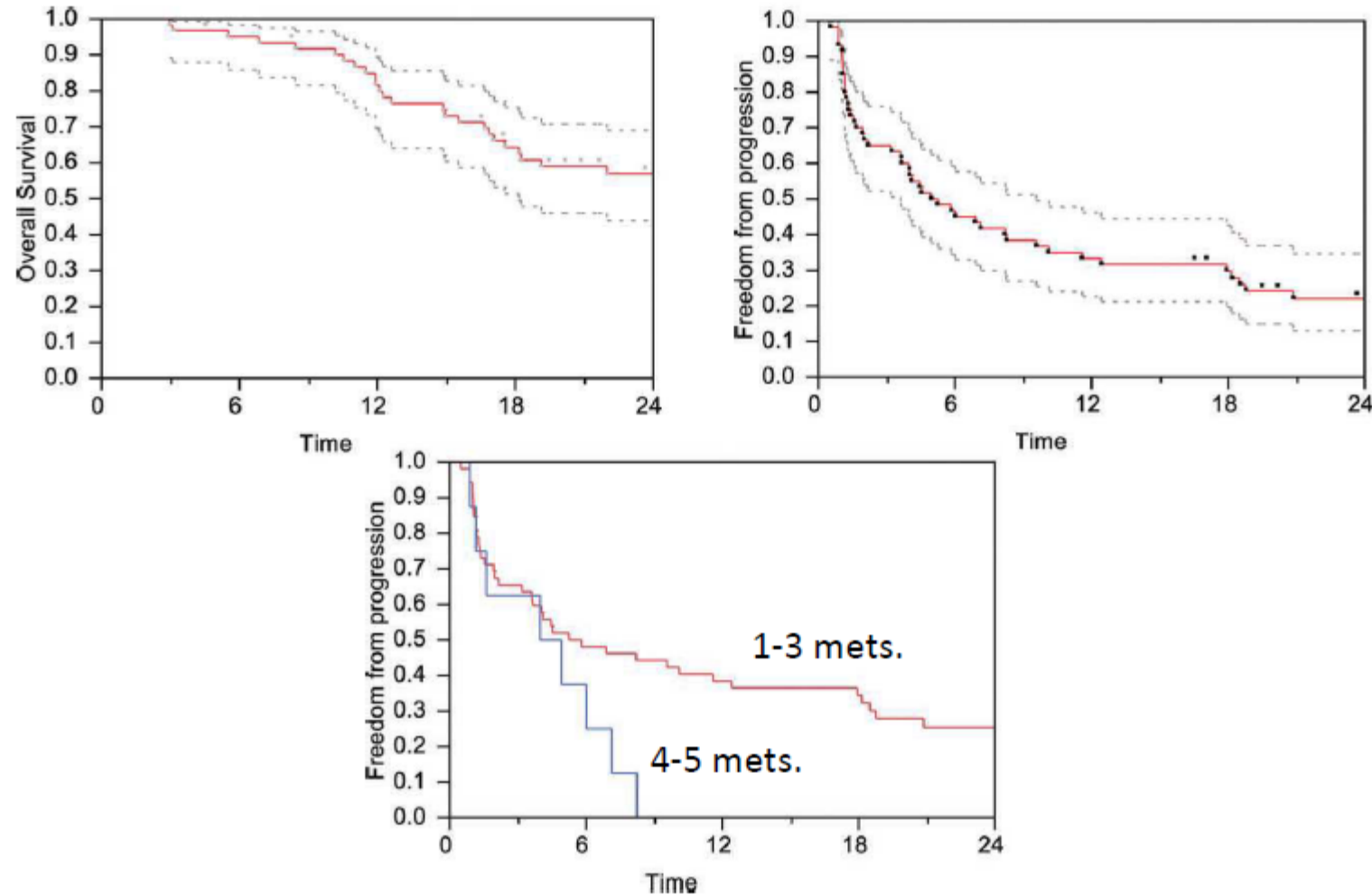
Sélection des patientes ?



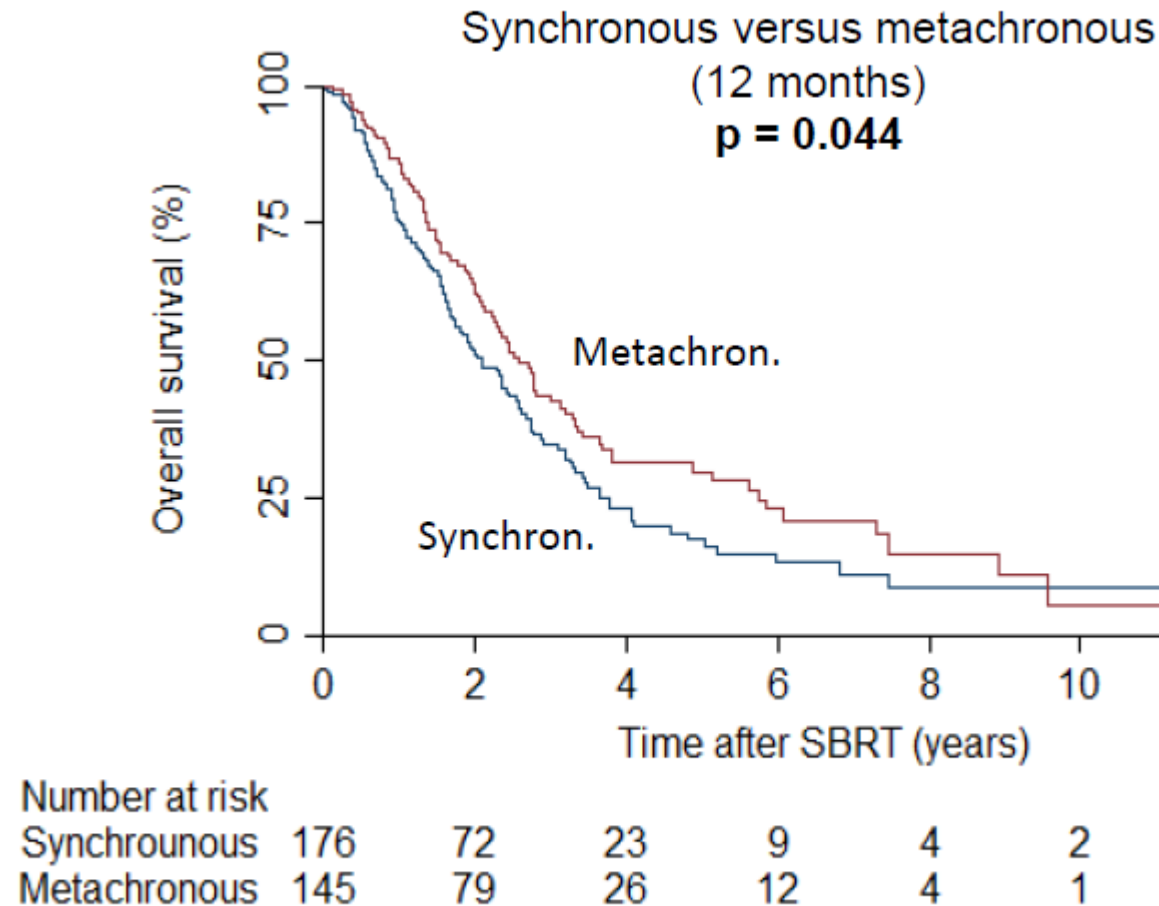
Sélection des patientes ?



Sélection des patientes ?

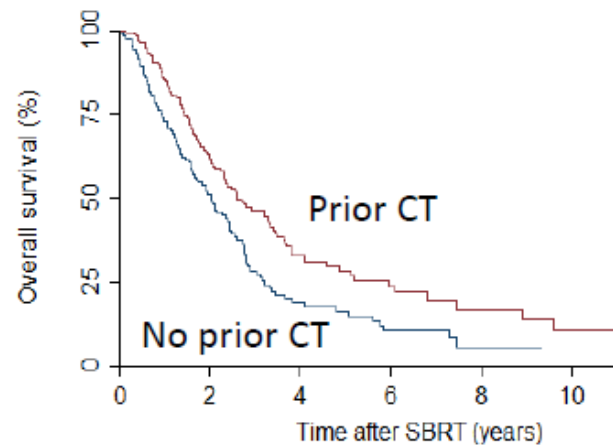


Sélection des patientes ?



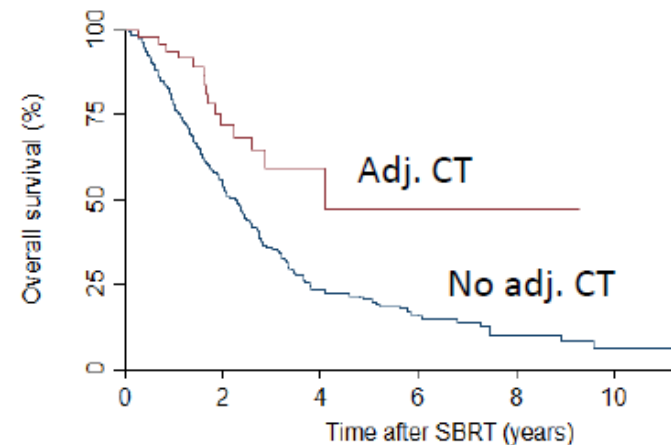
Sélection des patientes ?

Prior chemotherapy
HR: 0.65
95% CI: (0.49 – 0.85)
p = 0.002



Number at risk						
No	127	59	16	7	2	0
Yes	194	92	33	14	6	3

Adjuvant chemotherapy
HR: 0.42
95% CI: (0.25 – 0.71)
p < 0.001



At risk						
No	273	128	42	20	7	3
Yes	48	23	7	1	1	0

Sélection des patientes ?

- Lésion stable ou en réponse ?
- OMS 0 ?
- Lésion de petite taille ?
- Maximum 3 lésions ?
- Métachrones ?
- Chimio avant ou après ?

