

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Radiothérapie stéréotaxique de métastases extra-cérébrales de  
mélanome oligométastatique : étude rétrospective bi-centrique.**

Présentée et soutenue publiquement le 9 Décembre 2022 à 18h  
au Pôle Recherche  
par **Victorine TRENTESAUX – BIGO**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Éric LARTIGAU**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Laurent MORTIER**

**Madame le Docteur Carole TEMPLIER**

**Madame le Docteur Sophie MAIEZZA**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Xavier MIRABEL**

---



# AVERTISSEMENTS

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les Thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



# TABLE DES MATIERES

|   |           |
|---|-----------|
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>INTRODUCTION .....</b>   | <b>8</b>  |
| 1. <i>Mélanome</i> .....  | 8         |
| 1.1 Epidémiologie .....   | 8         |
| 1.2 Facteurs de risque.....   | 9         |
| 1.3 Diagnostic .....  | 10        |
| 1.4 Facteurs pronostiques.....  | 12        |
| 1.5 Examens complémentaires .....   | 12        |
| 1.6 Prise en charge du mélanome localisé .....  | 14        |
| 1.7 Prise en charge du mélanome métastatique.....   | 17        |
| 1.8 Mélanome oligométastatique.....   | 26        |
| 2. <i>Maladie oligométastatique</i> .....   | 27        |
| 2.1 Concept de la maladie oligométastatique.....  | 27        |
| 2.2 Différents types de maladies oligométastatiques .....                                     | 29        |
| 2.3 Prise en charge de la maladie oligométastatique : Différents traitements focaux.....      | 33        |
| 2.4 Recommandations actuelles de traitement local du mélanome oligométastatique .....         | 43        |
| 3. <i>La radiothérapie stéréotaxique</i> .....  | 45        |
| 3.1 Principes techniques de la radiothérapie stéréotaxique.....                               | 45        |
| 3.2 Principes du Cyberknife®.....   | 46        |
| 3.3 Préparation du traitement.....  | 48        |
| 3.4 Schémas d'irradiation .....   | 50        |
| 3.5 Effet abscopal.....   | 54        |
| 3.6 Toxicités de l'association radiothérapie et traitements systémiques dans le mélanome..... | 59        |
| 4. <i>Rationnel de l'étude et objectifs</i> .....   | 60        |
| 4.1 Rationnel de l'étude.....   | 60        |
| 4.2 Objectifs.....  | 62        |
| <b>MATERIELS ET METHODES .....</b>  | <b>62</b> |
| 1. <i>Description de la population</i> .....  | 63        |
| 2. <i>Description du traitement</i> .....   | 66        |
| 3. <i>Suivi des patients</i> .....  | 67        |
| 4. <i>Critères de jugement</i> .....  | 68        |
| 5. <i>Analyse statistique</i> .....   | 69        |
| <b>RÉSULTATS.....</b>   | <b>70</b> |
| 1. <i>Description de la population et des traitements reçus</i> .....                         | 70        |
| 1.1 Caractéristiques de la population au diagnostic.....                                      | 70        |
| 1.2 Description de la rechute avant radiothérapie stéréotaxique .....                         | 72        |
| 1.3 Description de la maladie oligométastatique.....  | 74        |
| 1.4 Description de la RTS et des traitements associés .....                                   | 76        |
| 2. <i>Efficacité</i> .....  | 80        |
| 3. <i>Sécurité</i> .....  | 85        |
| 4. <i>Valeur pronostique des facteurs sur l'efficacité</i> .....                              | 86        |
| <b>DISCUSSION.....</b>  | <b>88</b> |

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| 1. <i>Analyse des résultats</i> ..... | 88         |
| 2. <i>Points forts</i> .....          | 104        |
| 3. <i>Limites</i> .....               | 105        |
| 4. <i>Perspectives</i> .....          | 106        |
| <b>CONCLUSION</b> .....               | <b>110</b> |
| <b>ANNEXES</b> .....                  | <b>111</b> |
| <b>REFERENCES</b> .....               | <b>113</b> |

# LISTE DES ABREVIATIONS

TDM : Tomodensitométrie  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
TEP : Tomographie par Émission de Positons  
RT : Radiothérapie  
RTS : RadioThérapie Stéréotaxique  
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive  
DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge  
IC : Insuffisance cardiaque  
IRC : Insuffisance Rénale Chronique  
RGO : Reflux Gastro-Oesophagien  
TVP : Thrombose Veineuse Profonde  
SSM : Superficial Spreading Melanoma  
LMM : Lentigo Maligna Melanoma  
NC : Non connu  
DM : Donnée Manquante  
cs-HR : Cause-specific Hazard Ratio  
HR : Hazard Ratio  
IC95% : Intervalle de Confiance à 95%  
NS : Non Significatif  
NE : Non Estimé  
SG : Survie Globale  
SSP : Survie Sans Progression  
GTV : Gross Tumor Volume  
CTV : Clinical Target Volume  
PTV : Planned Target Volume  
Gy : Gray  
MV : Mega Volt  
ICRU : International Commission on Radiation Units & measurements  
Dmin : Dose minimale  
Dmax : Dose maximale  
DDR : Digitally Reconstructed Radiography  
OAR : Organe à risque  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
IC95% : Intervalle de Confiance à 95%  
p : Valeur de p  
OS : Overall Survival  
PFS : Progression Free Survival  
LC : Local Control  
CTLA4 : Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4  
PD1 : Programmed cell Death protein 1  
NCI-CTCAE : National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events

# INTRODUCTION

## 1. Mélanome

### 1.1 Épidémiologie

Le mélanome est une tumeur maligne se développant à partir des mélanocytes.

Il représente 10% des cancers cutanés et entre 2 et 3 % de l'ensemble des cancers.

Il est responsable de 90% des décès liés aux cancers cutanés.

En France, en termes d'incidence, le mélanome cutané se situe au 6ème rang des cancers chez la femme et au 8ème rang des cancers chez l'homme.

L'âge médian au diagnostic en 2012 était de 64 ans chez la femme et de 61 ans chez l'homme. (1)

En 2020, 16 500 (3,5%) nouveaux cas ont été diagnostiqués en France. (2)

Le mélanome cutané est le premier des cancers en termes d'augmentation de fréquence : en France, le nombre de nouveaux cas a plus que doublé en 20 ans. En effet, entre 1990 et 2012, l'incidence standardisée du mélanome est passée de 5.5 à 12 pour 100 000 personnes chez l'homme et de 7.7 à 12.3 pour 100 000 personnes chez la femme. (2)

Dans le monde, en 2020, on compte 325 000 nouveaux cas et 57 000 décès (tous âges et sexe confondus). L'Europe est l'une des régions du monde les plus touchées avec 150 000 nouveaux cas (46%). (3)

Entre 2020 et 2040, le nombre de nouveaux cas estimés en France augmentera de plus de 15% (4) et l'incidence devrait également continuer à augmenter durant des décennies dans de nombreuses régions d'Europe. (5)

## **1.2 Facteurs de risque**

Le principal facteur de risque de développer un mélanome est l'exposition aux rayonnements ultraviolets et en particuliers les érythèmes solaires dans l'enfance et l'adolescence. (6)

L'incidence est plus élevée en cas de phototype clair et dans les régions de basse latitude. (7)

La prédisposition génétique est également un facteur de risque majeur, environ 10% des mélanomes sont concernés. Cela survient principalement dans les familles atteintes du syndrome des nævus atypiques et la survenue de 2 cas de mélanomes chez des apparentés au 1er degré ou de 3 cas dans la même famille quel que soit le degré de parenté permet de suspecter un contexte familial.

Des incidences plus élevées de mélanome ont été décrites dans certaines maladies génétiques comme l'ataxie-télangiectasie ou le xeroderma pigmentosum. (8)

Le nombre de nævi est lui aussi considéré comme étant un facteur de risque. Les patients ayant plus de 50 nævi, un nævus congénital géant ou >2 nævi atypiques sont plus à risque de développer un mélanome. (9)

### 1.3 Diagnostic

Les mélanomes cutanés sont les plus fréquents. Dans 80% des cas, ils apparaissent de novo et dans 20% des cas ils surviennent sur nævus préexistant.

Ce sont des lésions pigmentées dans la très grande majorité des cas mais elles peuvent aussi être achromiques.

La suspicion clinique peut être orientée par les règles ABCDE (Asymétrie, Bords irréguliers, Couleur hétérogène, diamètre > 6mm, Évolutivité) et par la méthode du “vilain petit canard” correspondant à un nævus différent des autres chez un même individu. (10)

Le diagnostic de certitude est anatomopathologique.

Il en existe cinq sous-types anatomo-cliniques qui ont une valeur pronostique (11) :

- Le mélanome superficiel extensif “SSM” (superficial spreading melanoma)  
Il s’agit de la forme la plus fréquente de mélanome (environ 45%).  
L’évolution de la lésion se fait en deux phases, la première correspondant à une prolifération des mélanocytes dans l’épiderme sans franchissement de la membrane basale (phase d’extension horizontale) et la deuxième correspondant à l’invasion progressive du derme par les cellules tumorales (phase d’extension verticale)
  
- Le mélanome nodulaire

Il s'agit de la forme la plus agressive, d'emblée invasive. Elle représente 15 à 20% des mélanomes et est caractérisée par un nodule intradermique (extension verticale d'emblée) sans contingent tumoral épidermique.

- Le mélanome de Dubreuilh ou lentigo maligna melanoma (LMM)

Il représente environ 10% des cas de mélanome et se retrouve principalement chez les personnes âgées, sur le visage, en zone photo-exposées (malaire, temporale). L'évolution initiale est lente, la lésion restant longtemps limitée aux couches superficielles de l'épiderme avant une extension verticale tardive.

- Le mélanome acro-lentigineux

Il se retrouve préférentiellement chez les sujets à peau foncée ou noire et se localise au niveau des régions palmo-plantaires ou sous unguéales (zones où la pigmentation naturelle de la peau est moins marquée). Il représente environ 2% des formes de mélanome et, à la différence des autres sous-types anatomo-cliniques, il s'agit d'une forme moins UV-induite.

- Le mélanome muqueux

Il représente 1% des mélanomes et se développe au niveau des voies aéro-digestives ou génitales. Leur pronostic, très sombre, est en partie lié au diagnostic à un stade tardif.

## **1.4 Facteurs pronostiques**

Il existe 2 facteurs pronostiques principaux, l'indice de Breslow et l'ulcération de la tumeur en analyse anatomopathologique. (12)

L'indice de Breslow, exprimé en millimètres, correspond à l'épaisseur tumorale maximale, c'est-à-dire à l'épaisseur entre la partie supérieure de la granuleuse de l'épiderme et la cellule tumorale la plus profonde.

Ces 2 facteurs constituent le stade T de la classification TNM 8e édition de l'AJCC et sont étroitement corrélés à la survie globale à 5 ans. (Annexe 1) (13)

Il existe également d'autres facteurs pronostiques comme la présence d'embols vasculaires ou lymphatiques, la présence de signes de régression, l'index mitotique élevé ( $\geq 1$  mitose/mm<sup>2</sup>), la localisation de la lésion et l'envahissement du premier relais ganglionnaire. (11)

## **1.5 Examens complémentaires**

### 1.5.1 Imagerie

Concernant les examens d'imagerie, la réalisation d'une échographie ganglionnaire loco-régionale est recommandée à partir du stade IB de la 8e édition de l'AJCC. A partir du stade IIC, il est recommandé de réaliser, en complément, un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou un TEP scanner et une IRM cérébrale

### 1.5.2 Moléculaire

D'un point de vue moléculaire, à partir du stade III de la 8e édition de l'AJCC et au-delà, il est recommandé de réaliser une analyse mutationnelle afin de déterminer le statut BRAF V600. Cette analyse doit préférentiellement être effectuée sur du tissu métastatique, sinon, sur la lésion primitive. (11)

Différentes mutations activatrices de la protéine sérine thréonine kinase B-RAF, appartenant à la famille des protéines RAF et codée par l'oncogène BRAF, ont été décrites pour la 1ère fois au début des années 2000, entraînant une activation accrue des voies de signalisation des MAP Kinase et protéines AKT. (14)

La protéine BRAF mutée, et donc activée, phosphoryle et active les protéines MEK1 et MEK2 qui activent ensuite les MAP Kinases situées en aval.

Ces dernières jouent un rôle important dans la régulation de la survie et de la prolifération des cellules tumorales. (15)

La voie RAF-MEK-ERK est donc constitutivement active en l'absence de facteurs de croissance spécifiques.

Ces mutations activatrices BRAF V600 concernent environ 45% des patients atteints d'un mélanome cutané et la plus couramment observée est la mutation BRAF V600E. (16)

Les patients porteurs des mutations V600 D/E/K sont donc éligibles à un traitement par inhibiteurs sélectifs (anti BRAF et anti MEK).

## 1.6 Prise en charge du mélanome localisé

### 1.6.1 Généralités

Des recommandations européennes sur la prise en charge du mélanome cutané ont récemment été mises à jour. (17)

Environ 90% des mélanomes sont diagnostiqués à un stade localisé.

La décision thérapeutique doit toujours être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le principal traitement du mélanome localisé est l'exérèse chirurgicale d'emblée, dès la suspicion diagnostique, qui sera suivie d'une reprise de la cicatrice avec des marges de sécurité allant de 1 à 2 cm en fonction de l'épaisseur tumorale (indice de Breslow). (18)

Chez les patients ayant une épaisseur tumorale  $\geq 1$ mm ou  $\geq 0,8$ mm associée à des facteurs de risque histologiques, la technique du ganglion sentinelle est réalisée, bien que le bénéfice en survie de cette approche n'ait pas encore été clairement démontré. En cas de ganglion sentinelle positif, le curage ganglionnaire se discute au cas par cas en RCP.

Il n'y a pas de place pour la radiothérapie adjuvante des aires ganglionnaires de drainage après exérèse du primitif. Un essai randomisé prouve que la RT adjuvante après lymphadénectomie apporte un bénéfice en termes de contrôle locorégional

mais sans impact sur la survie et au prix d'une majoration des toxicités pouvant être sévères. (17,19)

### 1.6.2 Traitements systémiques adjuvants

Un traitement adjuvant est proposé chez les patients à haut risque d'avoir des métastases microscopiques.

Il s'agit principalement des patients ayant un mélanome en résection complète, de stade III et IV de la classification de l'AJCC. (17)

L'interféron alpha a été la première molécule à montrer une amélioration significative de la survie sans maladie dans le traitement adjuvant du mélanome, associée, dans certains essais, à une amélioration de la survie globale mais au prix de toxicités significatives. (20)

Ces dernières années, suite à 5 essais contrôlés randomisés (21–25) ayant démontré l'efficacité de l'immunothérapie et des thérapies ciblées sur la survie sans récurrence dans la prise en charge adjuvante des mélanomes de stade III ou IV résectés, les anti PD1 et les anti BRAF/MEK sont devenues les molécules de première ligne dans le traitement adjuvant du mélanome.

-Dans l'étude d'EGGERMONT et son équipe (21), comparant un anti CTLA4, l'Ipilimumab, à un placebo, le taux de survie sans récurrence à 3 ans était de 46.5% (IC 95% 41.5-51.3) dans le groupe Ipilimumab contre 34.8% (30.1-39.5) dans le groupe placebo.

-Dans l'étude de Weber et son équipe (22) comparant le Nivolumab à l'Ipilimumab, le taux de survie sans récurrence à 1 an était de 10% supérieur dans le groupe Nivolumab (HR 0.65; 97.56% CI, 0.51 to 0.83; P<0.001).

-Dans l'étude d'Éggermont (23) comparant le Pembrolizumab à un placebo, le taux de survie sans récurrence était significativement supérieur dans le groupe Pembrolizumab avec un HR de 0.57 et une différence du taux de survie sans récurrence entre les 2 groupes à 12 et 18 mois respectivement de 14 et 18%, en faveur du Pembrolizumab.

-Dans l'étude de phase 2, randomisée, multicentrique et en double aveugle de Schadendorf et son équipe (25), 167 patients ont été randomisés en 1:1:1 pour recevoir soit du Nivolumab seul, soit du Nivolumab+Ipilimumab (4 doses puis Nivolumab seul) soit un placebo. La survie sans récurrence était significativement plus longue avec le Nivolumab seul (HR 0.56, IC 95% 0.36- 0.88) ou l'association Ipilimumab + Nivolumab (HR 0.23, IC 95%, 0.13-0.41) par rapport au placebo.

-En cas de mutation BRAF V600 E/K, l'essai COMBI-AD (24), comparant l'association d'un anti BRAF(Dabrafenib) et d'un anti MEK(Trametinib) à un placebo pour la prise en charge adjuvante dans les stade III, a montré un important bénéfice de la thérapie ciblée sur le taux de survie sans récurrence avec un HR de 0.47 et une différence du taux de survie sans récurrence entre les 2 groupes à 12 et 18 mois de 32 et 31% respectivement.

Les résultats à 5 ans de cette étude (26) retrouvent une durée de survie plus longue sans rechute et sans métastases à distance dans le groupe Dabrafenib/Trametinib en adjuvant par rapport au placebo sans effet toxique majeur à long terme.

Les recommandations actuelles concernant les traitements adjuvants pour les patients ayant un mélanome en résection complète de stade III et IV de la classification de l'AJCC, sont d'utiliser principalement les anti-PD1 (Nivolumab ou Pembrolizumab), pour les stades III et IV, quel que soit le statut mutationnel du patient ou, en cas de mutation BRAF, pour les stades III, un traitement par thérapie ciblée de type Dabrafenib+Trametinib. (17)

## **1.7 Prise en charge du mélanome métastatique**

### 1.7.1 Généralités

Historiquement, le mélanome métastatique, dont le traitement standard était la chimiothérapie par Dacarbazine, était associé à un très mauvais pronostic avec des médianes de survie comprises entre 8 et 12 mois. (27)

Le taux de survie à 5 ans ne dépassait pas les 15%. (28)

Avec l'arrivée des thérapie ciblées (anti MEK et anti BRAF) et des immunothérapies (anti-CTLA4 et anti-PD1), on assiste à une révolution de la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique avec une amélioration considérable des données de survie, la survie médiane pouvant aller au-delà de 26 mois. (29,30)

### 1.7.2 Chimiothérapie et autres molécules

Avant l'arrivée des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, la chimiothérapie a longtemps été le seul traitement systémique disponible. La Dacarbazine était la molécule la plus anciennement utilisée. On pouvait espérer une diminution de taille des lésions mais aucune molécule n'avait démontré un avantage en survie par rapport aux soins de support exclusifs. Les taux de réponse retrouvés dans plusieurs essais étaient de l'ordre de 5 à 12%. (27)

Il s'agit donc, actuellement, d'un traitement de dernier recours en cas de résistance à l'immunothérapie ou aux thérapies ciblées.

D'autres molécules comme l'interféron alpha et l'interleukine-2 ont permis d'obtenir de faibles taux de réponse dans des essais non randomisés. Les stratégies de vaccination ont soulevé beaucoup d'intérêt mais aucun vaccin efficace n'a été développé. (31)

#### Immunothérapie

##### ➤ Anti CTLA-4

Les anticorps anti CTLA-4 sont des anticorps monoclonaux ayant pour cible la protéine CTLA-4 exprimée à la surface des lymphocytes T.

Cette protéine a pour rôle de bloquer l'interaction du lymphocyte T avec la cellule présentatrice d'antigène au niveau des organes lymphoïdes et donc de limiter l'action du système immunitaire.

Les anticorps anti CTLA4 vont donc permettre de restaurer la réponse immunitaire en maintenant l'action des cellules T qui pourront s'attaquer aux cellules tumorales.

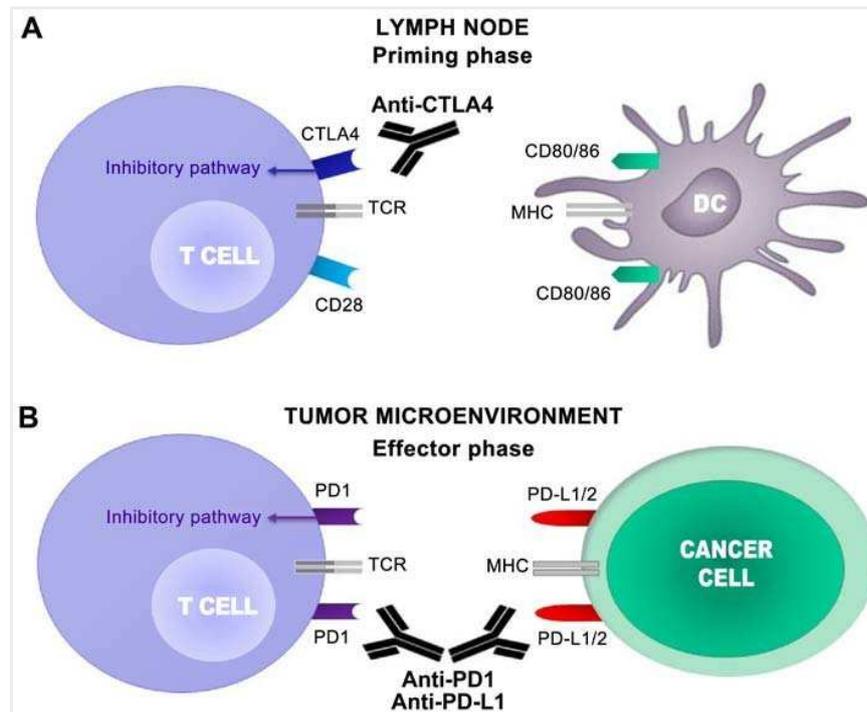


Figure 1 : Mécanisme d'action des anti CTLA-4 et des anti PD-1 (32)

L'anticorps anti CTLA-4 Ipilimumab a été la 1<sup>ère</sup> molécule d'immunothérapie à montrer un bénéfice en survie globale dans le traitement du mélanome métastatique. Dans l'étude menée par Robert C. et son équipe (33), la survie globale était significativement plus longue dans le groupe Ipilimumab+Dacarbazine que dans le groupe Dacarbazine+Placebo (11.2 mois vs 9.1mois) avec des taux de survie plus élevés dans le groupe Ipilimumab + Dacarbazine à 1 an (47.3% vs. 36.3%) et à 2 ans (28.5% vs. 17.9%) (HR de décès, 0.72; P<0.001).

Malgré tout, avec le développement des anti-PD1 et devant le risque de toxicités sévères à type de réactions auto-immunes pouvant être cutanées, digestives, hépatiques ou thyroïdiennes, la place de l'Ipilimumab dans la stratégie thérapeutique du mélanome métastatique a changé, ne pouvant être utilisé actuellement qu'en association aux anti PD1.

➤ Anti PD-1

La protéine PD-1 est exprimée à la surface des lymphocytes T et son ligand PDL-1 est exprimé par les cellules tumorales. La liaison de PDL-1 avec son récepteur PD-1 entraîne l'inactivation des lymphocytes T et on observe une diminution de la réponse anti-tumorale, la cellule cancéreuse devient donc invisible pour le système immunitaire.

Lorsque cette liaison est bloquée par les anti-PD1, on restaure une immunité anti tumorale, qui sera ensuite effective si le microenvironnement tumoral est favorable.

Le Nivolumab, anticorps anti-PD-1, améliore la PFS et OS par rapport à la Dacarbazine avec, dans l'étude CheckMate 066 (34), des taux de survie globale à 1an de 72.9% (IC 95%, 65.5 à 78.9) dans le groupe Nivolumab contre 42.1% (IC 95%, 33.0 à 50.9) dans le groupe Dacarbazine et une PFS médiane plus que doublée dans le groupe Nivolumab (5.1 mois vs 2.2 mois, HR de décès ou progression 0.43; IC 95% CI, 0.34 à 0.56; P<0.001).

Les données à 5 ans de cette étude (29) confirment le bénéfice significatif du Nivolumab par rapport à la Dacarbazine avec des taux de survie globale à 5ans de 39% en faveur du Nivolumab.

Dans l'étude CheckMate-067 (35), les résultats à 4 ans de suivi retrouvent un bénéfice durable en survie avec l'association en 1ere ligne de traitement métastatique du Nivolumab + Ipilimumab ou du Nivolumab seul.

Cette étude a permis l'obtention de l'AMM de l'association Ipilimumab + Nivolumab en 1ère ligne chez les patients BRAF sauvages.

Dans l'étude KEYNOTE-006 (36), le Pembrolizumab continue de montrer une supériorité par rapport à l'Ipilimumab à 5 ans de suivi avec une survie globale médiane de presque 33 mois dans le groupe Pembrolizumab contre 16 mois dans le groupe Ipilimumab (HR 0.73, IC 95% 0.61-0.88, p=0.00049).

### Thérapie ciblée

Comme cité précédemment, les mutations activatrices BRAF V600 concernent environ 45% des patients atteints d'un mélanome cutané et la plus couramment observée est la mutation BRAF V600E. (16)

La protéine BRAF mutée et donc activée, phosphoryle et active les protéines MEK1 et MEK2 qui activent ensuite les MAP Kinases situées en aval. La voie RAF-MEK-ERK est donc constitutivement active en l'absence de facteurs de croissance spécifiques. (15)

Les patients porteurs de ces mutations sont donc éligibles à un traitement par inhibiteurs sélectifs (anti BRAF et anti MEK).

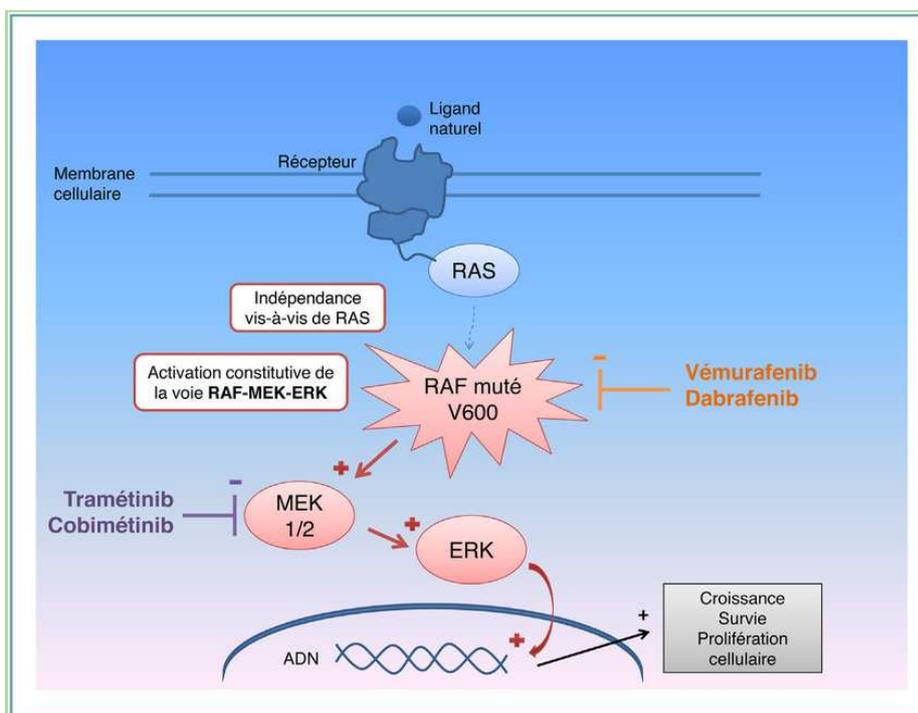


Figure 2 : Mécanismes d'action des thérapies ciblées (37)

Dans le mélanome métastatique muté BRAF V600, l'inhibition ciblée de la voie des MAPK, par l'association d'un inhibiteur de RAF et d'un inhibiteur de MEK, entraîne une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression, par rapport à la chimiothérapie.

Dans l'étude randomisée de Chapman et son équipe (38), comparant le Vémurafénib à la Dacarbazine chez les patients atteints d'un mélanome métastatique BRAF

V600E muté, le taux de réponse était de 48% avec le Vémurafénib contre 5% avec la Dacarbazine et le Vémurafénib était associé à une réduction du risque de décès ou de progression de 74% par rapport à la Dacarbazine.

Pour le Dabrafenib, une étude randomisée de phase 3 (39) rapporte des résultats similaires avec une médiane de survie sans progression doublée dans le groupe Dabrafenib par rapport au groupe Dacarbazine.

Concernant les anti-MEK, l'étude de Flaherty et son équipe (16) rapporte une médiane de survie sans progression 3 fois supérieure dans le groupe Trametinib par rapport au groupe chimiothérapie (Dacarbazine ou Paclitaxel)

Cependant, sous traitement par anti BRAF seuls, des mécanismes de résistance ont émergé et des cas de cancers secondaires liés à l'activation paradoxale de la voie des MAP Kinases ont été décrits. (40,41)

Les combinaisons des anti BRAF et anti MEK ont donc été développées pour pallier à l'émergence de résistances et éviter l'activation paradoxale de la voie des MAP kinases.

Quatre essais de phase 3 ont mis en évidence une amélioration considérable du taux de réponse objective, de la survie globale et de la survie sans progression avec un traitement combiné par anti BRAF et anti MEK.

- Dans l'essai coBRIM (42) associant le Vémurafénib et le Cobimetinib, la survie globale est de 22 mois dans le groupe Vémurafénib/Cobimetinib et de 17 mois dans le groupe Vémurafénib seul.

-Les essais COMBI-d (43) et COMBI-v (44) retrouvent des résultats similaires avec l'association Dabrafenib/Trametinib par rapport au Dabrafenib seul en cas de mutation BRAF V600E ou V600K.

Les résultats à 5 ans de ces 2 études (30) retrouvent un taux de survie sans progression de 19% et un taux de survie globale de 34% à 5 ans avec une survie globale médiane de 26 mois.

-L'étude Columbus (45), étude de phase 3 randomisée, multicentrique, a également mis en évidence une amélioration de la survie sans progression de l'association Encorafenib/Binimetinib par rapport à l'Encorafenib seul ou au Vémurafénib seul. Il s'agit de la dernière association ayant obtenu une AMM.

### Prise en charge du mélanome métastatique BRAF muté/ BRAF sauvage

Le Nivolumab et le Pembrolizumab, en tant qu'anti PD-1, sont considérés comme une option de traitement efficace en 1ère ligne pour tous les patients ayant un mélanome métastatique, indépendamment du statut BRAF. Ils peuvent être administrés en monothérapie ou, chez les patients BRAF sauvage, en association aux anti CTLA-4 (Ipilimumab). (35)

Pour les patients avec un mélanome métastatique muté BRAF-V600E ou V600K, dans les cas où la charge tumorale est élevée ou en cas de maladie particulièrement agressive et évolutive qui ne laisserait pas le temps à la réponse immunitaire anti-

tumorale de se mettre en place de façon efficace sous immunothérapie, le traitement de 1ère ligne recommandé est l'association des thérapies ciblées anti BRAF/anti MEK.

En cas de résistance à l'immunothérapie, chez les patients ayant un mélanome métastatique muté BRAF-V600E ou V600K, la thérapie ciblée peut être proposée comme traitement de 2e ligne. (17)

La combinaison de l'inhibition de BRAF et de MEK est considérée comme traitement de référence chez les patients BRAF mutés lorsque cette stratégie de traitement est indiquée. Elle présente un taux de réponse plus élevé et un meilleur profil de tolérance mais induit un autre profil d'effets secondaires comme l'hyperthermie, les toxicités cardiaques et ophtalmologiques. (43)

Dans le cas du mélanome BRAF muté, les 2 types de traitements peuvent donc être utilisés. Pendant longtemps, il n'y a pas eu de données d'essais cliniques prospectifs comparant directement ces 2 stratégies thérapeutiques. (46)

Ugurel et son équipe (47) avaient réalisé une analyse exploratoire des données de survie issues de différentes études cliniques portant sur ces nouveaux traitements. Leur comparaison révélait une supériorité de l'inhibition combinée de BRAF / MEK au cours des 6 1ers mois de traitement mais également des anti BRAF seul en comparaison aux anti PD1 seuls ou en association aux anti-CTLA-4 que ce soit en PFS ou en OS, en 1ere ou 2e ligne de traitement. Le taux PFS à 6 mois de l'association anti BRAF/anti MEK était de 72% vs 64% avec la double immunothérapie.

Après 6 mois de traitement, on assistait à une supériorité de l'immunothérapie par anti PD1 seul ou en combinaison avec les anti CTLA4. En effet, le taux de OS à 24

mois avec les anti BRAF/anti MEK était de 53.5% contre 63% avec la double immunothérapie.

L'inhibition de la voie des MAP Kinases à l'aide des anti BRAF/anti MEK permettait un taux de réponse plus élevé, cependant, l'immunothérapie permettait une réponse plus durable.

Suite à la récente publication des résultats de l'étude de phase III DREAMseq (48) et de l'étude SECOMBIT (49), la séquence thérapeutique à privilégier pour les patients atteints de mélanomes métastatiques mutés BRAF V600 serait de commencer par la double immunothérapie Ipilimumab + Nivolumab (supériorité en OS et durée de réponse plus longue). En cas de traitement par Encorafénib/Binimétinib, il est recommandé de switcher rapidement vers une immunothérapie.

Ces différentes études expliquent donc le changement intentionnel de molécules en cas de traitement par thérapie ciblée vers l'immunothérapie dès que cela est faisable et en l'absence de contre-indications afin de tirer le plus grand bénéfice des 2 stratégies thérapeutiques.

## **1.8 Mélanome oligométastatique**

Contrairement à la plupart des patients qui évolueront selon un mode multi-métastatique, certains patients évolueront uniquement de façon oligométastatique.

De la même manière, malgré les progrès des traitements systémiques, on assistera, chez certains patients sous immunothérapie ou thérapie ciblée, à l'émergence de clones résistants pouvant entraîner une progression isolée de quelques métastases.

Ces patients oligométastatiques pourraient tirer bénéfice d'un traitement local ablatif (+/- en combinaison au traitement systémique) afin d'améliorer le contrôle local, de retarder l'introduction du traitement systémique, de maintenir la même ligne de traitement voir même d'induire une réponse complète en détruisant les dernières cibles métastatiques, permettant d'arrêter les traitements systémiques.

## **2. Maladie oligométastatique**

### **2.1 Concept de la maladie oligométastatique**

Historiquement, le cancer à un stade métastatique était considéré comme une maladie incurable et les traitements systémiques et locaux, utilisés à visée palliative, avaient pour principal but de ralentir la progression de la maladie sans pouvoir espérer l'éradiquer complètement, à l'inverse, des cancers localisés et localement avancés où la stratégie thérapeutique avait pour vocation d'être curative.

C'est en 1995 qu'Hellman and Weichselbaum (50) décrivent pour la première fois le concept d'état oligométastatique (du grec ancien "oligos", peu abondant).

Ce concept, récemment revisité (51), est décrit comme étant un stade intermédiaire entre l'atteinte locorégionale et la maladie systémique avec un potentiel curatif en cas de traitement du primitif et des lésions métastatiques. Chez certains patients, la maladie métastatique ne se développe que dans un nombre limité de sites en raison de facteurs anatomiques et physiologiques.

Dans cet état transitoire, où le potentiel de diffusion métastatique est restreint et où les métastases y sont limitées en nombre (le plus souvent 3 à 5 lésions au maximum) (52), il existerait donc une fenêtre thérapeutique où le traitement local aurait pour but d'être ablatif et les patients pourraient bénéficier d'une approche curative. En fonction des traitements utilisés, on peut espérer une survie prolongée voire même une guérison. (53)

D'un point de vue biologique, un certain nombre d'étapes sont nécessaires pour aboutir à une diffusion métastatique : la prolifération puis l'invasion de la tumeur primitive, la migration de cellules tumorales via le système lymphatique et la dissémination hématogène puis leur implantation dans de nouveaux organes pour former des métastases. (54)

Une interaction entre les cellules tumorales (les "graines") et le microenvironnement (le "sol") est requise pour aboutir à la maladie métastatique, c'est la théorie du « seed and soil ». D'autres paramètres, comme l'interactions avec les facteurs homéostatiques favorisant la croissance cellulaire, la survie, l'échappement au

système immunitaire, l'angiogenèse, la dérégulation énergétique et l'instabilité génomique sont également indispensables.

Un « défaut » d'acquisition d'une ou plusieurs de ces caractéristiques conduirait à un phénotype tumoral oligométastatique dont le potentiel métastatique serait limité. (55)

Les preuves cliniques de l'existence d'un état oligométastatique dans différents types tumoraux émergent aussi bien dans la littérature chirurgicale que dans la littérature portant sur la RTS.

Dans une étude (56) portant sur plus de 5000 patients ayant eu une résection complète de leurs métastases pulmonaires provenant de divers primitifs, le taux de survie globale à 5 ans était de 36% associé à un contrôle de la maladie à long terme.

De la même façon, un taux de survie globale à 3 ans de 56% a été retrouvé dans une étude (57) portant sur 361 patients oligométastatiques issus de plusieurs essais cliniques traités par radiothérapie sur l'ensemble de leurs métastases extra-crâniennes ( $\leq 5$  métastases).

## **2.2 Différents types de maladies oligométastatiques**

Étant donnée l'absence de biomarqueurs cliniquement disponibles permettant d'identifier les patients atteints d'une véritable maladie oligométastatique, le diagnostic est essentiellement basé sur l'imagerie. Les avancées dans ce domaine permettent désormais d'identifier des métastases de petite taille et ainsi de différencier une maladie polymétastatique d'une maladie oligométastatique. (58,59)

L'identification par l'imagerie d'une maladie oligométastatique peut conduire malgré tout à différents scénarios, tant sur le pronostic que sur la stratégie thérapeutique à adopter. Pour tenter d'aider les cliniciens à identifier le type de maladie oligométastatique que présente un patient, la société européenne de radiothérapie et oncologie ESTRO et l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer EORTC ont établi une classification de la maladie oligométastatique sous la forme d'un arbre de décision assortie d'une nomenclature, à l'aide de 5 questions.

(60)

- La première question consiste à rechercher une histoire de maladie polymétastatique chez le patient avant le diagnostic de la maladie oligométastatique. Cela permet de différencier la maladie oligométastatique induite (antécédents de maladie polymétastatique) de l'authentique maladie oligométastatique (sans antécédent de maladie polymétastatique)

Dans le cas de la maladie oligométastatique induite, les traitements systémiques ou locaux n'ont pas réussi à éradiquer l'ensemble des métastases de par leur nombre, leur localisation ou l'acquisition de mécanisme de résistance.

L'authentique maladie oligométastatique indiquerait quant à elle une plus faible capacité métastatique.

-Dans un deuxième temps, dans le cas de l'authentique maladie oligométastatique, la recherche d'antécédent de maladie oligométastatique permet de différencier la maladie oligométastatique de novo (absence d'antécédent de maladie oligométastatique) de la maladie oligométastatique répétée (antécédents de maladie oligométastatique). Cette dernière aurait une agressivité moindre étant donné qu'une

grande partie des maladies oligométastatiques récidivent le plus souvent de manière polymétastatique.

-La survenue de la maladie oligométastatique dans un intervalle de plus ou moins 6 mois après le diagnostic du cancer primitif permet de différencier la maladie oligométastatique de novo synchrone (intervalle  $\leq 6$  mois entre le diagnostic de la maladie oligométastatique et le diagnostic du cancer primitif) et métachrone (intervalle  $> 6$  mois entre le diagnostic de la maladie oligométastatique et le diagnostic du cancer primitif).

-Dans le cas d'une maladie oligométastatique métachrone, d'une maladie oligométastatique répétée et d'une maladie oligométastatique induite, il faut différencier le développement de la maladie oligométastatique durant un intervalle sans traitement systémique ou avec un traitement systémique. Dans ces 3 cas de figures, la survenue d'une maladie oligométastatique sans traitement systémique définit une oligorécidive. Dans le cas de la maladie oligométastatique métachrone, le développement de la maladie oligométastatique chez un patient en cours de traitement systémique indique quant à elle une oligoprogression métachrone.

-Chez les patients atteints d'une maladie oligométastatique répétée ou induite, la progression ou non des lésions sur l'imagerie permet de différencier l'oligoprogression (maladie en progression sur l'imagerie) de l'oligopersistence (maladie stable ou en réponse partielle sur l'imagerie)

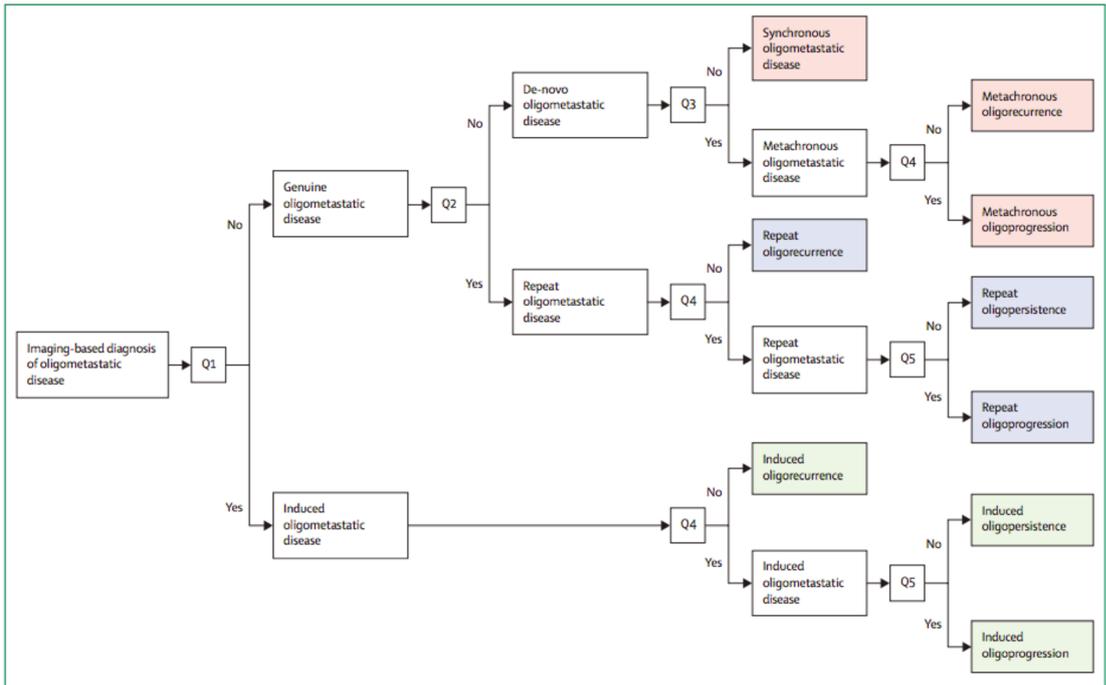


Figure 3 : Arbre de décision pour la classification de la maladie oligométastatique selon GUCKENBERGER et al. (60)

Q1 : Le patient a-t-il des antécédents de maladie polymétastatique avant le diagnostic actuel de maladie oligométastatique ? Q2 : Le patient a-t-il des antécédents de maladie oligométastatique avant le diagnostic actuel de maladie oligométastatique ? Q3 : La maladie oligométastatique a-t-elle été diagnostiquée pour la première fois plus de six mois après le diagnostic de cancer primitif ? Q4 : Le patient est-il sous traitement systémique actif au moment du diagnostic de la maladie oligométastatique ? Q5 : Y a-t-il des lésions oligométastatiques en progression sur l'imagerie actuelle ?

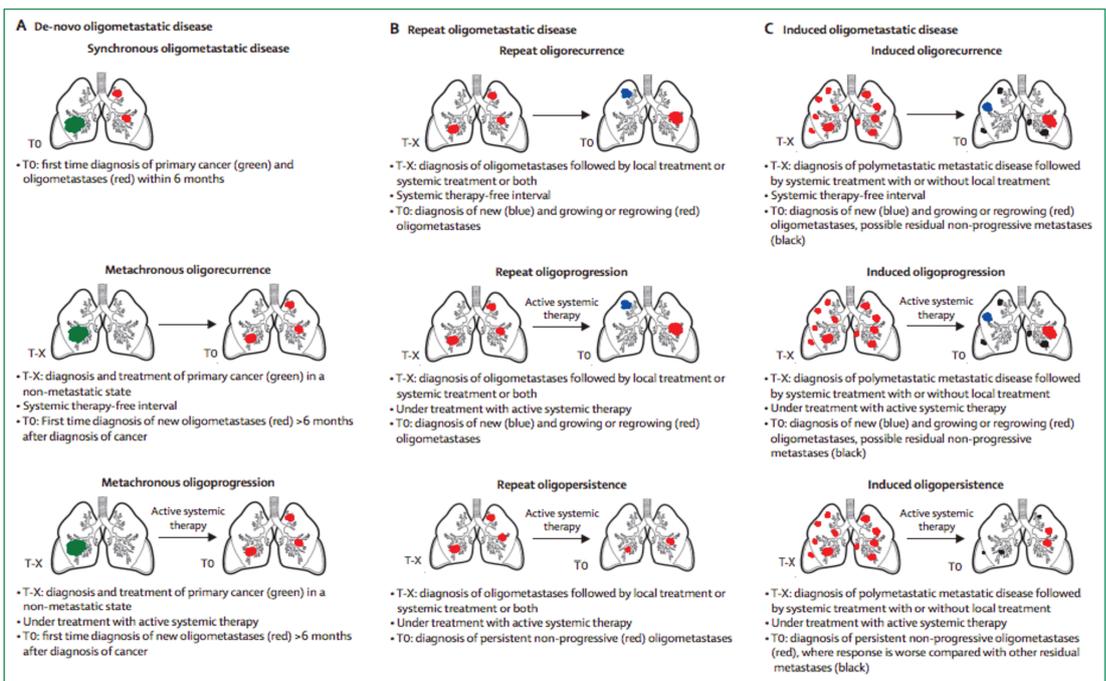


Figure 4 : Les différents aspects de la maladie oligométastatique (60)

## **2.3 Prise en charge de la maladie oligométastatique : Différents traitements**

### **focaux**

Selon le concept de maladie oligométastatique, certains patients ayant un nombre limité de métastases pourraient être guéris si toutes les lésions sont éradiquées. Un traitement local agressif de ces métastases permettrait d'obtenir une réponse tumorale complète, un bon contrôle local voire une survie prolongée.

Historiquement, la chirurgie était la 1<sup>ère</sup> modalité de traitement des métastases. (56)

Aujourd'hui, les techniques de radiothérapie stéréotaxique et les techniques thermiques de radiologie interventionnelle apparaissent comme étant des alternatives moins invasives et sont réalisables de façons efficaces et potentiellement itératives. (61)

Les essais contrôlés randomisés traitant de ce sujet sont cependant peu nombreux.

#### **2.3.1 Radiofréquence**

La radiofréquence est une technique de destruction tumorale percutanée, thermique, guidée par l'imagerie. Cette technique est essentiellement validée pour des lésions de moins de 3 cm (62) et est particulièrement utilisée pour les lésions secondaires hépatiques et pulmonaires. (63,64)

Ruers et son équipe (65) ont évalué l'impact d'un traitement ablatif par radiofréquence chez les patients atteints de métastases hépatiques d'un cancer colorectal. Dans cet essai randomisé de phase II, 119 patients avec au maximum 10 métastases hépatiques non résecables d'un CCR ont été randomisés pour recevoir soit un traitement systémique seul soit un traitement local par radiofréquence (+/- associé à une résection) en plus du traitement systémique. Les taux de survie globale à 5 ans (43.1% vs 30.3%) et à 8 ans (36% vs 9%) étaient nettement en faveur du bras de traitement combiné.

Concernant le traitement de métastases de mélanome, très peu de données sont disponibles. Il existe une série (66) de 20 patients avec un total de 75 lésions secondaires hépatiques traitées par radiofréquence, rapportant des taux de succès de 89,3 % avec une survie globale des patients après traitement de 19.3 mois.

### 2.3.2 Chirurgie

#### Tous Cancers

Comme cité précédemment, dans l'étude de cohorte de Pastorino et son équipe (56) portant sur plus de 5000 patients (tous primitifs confondus) ayant eu une résection complète d'une ou plusieurs métastases pulmonaires, les taux de survie globale sont relativement élevés : 37 % à 5 ans pour les patients traités pour un carcinome ; 31 % à 5 ans pour les sarcomes et 21 % à 5 ans pour les mélanomes.

D'autres études (67–69) rapportent des résultats encourageants en termes de survie avec des cas de rémissions durables en cas de résection de métastases hépatiques ou pulmonaires notamment dans le cancer colorectal ou dans le cancer du sein.

### Mélanome

Dans le cadre du mélanome, selon les recommandations européennes récemment mises à jour, en cas de maladie oligométastatique et si une résection complète est réalisable, l'exérèse chirurgicale des métastases (cérébrales ou extra-cérébrales) peut être envisageable. (17)

En effet, plusieurs études retrouvent des résultats encourageants chez les patients atteints d'un mélanome oligométastatique en cas d'exérèse de métastases présentes en nombre limité. (70–73)

Dans une étude américaine (74) portant sur l'analyse de la fréquence de la métastasectomie chez des patients atteints de mélanome de stade IV, 33,6% des patients ayant un mélanome métastatique ont subi une chirurgie de métastases (cutanées ou viscérales), entraînant une amélioration de la survie médiane passant de 5 mois à 12 mois avec la chirurgie.