Essais en cours – STEREO SEIN

Multicentric phase III trial of superiority of stereotactic body radiotherapy in patients with metastatic breast cancer in first line of treatment

PHRC 2012 promotion IGR – Coordonnateur national : C. Bourgier

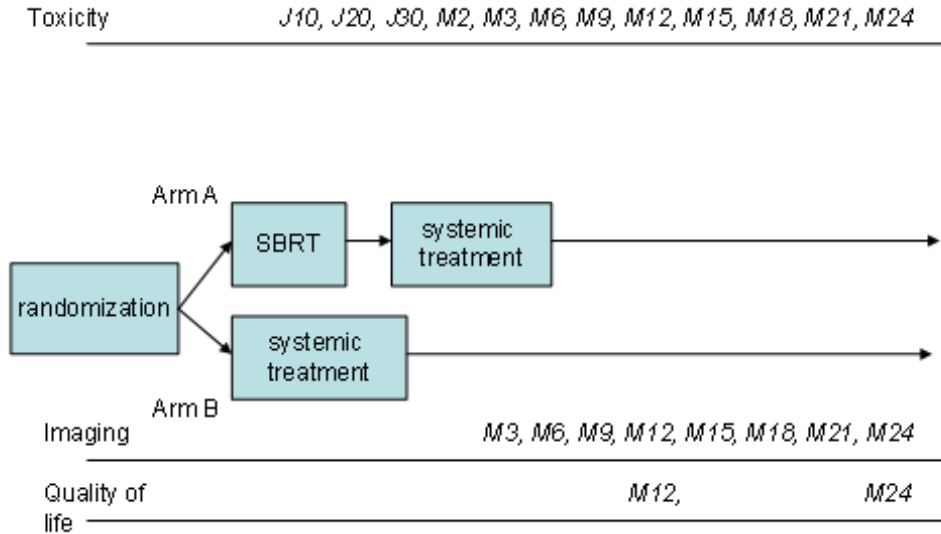
- **Objectif principal**

- Améliorer la survie sans progression des patientes ayant un cancer du sein oligométastatique, RH+ Her2-, en 1^{ère} ligne métastatique en ajoutant une irradiation en condition stéréotaxique des sites métastatiques (1 à 5 sites) à un traitement standard par hormonothérapie ou chimiothérapie

- **Objectifs secondaires**

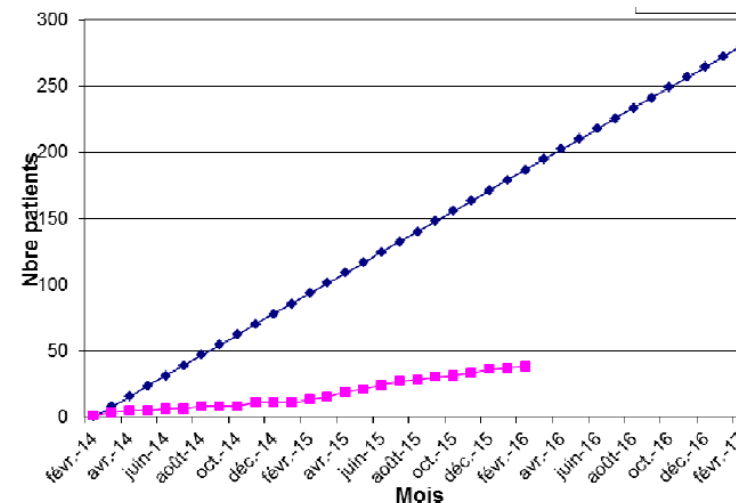
- contrôle local
- survie globale
- qualité de vie (échelle de qualité de vie globale, fatigue, dimensions physiques et émotionnelles)
- toxicité aiguë et tardive

Essais en cours – STEREO SEIN



16 centres ouverts :

Gustave Roussy, Dijon, Strasbourg (Centre de la Robertsau), Strasbourg (Centre Paul Strauss), Montpellier, Marseille (IPC, La Timone), Nantes, Tours, Avignon, Lille, Rennes, Caen, Nice, centre de Plérin



Courbe d'inclusion lente...
Mais niche thérapeutique
(oligométastases)

STEREO OS



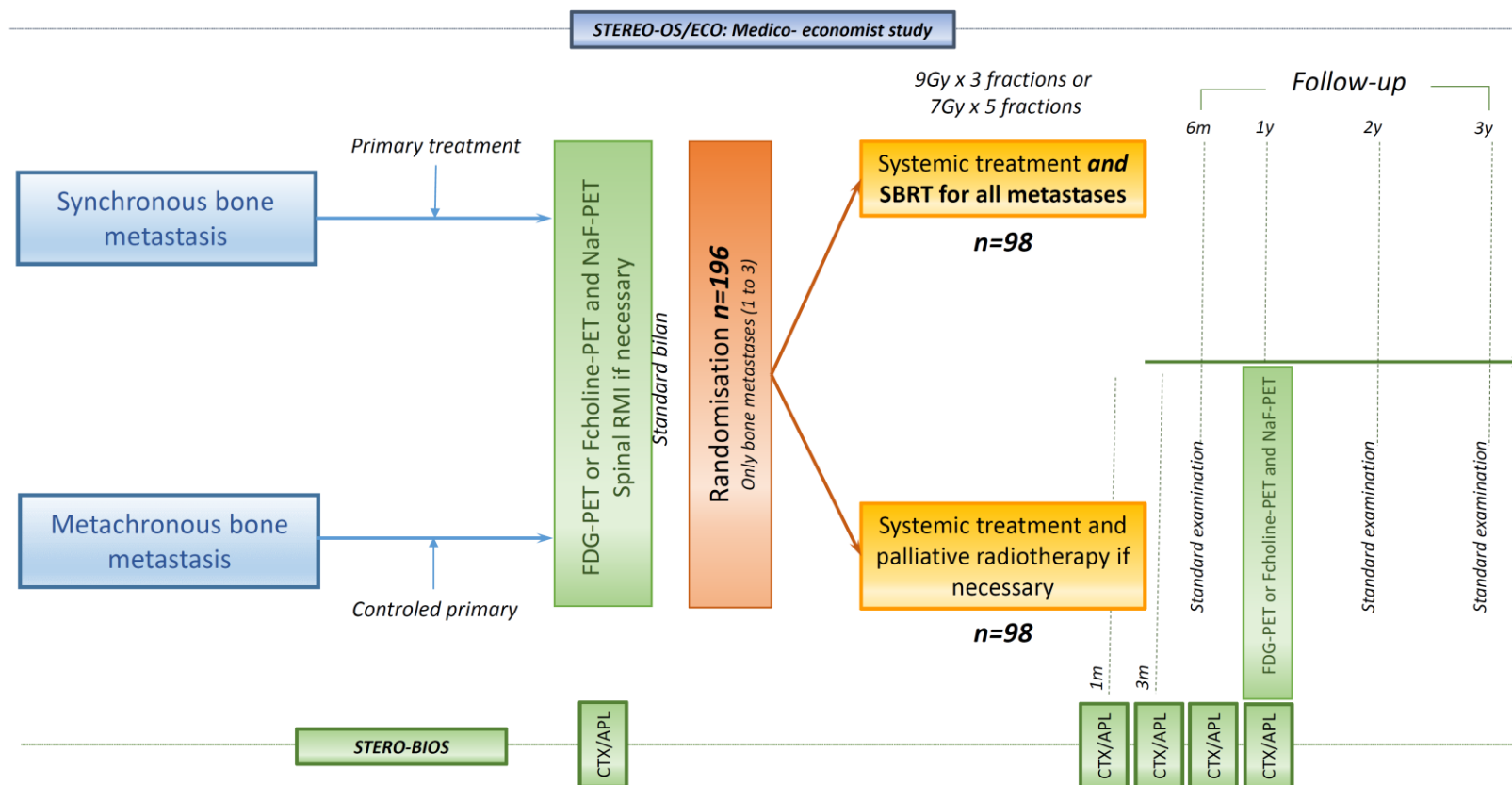
Centre
Bourgogne
Traitement du cancer



STEREO-OS / UNITRAD 15-02 :

Extracranial Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) added to standard treatment versus standard treatment alone in solid tumors patients with ≤ 3 bone-only metastasis

PHRC-K 2015 promotion UNITRAD – Coordonnateur national : S. Thureau



STEREO OS

- Primary objective
 - To evaluate the impact of SBRT on Progression-Free Survival (PFS) at 1 year in solid tumour patients with ≤ 3 bone-only metastases
- Secondary objectives
 - Progression-Free Survival (PFS) at 2 and 3 years
 - Bone progression-free survival at 1, 2 and 3 years
 - Local control (LC) at 1, 2 and 3 years
 - Cancer-specific survival at 1, 2 and 3 years
 - Overall survival (OS) at 1, 2 and 3 years
 - Toxicity at 1, 2 and 3 years
 - Quality of life (QoL) at 1, 2 and 3 years



**Centre
Bourgogne**
Traitement du cancer



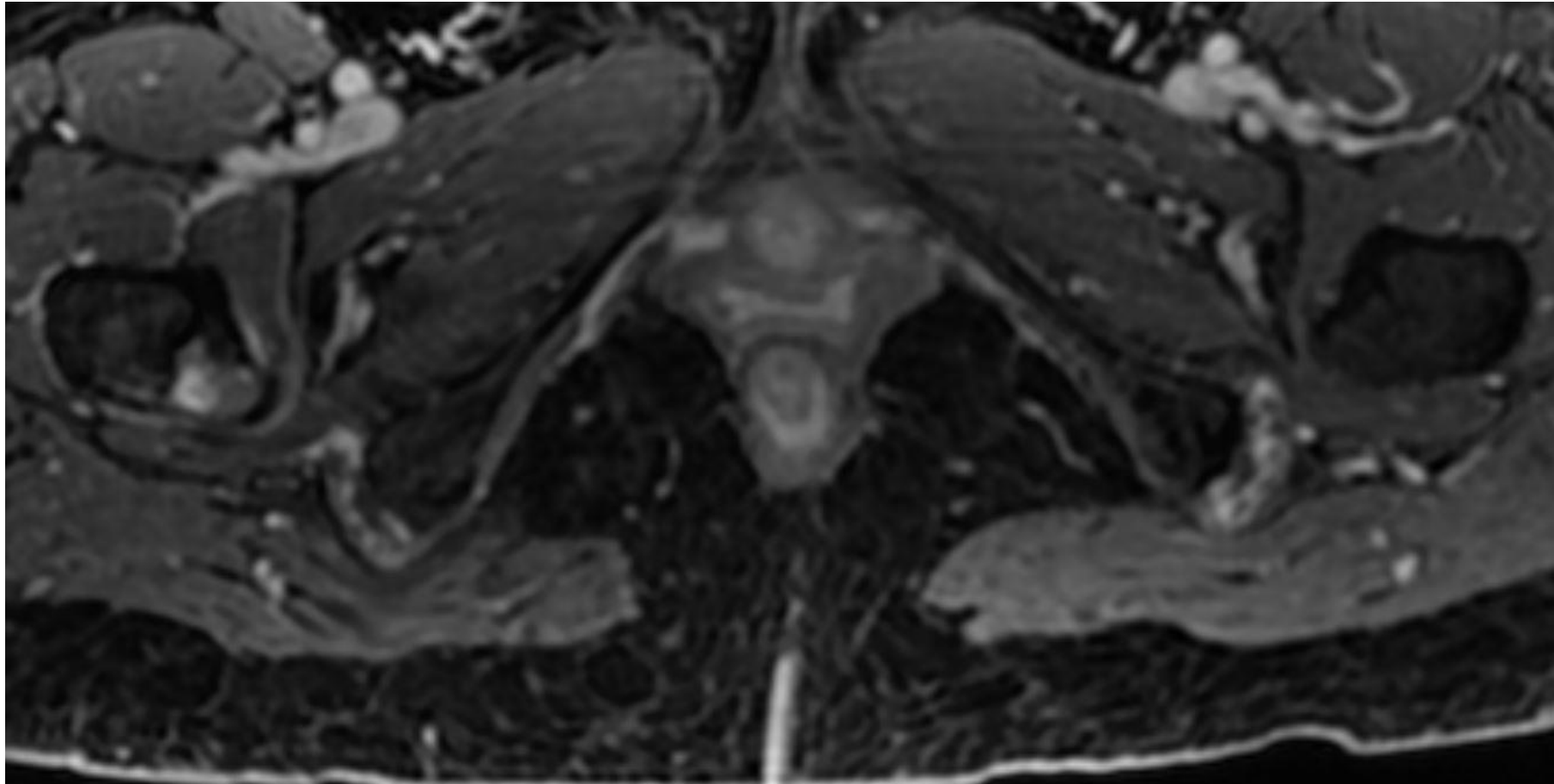
REFLEXIONS A PARTIR DE CAS CLINIQUES



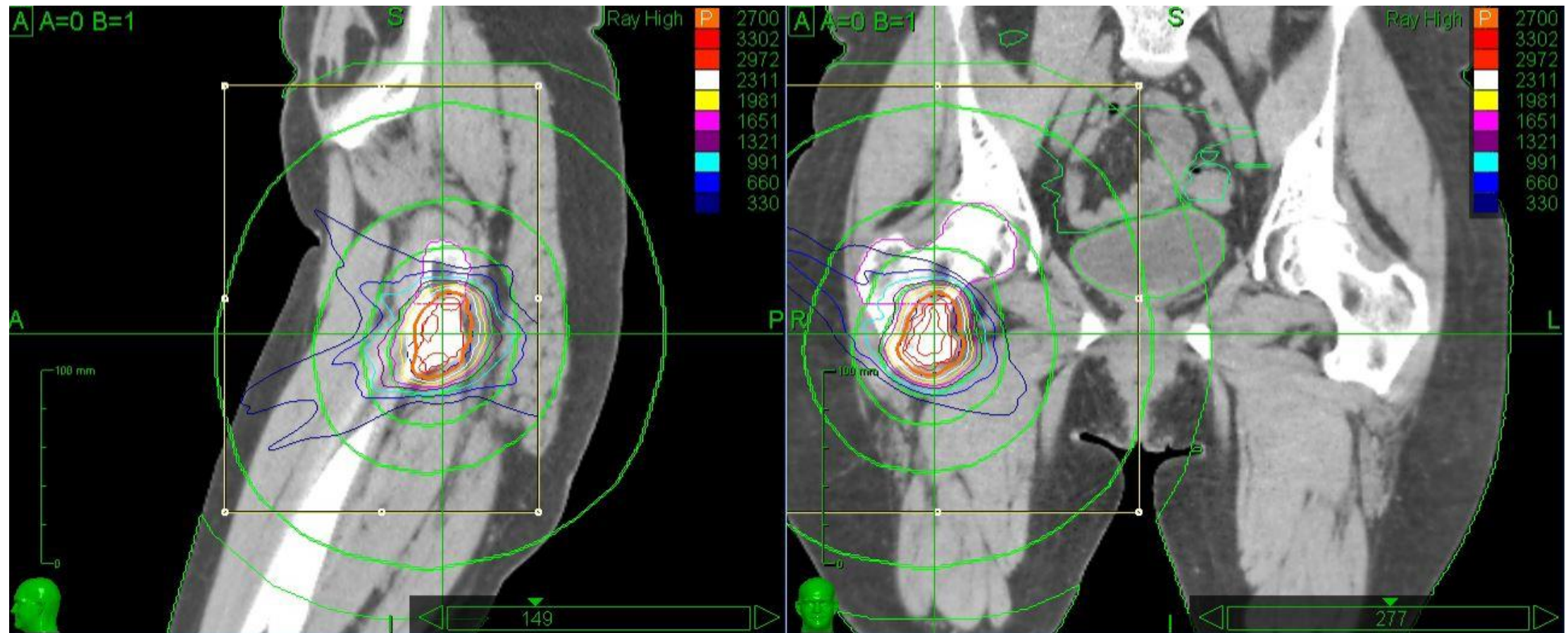
Cas clinique n°1

- 57 ans
- 2007 néo du sein CHIR + RT + HT pendant 5 ans
- Février 2015 : récurrence
 - MT
 - CCI 22 mm de grade 3 RH +
 - Une localisation unique sur petit trochanter + en biopsie
- 27 Gy en 3 fractions