### 2.3.3 Radiothérapie stéréotaxique

#### Tous Cancers

Historiquement, au stade métastatique, les techniques de radiothérapie étaient réservées à la palliation des symptômes.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques, en délivrant avec une grande précision des doses biologiquement équivalentes élevées dans des volumes cibles très restreints, permettant ainsi d'obtenir une efficacité à visée curative, fait dorénavant partie des traitements focaux, au même titre que la chirurgie ou la radiofréquence.

Avec d'excellents taux de contrôle local, la radiothérapie stéréotaxique apparaît donc comme une nouvelle option de traitement focal des oligométastases.

Initialement utilisée pour les tumeurs cérébrales, son utilisation s'étend dorénavant aux lésions extra crâniennes.

Grâce aux progrès des techniques de radiothérapie permettant de traiter plusieurs sites tumoraux chez un même patient, la RTS est de plus en plus répandue dans le monde pour traiter les cancers oligométastatiques. (75)

Pendant longtemps, cette technique était réalisée hors standard du fait du peu de données disponibles évaluant précisément la balance bénéfice-risque de ces traitements ablatifs. En effet, initialement, la preuve du concept de maladie oligométastatique a été proposée au travers de nombreuses études non randomisées. (76–79)

L'équipe de Milano (80) s'est notamment beaucoup intéressée au cancer oligométastatique ainsi qu'à l'impact de la RTS dans le cancer du sein. (81) De nombreuses autres études ont rapporté des cas de rémissions durables dans le cancer du sein (81–83), du poumon (84), de la prostate (85), ou du rein. (86)

La publication récente d'essais randomisés (5 essais de phase II) rapportant des taux prometteurs de contrôle local des lésions traitées, des données de survie très encourageantes et des taux de toxicités acceptables, a permis de confirmer la pertinence clinique d'associer, dans la stratégie thérapeutique du cancer oligométastatique, un traitement local agressif des métastases au traitement systémique standard.

Dans l'essai randomisé et multicentrique de Gomez et al (87), afin d'évaluer l'intérêt d'une stratégie de consolidation locale, 74 patients traités pour un carcinome bronchique non à petites cellules présentant au maximum trois lésions métastatiques ont été randomisés, après un traitement systémique de première intention et en l'absence de progression de la maladie, pour recevoir soit un traitement local de toutes les localisations résiduelles par radiothérapie (et notamment RTS) ou chirurgie, soit une surveillance  $\pm$  maintenance. Les sites métastatiques étaient majoritairement traités par radiothérapie. La PFS dans le bras consolidation était nettement améliorée avec une médiane de 11,9 mois (IC 90 % 5,7–20,9) contre 3,9 mois (IC 90 % 2,3–6,6), HR 0,35 (IC90 % 0,18–0,66),  $p = 0,0054$ . Cette étude a été clôturée précocement devant le gain très net en survie sans progression dans le bras expérimental.

Un bénéfice en survie globale en faveur de la consolidation locale a également été démontré lors de l'actualisation de l'étude publiée en 2019 (88), avec une survie

globale médiane de 41,2 mois (IC95% 18,9-non atteinte) contre 17,0 mois (IC95 % 10,1–39,8),  $p = 0,017$ .

Dans un 2e essai randomisé monocentrique portant sur le cancer pulmonaire non à petites cellules oligométastatique, publié par Lyengar et al (89), 29 patients ayant au maximum cinq sites métastatiques, sans progression après une première ligne de chimiothérapie, étaient randomisés pour recevoir soit une radiothérapie stéréotaxique de toutes les lésions macroscopiques résiduelles associée à une chimiothérapie de maintenance, soit une chimiothérapie seule. Devant le net bénéfice en survie sans progression très en faveur du bras radiothérapie stéréotaxique (9,7 mois contre 3,5 mois,  $p = 0,01$ ), cette étude a également été clôturée précocement.

Concernant le cancer de la prostate, l'essai multicentrique de phase II STOMP publié par Ost et son équipe (90), incluait 62 patients avec une récurrence biochimique après traitement systémique et ayant au maximum trois lésions métastatiques extra-cérébrales. Les patients étaient randomisés pour recevoir un traitement ablatif (par RTS ou chirurgie) de toutes les lésions actives, ou une surveillance. Par ailleurs, en cas de maladie devenant symptomatique, de progression tumorale locorégionale ou d'apparition de plus de trois lésions métastatiques extra-crâniennes, une hormonothérapie était débutée. Avec un suivi médian de 3 ans, la survie médiane sans hormonothérapie était allongée de 8 mois dans le bras pris en charge par traitement local ablatif (21 mois vs 13 mois, HR = 0,60 [IC 80 % 0,40–0,90]).

L'essai clinique présentant le niveau de preuve le plus élevé est l'essai international multicentrique de David Palma et son équipe, dont les résultats à long terme ont été publiés récemment. (91,92) Quatre-vingt-dix-neuf patients (tous primitifs confondus) ayant au maximum 5 métastases (92% des patients avaient au maximum 3

métastases) et un primitif contrôlé, ont été randomisés soit dans le bras traitements palliatifs seuls soit dans le bras traitements palliatifs associés à la RTS de l'ensemble des métastases. Les 4 principaux types de tumeurs étaient les cancers du sein (n=18), les cancers du poumon (n=18) les CCR (n=18) et les cancers de la prostate (n=16). Avec une médiane de suivi 51 mois, le taux de survie globale à 5 ans était doublé dans le groupe RTS (17.7% vs 42.3% p=0.006) et le taux de survie sans progression à 4 ans était multiplié par 7 dans le groupe RTS (3.2% vs 21.6% p=0.001). Il n'y avait pas de différence en termes de qualité de vie.

Nous sommes actuellement en attente des résultats des études de phase III : SABR COMET 3 (chez les patients ayant entre 1-3 métastases) et 10 (chez les patients ayant entre 4-10 métastases). (93,94)

Plus récemment, dans l'essai randomisé ORIOLE publié par Ryan Phillips et son équipe (95), 54 hommes atteints d'un cancer de la prostate oligométastatique métachrone, hormonosensible, ayant au maximum 3 métastases ont été randomisés (2 :1) soit dans le bras RTS des oligométastases soit dans le bras observation. La PFS était significativement plus élevée dans le bras de traitement par radiothérapie stéréotaxique des oligométastases (NR vs 5.8 mois ; HR 0.30; IC 95% 0.11-0.81 ; p= 0.002).

Peu de données sont cependant disponibles concernant la place de la radiothérapie stéréotaxique dans la stratégie thérapeutique du mélanome oligométastatique.

### Mélanome (hors métastase cérébrale)

Étant donné la radiorésistance bien établie du mélanome cutané (96), rendant nécessaire l'utilisation de doses élevées par fraction, et à la lumière des résultats des différentes études randomisées citées précédemment, il paraît concevable d'utiliser une approche thérapeutique similaire en intégrant la radiothérapie stéréotaxique dans la stratégie thérapeutique du mélanome oligométastatique.

La plupart des études publiées sur la RTS et le mélanome métastatique concernent essentiellement les métastases cérébrales et rapportent d'excellents taux de contrôle local. (97)

Très peu de données sont cependant disponibles sur la prise en charge des métastases extra-cérébrales.

Dans l'étude rétrospective de Franceschini (98) évaluant l'impact de la radiothérapie stéréotaxique extra-cérébrale dans le mélanome oligométastatique, 31 patients ont été inclus. Les patients devaient avoir au maximum 3 sites métastatiques. Trente-huit lésions ont été irradiées. La moitié des patients était traitée pour des lésions pulmonaires, 26% pour des lésions hépatiques et 22% pour des lésions ganglionnaires.

La médiane de suivi était de 13 mois. Le taux de contrôle local était excellent, de 96.6% à 12 mois et de 83% à 24 mois.

Les taux de survie globale à 12 et 24 mois étaient respectivement de 41% et 21% et les taux de PFS à 12 et 24 mois étaient respectivement de 18.5% et 14%. Une corrélation positive a également été mise en évidence entre la réponse de la lésion irradiée et la survie globale.

Des patients atteints de mélanomes métastatiques ont été inclus dans l'étude rétrospective multicentrique de Guckenberger et son équipe portant sur l'évaluation du contrôle local après RTS de métastases pulmonaires de différents cancers primitifs. (99)

Parmi les 525 lésions secondaires pulmonaires de cette étude, 15 étaient des métastases de mélanome. Le taux de contrôle local était excellent avec seulement 2 cas de progressions locales décrits sur les 15 lésions de mélanome.

Dans leur étude rétrospective, Stinauer et al (100) ont inclus des patients atteints de mélanome et de carcinome rénal à cellules claires oligométastatiques. En ce qui concerne le mélanome, 17 patients ont été traités par RTS, correspondant à 28 lésions irradiées, principalement pulmonaires et hépatiques. La survie globale médiane était de 22.2 mois et le taux de contrôle local à 1 an était de 82%. Le traitement a été bien toléré en dehors d'une toxicité pulmonaire de grade 3 chez 2 patients.

Dans l'étude de Kropp et al (101), des patients atteints d'un mélanome, traités par Ipilimumab et ayant reçu un traitement par radiothérapie sur l'ensemble des sites de progression ont été analysés. Parmi les 16 patients analysés, 8 avaient une réponse initiale incomplète à l'Ipilimumab et ont été irradiés sur des lésions progressant ou nouvellement apparues et les 8 autres patients avaient une réponse initiale complète sous immunothérapie puis ont été irradiés sur des nouveaux sites de récurrence. L'intervalle médian d'intervention après le début de l'Ipilimumab était de 30 semaines (15-130) Le contrôle local médian était de 31 mois et le taux de survie globale à 1 an et 2 ans était respectivement de 87% et 61%.

## Métastases cérébrales de mélanome

Le mélanome entraîne volontiers des métastases cérébrales.

Concernant leur traitement, la SFD a émis des recommandations (102) :

-En cas de métastase cérébrale unique ou peu nombreuses (maximum 5), on privilégiera un traitement local ablatif par chirurgie ou stéréotaxie, à discuter en RCP de neuro-oncologie, en fonction de la localisation, de la taille et du nombre des métastases. On y associera un traitement systémique adjuvant.

-En cas de métastases cérébrales multiples, le traitement repose essentiellement sur un traitement systémique choisi selon le statut mutationnel de la tumeur et l'état général du patient. L'association à un traitement local sera à discuter.

En ce qui concerne les métastases cérébrales, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être délivrée soit en une 1 seule fraction (radiothérapie monofractionnée en conditions stéréotaxiques appelée « radiochirurgie ») ou en plusieurs fractions (2 à 10) (radiothérapie hypofractionnée en conditions stéréotaxiques)

Cette dernière sera à privilégier en cas de métastase > 30 mm de plus grand diamètre et/ou de proximité avec un organe à risque et/ ou d'irradiation antérieure et/ou de terrain particulier (comorbidités vasculaires) et/ou si les contraintes du monofractionnement ne peuvent être respectées. (103)

Les différentes modalités disponibles pour le traitement des métastases cérébrales de mélanome sont résumées dans une revue publiée par Ajithkumar et son équipe. (97)

Mazzola et al ont récemment publié une revue des études concernant les associations entre les nouvelles thérapies (IT et TC) et la radiothérapie stéréotaxique (mono et hypofractionnée) portant notamment sur le mélanome oligométastatique et principalement axé sur les métastases cérébrales. (104)

## **2.4 Recommandations actuelles de traitement local du mélanome oligométastatique**

La société française de dermatologie (SFD) a publié des recommandations en 2013, actualisées en 2017, sur la prise en charge du mélanome oligométastatique. (105)

Un bilan d'imagerie adapté (TEP au FDG ou TDM TAP + IRM cérébrale) doit être réalisé avant le recours à un traitement local afin de confirmer le caractère oligométastatique du mélanome.

L'exérèse chirurgicale complète, lorsqu'elle est réalisable, est recommandée quelle que soit la localisation des métastases. Celle-ci permet un contrôle histologique de la nature de la lésion et permet de juger du caractère complet ou non de la résection.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques permet également d'obtenir des résultats thérapeutiques prolongés.

Les données concernant les techniques ablatives alternatives sont encore actuellement limitées et leur utilisation doit être discutée notamment lorsqu'une chirurgie ou une RTS ne sont pas envisageables.

Un traitement systémique premier peut être proposé afin de réduire la masse tumorale facilitant le geste curatif.

Sous traitement systémique, en cas de réponse dissociée ou en cas de persistance d'une cible résiduelle, un traitement ablatif chirurgical, par radiothérapie ou le cas échéant par d'autres techniques ablatives pourra être proposé après discussion en RCP.

-Concernant les métastases pulmonaires, en l'absence de maladie extra-pulmonaire et en cas de lésions résécables au nombre maximum de 3, la chirurgie complète est recommandée. La RTS et la thermoablation par radiofréquence sont des alternatives. Pour les métastases osseuses vertébrales, la RTS ou radiothérapie conventionnelle sont recommandées. En cas de risque fracturaire ou de signe neurologique, la chirurgie est indiquée avant l'irradiation. Pour les métastases osseuses non vertébrales, l'irradiation symptomatique est recommandée.

-Pour les métastases hépatiques, en l'absence de maladie extra-hépatique et en cas de lésions limitées et résécables, la chirurgie complète est recommandée. Les alternatives sont la RTS, la thermo-ablation par radiofréquence percutanée, la chimio-embolisation, la radio-embolisation et la cryothérapie percutanée.

-En cas de métastases cutanées, la chirurgie est recommandée en cas de lésions résécables. D'autres alternatives peuvent se discuter en RCP comme la radiothérapie, la perfusion isolée de membre, la cryothérapie ou l'immuno-embolisation.

-Le mélanome a une forte propension à métastaser au niveau de l'encéphale.

La prise en charge des métastases cérébrales peu nombreuses (1 à 5 maximum) et de taille  $\leq 3$ cm, un traitement par chirurgie ou radiothérapie en conditions stéréotaxiques est recommandé. En cas de chirurgie, une irradiation en conditions stéréotaxiques du lit opératoire sera discutée en RCP.

En cas de lésions dont la taille est  $> 3$  cm, la chirurgie est recommandée +/- associée à une irradiation en conditions stéréotaxiques du lit opératoire.

En cas de métastases cérébrales multiples, et d'autant plus s'il existe aussi des métastases extra-cérébrales, un traitement systémique choisi selon le statut mutationnel de la tumeur sera proposé. L'association à un traitement local sera à discuter.

### **3. La radiothérapie stéréotaxique**

#### **3.1 Principes techniques de la radiothérapie stéréotaxique**

Initialement développée pour la prise en charge des tumeurs intracrâniennes, la radiothérapie en conditions stéréotaxiques, bien décrite dans le rapport 91 de l'ICRU (106), est une technique d'irradiation externe de haute précision (précision minimale : 1 mm) utilisant de multiples mini-faisceaux convergents de photons de haute énergie (rayons X) et permettant de délivrer de fortes doses par fraction en un faible nombre de séances (hypofractionnement).

L'important gradient de dose à la périphérie de la cible thérapeutique, grâce à la convergence de ces mini-faisceaux, permet une meilleure épargne des tissus sains de proximité. Le système de guidage par l'image permet une reproductibilité du traitement entre et pendant les fractions d'une précision remarquable.

Dans les années 90, cette technique ablatrice, non invasive et administrée en ambulatoire, a commencé à être appliquée aux tumeurs extra-crâniennes et notamment aux lésions secondaires hépatiques, pulmonaires et ganglionnaires.

(107,108)

La radiothérapie stéréotaxique apparaît donc comme une nouvelle option de traitement focal des oligométastases. En effet, en délivrant des doses biologiquement équivalentes élevées dans des volumes cibles très restreints, cette technique permet d'obtenir une efficacité à visée curative, particulièrement intéressante dans les cancers radio-résistants comme le mélanome. (96,109)

Elle permet d'atteindre d'excellents taux de contrôle local.

### **3.2 Principes du Cyberknife®**

Le Cyberknife est un appareil conçu spécifiquement pour l'irradiation en conditions stéréotaxiques.

Il s'agit d'un accélérateur linéaire robotisé délivrant des faisceaux de photons de haute énergie (6 MV) et monté sur un bras robotisé disposant de 6 degrés de liberté (trois translations et trois rotations), permettant de s'affranchir complètement des contraintes de mouvement autour du patient.

Le patient est positionné sur une table également montée sur un bras robotisé à 6 axes de liberté.

Un système de guidage par l'image, composé de deux tubes à rayons X fixés au plafond avec un angle de 45° par rapport à l'horizontale et de deux détecteurs en silicium amorphes positionnés au sol, permet la correction en temps réel des mouvements du patient dans toutes les directions de l'espace.

Un suivi en temps réel, à chaque faisceau, du patient et de la lésion est donc permis grâce au système d'imagerie et au système de repositionnement.

Des radiographies sont réalisées à intervalle régulier durant toute la durée du traitement pour être ensuite fusionnées et comparées avec les DRR (Digitally Reconstructed Radiography, images numériques reconstruites).

En fonction de la localisation traitée, il existe plusieurs systèmes d'algorithmes de repositionnement.

- "6D Skull" permet le repositionnement par rapport à la boîte crânienne du patient

- Pour les lésions vertébrales et para-vertébrales, "XSight Spine" permet le positionnement du patient par rapport aux des corps vertébraux

- Des fiduciels (grains d'or radio-opaques implantés en radiologie interventionnelle sous contrôle scannographique) peuvent être utilisés pour le traitement des tissus mous non mobiles

- Pour les cibles en mouvement avec la respiration, le Cyberknife possède son propre système de tracking respiratoire avec le logiciel "Synchrony" en utilisant comme repère les fiduciels, permettant un suivi de la cible en temps réel et un ajustement de la trajectoire du faisceau en continu. (110)

-L'algorithme de repositionnement "Xsight Lung", utilisé notamment pour les lésions mobiles hyperdenses comme les lésions du parenchyme pulmonaire, se base sur la différence de contraste entre le parenchyme pulmonaire et la lésion.

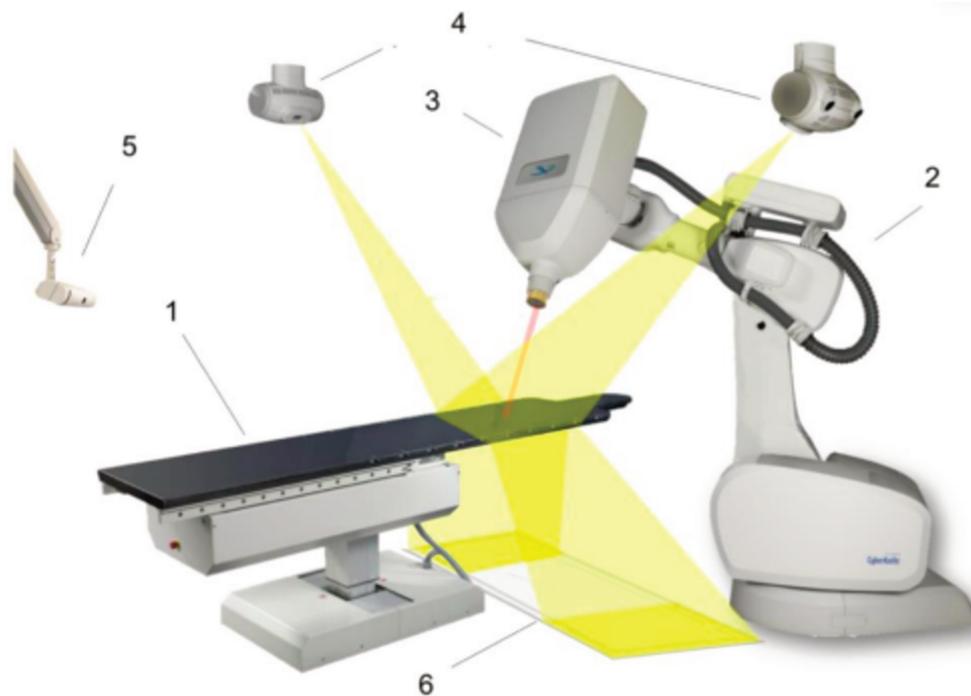


Figure 5 : Architecture du Cyberknife

1- table de traitement ; 2- bras robotisé ; 3- accélérateur ; 4- tube à rayons X ; 5- caméra Synchrony ; 6- détecteurs de silicium amorphe

### 3.3 Préparation du traitement

Concernant la préparation du traitement, la 1ère étape consiste à définir les volumes cibles et organes à risque sur l'imagerie.

Cela nécessite la réalisation d'un scanner de simulation appelé également scanner de centrage avec, en fonction de la localisation de la lésion à traiter, injection bi- ou

triphasique (notamment pour les lésions hépatiques) ou acquisition quadridimensionnelle afin de pouvoir délimiter un ITV (pour les lésions pulmonaires par exemple). Une IRM ou un TEP scanner en position de traitement peuvent également être réalisés pour ensuite être fusionnés avec le scanner de centrage, afin de faciliter la délimitation des volumes cibles.

Si nécessaire, notamment pour les lésions mobiles, des fiduciels (grains d'or radio-opaques) peuvent être implantés en radiologie interventionnelle sous contrôle scannographique. (111)

Trois volumes vont pouvoir être définis à partir du scanner de centrage :

- Le GTV (Gross Target Volume) correspondant au volume tumoral macroscopique défini par l'oncologue radiothérapeute,

- Le CTV (Clinical Target Volume) correspondant au volume à risque d'extension microscopique,

- Le PTV (Planning Target Volume), correspondant au volume de planification, tient en compte les incertitudes liées au repositionnement du patient et aux mouvements des organes ou du patient. Il est défini par le physicien médical. Dans certains cas, un ITV (Internal Target Volume) prenant en compte les mouvements des organes peut également être réalisé.

D'un point de vue dosimétrique, il existe des contraintes de dose aux organes à risque, définies selon le protocole en cours des différents services et selon les recommandations nationales (RECORAD).

Concernant les objectifs et les modalités de prescription pour la couverture des volumes cibles, il n'existe actuellement pas de consensus. Les critères dosimétriques

nécessaires au bon rapport de dose, permettant à terme de pouvoir comparer au mieux les doses délivrées selon les différentes études, sont indiqués dans le rapport de l'ICRU 91. (106)

Dans le cas de l'utilisation du Cyberknife, la dose est usuellement prescrite sur une isodose enveloppant le volume cible (PTV) et pouvant varier entre 60% et 80%.

### **3.4 Schémas d'irradiation**

#### **3.4.1 Irradiation stéréotaxique hépatique**

Idéalement, tous les patients doivent bénéficier de la mise en place de fiduciels intra-hépatiques.

La délimitation du volume cible se fait à partir d'un scanner injecté, avec acquisitions en phase artérielle portale et tardive, en l'absence de contre-indications. Une fusion avec l'IRM est souvent réalisée.

Le GTV sera contourné sur la phase sur laquelle la lésion est le mieux visible, il s'agit en général de la phase portale. Le CTV correspond au GTV avec une marge de 5mm et le PTV est défini par le CTV associé à une marge de 3mm.

Une dose totale de 45 Gy en 3 fractions de 15 Gy chacune est prescrite sur le PTV et administrée 1 jour sur 2. La prescription se fait sur l'isodose 80% devant couvrir 95% du PTV.

En cas de difficultés dosimétriques concernant le respect des contraintes de dose aux organes à risque, une dose de 54 Gy en 6 fractions de 9 Gy peut être prescrite sur le PTV.

La tolérance du traitement est généralement excellente. Les effets secondaires attendus les plus fréquents sont l'asthénie, des hépatalgies, des douleurs pariétales ou des fractures de côtes. Les hépatites aiguës radio-induites et les ulcérations digestives radio-induites restent exceptionnelles.