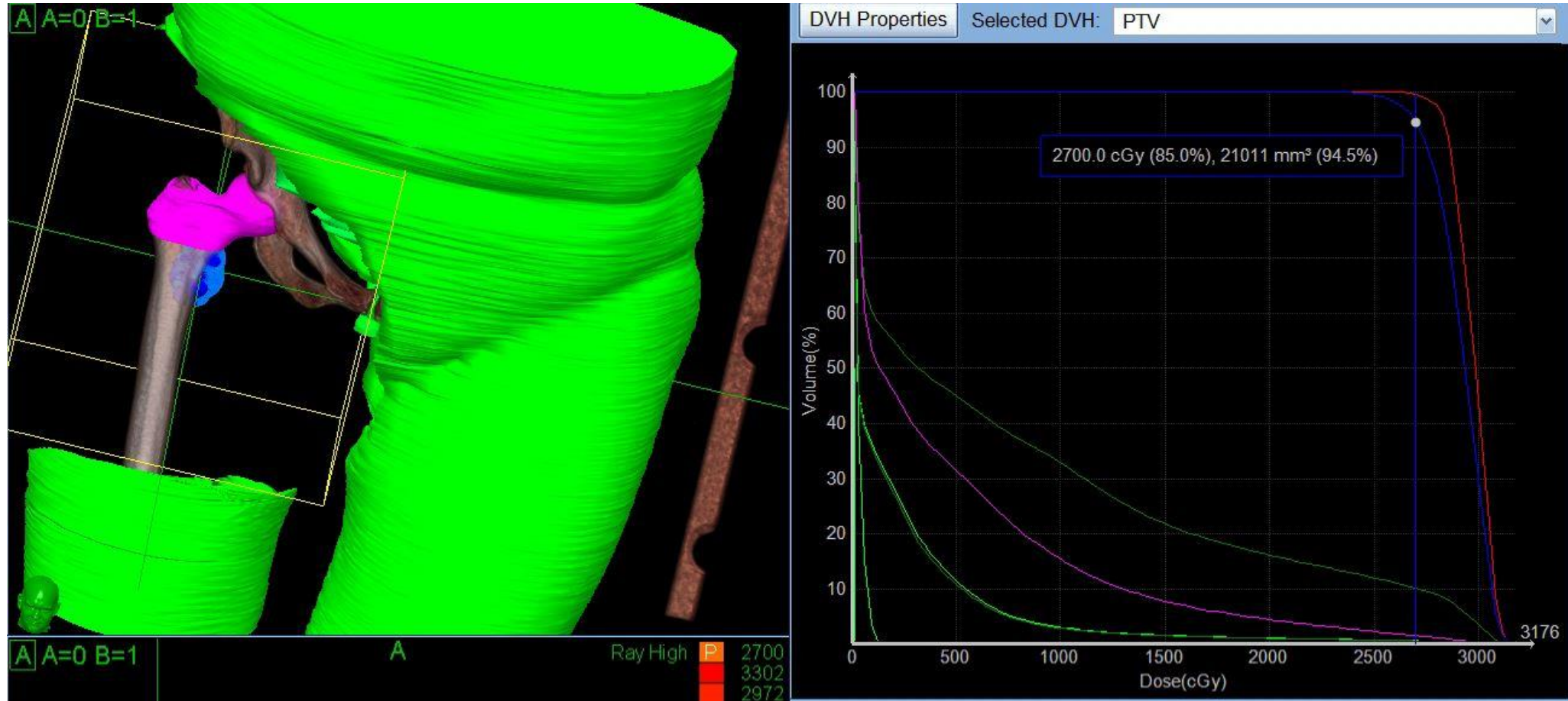
Cas clinique n°1



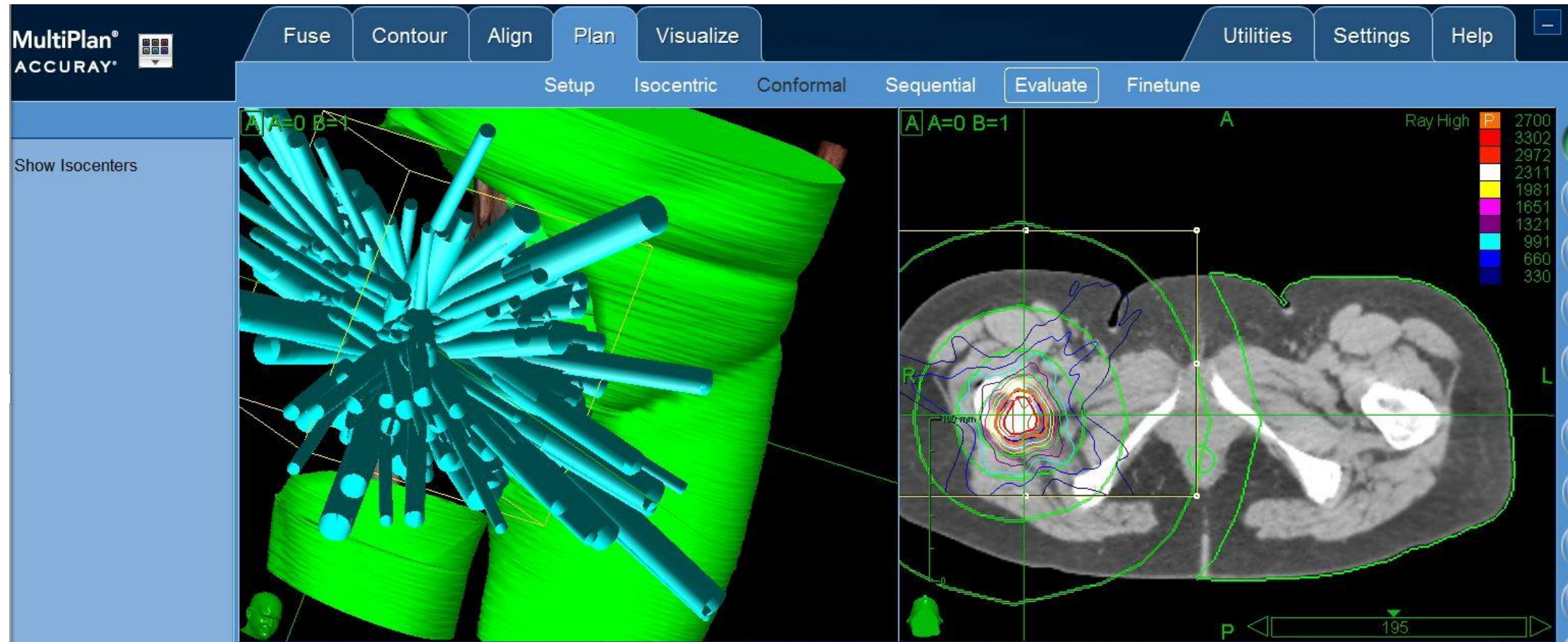
Cas clinique n°1



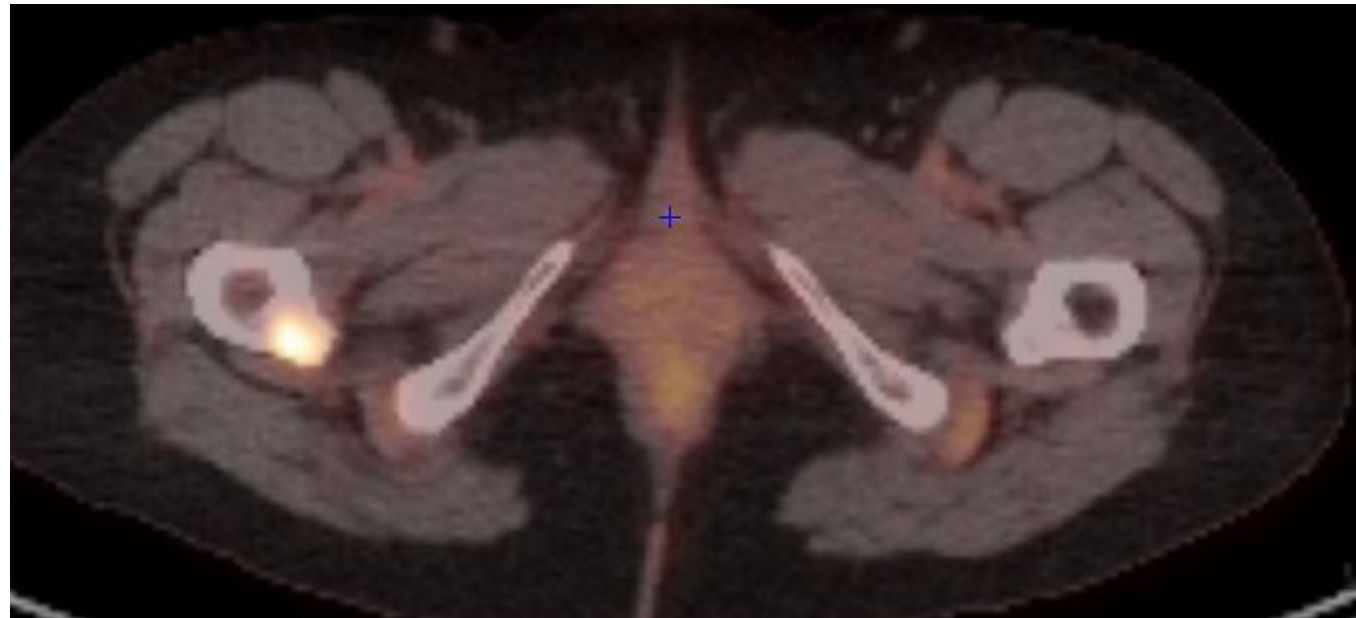
Cas clinique n°1



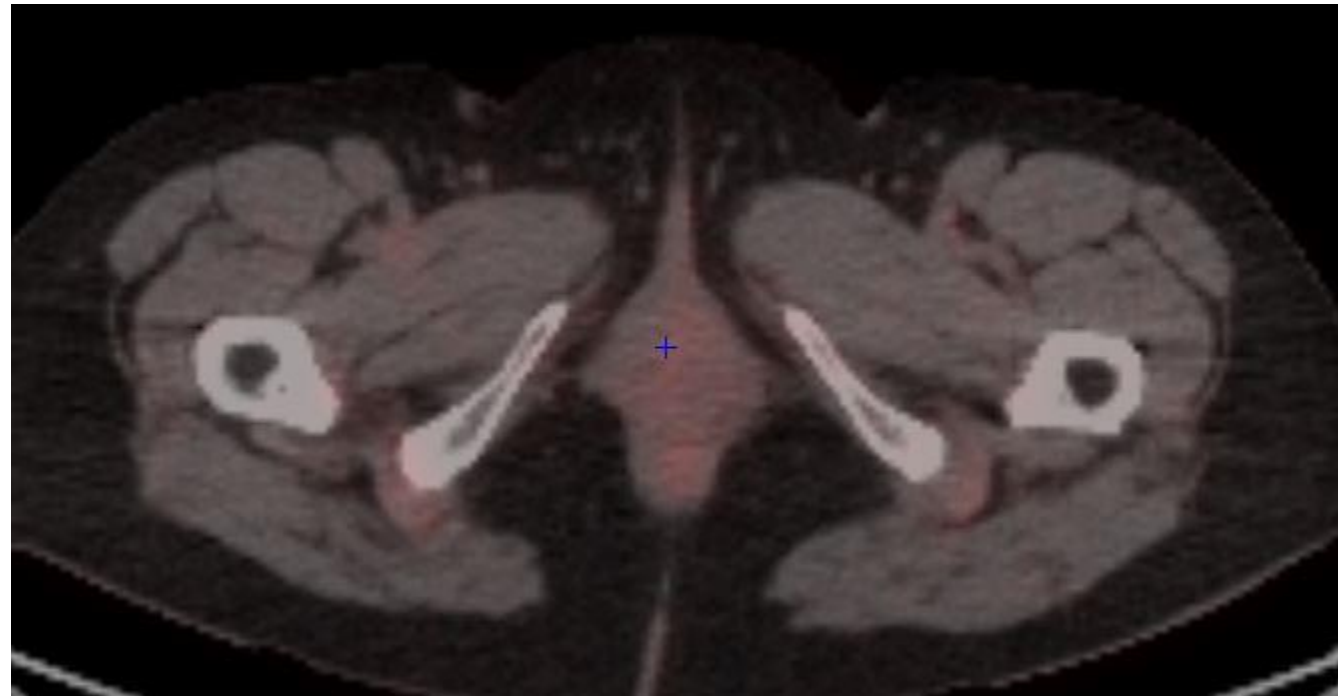
Cas clinique n°1



Cas clinique n°1



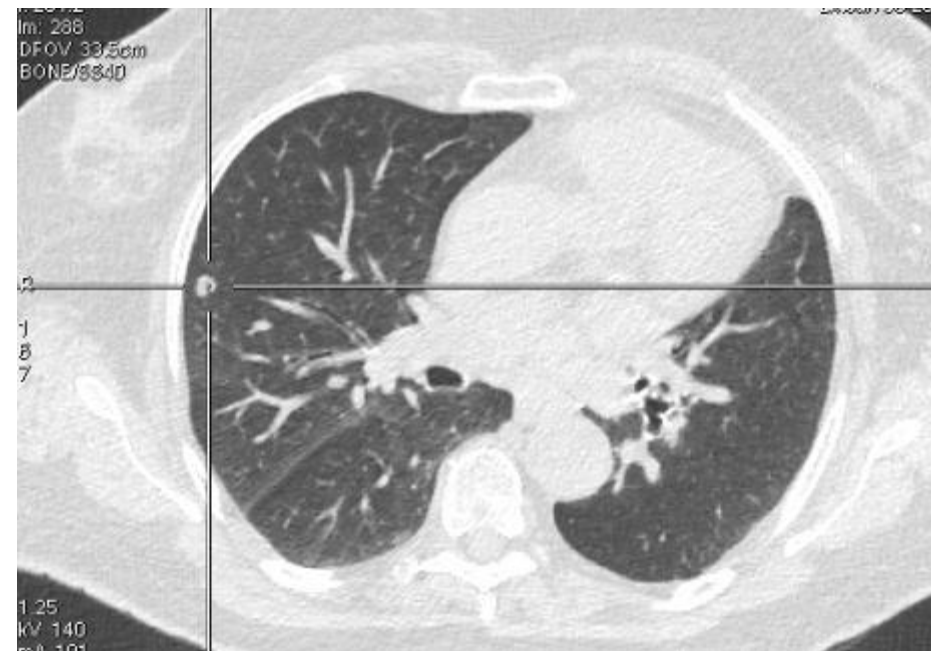
Cas clinique n°1



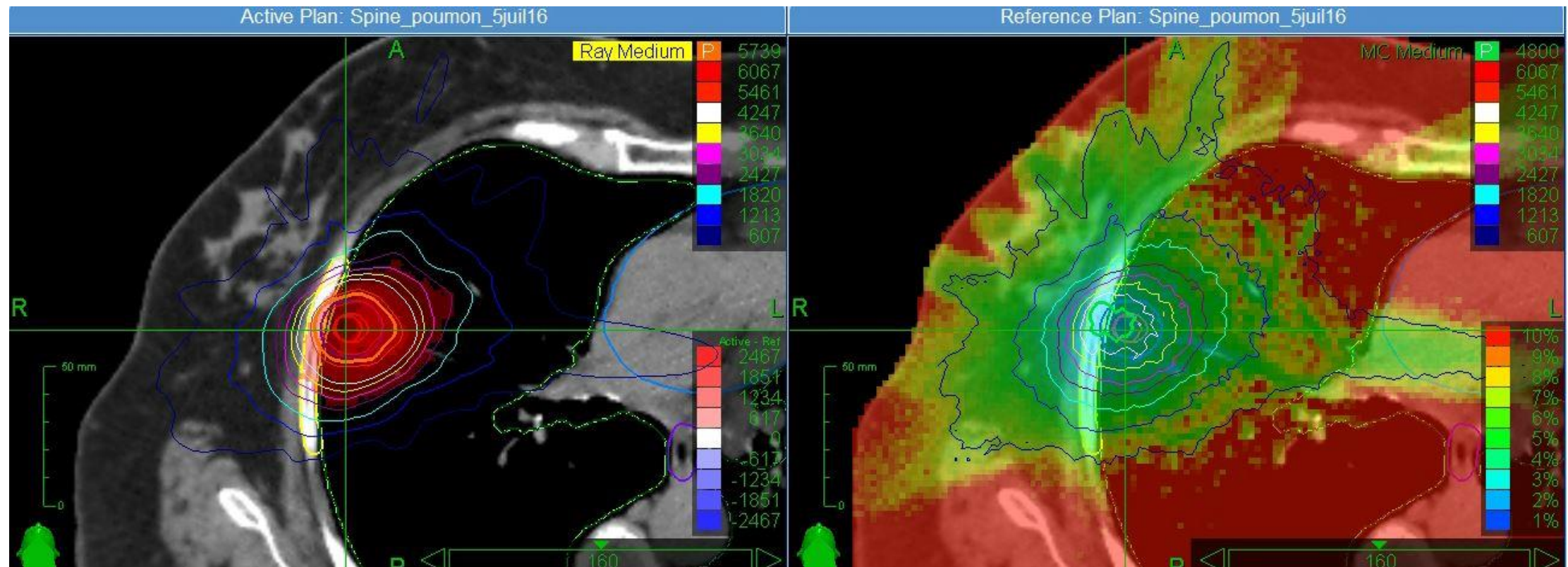
Cas clinique n°2

- 2010 : CCI = CHIR + RT + HT 5 ans
- 2015 : une métastase unique pulmonaire prise en charge chirurgicalement,
 - lésion RH +
 - Changement d'hormonothérapie
- 2017 : un micronodule de 8 mm
- 54 Gy en 3 fractions