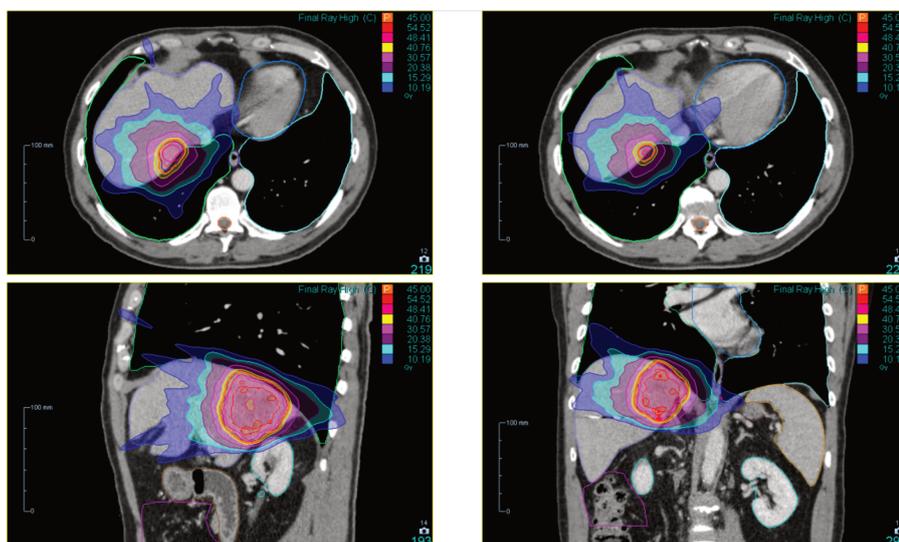


Figure 6 : plan de traitement d'une irradiation hépatique en conditions stéréotaxiques

### 3.4.2 Irradiation stéréotaxique pulmonaire

Un scanner 4D est réalisé.

Lorsqu'un fiduciel a été mis en place, le tracking de ce dernier est possible sur le Cyberknife grâce au mode "Synchrony". La position du fiduciel sera suivie en fonction du cycle respiratoire.

En l'absence de fiduciel, deux modes de tracking peuvent être réalisés :

- "Xsight Spine" permettant le tracking en utilisant la position des corps vertébraux pour suivre le positionnement du patient au cours du traitement et le repositionner si nécessaire
- "Xsight Lung" permettant le tracking au cours du temps en fonction de la respiration en se basant sur la différence de contraste entre le parenchyme pulmonaire et la lésion

En fonction de la taille et de la localisation de la lésion, plusieurs schémas d'irradiation peuvent être utilisés.

Les lésions de très petit volume pourront être traitées à la dose de 48 Gy en 3 fractions de 16 Gy, 1 jour sur 2.

En cas de lésions de moins de 3 cm, la dose de 54 Gy en 3 fractions de 18 Gy pourra être prescrite et en cas de lésions de plus de 3 cm, la dose de 60 Gy en 3 fractions de 20 Gy sera préférentiellement utilisée.

Une dose de 55 Gy en 5 fractions de 11 Gy sera proposée, pour un fractionnement plus prudent, en cas de proximité avec des organes à risque.

De la même manière, une dose de 59.5 Gy délivrée en 7 fractions de 8.5Gy sera préférentiellement prescrite en cas de large contact médiastinal.

La prescription se fait sur l'isodose 80% devant couvrir 95% du PTV.

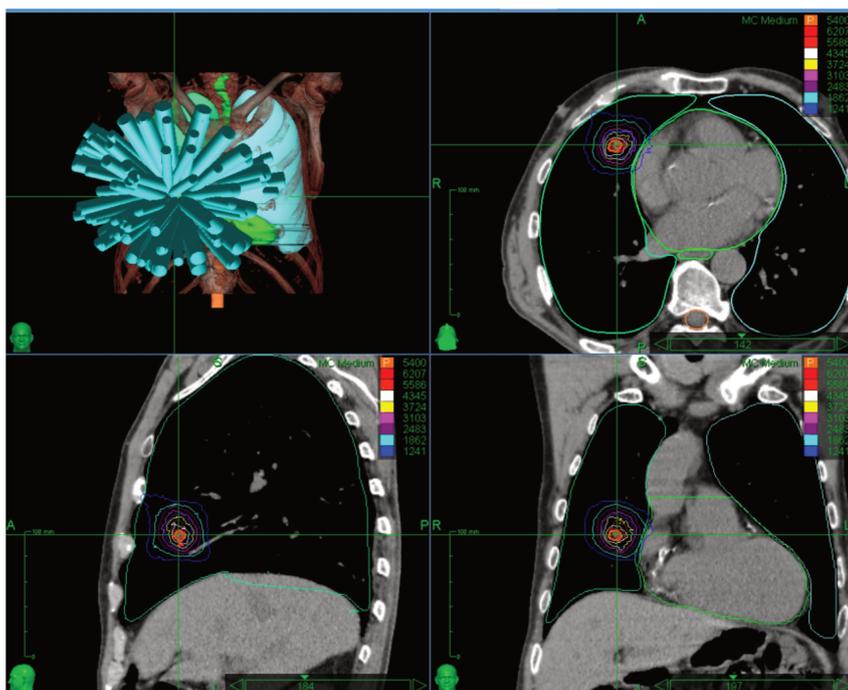


Figure 7 : plan de traitement d'une irradiation pulmonaire en conditions stéréotaxiques

### 3.4.3 Irradiation stéréotaxique ganglionnaire

En fonction de la taille, de la localisation et de la proximité de la lésion avec des organes à risque, plusieurs doses et fractionnements peuvent être utilisés dans l'irradiation stéréotaxique ganglionnaire : une dose de 45 Gy délivrée en 3 fractions de 15 Gy, une dose de 36 Gy en 6 fractions de 6 Gy, une dose de 27 Gy en 3 fractions de 9 Gy ou encore une dose de 18 Gy délivrée en 3 fractions de 6 Gy comme utilisée dans le protocole Nirvana. (112)

La prescription se fait sur l'isodose 80% devant couvrir 95% du PTV.

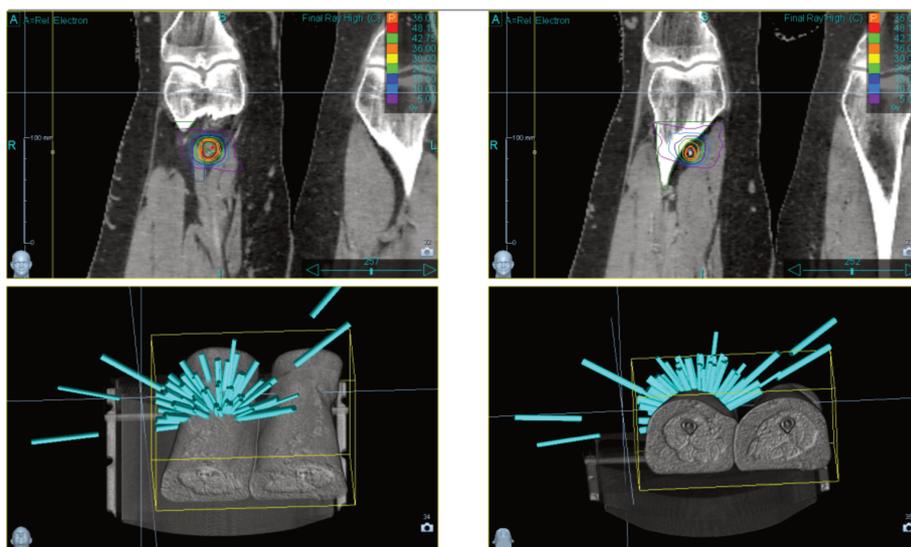


Figure 8 : plan de traitement d'une irradiation ganglionnaire en conditions stéréotaxiques

### 3.5 Effet abscopal

Il a été admis pendant longtemps que les principaux mécanismes d'action des rayonnements ionisants étaient liés aux dommages causés à l'ADN, soit directement soit indirectement via les radicaux libres générés par la radiolyse de l'eau.

Depuis une dizaine d'années, une relation a été mise en évidence entre l'irradiation et le système immunitaire. De nombreuses observations ont montré que des cellules en territoire non irradié pouvaient tout de même avoir la même réponse que les cellules irradiées. (113)

Par la suite, il a également été découvert que les cellules tumorales, en cas d'exposition à des rayonnements ionisants, pouvaient émettre des signaux capables de modifier le devenir de cellules non irradiées. (114)

En fonction de la nature de la relation entre la cellule irradiée et la cellule non irradiée et de la proximité avec le site irradié, on peut différencier deux types d'effets : l'effet by-stander et l'effet abscopal.

L'effet abscopal (du latin "ab scopus" qui signifie "loin de la cible") est un effet systémique, médié par des phénomènes immunogènes, se produisant sur un site métastatique distant de la lésion cible irradiée et capable d'entraîner la régression voire la destruction de sites tumoraux situés à distance du volume d'irradiation.

C'est un effet "longue distance" (jusqu'à des dizaines de centimètres en dehors de la zone irradiée) à la différence de l'effet by-stander qui est un effet de "proximité", transmet des cellules irradiées aux cellules voisines non irradiées, sur quelques millimètres. (115)

A l'inverse de l'effet by-stander dont le mécanisme principal implique une communication directe entre les cellules, médiée, entre autres, par les gap-jonctions et de multiples facteurs solubles du microenvironnement cellulaire, l'effet abscopal est principalement médié par l'activation des lymphocytes T.

En effet, dans un 1er temps, en réponse aux rayonnements ionisants, les cellules cancéreuses peuvent subir des formes de mort cellulaires immunogènes connues pour émettre des signaux de dangers et exposer des antigènes associés aux tumeurs pouvant activer des cellules du système immunitaire (notamment les cellules présentatrices d'antigènes et les macrophages).

Dans un 2e temps, ces différents signaux entraînent la migration et l'activation de lymphocytes T issus des ganglions lymphatiques vers les sites tumoraux plus à distance afin de détruire les autres cibles tumorales. (116)

En parallèle, la radiothérapie est également connue pour moduler certains aspects de différents composants du système immunitaire présents dans l'environnement tumoral (améliore la présentation d'antigènes et l'immunogénicité tumorale, augmente la production de cytokines et modifie le comportement des lymphocytes T cytotoxiques et le microenvironnement tumoral etc). (117)

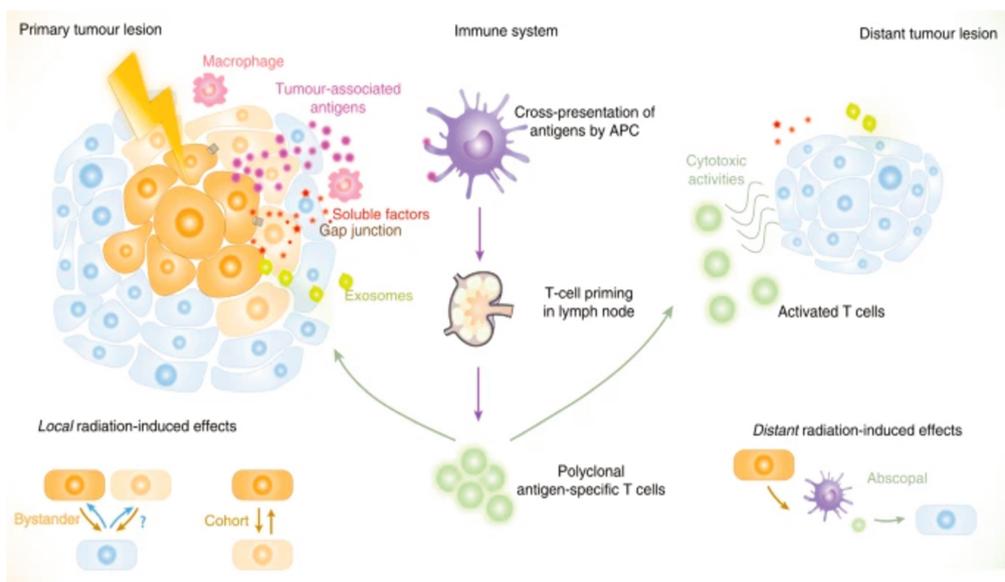


Figure 9 : Illustration de l'effet by-stander et de l'effet abscopal (116)

Cependant, l'effet abscopal est un effet rarement observé. Ceci peut être expliqué par le fait que des cellules immunosuppressives sont également attirées dans le microenvironnement tumoral en réponse aux rayonnements ionisants comme mécanisme d'autoprotection contre la radiorésistance, inhibant ainsi les lymphocytes T. (118)

Par conséquent, les propriétés immunomodulatrices des rayonnements ionisants offrent de nouvelles voies de développement dans l'association avec

l'immunothérapie afin d'optimiser le contrôle local, d'éradiquer les métastases existantes et de limiter le potentiel métastatique systémique. (119)

Une étude pionnière publiée en 2012 par Postow et son équipe (120) a décrit un cas d'effet abscopal chez une patiente atteinte d'un mélanome métastatique traitée par ipilimumab et radiothérapie. Il s'agissait d'une patiente de 33 ans, opérée d'un mélanome en 2004, avec une récurrence métastatique en 2008. Malgré l'introduction d'une immunothérapie par Ipilimumab, on observait plusieurs sites d'oligoprogression. Une radiothérapie palliative à visée antalgique sur une masse para-spinale douloureuse a été délivrée, dans l'intermédiaire, à une dose de 28,5 Gy en 3 fractions. A 4 mois de la radiothérapie, en plus de la lésion irradiée, des lésions non irradiées et se trouvant en dehors des champs de traitement avaient également significativement régressé (adénopathies hilaires droites et lésions spléniques). Le scanner effectué à 10 mois de la fin de la radiothérapie retrouvait une stabilité de la maladie. Cet intervalle de 19 mois entre l'introduction de l'ipilimumab et la réponse de la maladie, avec une irradiation dans l'intervalle, sous-tend l'existence d'un effet abscopal.

Un cas d'effet abscopal a également été décrit par Hiniker et son équipe en 2012 (121). Un patient atteint d'un mélanome métastatique a reçu 2 cycles d'Ipilimumab suivi d'une RTS à la dose de 54 Gy en 3 fractions sur 2 des 7 lésions secondaires hépatiques puis 2 cycles supplémentaires d'immunothérapie. La TEP réalisée à 6 mois du traitement a montré une réponse complète de l'ensemble des lésions métastatiques, y compris des lésions non irradiées situées à distance du champ de traitement.

Dans une étude de cohorte (122) multicentrique, nationale, les données de patients pris en charge entre janvier 1998 et février 2020 pour un mélanome métastatique en résistance primaire ou secondaire aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ou sans traitement systémique, et nécessitant une radiothérapie palliative, ont été analysées. Les critères d'exclusion étaient la radiothérapie cérébrale et les traitements anti-BRAF antérieurs ou concomitants. Sur les 118 patients inclus, 15 patients ont présenté une réponse abscopale (soit 12.7%). Les lésions irradiées étaient régressives ou stables chez 87,3 % des patients après la radiothérapie. Le suivi médian était de 7.7 mois. Les patients ayant développé une réponse abscopale étaient majoritairement pris en charge par immunothérapie (93,3 % vs 55,9 %,  $p = 0,02$ ) et avaient un nombre plus élevé de métastases irradiées de façon concomitante ( $\geq 2$ ) (HR : 16,85  $p < 0,01$ ). La survie sans progression ainsi que la survie globale étaient significativement plus élevées chez ces patients (28 contre 6,6 mois ( $p < 0,01$ ) et 3,2 mois contre non atteint).

De nombreuses autres études renforcent l'intérêt de cet effet à haut potentiel thérapeutique, et de tirer profit, en particulier dans le mélanome métastatique, de la très probable synergie d'action entre l'immunothérapie et la radiothérapie (et notamment la RTS) via entre autres, l'amplification des effets tumoricides médiés par les cellules T. (123,124)

D'autres stratégies de ciblage immunitaire, en combinaison avec la radiothérapie, sont en cours d'études. (125)

## **3.6 Toxicités de l'association radiothérapie et traitements systémiques dans le mélanome**

### **3.6.1 Radiothérapie et thérapie ciblée**

Concernant la toxicité de l'association de la radiothérapie avec les thérapies ciblées et en particulier les anti BRAF dans le mélanome, Anker et al ont réalisé une revue de la littérature fournissant une analyse détaillée de l'augmentation potentielle des toxicités de cette association (126). Sur le plan dermatologique, le risque de dermatite de grade 2 et 3 est augmenté en cas d'administration concomitante des deux traitements. La sévérité de la réaction semble dépendre de la dose de la radiothérapie plutôt que de la dose de la thérapie ciblée. D'autres toxicités comme le syndrome de kératose pileuse ou encore le cutis verticis gyrata du cuir chevelu (hypertrophie et hyperlaxité cutanée au niveau de la peau du scalp formant des plis semblables aux gyri du cortex cérébral) ont également été décrites. Par ailleurs, des cas de toxicités pulmonaires, hépatiques, œsophagiennes et intestinales ont été rapportés.

Étant donné que la très grande majorité des toxicités de l'association de la radiothérapie avec les anti BRAF/anti MEK surviennent lors d'une administration simultanée des deux traitements, il est recommandé d'interrompre le traitement médical au moins 3 jours avant et jusqu'à 3 jours après (= 5 demi vies) l'irradiation en cas de radiothérapie conventionnelle et au moins 1 jour avant et 1 jour après l'irradiation en cas de radiothérapie stéréotaxique. (127)

### 3.6.2 Radiothérapie et immunothérapie

Au vu de la très probable synergie d'action entre l'immunothérapie et la radiothérapie (123,124), en particulier dans le mélanome métastatique, et en l'absence de majoration de toxicité décrite de cette association (128–130), il n'y a pas d'indication à interrompre l'immunothérapie pendant le traitement par radiothérapie contrairement aux thérapies ciblées. (127)

## **4. Rationnel de l'étude et objectifs**

### **4.1 Rationnel de l'étude**

Selon les recommandations de la Société Française de Dermatologie (2017), un traitement ablatif chirurgical, par radiothérapie ou le cas échéant par d'autres techniques ablatives, pourra être proposé, après discussion en RCP, en cas de réponse dissociée ou de persistance d'une cible après traitement systémique.

En effet, à l'ère de la révolution de la prise en charge du mélanome métastatique, de l'établissement d'un consensus sur la classification de la maladie oligométastatique et de l'amélioration constante des techniques d'imagerie, la prise en charge du mélanome oligométastatique est un réel enjeu.

Dans la maladie métastatique sous traitement systémique, l'oligoprogression correspond à une progression isolée de quelques métastases liée à l'émergence de clones résistants.

Dans cette situation, le traitement local ablatif a pour intérêt d'améliorer le contrôle local et de maintenir la même ligne de traitement en restaurant un état de sensibilité au traitement systémique grâce à l'éradication des oligométastases résistantes à la ligne de traitement actuelle. (131)

En cas de persistance d'une lésion chez un patient sous traitement systémique (oligopersistance), le traitement local par RTS permettrait de détruire les dernières cibles métastatiques afin de mettre le patient en réponse complète et ainsi espérer, en fonction de la situation, interrompre le traitement systémique.

En cas d'authentique maladie oligométastatique, le traitement focal permettrait de limiter ou de retarder le recours à des traitements systémiques potentiellement toxiques en réduisant la masse tumorale macroscopique.

La radiothérapie stéréotaxique, technique ablatif, non invasive, efficace et, selon les cas, réalisable de manière itérative, fait dorénavant partie des traitements focaux, au même titre que la chirurgie ou la radiofréquence.

## 4.2 Objectifs

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le contrôle local de métastases extra-crâniennes de mélanome après un traitement par radiothérapie stéréotaxique

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Observer la survie sans progression et la survie globale
- Observer la toxicité de l'irradiation stéréotaxique
- Observer d'éventuelles toxicités liées à l'association de la radiothérapie stéréotaxique aux traitements systémiques du mélanome (notamment immunothérapie, thérapies ciblées)
- Rechercher un éventuel effet abscopal

# MATERIELS ET METHODES

## 1. Description de la population

Nous avons analysé rétrospectivement l'ensemble des dossiers des patients traités par radiothérapie stéréotaxique pour un mélanome oligométastatique entre 2007 et septembre 2020 au Centre Oscar Lambret à Lille et au Centre François Baclesse à Caen.

Soixante-neuf patients ont été inclus (58 à Lille et 11 à Caen) correspondant à 88 métastases traitées.

Les patients devaient être majeurs et atteints d'un mélanome oligométastatique, confirmé histologiquement. Le traitement par radiothérapie en conditions stéréotaxiques devait avoir été administré sur au moins une lésion secondaire pulmonaire et/ou hépatique et/ou ganglionnaire.

Au moment du traitement, le nombre de métastases simultanées était au maximum de 3 pour considérer le caractère oligométastatique.

L'état général devait être conservé ( $\text{OMS} \leq 2$ ) avec une espérance de vie d'au moins 3 mois.

Les patients présentant plus de 3 métastases simultanées et ceux ayant reçu une irradiation non stéréotaxique étaient exclus.

Le diagnostic des lésions secondaires reposait sur un bilan d'imagerie, par scanner, IRM ou TEP-scanner.

Le statut oligométastatique des patients a été rapporté selon les recommandations publiées par la société européenne de radiothérapie et oncologie (ESTRO) et l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) pour la classification de la maladie oligométastatique. (60)

Dans un premier temps, nous avons différencié la maladie oligométastatique induite (antécédents de maladie polymétastatique) de l'authentique maladie oligométastatique (sans antécédent de maladie polymétastatique).

Dans un deuxième temps, dans le cas d'une authentique maladie oligométastatique, la recherche d'antécédent de maladie oligométastatique permettait de différencier la maladie oligométastatique de novo (absence d'antécédent de maladie oligométastatique) de la maladie oligométastatique répétée (antécédents de maladie oligométastatique).

La survenue de la maladie oligométastatique dans un intervalle de plus ou moins 6 mois après le diagnostic du cancer primitif permettait de différencier la maladie oligométastatique de novo synchrone (intervalle  $\leq 6$  mois) et métachrone (intervalle  $>6$  mois).

Dans le cas d'une maladie oligométastatique métachrone, d'une maladie oligométastatique répétée et d'une maladie oligométastatique induite, il faut différencier le développement de la maladie oligométastatique durant un intervalle sans traitement systémique ou durant un traitement systémique actif. Dans ces 3 cas de figures, la survenue d'une maladie oligométastatique durant un intervalle sans traitement systémique définissait une oligorécidive (la maladie ayant bien répondu aux traitements systémiques et/ou locaux, a permis un intervalle sans traitement puis la maladie a récidivé plus tard sous la forme d'un nombre limité de lésions). Dans le

cas de la maladie oligométastatique métachrone, le développement de la maladie oligométastatique chez un patient en cours de traitement systémique indiquait quant à elle une oligoprogression métachrone.

Enfin, chez les patients atteints d'une maladie oligométastatique répétée ou induite en cours de traitement systémique, la présence de lésions en progression ou non sur l'imagerie permettait de différencier l'oligoprogression (maladie en progression sur l'imagerie) de l'oligopersistence (maladie stable ou en réponse partielle sur l'imagerie). (Annexe 2)

Un traitement systémique ou local de métastases pouvait avoir été administré antérieurement ou pendant le traitement de radiothérapie stéréotaxique.

Les données cliniques ont été recueillies à partir des dossiers informatisés des patients à l'aide des logiciels SICOL<sup>®</sup> (Système d'information du Centre Oscar Lambret) et MOSAIQ<sup>®</sup> (Elekta, AB, Stockholm, Suède).

Le logiciel MOSAIQ<sup>®</sup> a également été utilisé au Centre François Baclesse de Caen. L'ensemble des patients ont donné leur consentement éclairé pour la collecte et l'analyse des données nécessaires à la réalisation de cette étude. L'étude est conforme à la « méthodologie de référence » adoptée par l'Autorité de protection des données (CNIL).

## 2. Description du traitement

L'indication de radiothérapie stéréotaxique a systématiquement été validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

La définition des volumes cibles et organes à risque a été faite à partir d'un scanner de centrage par un oncologue-radiothérapeute. Si besoin, une IRM ou un TEP pouvaient également être réalisés afin d'aider à la délimitation des lésions.

Pour les lésions mobiles, comme les lésions secondaires hépatiques, des fiduciels (grains d'or radio-opaques) ont été implantés, dans ou à proximité de la lésion cible en radiologie interventionnelle sous contrôle scannographique. (111)

Pour les lésions hépatiques, Le CTV correspondait au GTV avec une marge de 5mm et le PTV était défini par le CTV associé à une marge de 3mm. Une dose totale de 27 à 54 Gy en 3 à 6 fractions a été administrée.

Pour les lésions pulmonaires, en fonction de la taille et de la localisation des lésions, plusieurs schémas d'irradiation ont été utilisés. Une dose totale de 18 à 60 Gy en 3 à 6 fractions a été administrée. Un scanner 4D permettant la réalisation d'un ITV a été utilisé pour les lésions plus récemment traitées.

Pour les lésions ganglionnaires, une dose totale de 18 à 60 Gy en 3 à 8 fractions a été administrée.

Les contraintes de doses aux organes à risque ont été respectées selon le protocole en vigueur de chaque service en suivant les recommandations nationales. Si nécessaire, la dose totale et le nombre de fractions ont été modifiés afin de répondre à ces contraintes.