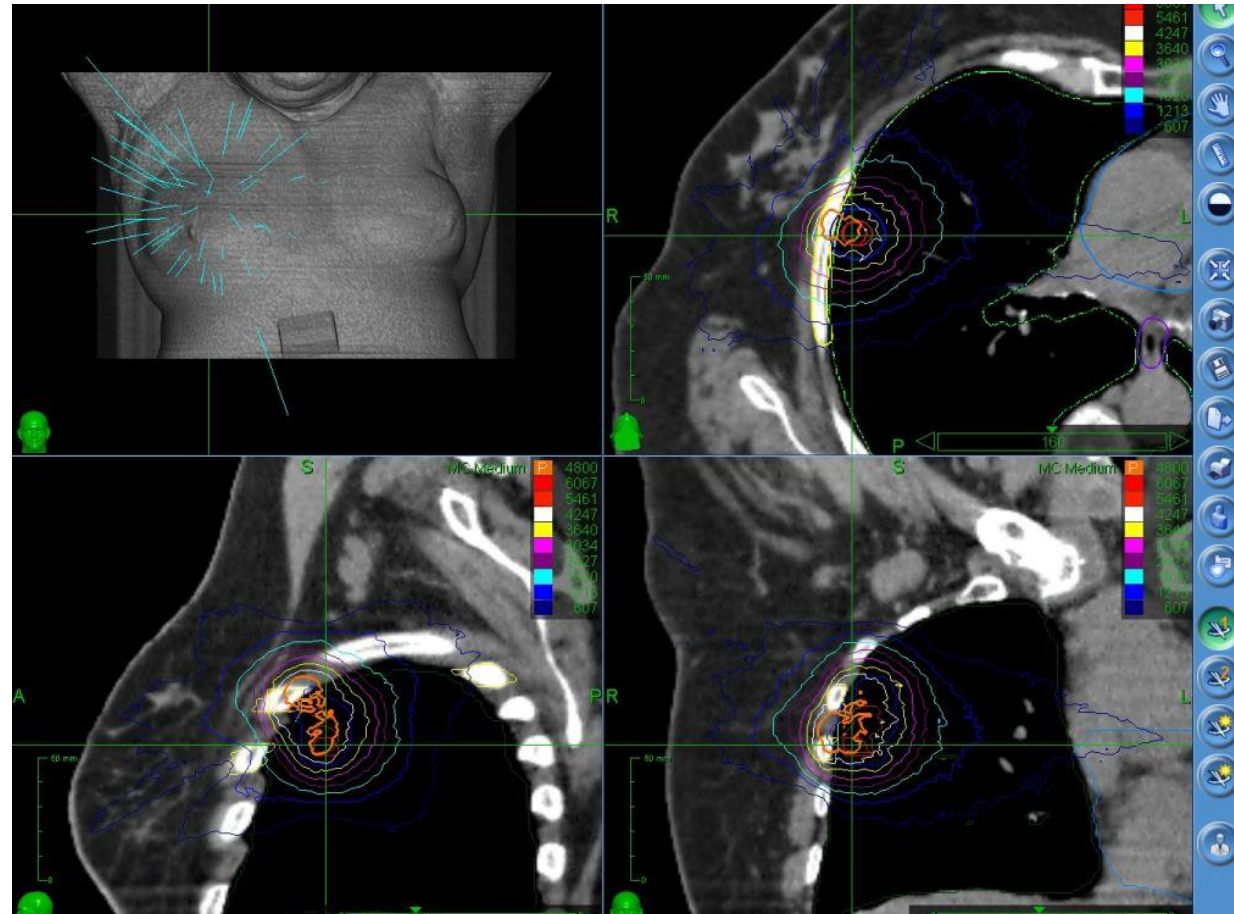
Cas clinique n°2



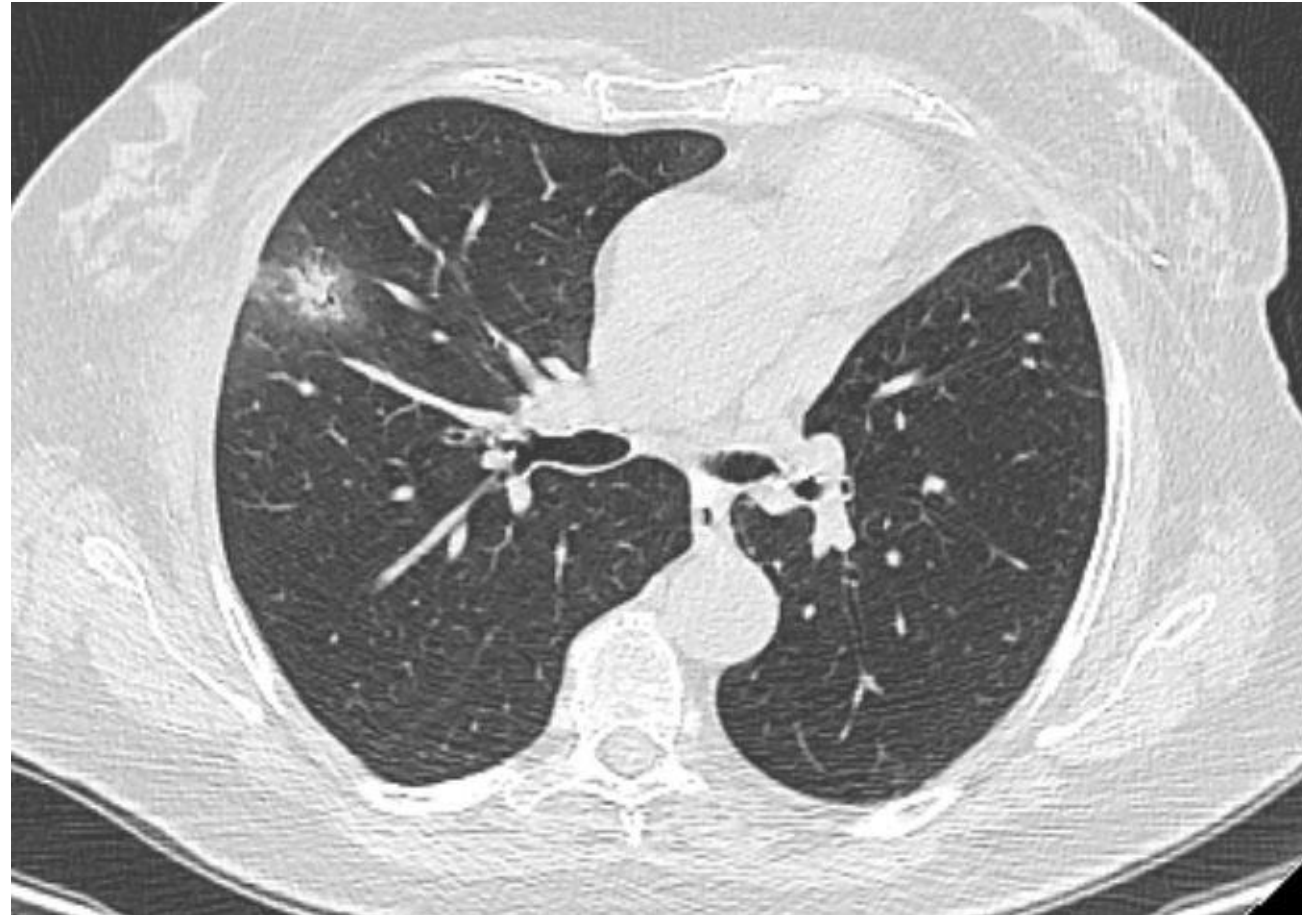
Cas clinique n°2



Cas clinique n°2



Cas clinique n°2



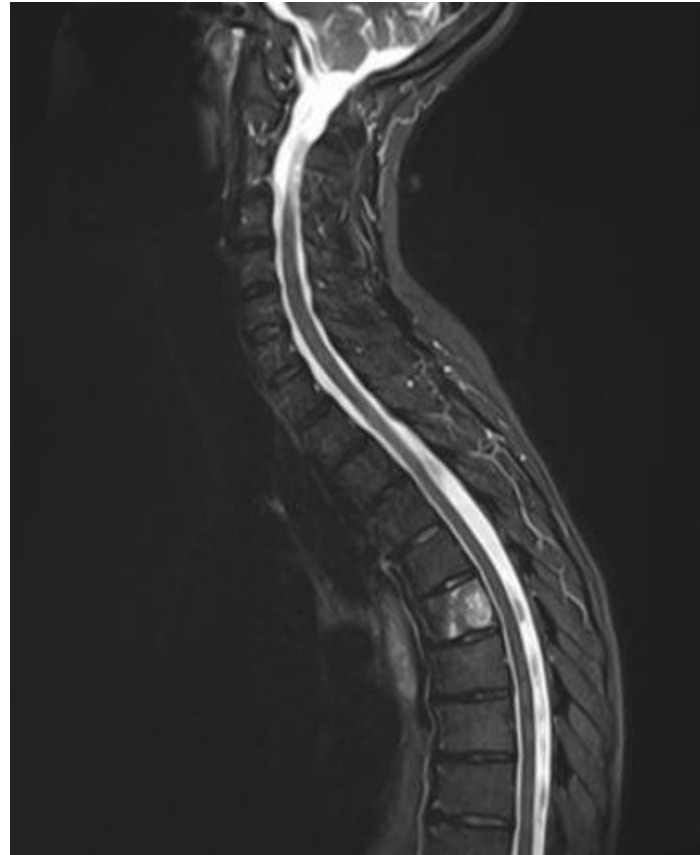
Cas clinique n°3

- 2010
 - CCI du sein 2 N+
 - MP + CT + RT + HT
- 2017
 - Récidive isolée en T6
 - Reprise HT et stéréo 27 Gy en 3 fractions de 9 Gy

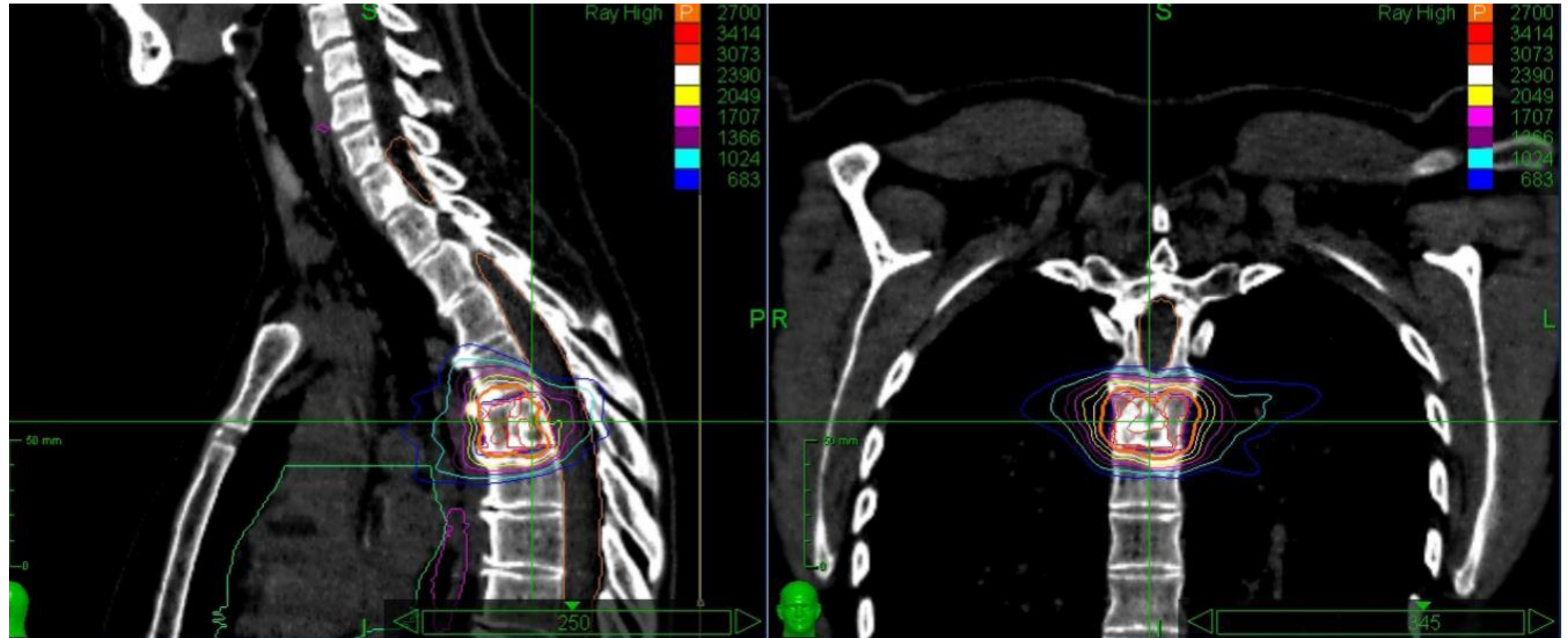
Cas clinique n°3



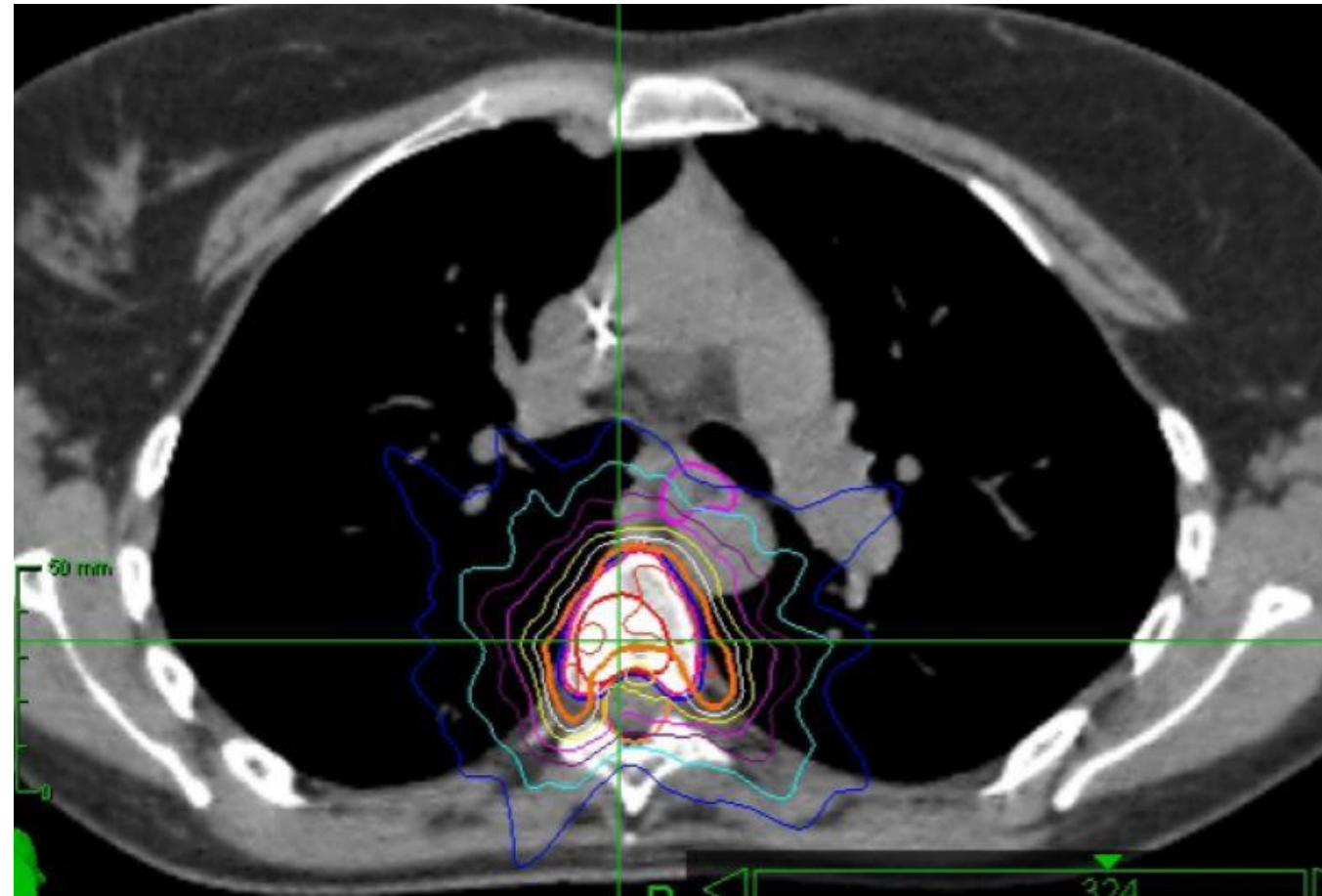
Cas clinique n°3



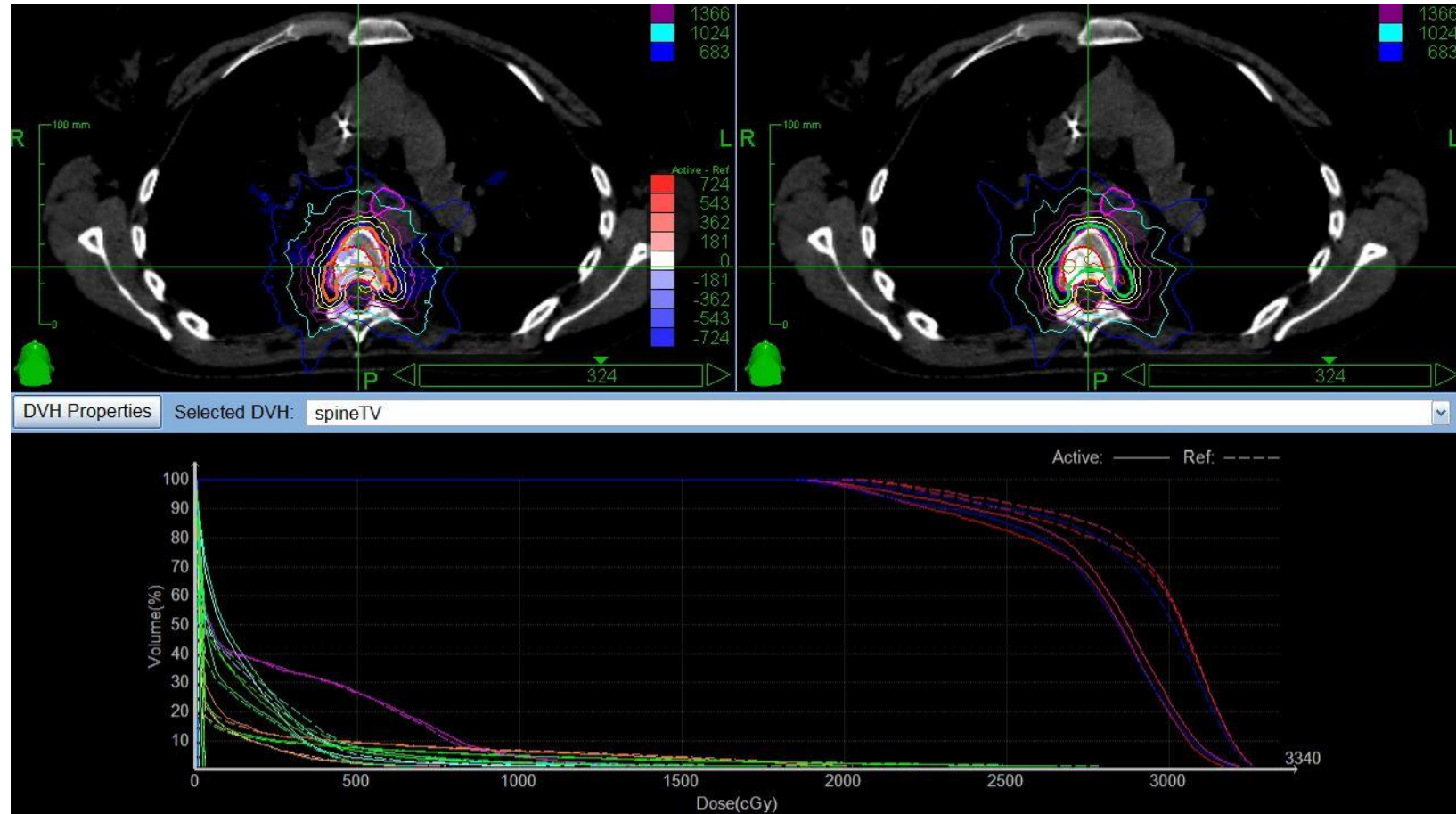
Cas clinique n°3



Cas clinique n°3



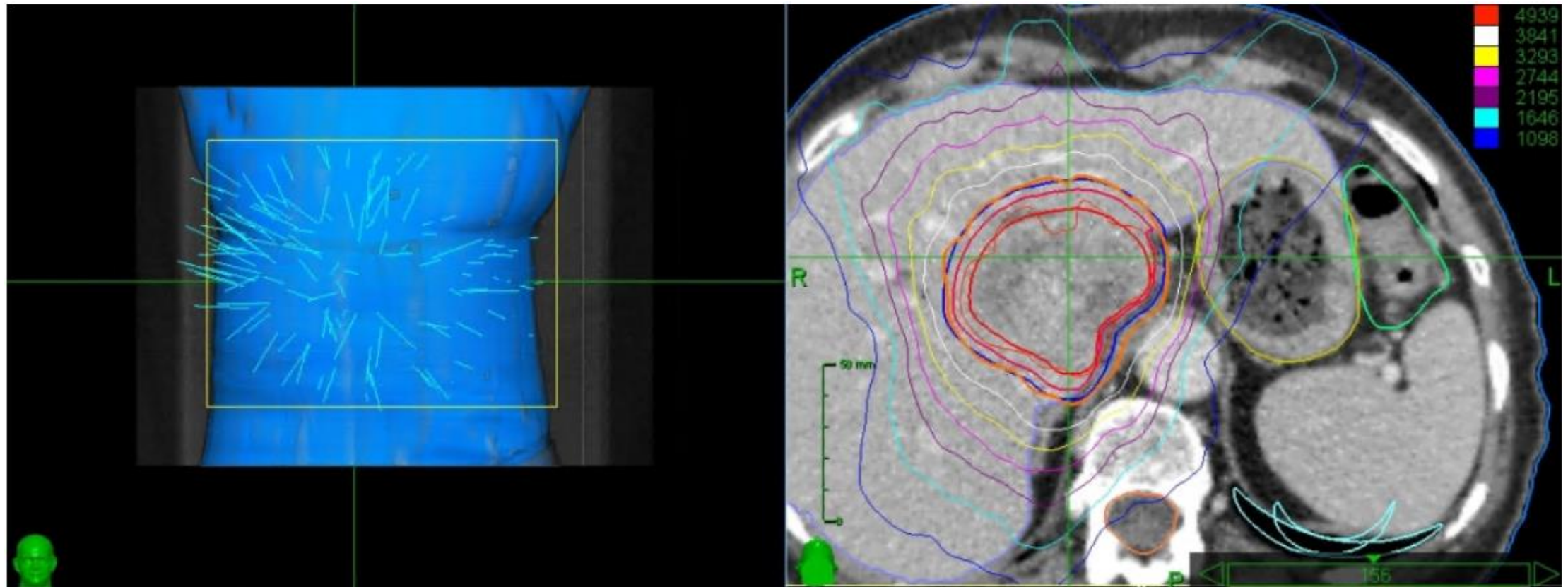
Cas clinique n°3



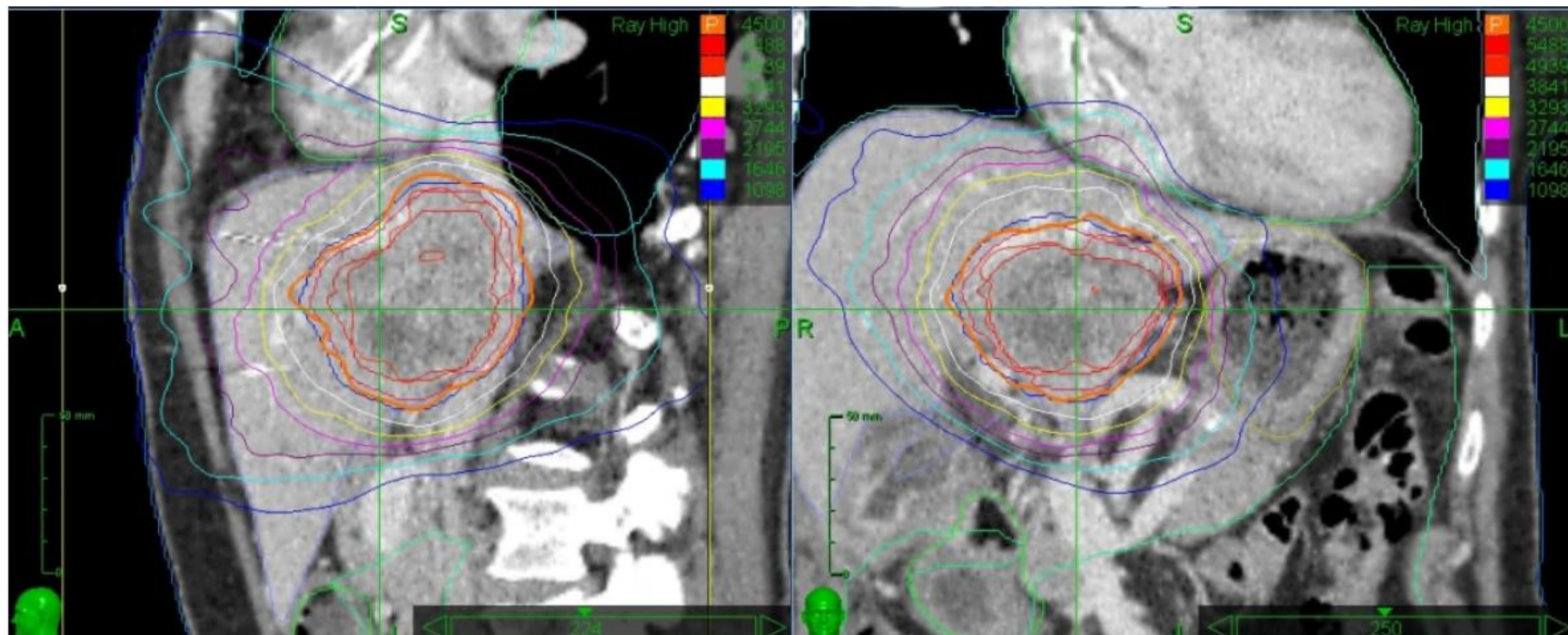
Cas clinique n°4

- 67 ans
- juin 2015= CCI grade 3 RH- HER2+++ 10 cm N+ 2 méta hépatiques
- mise sous perjeta+herceptin+TXT
- mastectomie totale droite en novembre 2015=pT1(2cm) N0/13 GHP=2 Ki 67=10%
- tep=reponse complete avec poursuite perjeta et herceptin et radiotherapie mammaire effectuée
- juin 2016=reprise evolutive hepatique isolée segment 1
- proposition de kadcyla
- septembre 2016=progression hepatique isolée
- proposition de herceptin et xeloda
- janvier 2017=toujours lesion hepatique unique segment1
- **cyberknife** sur la lesion du segment I