Le traitement a été délivré à l'aide d'un accélérateur linéaire robotisé de type Cyberknife, délivrant des photons d'énergie 6MV.

Le traitement a été prescrit sur l'isodose 80% et dans la très grande majorité des cas, le GTV était égal au CTV.

Des consultations en cours et en fin de traitement ont été réalisées pour chaque patient afin d'évaluer la tolérance du traitement. En cas de toxicité, celle-ci était gradée selon le stade NCI-CTCAE v 5.0. (Annexe 3)

Les données dosimétriques ont été collectées à partir du logiciel Accuray Precision® conformément aux critères du Comité international des unités radiologiques (ICRU) 91 (106) où le reporting se fait sur la dose médiane au PTV, la D50%, ainsi que sur la Dmax (D2%) et sur la Dmin (D98%).

### **3. Suivi des patients**

Les patients ont été suivis tous les 3 mois après leur traitement par un radiothérapeute et un dermatologue de façon alternée. A chaque consultation, un examen clinique associé à un recueil des toxicités étaient réalisés. La première imagerie de réévaluation par scanner, IRM ou TEP-scanner, adaptée à la localisation de la lésion, était réalisée à 3 mois de la fin du traitement puis avant chaque consultation de suivi.

## 4. Critères de jugement

Le contrôle local (LC) a été calculé par patient, à partir de la date de début du premier traitement par RTS jusqu'à la date de première progression locale. Les patients sans progression locale ni progression systémique, et non décédés ont été censurés à la date des dernières nouvelles. Les progressions systémiques et les décès ont été considérés comme des événements compétitifs.

La survie globale (OS) a été estimée par patient, de la date de début du premier traitement par RTS jusqu'à la date de décès de toute cause.

La survie sans progression (PFS) a été estimée par patient, de la date de début du premier traitement par RTS jusqu'à la date de première progression ou de décès de toute cause.

Pour chaque patient, la présence de toxicité aiguë, définie comme des toxicités survenant dans les 3 mois à partir du début du traitement par RTST, a été estimée selon le stade NCI-CTCAE v 5.0.

La réponse tumorale a été évaluée à partir du compte rendu radiologique. La meilleure réponse obtenue a été évaluée par lésion.

Le délai d'introduction du traitement systémique a été calculé comme le délai entre le début de la RTS et la date de progression systémique, en considérant uniquement les patients n'ayant pas eu de traitement systémique pendant la RTS.

Le délai de changement de ligne systémique a été calculé comme le délai entre le début de la RTS et la date de progression systémique, en considérant uniquement les patients ayant eu un traitement systémique pendant la RTS.

La valeur pronostique de facteurs patients et traitement a été estimée sur les critères d'efficacité (contrôle local, survie globale et survie sans progression).

Pour les patients ayant plusieurs lésions, les données relatives à la première lésion ont été utilisées pour l'analyse.

## **5. Analyse statistique**

Les caractéristiques de la population ont été décrites en termes de médiane, extrêmes, moyenne et écart-type pour les données quantitatives et en termes de fréquence et pourcentage pour les données qualitatives. Le nombre de données manquantes a été précisé.

Le suivi médian des patients a été estimé par la méthode de Kaplan-Meier inversé.

Les courbes de survie globale et de survie sans progression ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier.

L'incidence cumulée du temps jusqu'à progression locale a été estimée par la méthode de Kalbfleisch and Prentice, en considérant les progressions autres que locales et le décès de toute cause comme des événements compétitifs.

La valeur pronostique des facteurs étudiés sur la survie globale et la survie sans progression a été testée par des modèles de Cox univariés. La valeur pronostique des facteurs étudiés du contrôle local a été testée par des modèles de Cox cause spécifique, en censurant les observations à la date de survenue des événements compétitifs. L'hypothèse des risques proportionnels que suppose le modèle de Cox a été vérifiée pour chaque variable par le test sur les résidus de Schoenfeld.

Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique était Stata version 15.0 (StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC).

# RÉSULTATS

## 1. Description de la population et des traitements reçus

### 1.1 Caractéristiques de la population au diagnostic

Soixante-neuf patients ont été inclus dans notre étude entre 2007 et septembre 2020. Les caractéristiques de la population sont décrites dans le **tableau 1**. Cinquante-cinq pourcent (n=38) des patients étaient des hommes. L'âge médian au diagnostic était de 58 ans (19;81). Les deux principaux types histologiques de mélanome étaient les mélanomes superficiels extensifs (SSM) (32.2% n=19) et les mélanomes nodulaires (25.4% n=15). L'indice de Breslow médian était de 2.9 mm (0.4;18). Il s'agissait essentiellement de lésions classées au diagnostic initial pT4 (30.4% n= 21) et pT3 (24.6% n=17), pN0 (62.3% n=43), pM0 (87% n=60). Neuf cas de mélanomes métastatiques d'emblée ont été recensés, il s'agissait pour 3 patients de métastases cutanées, pour 4 patients de métastases hépatiques et pour 2 patients de métastases pulmonaires. Environ la moitié des patients présentaient un mélanome BRAF muté (50.7% n=35). La quasi-totalité des patients ont eu une prise en charge chirurgicale initiale (95.7% n=66). Quatorze patients (20.3%) ont reçu un traitement systémique initial dont 6 patients (42.9%) une immunothérapie adjuvante, 5 patients de l'Interféron en adjuvant, 1 patient de la chimiothérapie par Dédicène et 2 patients une thérapie ciblée dans le cadre de traitement métastatique.

**Tableau 1 : caractéristiques de la population au diagnostic (N=69 patients)**

|  |                  |
|--|------------------|
| <b>Description de la population</b>                |                  |
| <b>Sexe</b>  |                  |
| Homme  | 38 55.1%         |
| Femme  | 31 44.9%         |
| <b>Âge au diagnostic</b>                           |                  |
| Median - (Range)                                   | 58 (19 ; 81)     |
| Mean - SD  | 58.5 13.9        |
| <b>Présence d'antécédent</b>                       |                  |
| 49   | 71.0%            |
| <b>Type d'antécédent <sup>(1)</sup></b>            |                  |
| Asthme   | 3 4.3%           |
| Hypertension artérielle                            | 21 30.4%         |
| Diabète non insulino-dépendant                     | 6 8.7%           |
| Hypothyroïdie                                      | 3 4.3%           |
| Fibrillation atriale                               | 4 5.8%           |
| Cancer <sup>(2)</sup>                              | 15 21.7%         |
| Greffe du rein                                     | 1 1.4%           |
| Autre <sup>(3)</sup>                               | 21 30.4%         |
| <b>Description de la pathologie</b>                |                  |
| <b>Type histologique (N=59, DM=10)</b>             |                  |
| SSM  | 19 32.2%         |
| Nodulaire  | 15 25.4%         |
| Acrolentigineux                                    | 3 5.1%           |
| Dubreuilh  | 2 3.4%           |
| Muqueux  | 5 8.5%           |
| Choroïdien   | 2 3.4%           |
| Desmoplastique                                     | 2 3.4%           |
| Achromique   | 1 1.7%           |
| NSP/inclassable                                    | 10 16.9%         |
| <b>Breslow en mm (N=56, DM=13)</b>                 |                  |
| Median - (Range)                                   | 2.9 (0.4 ; 18.0) |
| Mean - SD  | 4.3 3.8          |
| <b>Stade T</b>                                     |                  |
| is   | 1 1.4%           |
| 1  | 6 8.7%           |
| 2  | 12 17.4%         |
| 3  | 17 24.6%         |
| 4  | 21 30.4%         |
| x  | 12 17.4%         |
| <b>Stade N</b>                                     |                  |
| 0  | 43 62.3%         |
| 1  | 14 20.3%         |
| 2  | 3 4.3%           |
| 3  | 8 11.6%          |
| x  | 1 1.4%           |
| <b>Stade M</b>                                     |                  |
| 0  | 60 87.0%         |
| 1a   | 3 4.3%           |
| 1b   | 4 5.8%           |
| 1c   | 2 2.9%           |
| <b>Statut BRAF lésion primitive</b>                |                  |
| Non muté   | 35 50.7%         |
| Muté   | 11 15.9%         |
| NC   | 23 33.3%         |
| <b>Description du traitement initial</b>           |                  |
| <b>Chirurgie initiale</b>                          |                  |
| 66   | 95.7%            |
| <b>Délai diagnostic - chirurgie en mois (N=66)</b> |                  |
| Median - (Range)                                   | 0.0 (0.0 ; 5.6)  |
| Mean - SD  | 0.6 1.2          |

|   |      |              |
|---|------|--------------|
| <b>Radiothérapie initiale</b>                       | 16   | 23.2%        |
| <b>Délai diagnostic - RT en mois (N=16)</b>         |      |              |
| Median - (Range)                                    | 3.6  | (0.0 ; 10.0) |
| Mean - SD   | 3.7  | 2.6          |
| <b>Traitement systémique</b>                        | 14   | 20.3%        |
| <b>Délai diagnostic - traitement en mois (N=14)</b> |      |              |
| Median - (Range)                                    | 2.4  | (0.0 ; 49.0) |
| Mean - SD   | 6.2  | 12.5         |
| <b>Type de traitement systémique (N=14)</b>         |      |              |
| Immunothérapie adjuvante                            | 6    | 42.9%        |
| <i>Nivolumab</i>                                    | 3    |              |
| <i>Pembrolizumab</i>                                | 3    |              |
| Interféron adjuvant                                 | 5    | 35.7%        |
| Thérapie ciblée métastatique                        | 2    | 14.3%        |
| <i>Vémurafénib</i>                                  | 1    |              |
| <i>Vémurafénib + Cobimetinib</i>                    | 1    |              |
| Chimiothérapie métastatique                         | 1    | 7.1%         |
| <i>Déticène</i>                                     | 1    |              |
| <b>Durée traitement systémique en mois (N=14)</b>   |      |              |
| Median - (Range)                                    | 12.8 | (2.3 ; 62.6) |
| Mean - SD   | 17.9 | 17.1         |

(1) Plusieurs types possibles pour un même patient

(2) Préciser le type de cancer : sein (N=7) ; prostate (N=3) ; rein (N=2) ; leucémie (N=2) ; colon (N=1)

(3) Préciser autre type d'antécédent : AOMI (N=1) ; AVC (N=2) ; BPCO (N=1) ; DMLA (1) ; IC (N=2) ; IRC (N=1) ; RGO (N=1) ; TVP (1) cardiopathie (N=3) ; dyslipidémie (N=2) ; dysthyroïdie (N=1) ; encéphalite aigue (N=1) ; maladie Barlow & troubles rythme (N=1) ; ostéoporose (N=1) ; polyarthrite rhumatoïde (N=1)

## 1.2 Description de la rechute avant radiothérapie stéréotaxique

Parmi les 69 patients de notre étude, un peu plus de la moitié des patients (n=38) ont présenté, avant le recours à la RTS, une ou plusieurs récurrence(s) métastatique(s) prise(s) en charge par traitement systémique ou local (dont le traitement de métastases cérébrales par radiothérapie stéréotaxique). Vingt-quatre (34.8%) d'entre eux ont eu une seule rechute métastatique avant le recours à la RTS, 9 d'entre eux (13%) ont présenté 2 rechutes et 5 d'entre eux (7.2%) ont eu 3 rechutes métastatiques avant le recours à la RTS. Le **tableau 2** résume les caractéristiques de la rechute avant RTS.

Le délai médian entre le diagnostic et la 1<sup>ère</sup> rechute était de 2.2 ans (0.1;13.4).

Parmi les 69 patients de l'étude, 32 patients (46.4%) ont donc reçu un ou plusieurs

traitements locaux et 29 (42%) un traitement systémique (1 à 3 lignes) dans le cadre d'une rechute métastatique avant le recours à la RTS.

Au total sur les 69 patients, 30.4% (n=21) des patients ont reçu une immunothérapie avant la RTS, 11.6% (n=8) une chimiothérapie et 10.1% (n=7) une thérapie ciblée.

Les traitements étaient possiblement associés.

**Tableau 2 : caractéristiques de la rechute avant RTS (N=69 patients)**

| <b>Description de la rechute</b>                                    |      |              |
|---|------|--------------|
| <b>Nombre de rechutes avant RTS</b>                                 |      |              |
| 0   | 31   | 44.9%        |
| 1   | 24   | 34.8%        |
| 2   | 9    | 13.0%        |
| 3   | 5    | 7.2%         |
| <b>Délai entre le diagnostic et la 1e rechute en années</b>         |      |              |
| Median - (Range)  | 2.2  | (0.1 ; 13.4) |
| Mean - SD   | 3.2  | 3.1          |
| <b>Description du traitement de la rechute avant RTS</b>            |      |              |
| <b>Traitement systémique (possiblement associés) <sup>(1)</sup></b> |      |              |
| <b>Immunothérapie <sup>(2)</sup></b>                                |      |              |
| Ipilimumab  | 9    | 13.0%        |
| Nivolumab   | 10   | 14.5%        |
| Pembrolizumab   | 6    | 8.7%         |
| <b>Chimiothérapie <sup>(2)</sup></b>                                |      |              |
| Temodal   | 0    | 0%           |
| Déticène  | 6    | 8.7%         |
| Endoxan   | 1    | 1.4%         |
| Fotemustine   | 0    | 0%           |
| Interféron  | 1    | 1.4%         |
| <b>Thérapie ciblée <sup>(2)</sup></b>                               |      |              |
| Dabrafenib + Trametinib   | 1    | 1.4%         |
| Trametinib seul   | 1    | 1.4%         |
| Vémurafénib + Cobimetinib   | 1    | 1.4%         |
| Vémurafénib seul  | 4    | 5.8%         |
| <b>Durée en mois (N=27)</b>   |      |              |
| Median - (Range)  | 9.0  | (2.0 ; 40.0) |
| Mean - SD   | 13.6 | 11.1         |
| <b>Description du traitement local</b>                              |      |              |
| <b>Traitement local</b>   |      |              |
| <b>Type de traitement local <sup>(3)</sup></b>                      |      |              |
| RT  | 1    | 1.4%         |
| RTS <sup>(4)</sup>  | 10   | 14.5%        |
| RTS <sup>(4)</sup> + chirurgie                                      | 3    | 4.3%         |
| Chirurgie   | 16   | 23.2%        |
| Chirurgie+RT adjuvante  | 6    | 8.7%         |
| Chirurgie+gammaKnife  | 1    | 1.4%         |

(1) Pour les patients ayant plusieurs rechutes, la réalisation d'au moins un traitement systémique sur l'une des rechutes a été considéré pour l'analyse. De même que pour le type de traitement systémique et la molécule utilisée

(2) Plusieurs types possibles pour un même patient

(3) Plusieurs types possibles pour un même patient

(4) Pour des métastases cérébrales

### 1.3 Description de la maladie oligométastatique

Comme expliqué précédemment, le statut oligométastatique des patients a été rapporté selon les recommandations publiées récemment. (60)

L'ensemble des patients sauf un (n=68) ont été traités pour des lésions oligométastatiques métachrones. Seul 1 patient a été traité pour une lésion synchrone.

La majorité des patients (68.1% n=47) a été traité pour une maladie oligométastatique authentique (sans antécédent de maladie polymétastatique) et 31.9% (n=22) des patients ont été traités pour une maladie oligométastatique induite (antécédents de maladie polymétastatique)

Parmi les patients traités pour une maladie oligométastatique authentique, il s'agissait d'une maladie oligométastatique de novo (absence d'antécédent de maladie oligométastatique) pour 24 patients et répétée pour 23 patients (antécédents de maladie oligométastatique).

Pour les cas de maladie oligométastatique de novo, il s'agissait d'une oligorécidive chez 17 patients (maladie oligométastatique se développant durant un intervalle sans traitement systémique), d'une oligoprogression chez 6 patients (en cours de traitement systémique) et d'un cas de lésion oligométastatique synchrone.

Pour les cas de maladie oligométastatique répétée, il s'agissait d'une oligoprogression chez 8 patients (maladie en progression sur l'imagerie), d'une oligorécidive chez 9 patients (maladie oligométastatique se développant durant un

intervalle sans traitement systémique) et d'une oligopersistance chez 6 patients (maladie stable ou en réponse partielle sur l'imagerie).

Enfin, parmi les patients traités pour une maladie oligométastatique induite, il s'agissait d'une oligoprogression pour 15 patients (maladie en progression sur l'imagerie), d'une oligopersistance chez 6 patients (maladie stable ou en réponse partielle sur l'imagerie) et d'une oligorécidive chez 1 patient (maladie oligométastatique se développant durant un intervalle sans traitement systémique).

Au total, les 2 statuts oligométastatiques majoritairement retrouvés sont la maladie oligométastatique authentique, survenant de novo, métachrone, en oligorécidive (= maladie se développant dans un intervalle >6 mois après le diagnostic du cancer primitif, sans antécédent de maladie polymétastatique ni oligométastatique, et durant un intervalle sans traitement systémique) dans 24.6% des cas (n=17) et la maladie oligométastatique induite en oligoprogression (= avec antécédents de maladie polymétastatique traitée par des traitements systémiques et/ou focaux n'ayant pas réussi à éradiquer l'ensemble des lésions. La maladie oligométastatique, en cours de traitement systémique, présente des lésions en progression sur l'imagerie) dans 21.7% des cas (n=15). Les différents éléments sont résumés sur la **figure 10**.

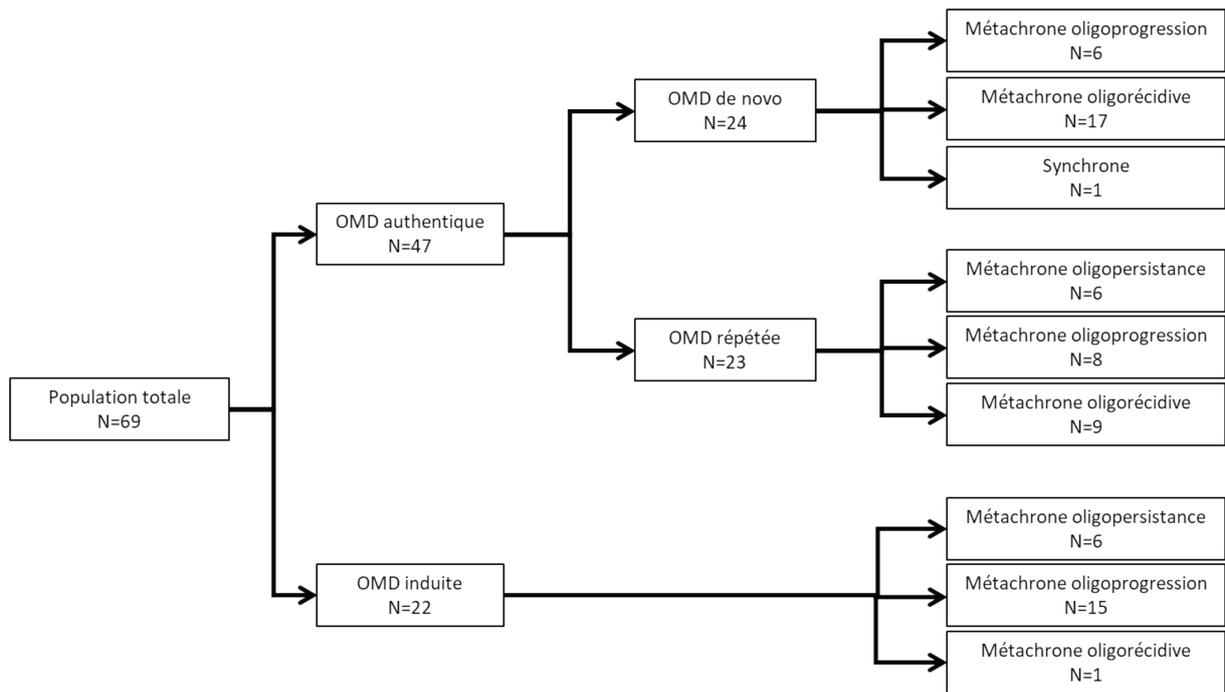


Figure 10 : répartition du statut OMD dans la population (N=69 patients)

#### 1.4 Description de la RTS et des traitements associés

Parmi les 69 patients inclus, correspondant à 88 lésions traitées par RTS, 53 patients ont été traités pour une seule métastase, 13 patients ont été traités pour 2 métastases et 3 patients ont été traités pour 3 métastases. Quarante-vingt-dix-sept pourcents des patients étaient en très bon état général au moment du traitement (OMS 0-1).

Le délai médian entre le diagnostic initial de mélanome et le début de la RTS était de 3.8 ans (0.4;18.4). Soixante-neuf pourcents des patients (n=48) n'avaient qu'un seul site atteint au moment du traitement.

Lorsque se posait l'indication de la RTS, il s'agissait de la 1ère rechute pour 44.9% des patients (n=31) et de la 2e rechute pour 34.8% des patients (n=24).

Le traitement a été délivré dans 42% des cas (n=29) pour une oligoprogression, dans 39.1% (n=27) pour une oligorécidive, dans 17.4% des cas (n=12) pour une oligopersistance et pour une maladie oligométastatique d'emblée chez un seul patient.

Quarante-sept patients (68%) ont eu un traitement systémique associé à la RTS, et 22 patients (32%) ont eu une RTS seule. Dans 72.3% des cas (n=34), il s'agissait d'une immunothérapie et dans 10.6% des cas (n=5), il s'agissait d'une thérapie ciblée. La durée médiane de traitement systémique était de 13.5 mois (1;62.6). Il y a eu 3 interruptions temporaires de traitement systémique d'une durée de 10, 14 et 30 jours chez des patients traités par thérapie ciblée.

La RTS a été réalisée sur des lésions pulmonaires dans 40.6% des cas (n=28), sur des lésions ganglionnaires dans 34.8% des cas (n=24) et sur des lésions hépatiques dans 24.6% des cas (n=17).

La taille médiane des lésions traitées était de 15 mm (4;76) et la plus grosse lésion mesurait 76 mm, il s'agissait d'une lésion hépatique.

La dose totale médiane prescrite était de 45 Gy (15;60) avec une dose médiane par fraction de 15 Gy (5;20). La plupart des patients ont reçu 3 fractions (78% n=55).

Il n'y a pas eu d'interruption précoce de traitement.

Le schéma le plus classiquement utilisé pour le traitement des lésions hépatiques était de 45 Gy en 3 fractions de 15 Gy, pour les lésions pulmonaires de 54 Gy en 3 fractions de 18 Gy et pour les lésions ganglionnaires de 45 Gy en 3 fractions de 15 Gy. Ces schémas étaient adaptés selon les doses reçues aux organes à risque.

En considérant l'ensemble des 88 lésions traitées, la D98%, la D50% et la D2% médianes du PTV étaient respectivement de 43 (13;66.5) Gy, 49.2 (16.4;74.4) Gy et 53.5 (17.8;81.6) Gy. L'ensemble des données relatives au traitement par RTS et les données dosimétriques sont décrites dans le **tableau 3**.