Cas clinique n°4



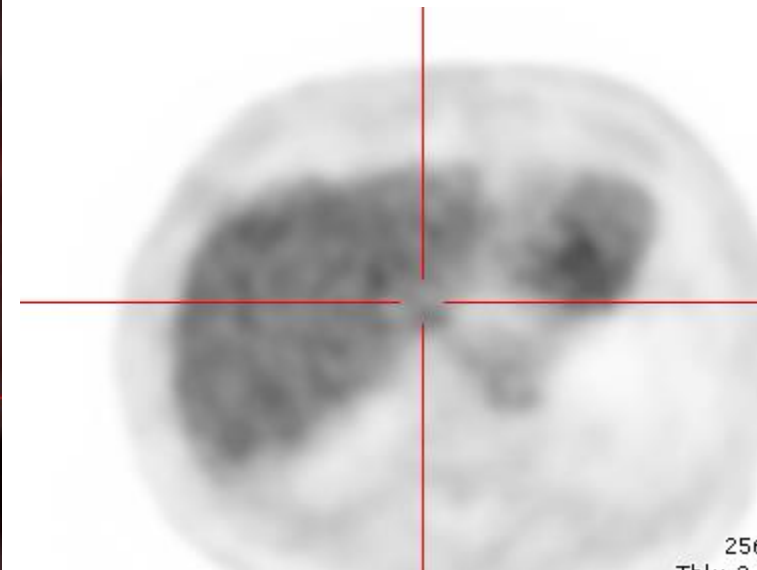
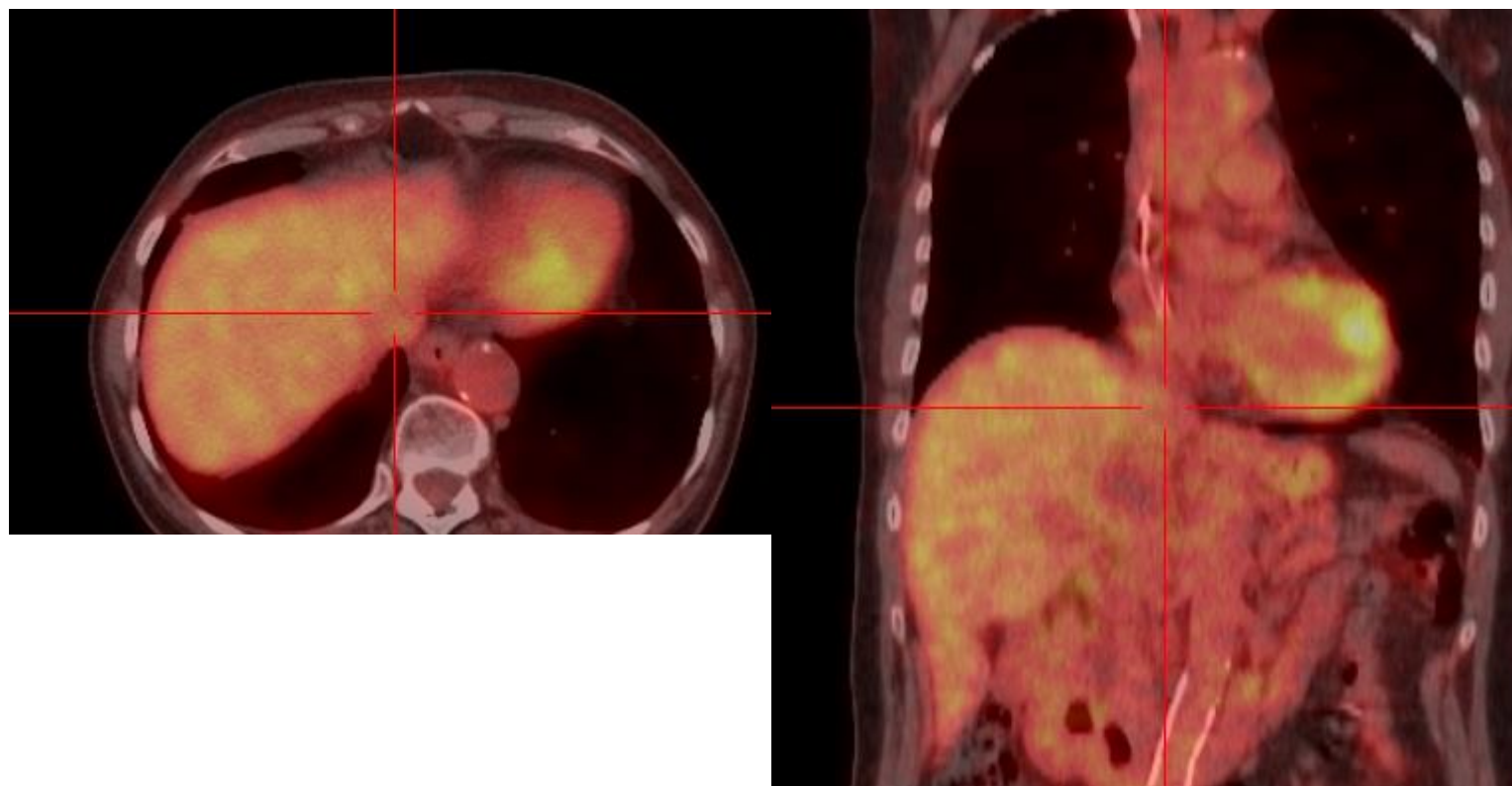
Cas clinique n°4



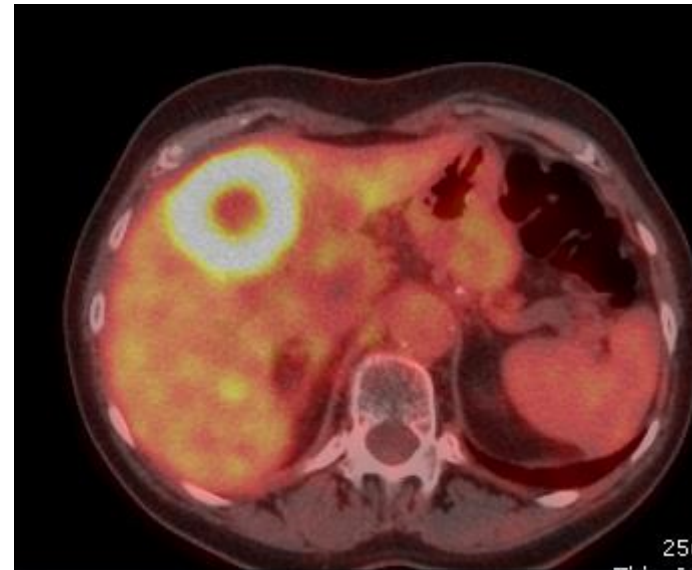
Cas clinique n°4

VOI	Min (cGy)	Mean (cGy)	Max (cGy)	CI	nCI	HI	Coverage %
* Duodenum	104.68	254.47	1646.06	n/a	n/a	n/a	n/a
Estomac	139.06	1077.14	3239.84	n/a	n/a	n/a	n/a
GTV	4710.15	5158.96	5421.69	2.20	2.20	1.20	100.00
* Coeur	101.33	387.65	3096.39	n/a	n/a	n/a	n/a
* Oesophage	121.37	843.84	3766.63	n/a	n/a	n/a	n/a
* Grele	93.55	269.70	1135.75	n/a	n/a	n/a	n/a
* External	75.54	754.74	5421.69	n/a	n/a	n/a	n/a
* Moelle	134.61	760.63	1456.49	n/a	n/a	n/a	n/a
* Rein g	119.31	363.19	897.51	n/a	n/a	n/a	n/a
* Rein d	119.44	526.78	2859.28	n/a	n/a	n/a	n/a
* Foie	103.58	2056.40	5421.69	n/a	n/a	n/a	n/a
* Poumon g	90.28	160.28	959.34	n/a	n/a	n/a	n/a
* Poumon d	96.28	513.40	4821.48	n/a	n/a	n/a	n/a
CTV	4237.29	5051.46	5421.69	1.35	1.35	1.20	99.91
PTV	3475.64	4940.86	5421.69	1.06	1.11	1.20	94.87
* foie-CTV	103.58	1785.44	5308.17	n/a	n/a	n/a	n/a
* foie - ptv10mm	103.58	1476.48	3988.96	n/a	n/a	n/a	n/a

Cas clinique n°4



Cas clinique n°4





**Centre
Bourgogne**
Traitement du cancer



Conclusions



Conclusion

- Patients oligométastatiques
 - « long-survivants »
 - Stratégies thérapeutiques agressives
 - Systémiques ET locales (chirurgie, SBRT, etc...)
 - À positionner précocement
- En pratique: inclure dans essais thérapeutiques (STEREO SEIN; STEREO OS)
++++
 - Homogénéité des modalités d'irradiation
 - Phase III: efficacité SBRT en 1^{ère} ligne métastatique en complément des traitements systémiques
 - <5% des patientes métastatiques → niche thérapeutique, « peu de concurrence » avec les essais des traitements systémiques (patientes « longues survivantes » sous traitements standards)



**Centre
Bourgogne**
Traitement du cancer



Remerciements :

- Dr David Pasquier
- Dr Céline Bourgier