**Tableau 3 : caractéristiques des patients au moment de la RTS et données dosimétriques**

|   |      |              |
|---|------|--------------|
| <b>Description des patients (N=69 patients)</b>   |      |              |
| <b>OMS au début du traitement <sup>(1)</sup></b>  |      |              |
| 0   | 49   | 71.0%        |
| 1   | 18   | 26.1%        |
| 2   | 2    | 2.9%         |
| <b>Délai entre le diagnostic initial et le début de la RTS <sup>(2)</sup> en années</b> |      |              |
| Median - (Range)  | 3.8  | (0.4 ; 18.4) |
| Mean - SD   | 5.1  | 4.2          |
| <b>Nombre de lésions traitées/patient</b>   |      |              |
| 1   | 53   | 76.8%        |
| 2   | 13   | 18.8%        |
| 3   | 3    | 4.4%         |
| <b>Nombre de lésions traitées <u>simultanément</u></b>                                  |      |              |
| 1   | 57   | 82.6%        |
| 2   | 9    | 13.0%        |
| 3   | 3    | 4.3%         |
| <b>Nombre total de métastases par patient au moment de la RTS</b>                       |      |              |
| 1   | 37   | 53.6%        |
| 2   | 22   | 31.9%        |
| 3   | 10   | 14.5%        |
| <b>Nombre de sites atteints</b>   |      |              |
| 1   | 48   | 69.6%        |
| 2   | 15   | 21.7%        |
| 3   | 6    | 8.7%         |
| <b>Numéro de rechute moment du traitement</b>   |      |              |
| 1   | 31   | 44.9%        |
| 2   | 24   | 34.8%        |
| 3   | 9    | 13.0%        |
| 4   | 5    | 7.2%         |
| <b>Indication OMD lors du Cyberknife</b>  |      |              |
| Oligoprogression  | 29   | 42.0%        |
| Oligopersistance  | 12   | 17.4%        |
| Oligorécidive   | 27   | 39.1%        |
| Maladie oligométastatique d'emblée  | 1    | 1.4%         |
| <b>Traitement systémique associé à la RTS</b>   |      |              |
| <b>Type de traitement systémique (N=47)</b>   |      |              |
| Chimiothérapie  | 6    | 12.8%        |
| Thérapie ciblée   | 5    | 10.6%        |
| Immunothérapie  | 34   | 72.3%        |
| Chimiothérapie+Immunothérapie   | 2    | 4.3%         |
| <b>Arrêt temporaire du traitement systémique (N=47) <sup>(3)</sup></b>                  |      |              |
| <b>Durée du traitement en mois (N=36, MD=10)</b>  |      |              |
| Median - (Range)  | 13.5 | (1.0 ; 62.6) |
| Mean - SD   | 16.3 | 12.9         |
| <b>Description de la RTS (N=69 patients)</b>  |      |              |
| <b>Site de la RTS</b>   |      |              |
| Foie  | 17   | 24.6%        |
| Poumon  | 28   | 40.6%        |
| Ganglion  | 24   | 34.8%        |
| <b>Taille de la lésion en mm (N=59, DM=10)</b>  |      |              |
| Median - (Range)  | 15   | (4 ; 76)     |
| Mean - SD   | 20.1 | 14.1         |
| <b>Dose totale reçue en Gy</b>  |      |              |
| Median - (Range)  | 45   | (15 ; 60)    |
| Mean - SD   | 44.4 | 11.8         |
| <b>Dose par fraction</b>  |      |              |
| Median - (Range)  | 15   | (5 ; 20)     |
| Mean - SD   | 13.5 | 4.1          |

|   |                    |
|---|--------------------|
| <b>Durée de la RTS en jours</b>             |                    |
| Median - (Range)                            | 8 (1 ; 18)         |
| Mean - SD                                   | 8.6 3.0            |
| <b>Données dosimétriques (N=88 lésions)</b> |                    |
| <b>GTV D98 (N=85, DM=3)</b>                 |                    |
| Median - (Range)                            | 48.0 (15.2 ; 73.7) |
| Mean - SD                                   | 44.8 11.7          |
| <b>GTV D50 (N=85, DM=3)</b>                 |                    |
| Median - (Range)                            | 51.8 (17.1 ; 78.9) |
| Mean - SD                                   | 48.5 12.3          |
| <b>GTV D2 (N=85, DM=3)</b>                  |                    |
| Median - (Range)                            | 53.6 (17.8 ; 81.9) |
| Mean - SD                                   | 50.8 12.9          |
| <b>CTV D98 (N=18, DM=70)</b>                |                    |
| Median - (Range)                            | 46.6 (25.3 ; 57.2) |
| Mean - SD                                   | 44.8 7.7           |
| <b>CTV D50 (N=18, DM=70)</b>                |                    |
| Median - (Range)                            | 51.1 (31.0 ; 63.0) |
| Mean - SD                                   | 50.3 6.0           |
| <b>CTV D2 (N=18, DM=70)</b>                 |                    |
| Median - (Range)                            | 54.5 (33.6 ; 67.0) |
| Mean - SD                                   | 53.7 6.2           |
| <b>PTV D98</b>                              |                    |
| Median - (Range)                            | 43.0 (13.1 ; 66.5) |
| Mean - SD                                   | 40.1 10.2          |
| <b>PTV D50</b>                              |                    |
| Median - (Range)                            | 49.2 (16.4 ; 74.4) |
| Mean - SD                                   | 46.2 11.3          |
| <b>PTV D2</b>                               |                    |
| Median - (Range)                            | 53.5 (17.8 ; 81.6) |
| Mean - SD                                   | 50.8 12.6          |

(1) Pour 2 patients, l'OMS au moment de la RTST était différent selon la lésion traitée, l'OMS le plus élevé a été considéré pour l'analyse. Il s'agit du patient 17 pour lequel OMS=1 a été considéré (OMS=0 pour la 1<sup>o</sup> lésion et OMS=1 pour la 2<sup>e</sup> lésion) et du patient 61 pour lequel OMS=2 a été considéré (OMS=2 pour la 1<sup>o</sup> lésion et OMS=1 pour la 2<sup>e</sup> lésion)

(2) Pour les patients ayant reçu plusieurs RTST, la date du premier traitement a été considérée

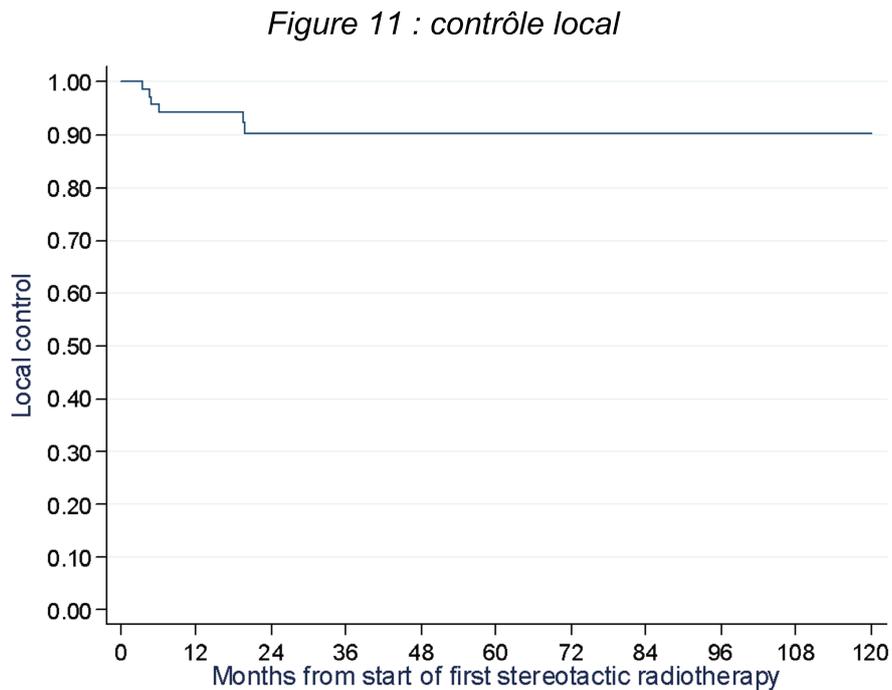
(3) Un arrêt temporaire a été observé pour 3 patients, correspondant à une durée de 10, 14 et 30 jours

## 2. Efficacité

Le temps de suivi médian était de 42.6 mois.

Une progression sur le site irradié a été rapportée chez 6 patients. Ceci correspond à 8 lésions irradiées qui ont progressé sur 88 lésions traitées, 2 patients ayant présenté 2 progressions locales sur 2 lésions distinctes irradiées. Chez 4 patients, la

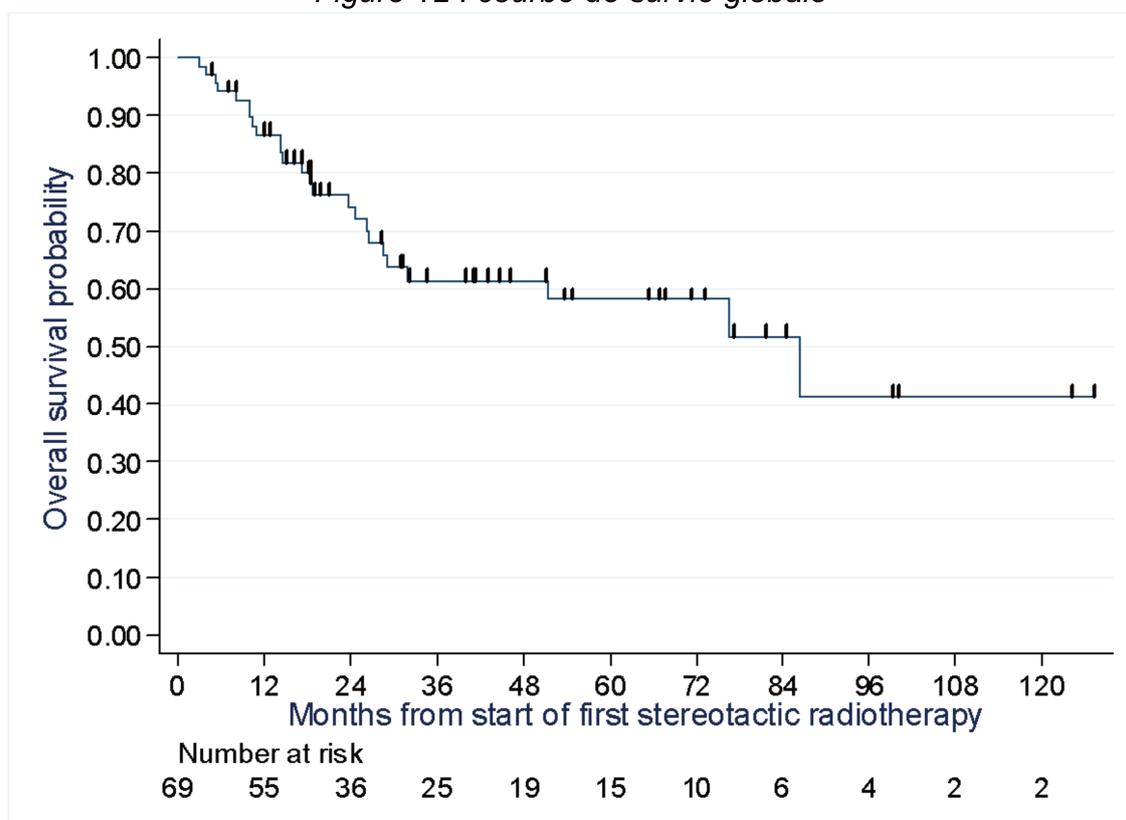
progression locale était associée ou précédée d'une progression systémique. Le contrôle local à 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans était respectivement de 95.6% (88.9-98.8%) 94.2% (87.0-98.1%), 90.3% (81.3-96.1%) et 90.3% (81.3-96.1%). **Figure 11**



Au moment de l'analyse, 25 décès ont été rapportés, tous dus au mélanome, avec une survie globale médiane de 86.5 mois (IC95% : 29.2 mois-non atteinte).

Les taux de survie globale à 1 an, 2 ans et 3 ans étaient respectivement de 87% (76%-93%), 74% (76%-93%) et 61% (47%-73%). **Figure 12**

Figure 12 : courbe de survie globale



Nous avons observé 51 progressions, correspondant à 2 progressions locales, 4 progressions locales et systémiques, 44 progressions systémiques et un décès sans progression antérieure rapportée. Les 44 progressions systémiques sont essentiellement survenues chez des patients traités pour des métastases ganglionnaires (n=18) et pulmonaires (n=17).

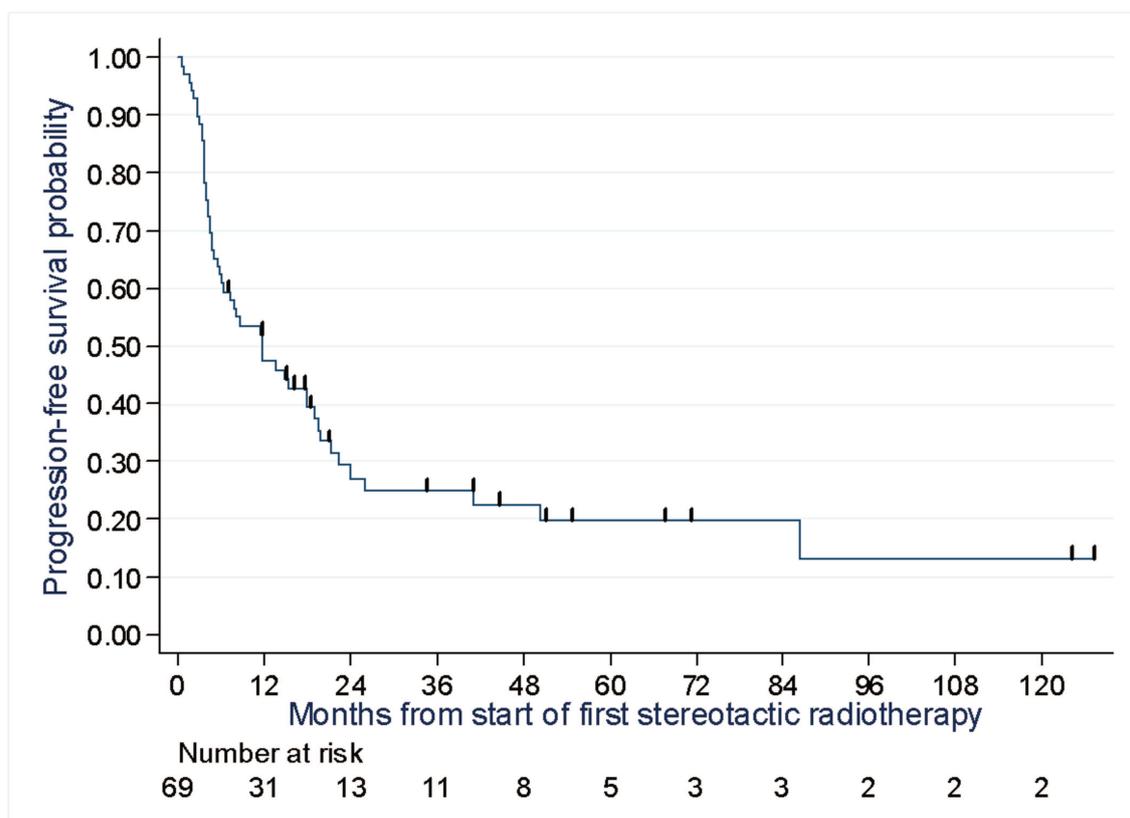
La médiane de survie sans progression était de 11.8 mois (IC95% : 6.0-19.0 mois) et les taux de PFS à 1 an, 2 ans et 3 ans étaient respectivement de 47% (35%-59%), 27% (16%-39%) et 25% (15%-37%). **Figure 13**

Le délai de PFS était  $\geq 24$  mois pour 13 patients. Il s'agit donc de patients vivants et indemnes de progression après 24 mois.

Ce délai de PFS était compris entre 25.9 et 126.8 mois. Il s'agissait de cas de maladie oligométastatique :

- authentique, de novo, en oligorécidive pour 4 patients
- authentique, de novo, en oligoprogression pour 2 patients
- authentique, répétée, en oligopersistance pour 3 patients
- authentique, répétée, en oligoprogression pour 1 patient
- authentique, répétée, en oligorécidive pour 1 patient avec le plus long délai de PFS (126.8 mois)
- induite, en oligorécidive pour 1 patient, qui avait le 2e plus long délai de PFS (123.7 mois)
- induite, en oligoprogression pour 1 patient

Figure 13 : courbe de survie sans progression



L'ensemble des données concernant les critères d'efficacité sont résumés dans le **tableau 4**.

**Tableau 4 : Contrôle local, survie globale et survie sans progression (N=69)**

|                                       |                    |
|---------------------------------------|--------------------|
| <b>Local control</b>                  |                    |
| <b>Number of local progression</b>    | 6                  |
| <b>Number of competitive event</b>    | 45                 |
| Systemic progression                  | 44                 |
| Death                                 | 1                  |
| <b>Local control</b>                  |                    |
| 3-month rate in % (95%CI)             | 100%               |
| 6-month rate in % (95%CI)             | 95.6% (88.9-98.8%) |
| 12-month rate in % (95%CI)            | 94.2% (87.0-98.1%) |
| 24-month rate in % (95%CI)            | 90.3% (81.3-96.1%) |
| 36-month rate in % (95%CI)            | 90.3% (81.3-96.1%) |
| <b>Overall survival</b>               |                    |
| <b>Number of deaths</b>               | 25                 |
| Death due to melanoma                 | 25                 |
| <b>Overall survival rate</b>          |                    |
| 3-month rate in % (95%CI)             | 100%               |
| 6-month rate in % (95%CI)             | 94% (85-98%)       |
| 12-month rate in % (95%CI)            | 87% (76-93%)       |
| 24-month rate in % (95%CI)            | 74% (76-93%)       |
| 36-month rate in % (95%CI)            | 61% (47-73%)       |
| <b>Median time in months</b>          | 86.5m (29.2-NR*)   |
| (95%CI)                               |                    |
| <b>Progression-free survival</b>      |                    |
| <b>Number of events</b>               | 51                 |
| Local progression                     | 2                  |
| Local and systemic progression        | 4                  |
| Systemic progression                  | 44                 |
| Death without prior progression       | 1                  |
| <b>Progression-free survival rate</b> |                    |
| 3-month rate in % (95%CI)             | 90% (80-95%)       |
| 6-month rate in % (95%CI)             | 62% (50-73%)       |
| 12-month rate in % (95%CI)            | 47% (35-59%)       |
| 24-month rate in % (95%CI)            | 27% (16-39%)       |
| 36-month rate in % (95%CI)            | 25% (15-37%)       |
| <b>Median time in months</b>          | 11.8m (6.0-19.0m)  |
| (95%CI)                               |                    |

\* NR = Not reached

Le traitement par RTS a permis une réponse complète pour 58% des lésions (n=51), une réponse partielle pour 21.6% (n=19) et une stabilité pour 6.8% des lésions (n=6).

Aucun cas d'effet abscopal n'a été retrouvé parmi nos 69 patients.

Les données concernant la meilleure réponse obtenue au traitement sont résumées dans le **tableau 5**.

**Tableau 5 : Meilleure réponse obtenue (N=88 lésions)**

| Meilleure réponse obtenue |          |
|---------------------------|----------|
| Réponse complète          | 51 58%   |
| Réponse partielle         | 19 21.6% |
| Réponse stable            | 6 6.8%   |
| Progression               | 8 9%     |
| Non évaluable             | 4 4.5%   |

Chez 68% des patients (n=47) traités par RTS, un traitement systémique était associé. Ce traitement a été modifié après rechute chez environ 62% des patients (n=29) avec un délai médian de 5.7 mois. Après rechute, 27.6% ont été traités par immunothérapie, 24% par chimiothérapie, 24% par une seconde irradiation avec immunothérapie et le reste par thérapie ciblée plus ou moins associé à l'immunothérapie.

Trente-deux pourcents des patients (n=22) ont reçu un traitement par RTS sans traitement systémique associé. Douze patients ont nécessité l'introduction d'un traitement systémique après récurrence avec un délai médian de 5.2 mois. Le traitement introduit était en majorité une immunothérapie associée à une nouvelle irradiation (33.4%) ou une immunothérapie seule (25%). L'ensemble des données est résumé dans le **Tableau 6**.

**Tableau 6 : délais d'introduction/changement du traitement systémique (N=69 patients)**

|  |                  |
|--|------------------|
| <b>Délai d'introduction du traitement systémique (mois) (N=12)</b> |                  |
| Median - (Range)   | 5.2 (3.2 ; 50.3) |
| Mean - SD  | 10.2 13.2        |
| <b>Délai de changement du traitement systémique (mois) (N=29)</b>  |                  |
| Median - (Range)   | 5.7 (0.8 ; 41.2) |
| Mean - SD  | 10.2 9.4         |

### 3. Sécurité

Le traitement par RTS a été bien toléré, 82.6% des patients (n=57) n'ont eu aucune toxicité. Seulement 17.4% des patients (n=12) ont présenté au moins une toxicité

aiguë. Il s'agissait principalement d'asthénie (n=4), de nausées (n=3), de toux (n=2) et de douleur (n=1). Un patient a présenté un épisode d'hémoptysie de faible abondance et 1 patient a présenté une pneumopathie radique.

Dans la majorité des cas, il s'agissait de toxicité de grade 1 selon CTCAE v5. (14.5%, n=10). Un patient a présenté une toux de grade 2 et il y a eu un cas d'hémoptysie de grade 2. **Tableau 7.**

Aucune toxicité chronique n'a été retrouvée et l'association des traitements systémiques (notamment IT et TC) à la RTS n'a entraîné aucune majoration de toxicité (3 patients sous thérapie ciblée ont eu un arrêt temporaire de traitement d'une durée de 10, 14 et 30 jours).

**Tableau 7 : description des toxicité aiguës de la RTST (N=69 patients)**

|   |          |
|---|----------|
| <b>Survenue d'au moins une toxicité aiguë</b> | 12 17.4% |
| Asthénie                                      | 4        |
| Nausée  | 3        |
| Toux  | 2        |
| Hémoptysie                                    | 1        |
| Pneumopathie radique                          | 1        |
| Douleur                                       | 1        |
| <b>Grade maximal de toxicité aiguë</b>        |          |
| Pas de toxicité aiguë                         | 57 82.6% |
| Grade 1                                       | 10 14.5% |
| Grade 2                                       | 2 2.9%   |

#### **4. Valeur pronostique des facteurs sur l'efficacité**

Aucun facteur étudié n'apparaît significativement associé à la survie globale en analyse univariée, de même pour la survie sans progression et le contrôle local. L'ensemble des variables étudiées sont reprises dans le **tableau 8.**

**Tableau 8 : association entre les critères d'efficacité et les caractéristiques patients et traitement (N=69)**

| Association entre les facteurs et les critères d'efficacité                        | Survie globale |                   |           |         | Survie sans progression |                   |           |         | Contrôle local |                      |           |         |
|--|----------------|-------------------|-----------|---------|-------------------------|-------------------|-----------|---------|----------------|----------------------|-----------|---------|
|  | Nb evt /N      | Analyse univariée |           |         | Nb evt /N               | Analyse univariée |           |         | Nb evt /N      | Analyse univariée    |           |         |
| Population totale (N=69)   |                | HR                | 95% CI    | p-value |                         | HR                | 95% CI    | p-value |                | cs-HR <sup>(1)</sup> | 95% CI    | p-value |
| <b>Site de la RTS</b>  |                |                   |           | 0.79    |                         |                   |           | 0.32    |                |                      |           | 0.95    |
| Foie   | 6/17           | 1                 |           |         | 11/17                   | 1                 |           |         | 2/17           | 1                    |           |         |
| Poumon   | 11/28          | 1.01              | 0.37-2.74 |         | 20/28                   | 1.33              | 0.63-2.80 |         | 2/28           | 0.74                 | 0.10-5.30 |         |
| Ganglion   | 8/24           | 0.74              | 0.26-2.17 |         | 20/24                   | 1.75              | 0.83-3.66 |         | 2/24           | 0.97                 | 0.14-6.93 |         |
| <b>Stade OMD</b>   |                |                   |           | 0.68    |                         |                   |           | 0.29    |                |                      |           | 0.22    |
| Authentique  | 16/47          | 1                 |           |         | 34/47                   | 1                 |           |         | 3/47           | 1                    |           |         |
| Induite  | 9/22           | 1.08              | 0.52-2.68 |         | 17/22                   | 1.38              | 0.77-2.48 |         | 3/22           | 2.72                 | 0.55-13.5 |         |
| <b>Stade OMD</b>   |                |                   |           | 0.26    |                         |                   |           | 0.49    |                |                      |           | 0.45    |
| Authentique de novo  | 11/24          | 1                 |           |         | 16/24                   | 1                 |           |         | 2/24           | 1                    |           |         |
| Authentique répétée  | 5/23           | 0.41              | 0.14-1.19 |         | 18/23                   | 1.21              | 0.62-2.37 |         | 1/23           | 0.55                 | 0.05-6.06 |         |
| Induite  | 9/22           | 0.82              | 0.34-1.98 |         | 17/22                   | 1.52              | 0.76-3.01 |         | 3/22           | 2.13                 | 0.35-12.8 |         |
| <b>Stade OMD</b>   |                |                   |           | 0.11    |                         |                   |           | 0.050   |                |                      |           | NE      |
| Synchrone OMD  | 1/1            | 1                 |           |         | 1/1                     | 1                 |           |         | 1/1            | 1                    |           |         |
| Métachrone OMD   | 24/68          | 0.19              | 0.02-1.44 |         | 50/68                   | 0.13              | 0.02-1.00 |         | 5/68           | NE <sup>(2)</sup>    | NE        |         |
| <b>Indication lors de la RTS</b>   |                |                   |           | 0.45    |                         |                   |           | 0.08    |                |                      |           | 0.81    |
| Oligoprogression   | 10/29          | 1                 |           |         | 25/29                   | 1                 |           |         | 3/29           | 1                    |           |         |
| Oligopersistance   | 4/12           | 0.87              | 0.27-2.80 |         | 8/12                    | 0.55              | 0.25-1.22 |         | 1/12           | 0.50                 | 0.05-4.76 |         |
| Oligorécidive  | 10/27          | 1.03              | 0.43-2.47 |         | 17/27                   | 0.66              | 0.35-1.22 |         | 1/27           | 0.35                 | 0.04-3.41 |         |
| Maladie oligométastatique d'emblée   | 1/1            | 5.31              | 0.65-43.5 |         | 1/1                     | 6.22              | 0.76-50.6 |         | 1/1            | NE                   | NE        |         |
| <b>Indication RTS - sans considérer le seul patient oligométastatique d'emblée</b> |                |                   |           | 0.97    |                         |                   |           | 0.22    |                |                      |           | 0.62    |
| Oligoprogression   | 10/29          | 1                 |           |         | 25/29                   | 1                 |           |         | 3/29           | 1                    |           |         |
| Oligopersistance   | 4/12           | 0.88              | 0.27-2.82 |         | 8/12                    | 0.55              | 0.25-1.22 |         | 1/12           | 0.50                 | 0.05-4.76 |         |
| Oligorécidive  | 10/27          | 1.03              | 0.43-2.47 |         | 17/27                   | 0.66              | 0.35-1.22 |         | 1/27           | 0.35                 | 0.04-3.41 |         |
| <b>Dose totale reçue en Gy</b>   |                |                   |           | 0.62    |                         |                   |           | 0.47    |                |                      |           | 0.69    |
| HR / 1 Gy  | -              | 1.01              | 0.97-1.05 |         | -                       | 0.99              | 0.97-1.02 |         | -              | 0.99                 | 0.92-1.06 |         |
| <b>Dose par fraction en Gy</b>   |                |                   |           | 0.59    |                         |                   |           | 0.31    |                |                      |           | 0.56    |
| HR / 1 Gy  | -              | 1.03              | 0.92-1.15 |         | -                       | 0.96              | 0.90-1.04 |         | -              | 0.94                 | 0.76-1.16 |         |
| <b>Immunothérapie au moment de la RST</b>  |                |                   |           | 0.61    |                         |                   |           | 0.42    |                |                      |           | 0.47    |
| Non  | 15/33          | 1                 |           |         | 24/33                   | 1                 |           |         | 2/33           | 1                    |           |         |
| Oui  | 10/36          | 0.80              | 0.35-1.84 |         | 27/36                   | 1.26              | 0.72-2.20 |         | 4/36           | 1.88                 | 0.34-10.3 |         |

# DISCUSSION

## 1. Analyse des résultats

Les résultats de notre étude soutiennent le fait que la radiothérapie en conditions stéréotaxiques est un traitement local efficace et bien toléré pouvant s'intégrer dans la prise en charge de métastases extra-crâniennes de mélanome.

Avec 69 patients inclus, correspondant à 88 lésions irradiées, et un suivi médian de 42.6 mois, le taux de contrôle local à 1 an, 2 ans et 3 ans était respectivement de 94.2%, 90.3% et 90.3%. La survie globale médiane était de 86.5 mois avec des taux de survie globale à 1 an, 2 ans et 3 ans respectivement de 87%, 74% et 61%.

La médiane de survie sans progression était quant à elle de 11.8 mois avec des taux de PFS à 1 an, 2 ans et 3 ans respectivement de 47%, 27% et 25%. La tolérance du traitement était excellente avec peu d'effets indésirables observés.

Dans la littérature, la preuve de l'efficacité de la RTS sur le contrôle local de métastases de cancer du sein, du poumon, du rein, colorectaux ou encore ORL a d'abord été décrite dans plusieurs études non randomisées (76,78–80) puis, plus récemment, dans des études randomisées. (91,92)

Il s'agit donc d'une option de traitement focal, au même titre que la chirurgie ou la radiofréquence, de plus en plus répandue pour traiter les cancers oligométastatiques. (75)

Cependant, la plupart des études publiées sur la RTS et le mélanome métastatique concernent essentiellement les métastases cérébrales et rapportent d'excellents taux de contrôle local (97) et très peu de données concernant la prise en charge des métastases extra-cérébrales de mélanome sont disponibles.

En comparaison avec l'étude rétrospective de Franceschini (98), s'intéressant à l'impact de la radiothérapie stéréotaxique extra-cérébrale dans le mélanome oligométastatique chez 31 patients (correspondant à 38 lésions irradiées), le temps médian de suivi dans notre étude était 3 fois plus long (13 mois vs 42.6mois), le taux de contrôle local était globalement similaire à 1 an (96.6% vs 94.2%) mais meilleur dans notre étude à 2 ans et 3 ans (83% vs 90.3%).

Le taux de contrôle local retrouvé dans notre étude est également nettement supérieur à ceux retrouvés dans 2 autres études. Dans celle de Stinauer et al (100), avec 17 patients traités, correspondant à 28 lésions irradiées par radiothérapie stéréotaxique, le temps de suivi médian était de 28 mois et le taux de contrôle local à 1 an était de 82%. Dans celle de Kropp et al (101), où 16 patients atteints de mélanome ont été traités par radiothérapie hypofractionnée sur des sites de progression après traitement par ipilimumab, le taux de contrôle local à 1 an et 2 ans était respectivement de 83% et 63%.

L'étude de Guckenberger et son équipe (99) retrouve également de très bon taux de contrôle local parmi les 15 lésions secondaires pulmonaires de mélanome traitées par RTS.

Dans l'étude de Palma et son équipe (92), 99 patients (tous primitifs confondus) ayant au maximum 5 métastases (92% des patients avaient au maximum 3

métastases) et un primitif contrôlé, ont été randomisés soit dans le bras traitements palliatifs seuls soit dans le bras traitements palliatifs associés à la RTS de l'ensemble des métastases. Les 4 principaux types de tumeurs étaient les cancers du sein (n=18), les cancers du poumon (n=18) les CCR (n=18) et les cancers de la prostate (n=16). Cinquante-huit pourcent des patients recevaient un traitement systémique palliatif, sans différence entre les 2 bras. Le taux de contrôle local global à long terme (défini comme l'absence de progression des lésions initialement présentes lors de la randomisation) était de 63% dans le bras SABR (vs 46% dans le bras contrôle).

Nos données de contrôle local sont donc concordantes avec les données retrouvées dans la littérature. Dans notre étude, la majorité des récurrences locales sur lésions irradiées sont survenues dans les 2 premières années après l'irradiation, cela pourrait fournir un élément d'orientation diagnostique en faveur d'une séquelle post-thérapeutique en cas de visualisation d'une lésion persistante mais stable plus de 2 ans après la RTS.

Concernant la meilleure réponse obtenue des lésions irradiées, le taux de réponse complète dans notre étude (58%) est nettement supérieur à celui retrouvé dans l'étude de Franceschini (22.5%) dans laquelle la majorité des lésions sont stables après le traitement. Cependant, dans notre étude, 8 lésions ont progressé après le traitement contre 1 seule lésion dans leur étude. Cela peut notamment être expliqué par le temps de suivi médian trois fois plus long dans notre étude (42.6 mois vs 13 mois).

Avec une survie globale médiane de 86.5 mois, les taux de survie globale dans notre étude à 1 an, 2 ans et 3 ans étaient respectivement de 87%, 74% et 61%. Concernant la PFS, les taux à 1 an, 2 ans et 3 ans étaient respectivement de 47%, 27% et 25% avec une médiane de survie sans progression de 11.8 mois. Ces résultats se comparent favorablement à ceux retrouvés dans l'étude de Franceschini (98) où les taux de survie globale à 12 et 24 mois étaient respectivement de 41% et 21% et les taux de PFS à 12 et 24 mois étaient respectivement de 18.5% et 14%. Les populations des deux études étant globalement comparables, cela pourrait en partie être expliqué par la présence, dans notre étude, d'une plus grande proportion de traitements systémiques associés à la RTS. En effet, 47 patients (68%) ont eu un traitement systémique associé à la RTS. Dans 72.3% des cas (n=34), il s'agissait d'une immunothérapie et dans 10.6% des cas (n=5), il s'agissait d'une thérapie ciblée. La durée médiane de traitement systémique était de 13.5 mois (1;62.6). Dans l'étude de Franceschini (98), sur les 31 patients inclus, seuls 9 patients avaient un traitement systémique durant la RTS dont 4 patients une immunothérapie, 4 patients une thérapie ciblée et 1 patient de la chimiothérapie.

Des études ont mis en évidence la très probable synergie d'action entre immunothérapie et RTS via entre autres, par l'amplification des effets tumoricides médiés par les cellules T. (132)

En effet, les propriétés immunomodulatrices des rayonnements ionisants (via la libération de néo-antigènes, la maturation et la prolifération des lymphocytes T) associées à l'immunothérapie (permettant l'activation et l'amplification des lymphocytes T) peuvent réciproquement amplifier les effets tumoricides médiés par les cellules T et donc offrir de nouvelles voies de développement de cette association afin

d'optimiser le contrôle local, d'éradiquer les métastases existantes et de limiter le potentiel métastatique systémique. (119,133)

Nos résultats en survie sont également meilleurs que ceux retrouvés dans l'étude de Stinauer et al (100) où la survie globale médiane était de 22.2 mois et sont par contre globalement concordants avec l'étude de Kropp et al (101), où les taux de survie globale à 1 an et 2 ans étaient respectivement de 87% et 61%. Dans cette étude, l'ensemble des patients étaient traités par Ipilimumab dans un intervalle proche de la radiothérapie (parmi les 16 patients analysés, 8 avaient une réponse initiale incomplète à l'Ipilimumab et ont été irradiés sur des lésions progressant ou nouvellement apparues et les 8 autres patients avaient une réponse initiale complète sous immunothérapie puis ont été irradiés sur des nouveaux sites de récurrence. L'intervalle médian d'intervention après le début de l'Ipilimumab était de 30 semaines).

De façon similaire, des essais non randomisés ont également rapporté des cas de rémissions durables dans d'autres cancers oligométastatiques traités par RTS plus ou moins associé à un traitement systémique (81,86,134,135) puis, des essais randomisés ont apporté la preuve d'une amélioration des données de survie avec l'ajout de la RTS dans la stratégie thérapeutique du cancer oligométastatique. Deux essais randomisés de phase 2 (87,89) portant chez les patients atteints de CPNPC oligométastatiques ont montré, grâce à l'utilisation de thérapies ablatives (et notamment la RTS) plus ou moins associées à un traitement systémique, un quasi-triplement de la PFS et un doublement de la survie globale. (88)

En parallèle, une amélioration de la survie sans hormonothérapie et de la PFS a été mise en évidence dans 2 essais randomisés réalisés chez des patients atteints d'un cancer de prostate oligométastatique. (90,95)

Dans une étude randomisée de phase 2 publiée plus récemment, dans laquelle les patients étaient randomisés soit dans le bras traitements palliatifs seuls soit dans le bras traitements palliatifs associés à la RTS de l'ensemble des métastases, le taux de survie globale à 5 ans pouvait jusqu'à être doublé dans le groupe RTS et le taux de survie sans progression à 4 ans pouvait être jusqu'à multiplié par 7. (92)

Nos données de survie ne sont cependant pas comparables aux données de survie de ces essais randomisés car, malgré l'arrivée des thérapies ciblées et des immunothérapies ayant entraîné une révolution de la prise en charge des patients atteints de mélanome métastatique, ce cancer, au stade métastatique reste l'un des cancers ayant l'un des pronostics les plus défavorable.

Plus récemment, une étude prospective de registre anglaise (136), incluant 1442 patients (dont 58 patients atteints de mélanome) traités par RTS pour des métastases extra-crâniennes ( $\leq 3$  métastases) a rapporté d'excellents taux de survie globale. Avec un suivi médian de 13 mois, le taux de survie globale à 1 an était de 92.3% et à 2 ans de 79.2%. Il y avait cependant des variations en fonction du primitif avec un taux de survie globale à 2 ans de 60.5% chez les patients atteints de mélanome. Les taux de contrôle local tous primitifs confondus à 1 an et 2 ans étaient respectivement de 87% et 72.3% tandis qu'ils étaient de 94.2% à 1 an et 90.3% à 2 ans dans notre étude.

Le statut oligométastatique des patients a été rapporté, dans notre étude, selon les recommandations de l'ESTRO et de l'EORTC. (60)

Les 2 statuts oligométastatiques majoritairement retrouvés étaient la maladie oligométastatique authentique, survenant de novo, métachrone, en oligorécidive dans 24.6% des cas (n=17) et la maladie oligométastatique induite en oligoprogression dans 21.7% des cas (n=15).

Une étude rétrospective monocentrique a inclus 385 patients traités par RTS sur 1 à 5 métastases extra-cérébrales. (137) Les cancers du poumon représentaient 35% des patients, les cancers de la prostate 9.5%, le mélanome 9% et les cancers du sein et les CCR 6%. Le stade oligométastatique était défini en fonction de la classification publiée par l'ESTRO et l'EORTC. Le suivi médian était de 24 mois. Les 2 statuts oligométastatiques les plus fréquents étaient les mêmes que ceux retrouvés dans notre étude, dans des proportions globalement similaires, à savoir la maladie oligométastatique authentique, survenant de novo, métachrone, en oligorécidive (23.6%) et la maladie oligométastatique induite en oligoprogression (18.7%). Les patients avec une maladie oligométastatique induite avaient une survie globale médiane significativement plus courte (28.1 mois) que ceux avec une maladie oligométastatique de novo (46.3 mois,  $p = 0.002$ ) ou répétée (50.3 mois,  $p = 0.002$ ). La survie sans progression médiane était cependant plus longue chez les patients avec une maladie oligométastatique de novo par rapport à la maladie oligométastatique répétée (5.4 mois,  $p = 0.002$ ) et induite (4.3 mois,  $p < 0.001$ ). Les analyses multivariées ont confirmé que, par rapport à la maladie oligométastatique induite, la PFS était plus longue chez les patients atteints de maladie oligométastatique de novo tandis que l'OS était plus longue chez les patients atteints de maladie oligométastatique répétée.

Une autre étude (156) a récemment été menée afin de déterminer la signification pronostique de la classification de la maladie oligométastatique proposée par l'ESTRO et l'EORTC en termes de survie sans progression et de survie globale. Cette étude a été menée à partir de la population de l'essai SABR-5, essai de phase II non randomisé mené dans 6 centres canadiens. Les 381 patients de cet essai avaient jusqu'à 5 oligométastases traitées par RTS. Les doses prescrites variaient de 24 à 60Gy administrées en 2 à 8 fractions. Un traitement systémique était autorisé sauf 48h avant, pendant et 48h après la radiothérapie (excepté l'hormonothérapie qui pouvait être administrée de façon concomitante).

Le type histologique le plus fréquent était les cancers de la prostate (32%), suivi des CCR (17%) et dans 5% des cas il s'agissait de mélanomes oligométastatiques.

Le statut oligométastatique le plus fréquent était, comme dans notre étude, la maladie oligométastatique de novo (69% dont 45% métachrone).

Avec un suivi médian de 27 mois, la survie globale à 2ans et à 4 ans était respectivement de 80% et de 58%, tandis que la PFS à 2 ans était de 40% et à 4 ans de 29%.

Les différents groupes de maladie oligométastatique différaient significativement en termes de PFS ( $p < 0.001$ ).

En effet, les patients avec une maladie oligométastatique synchrone avait la plus longue PFS (médiane de 25 mois) contrairement aux patients en oligoprogression qui avaient la moins bonne PFS et notamment les patients avec une maladie induite en oligoprogression (PFS médiane de 6 mois), ce qui est en accord avec les résultats de l'étude précédemment citée (PFS 4.3 mois).

Cet essai soutient également le fait que la classification de l'ESTRO et de l'EORTC est un facteur pronostique indépendant pour la survie globale et la survie sans progression et que parmi les 5 questions de la classification, seules la chronicité (maladie synchrone) et l'oligoprogession sont des facteurs pronostiques indépendants de la survie globale, suggérant que la classification de la maladie oligométastatique pourrait peut-être, à l'avenir, être simplifiée et permettre une plus grande facilité d'utilisation.

Ce système de classification de la maladie oligométastatique définit l'état oligométastatique d'un patient à un instant donné de la maladie. Cependant, tout au long de sa maladie, un patient peut développer plusieurs états oligométastatiques différents, le passage d'un état oligométastatique à un autre n'étant pas forcément associé à une aggravation du pronostic de la maladie oligométastatique. Un modèle d'état oligométastatique dynamique a donc été proposé par Guckenberger et son équipe. (60) **Figure 14**

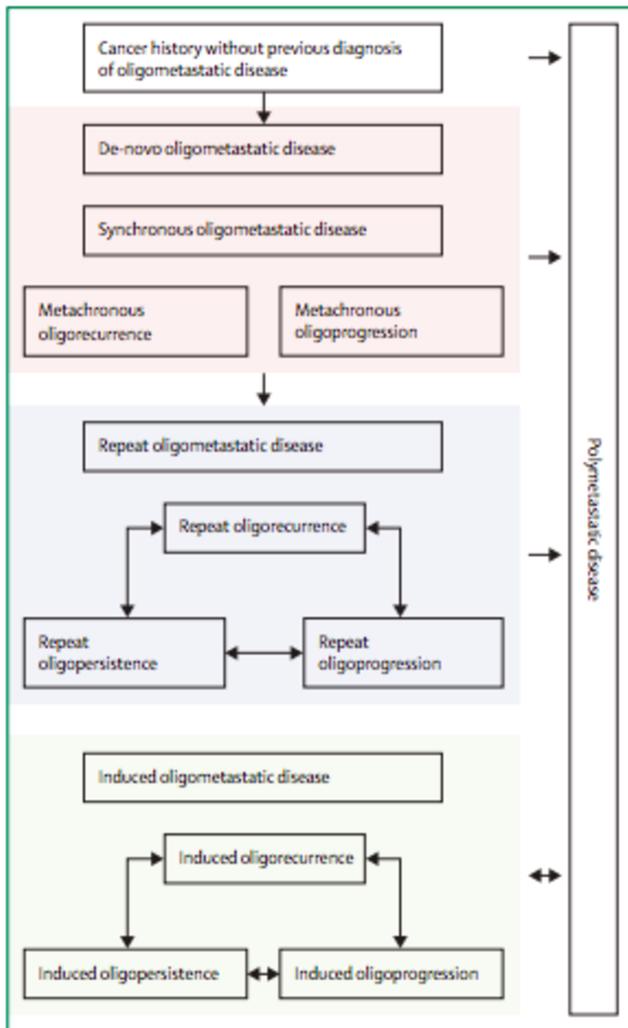


Figure 14 : Modèle d'état oligométastatique dynamique (60)

Des données cliniques soutiennent l'existence de cet état oligométastatique dynamique, pouvant parfois nécessiter le recours à plusieurs lignes de traitement focaux, réalisés de manière simultanée ou séquentielle. Il s'agit d'études portant sur des CPNPC ou des cancers de la prostate oligométastatiques rapportant des histoires longues et complexes de maladie oligométastatique, avec un maximum de 4 lignes de traitements par RTS dirigées contre les oligométastases. (138,139)

Dans notre étude, 13 patients étaient vivants et indemnes de progression après 24 mois (délai de PFS  $\geq$  24 mois). Pour 11 des 13 patients, il s'agissait d'une maladie

oligométastatique authentique (sans antécédent de maladie polymétastatique) et pour les 2 patients restants, il s'agissait d'une maladie oligométastatique induite (antécédents de maladie polymétastatique).

De plus, sur les 51 progressions rapportées, 44 étaient des progressions systémiques (il s'agissait essentiellement de patients traités pour des métastases ganglionnaires (n=18) et pulmonaires (n=17)). Un certain nombre de patients avait donc très probablement des métastases infra cliniques, indétectables au moment de la RTS ce qui peut expliquer le nombre de progression systémiques dans les suites de la RTS.

Au vu de ces 2 dernières données, il apparaît nécessaire de savoir identifier de manière plus précise les patients oligométastatiques pouvant tirer un réel bénéfice de la stratégie thérapeutique oligométastatique.

L'intérêt est double : identifier les patients réellement oligométastatiques, chez qui nous pourrions espérer une survie prolongée et au contraire, limiter les traitements ablatifs chez des patients susceptibles de présenter une progression systémique rapide dans les suites immédiates d'un traitement local.

Les progrès des techniques d'imagerie ont amélioré les performances des bilans d'extension en détectant plus précisément de petites lésions secondaires. L'imagerie a donc un rôle crucial dans la standardisation et l'optimisation du diagnostic de la maladie oligométastatique. (58,59)

Des études ont notamment montré que, dans le CPNPC et le CCR, la TEP-FDG améliorerait la sélection de patients ayant une faible charge tumorale, ces derniers étant les plus susceptibles de bénéficier d'une stratégie thérapeutique oligométastatique. (140,141)

La poursuite des recherches sur le développement de techniques d'imagerie de pointe peut donc être une des perspectives pour optimiser la sélection des patients oligométastatiques.

Des biomarqueurs spécifiques de la maladie oligométastatique seraient un atout majeur pour identifier les tumeurs à capacité métastatique limitée et donc guider les décisions thérapeutiques chez les patients oligométastatiques. Des travaux portant sur l'étude des profils de micro-ARN tumoraux ont été réalisés mais sont restés peu concluants. (142,143)

Actuellement, il n'y a aucun biomarqueur validé de disponible pour un usage clinique mais des travaux sur l'ADN tumoral circulant et les cellules tumorales circulantes sont en cours. (93,94)

Concernant l'association de la RTS avec les traitements systémiques, dans notre étude, 68% des patients traités par RTS avaient un traitement systémique associé et il s'agissait d'une immunothérapie dans 72.3% des cas. Cependant, aucun cas d'effet abscopal n'a été retrouvé.

L'effet abscopal (du latin "ab scopus" qui signifie "loin de la cible") est un effet systémique, médié par des phénomènes immunogènes, se produisant sur un site métastatique distant de la lésion cible irradiée et capable d'entraîner la régression voire la destruction de sites tumoraux situés à distance du volume d'irradiation.

C'est un effet "longue distance" (jusqu'à des dizaines de centimètres en dehors de la zone irradiée) à la différence de l'effet by-stander qui est un effet de "proximité",

transmit des cellules irradiées aux cellules voisines non irradiées, sur quelques millimètres. (115)

Ce phénomène est principalement médié par l'activation des lymphocytes T.

En plus de favoriser la migration et l'activation de lymphocytes T issus des ganglions lymphatiques vers les sites tumoraux plus à distance afin de détruire les autres cibles tumorales et de moduler certains aspects de différents composants du système immunitaire présents dans l'environnement tumoral, lors d'un traitement par radiothérapie, des cellules immunosuppressives sont également attirées dans le microenvironnement tumoral en réponse aux rayonnements ionisants comme mécanisme d'auto-protection contre la radiorésistance, inhibant ainsi les lymphocytes T. (116–118) Ceci permet donc d'expliquer la rareté de ce phénomène.

Cependant, de nombreuses études renforcent l'intérêt de cet effet à haut potentiel thérapeutique, et de tirer profit, en particulier dans le mélanome métastatique, de la très probable synergie d'action entre l'immunothérapie et la radiothérapie.

(120,121,144,145)

Dans une étude de cohorte multicentrique, nationale, analysant les données de 118 patients pris en charge entre janvier 1998 et février 2020 pour un mélanome métastatique en résistance primaire ou secondaire aux inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ou sans traitement systémique, et nécessitant une radiothérapie palliative, 15 patients ont présenté une réponse abscopale (soit 12.7%). (146)

Une autre étude a été réalisée afin de déterminer si, en combinaison aux anti-PD1, la RTS, réalisée sur les sites en oligoprogression, améliorerait la réponse tumorale dans le CPNPC et le mélanome métastatique. Il s'agissait d'une étude observationnelle, prospective et multicentrique dans laquelle 50 patients atteints d'un

CPNPC ou d'un mélanome métastatique, en progression sous anti PD1 mais poursuivant la même ligne de traitement en raison d'un bénéfice clinique, ont reçu un traitement par RTS (35Gy en 5 fractions) sur 1 à 5 lésions avec maintien du traitement systémique jusqu'à progression ultérieure.

La maladie était polymétastatique (> 5 lésions) dans 64% des cas et le mélanome représentait 38% des histologies. Avec un suivi médian de 33 mois, le taux de réponse objective était de 42% (dont 30% de réponses complètes), la médiane de PFS était de 14 mois et la médiane de l'OS (depuis la RTS) était de 37 mois. Le taux de réponses abscopales (évaluées à 8 semaines de la RTS comme étant une diminution d'au moins 30% de 1 à 2 lésions non irradiées, prédéfinies) était de 65% (évaluées chez 40 patients).

Cette étude nous montre donc qu'en plus de retarder le changement de ligne de traitement systémique, la RTS, associée à l'immunothérapie, peut avoir d'autres avantages en stimulant la réponse immunitaire. (157)

D'autres stratégies de ciblage immunitaire, en combinaison avec la radiothérapie, sont en cours d'études. (125)

Dans notre étude, parmi les 68% de patients traités par RTS ayant un traitement systémique associé, ce traitement a été modifié, après rechute, chez environ 62% des patients avec un délai médian de 5.7 mois. La RTS a donc permis, chez ces patients, de retarder le changement de ligne de traitement systémique. Cela est d'autant plus intéressant que, malgré la révolution dans la prise en charge du mélanome métastatique avec l'essor de l'immunothérapie et des thérapies ciblées, le nombre de lignes de traitement dans cette pathologie reste assez limité.

Pour la proportion de patients (38%) n'ayant pas nécessité de changement de ligne de traitement, ce traitement focal a probablement permis de restaurer un état de sensibilité au traitement systémique en cours en éradiquant les oligométastases résistantes à la ligne de traitement systémique.

Parmi les 32% (n=22) de patients ayant reçu un traitement par RTS sans traitement systémique associé, environ la moitié (n=12) ont nécessité l'introduction d'un traitement systémique après récurrence, avec un délai médian de 5.2 mois.

En retardant l'introduction d'un traitement systémique grâce à l'administration de traitements focaux plus ou moins répétitifs, un maintien de la qualité de vie du patient peut être espéré. En effet, les traitements systémiques ne sont pas dénués d'effets secondaires et la RTS est un traitement ambulatoire, non invasif, et bien toléré.

Cette stratégie a notamment été testée dans l'essai multicentrique de phase II STOMP publié par Ost et son équipe (90) portant sur le cancer de la prostate.

62 patients avec une récurrence biochimique après traitement systémique et ayant au maximum trois lésions métastatiques extra-cérébrales étaient randomisés pour recevoir un traitement ablatif (par RTS ou chirurgie) de toutes les lésions actives, ou une surveillance. En cas de maladie devenant symptomatique, de progression tumorale locorégionale ou d'apparition de plus de trois lésions métastatiques extra-crâniennes, une hormonothérapie était débutée. Avec un suivi médian de 3 ans, la survie médiane sans hormonothérapie était allongée de 8 mois dans le bras pris en charge par traitement local ablatif (21 mois vs 13 mois, HR = 0,60 [IC 80 % 0,40–0,90]).

Dans notre étude, la RTS a été bien tolérée chez la majorité des patients avec moins de 15% des patients ayant présenté une toxicité de G1. Seulement 2 cas de toxicité de grade 2 ont été retrouvés, et aucun cas de toxicité chronique n'a été rapporté.

Nos résultats sont donc concordants avec la plupart des études réalisées antérieurement même si l'étude de Palma et son équipe rapporte un décès lié à une toxicité chez 4.5% de ces patients. (92)

L'association des traitements systémiques (notamment IT et TC) à la RTS n'a entraîné aucune majoration de toxicité.

Concernant les facteurs pronostics, aucun facteur étudié n'apparaît significativement associé à la survie globale en analyse univariée, de même pour la survie sans progression et le contrôle local.

Il s'agit d'un résultat attendu de par la taille de notre effectif. Cependant, nous pourrions en conclure que l'ensemble des patients atteints d'un mélanome oligométastatique, quelle que soit la localisation traitée, leur statut oligométastatique ou encore la présence d'un traitement systémique associé à la RTS, pourraient donc tirer avantage de ce traitement et qu'il y a très probablement un réel intérêt de continuer à proposer cette stratégie thérapeutique en RCP et de poursuivre les recherches dans ce domaine.

Néanmoins, la classification de la maladie oligométastatique publiée par Guckenberger et son équipe peut être un outil d'aide à la prise de décisions dans le cadre du traitement du mélanome oligométastatique. (60)

En effet, dans le cadre d'une maladie oligométastatique authentique, l'absence de maladie polymétastatique dans l'histoire du patient indiquerait une plus faible

capacité du cancer à métastaser. Dans notre étude, bien qu'aucun facteur étudié n'apparaisse significativement associé aux différents critères d'efficacité, chez 11 des 13 patients ayant un délai de PFS  $\geq 24$  mois, il s'agissait d'une maladie oligométastatique authentique.

La maladie oligométastatique répétée, ayant, par définition, récidivé après échec de traitement systémique ou local selon un mode oligométastatique (et non polymétastatique) pourrait être le témoin d'un cancer ayant un profil métastatique plus favorable avec une capacité métastatique plus faible et sur une longue période de temps. En effet, la récurrence selon un mode polymétastatique est le profil d'échec le plus fréquent après le traitement d'une maladie oligométastatique.

Enfin, de nombreuses études rapportent que, en comparaison à la maladie oligométastatique métachrone, la maladie oligométastatique synchrone serait associée à un phénotype plus agressif et à un plus mauvais pronostic. (84,147)

## **2. Points forts**

A notre connaissance, il s'agit de la plus grande série rétrospective portant sur la radiothérapie stéréotaxique d'oligométastases de mélanome.

Il s'agit d'une étude bi-centrique avec un suivi médian relativement long (42.6 mois) en comparaison avec les autres études réalisées sur le sujet.

De plus, la plupart des études traitant des cancers oligométastatiques ont des effectifs hétérogènes, avec l'inclusion de plusieurs primitifs, la force de notre étude réside donc dans son homogénéité.

Nous avons également pris en compte les données de l'ICRU 91 dans le recueil des données dosimétriques.

La classification de la maladie oligométastatique a été réalisée selon les recommandations publiées récemment par l'ESTRO et l'EORTC afin d'harmoniser les données concernant les patients traités pour une maladie oligométastatique.

### **3. Limites**

La principale limite de notre étude repose sur les biais propres à son caractère rétrospectif.

De plus, malgré le caractère bi-centrique de notre étude, nous n'avons réussi à inclure, sur une période de 13 ans, que 69 patients. Ceci peut être expliqué par la non prise en compte, dans notre population d'inclusion, des oligométastases cérébrales traitées par RTS. En effet, les principaux sites métastatiques du mélanome, outre les poumons, le foie et les ganglions, sont, la peau et le cerveau. Or les lésions cérébrales, en fonction de plusieurs facteurs, peuvent être traitées par chirurgie, radiothérapie stéréotaxique exclusive en 1 ou plusieurs fractions, radiothérapie stéréotaxique post-opératoire. Cela aurait rendu le recueil des données ainsi que leur analyse, trop complexe.

Cependant, un nombre de sujets limité est un élément attendu lorsqu'il s'agit d'études portant sur un seul type histologique de cancer.

Le recueil a été réalisé par 2 intervenants différents. Afin de limiter au maximum les problèmes de reproductibilité dans la sélection des patientes éligibles et la récupération des données patients, les modalités de recueil ont été détaillées pour chaque centre.

## 4. Perspectives

Afin d'optimiser la sélection des patients oligométastatiques, la poursuite des recherches sur le développement de techniques d'imagerie de pointe et l'identification de biomarqueurs spécifiques de la maladie oligométastatique est nécessaire. Il n'y a actuellement aucun biomarqueur validé de disponible pour un usage clinique mais des travaux sur l'ADN tumoral circulant et les cellules tumorales circulantes sont en cours. (93,94)

Nous sommes en attente de la publication d'essais randomisés de phase III, en particulier SABR COMET 3 (chez les patients ayant entre 1-3 métastases) et SABR COMET 10 (chez les patients ayant entre 4-10 métastases), essais randomisés multicentriques avec randomisation des patients entre le bras de traitement standard ou le bras traitement standard associé à la RTS de l'ensemble des métastases. (93,94)

Récemment, dans un essai de phase II/III portant sur le cancer du sein oligométastatique, l'ajout d'un traitement ablatif par RTS ou chirurgie au traitement standard n'a malheureusement pas montré d'amélioration de la survie sans progression ni de la survie globale. (148)

Afin d'évaluer la classification de la maladie oligométastatique publiée par l'ESTRO et l'EORTC, 1500 patients ont pour le moment été inclus dans l'étude de cohorte prospective OligoCare. (149)

Comme cité précédemment, une étude rétrospective monocentrique a été réalisée afin d'explorer la valeur pronostic des différents stades oligométastatique publiés par

l'ESTRO et l'EORTC, cependant, des essais multicentriques, plus vastes sont encore nécessaires. (137)

Concernant le mélanome, il est important de poursuivre les études randomisées comparant l'immunothérapie seule et l'immunothérapie associée à la radiothérapie stéréotaxique afin de confirmer le bénéfice de l'ajout de la RTS dans la stratégie thérapeutique du mélanome oligométastatique, basé sur la synergie d'action avec l'immunothérapie, et de favoriser la survenue de l'effet abscopal. Dans cet objectif, l'étude OligoRare, étude randomisée, multicentrique, de phase III, évaluant l'effet de l'ajout de la RTS au traitement de référence sur la survie globale chez les patients atteints d'un cancer oligométastatique rare inclura potentiellement des patients atteints de mélanome. (150)

L'utilisation de la RTS (27Gy en 3 fractions) chez des patients atteints, entre autres, de mélanome oligométastatique, progressant sous immunothérapie, est également étudiée dans une étude américaine de phase II. (151)

Des études se sont également penchées sur la séquence de traitement optimale de l'immunothérapie avec la radiothérapie stéréotaxique et ont révélé que l'efficacité de l'immunothérapie dépendait du moment de son administration et était spécifique aux différents mécanismes d'action. (152)

Par exemple, l'administration des anti-CTLA4 et des anti PD1/PDL1 doit idéalement être réalisée peu de temps avant la radiothérapie ou en même temps que celle-ci. (153)

Concernant la dose optimale de radiothérapie à délivrer pour espérer entraîner une réponse immunitaire anti tumorale, des études rapportent une dose seuil de 10-12 Gy par fraction, au-delà de laquelle on observerait une diminution de la synergie entre radiothérapie et immunothérapie (par l'augmentation de l'expression de l'exonucléase TREX1) entraînant une perte de l'effet abscopal, la dose idéale serait alors de l'ordre de l'ordre de 6 à 9 Gy par fraction. (116,154)

En parallèle, d'autres études se penchent sur la meilleure séquence thérapeutique à adopter dans le traitement systémique du mélanome. Les 1ers résultats de l'étude de phase III DREAMseq, dans laquelle les patients atteints d'un mélanome métastatique BRAF muté étaient randomisés pour recevoir dans un premier temps Nivolumab+Ipilimumab ou Dabrafenib+Trametinib puis dans une 2e temps, lors de la progression de la maladie, la séquence thérapeutique inverse, révèlent que la séquence thérapeutique commençant par la double immunothérapie entraîne un bénéfice en survie globale et une durée de réponse plus longue par rapport à la séquence de traitement commençant par la thérapie ciblée. (48)

De la même manière, dans l'étude de phase II SECOMBIT, 251 patients ont été randomisés pour recevoir soit Encorafenib+Binimétinib puis Ipilimumab+Nivolumab lors de la progression de la maladie, soit la séquence thérapeutique inverse, soit la double thérapie ciblée durant 8 semaines puis la double immunothérapie jusqu'à progression de la maladie suivie de la reprise de la thérapie ciblée. Conformément aux résultats de l'étude DREAMseq, les résultats de cette étude confirment un bénéfice en survie globale et en survie sans progression en cas de séquence thérapeutique débutant par la double immunothérapie mais également dans le bras alternant thérapie ciblée puis immunothérapie puis reprise de la thérapie ciblée. (49)

Enfin, les résultats intermédiaires de l'étude randomisée de phase II ImmunoCobiVem évaluant l'efficacité et la sécurité d'un switch rapide pour de l'Atézolizumab après un traitement initial par Vémurafénib et Cobimétinib rapportent un taux de réponse plus faible lors du switch pour l'immunothérapie avec un contrôle tumoral maintenu uniquement chez un sous ensemble de patients. (155)

A la lumière de ces avancés, bien qu'il n'existe pas encore d'essai randomisé de phase III publié et que la radiothérapie stéréotaxique ne soit pas encore un standard dans la prise en charge du mélanome oligométastatique, les études évaluant cette stratégie thérapeutique sont en plein essor et les résultats sont très prometteurs. Nous avons donc, en parallèle des avancées des traitements systémiques, des signaux forts en faveur de la poursuite de l'utilisation de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement du mélanome oligométastatique afin de limiter ou de retarder le recours aux traitements systémiques, de maintenir la même ligne de traitement en restaurant un état de sensibilité au traitement systémique en cours en cas d'oligoprogression, ou encore utiliser la RTS comme traitement de clôture permettant ainsi d'arrêter le traitement systémique.

# CONCLUSION

Nous rapportons, à ce jour, les données de la plus grande série rétrospective comportant 69 patients traités par RTS extra-cérébrale dans le cadre de la prise en charge d'un mélanome oligométastatique. Nos données rapportent un excellent taux de contrôle local, une très bonne tolérance avec une toxicité minimale et des résultats en survie encourageants. De plus, il s'agit d'un traitement ambulatoire, non invasif, acceptable en termes de commodité et de coûts sociétaux et permettant de minimiser, si nécessaire, l'interruption du traitement médical. A l'ère de la révolution de la prise en charge du mélanome métastatique avec l'avènement de l'immunothérapie, et l'affinement des connaissances de la maladie oligométastatique, la place des traitements focaux est un réel enjeu dans la stratégie thérapeutique et la RTS apparaît une réelle alternative à la chirurgie.

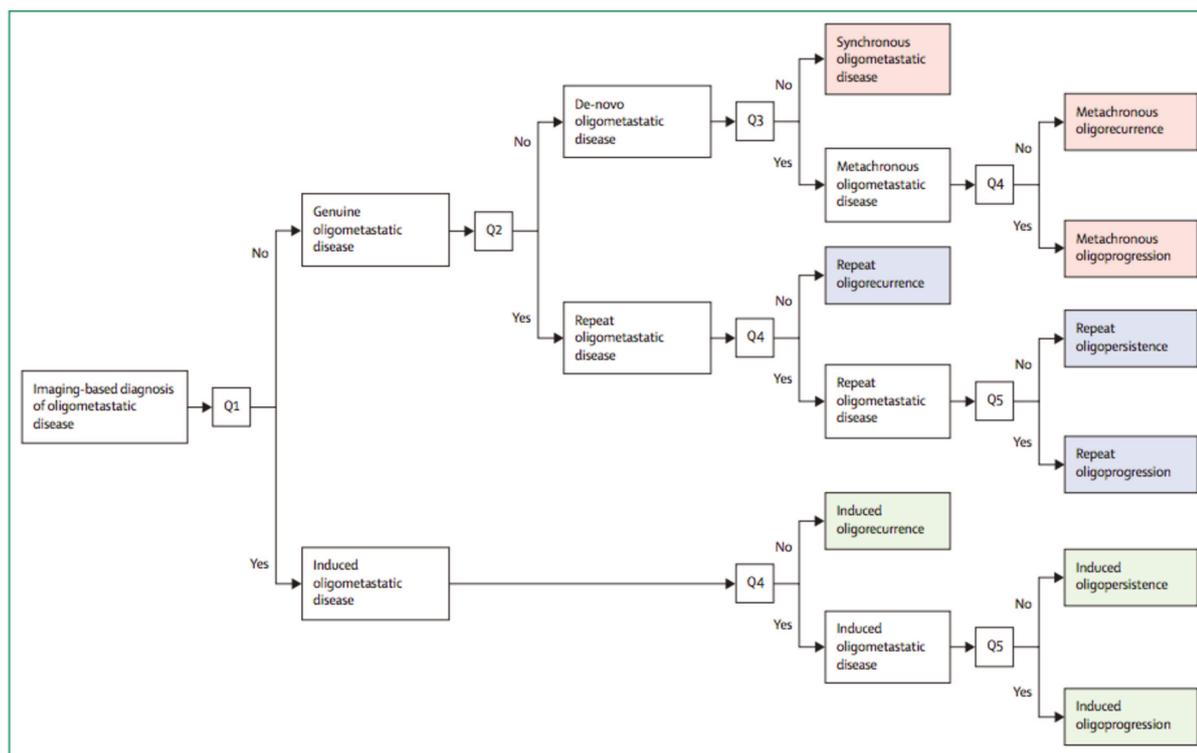
D'autres études, notamment prospectives et randomisées, sont nécessaires afin de confirmer ces résultats et ancrer la place de la RTS dans la stratégie thérapeutique du mélanome oligométastatique.

# ANNEXES

## Annexe 1 - Classification TNM selon la 8e édition de l'AJCC

| Tumeur T  | Ganglions N  | Métastases M  |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- T1 : Breslow &lt; 1 mm</li> <li>- a, &lt; 0.8 mm sans ulcération</li> <li>- b, 0 - 8 mm (ulcération &lt; 0.8 mm)</li> <li>- T2 : Breslow 1 à 2 mm</li> <li>- a : sans ulcération</li> <li>- b : avec ulcération</li> <li>- T3 : Breslow 2 à 4 mm</li> <li>- a : sans ulcération</li> <li>- b : avec ulcération</li> <li>- T4 : Breslow &gt;4 mm</li> <li>- a : sans ulcération</li> <li>- b : avec ulcération</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- N0 pas de ganglions envahis</li> <li>- N1 : 1 ganglion ou métastases régionales intralympatiques sans métastases ganglionnaires</li> <li>- a : micrométastases</li> <li>- b : macrométastases</li> <li>- c : métastase(s) en transit/satellite(s) sans métastase régionale ganglionnaire</li> <li>- N2 : 2 ou 3 ganglions ou métastases régionales intralympatiques avec métastases ganglionnaires</li> <li>- a : micrométastases</li> <li>- b : macrométastases</li> <li>- c : métastase(s) en transit/satellite(s) avec une seule métastase régionale ganglionnaire</li> <li>- N3 : ≥ 4 ganglions ou conglomérat d'adénopathies ou métastase(s) en transit/satellite(s) avec régionales intralympatiques avec ≥ 2 ganglions lymphatiques régionaux métastatiques</li> <li>- a : micrométastases</li> <li>- b : macrométastases</li> <li>- c : métastase(s) en transit/satellite(s) avec ≥ 2 métastases régionales ganglionnaires</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- M1a : métastase(s) cutanée(s), sous-cutanée(s), ganglionnaire(s) à distance</li> <li>- 0 : taux de LDH normal</li> <li>- 1 : taux de LDH élevé</li> <li>- M1b : métastase(s) pulmonaire(s)</li> <li>- 0 : taux de LDH normal</li> <li>- 1 : taux de LDH élevé</li> <li>- M1c : autres localisations métastatiques non associées au système nerveux central</li> <li>- 0 : taux de LDH normal</li> <li>- 1 : taux de LDH élevé</li> <li>- M1d : métastases associées au système nerveux central</li> <li>- 0 : taux de LDH normal</li> <li>- 1 : taux de LDH élevé</li> </ul> |

## Annexe 2 - Arbre de décision pour la classification de la maladie oligométastatique selon GUCKENBERGER et al. (60)



### **Annexe 3 - Définition du grade NCI-CTCAE v5.0**

Grade 1 : Léger ; asymptomatique ou symptômes légers ; diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant pas de traitement

Grade 2 : Modéré ; nécessitant un traitement minimal, local ou non-invasif ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne

Grade 3 : Sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne

Grade 4 : Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence

Grade 5 : Décès lié à l'effet indésirable

# REFERENCES

1. Epidémiologie des cancers cutanés - Détection précoce des cancers de la peau [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce/Detection-precoce-des-cancers-de-la-peau/Epidemiologie>
2. Cancer today [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur:<http://gco.iarc.fr/today/home>
3. 16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf [Internet]. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur:<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>
4. Cancer Tomorrow [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
5. Whiteman DC, Green AC, Olsen CM. The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. *J Invest Dermatol*. juin 2016;136(6):1161-71.
6. Tripp MK, Watson M, Balk SJ, Swetter SM, Gershenwald JE. State of the Science on Prevention and Screening to Reduce Melanoma Incidence and Mortality: The Time is Now. *CA Cancer J Clin*. 12 nov 2016;66(6):460-80.
7. Matthews NH, Li WQ, Qureshi AA, Weinstock MA, Cho E. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, éditeurs. *Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481862/>
8. Kraehn GM, Scharl M, Peter RU. Human malignant melanoma. A genetic disease? *Cancer*. 15 mars 1995;75(6):1228-37.
9. Bauer J, Garbe C. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data. *Pigment Cell Res*. juin 2003;16(3):297-306.
10. Gaudy-Marqueste C, Wazaefi Y, Bruneu Y, Triller R, Thomas L, Pellacani G, et al. Ugly Duckling Sign as a Major Factor of Efficiency in Melanoma Detection. *JAMA Dermatol*. 1 avr 2017;153(4):279-84.
11. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics – Update 2019. *European Journal of Cancer*. 1 févr 2020;126:141-58.
12. Spatz A, Cook MG, Elder DE, Piepkorn M, Ruitter DJ, Barnhill RL. Interobserver reproducibility of ulceration assessment in primary cutaneous

- melanomas. *Eur J Cancer*. 1 sept 2003;39(13):1861-5.
13. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol*. 1 août 2018;25(8):2105-10.
  14. Ko JM, Fisher DE. A new era: melanoma genetics and therapeutics. *J Pathol*. janv 2011;223(2):241-50.
  15. Montagut C, Settleman J. Targeting the RAF-MEK-ERK pathway in cancer therapy. *Cancer Lett*. 8 oct 2009;283(2):125-34.
  16. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203421>. Massachusetts Medical Society; 2012 [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1203421>
  17. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2019. *European Journal of Cancer*. 1 févr 2020;126:159-77.
  18. Eggermont AMM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 1 mars 2014;383(9919):816-27.
  19. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 1 sept 2015;16(9):1049-60.
  20. Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *The Lancet*. 12 juill 2008;372(9633):117-26.
  21. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 1 mai 2015;16(5):522-30.
  22. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>. Massachusetts Medical Society; 2017 [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709030>
  23. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 15 avr 2018 [cité 16 déc 2020]; Disponible

sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1802357>

24. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1708539>. Massachusetts Medical Society; 2017 [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708539>
25. Schadendorf D, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, Berneburg M, et al. LBA67 - Adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) alone or in combination with ipilimumab (IPI) versus placebo in stage IV melanoma patients with no evidence of disease (NED): A randomized, double-blind phase II trial (IMMUNED). *Annals of Oncology*. 1 oct 2019;30:v903-4.
26. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 17 2020;383(12):1139-48.
27. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, Fierlbeck G, Tilgen W, Seiter S, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol*. janv 2000;18(1):158-66.
28. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology (Williston Park)*. mai 2009;23(6):488-96.
29. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 20 nov 2020;38(33):3937-46.
30. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 15 août 2019;381(7):626-36.
31. An international, randomized, phase III trial of bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus allogeneic melanoma vaccine (MCV) or placebo after complete resection of melanoma metastatic to regional or distant sites | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2007.25.18\\_suppl.8508](https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.8508)
32. Stucci S, Palmirotta R, Passarelli A, Silvestris E, Argentiero A, Lanotte L, et al. Immune-related adverse events during anticancer immunotherapy: Pathogenesis and management. *Oncol Lett*. nov 2017;14(5):5671-80.
33. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 30 juin 2011;364(26):2517-26.
34. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation [Internet].

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>. Massachusetts Medical Society; 2015 [cité 16 déc 2020]. Disponible sur:  
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1412082>

35. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 1 nov 2018;19(11):1480-92.
36. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. sept 2019;20(9):1239-51.
37. Slimano F, Roessle C, Blanc C, De Maleissye MF, Bauler S. Actualités dans la prévention et la prise en charge du mélanome : implications et enjeux pour le pharmacien. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 1 sept 2016;74(5):335-49.
38. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *New England Journal of Medicine*. 30 juin 2011;364(26):2507-16.
39. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 28 juill 2012;380(9839):358-65.
40. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *JCO*. 20 mai 2012;30(15\_suppl):8502-8502.
41. Rizos H, Menzies AM, Pupo GM, Carlino MS, Fung C, Hyman J, et al. BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: spectrum and clinical impact. *Clin Cancer Res*. 1 avr 2014;20(7):1965-77.
42. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Giacomo AMD, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 1 sept 2016;17(9):1248-60.
43. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, Braud F de, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Annals of Oncology*. 1 juill 2017;28(7):1631-9.
44. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *New England Journal of Medicine*. 1 janv 2015;372(1):30-9.

45. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial - *The Lancet Oncology* [Internet]. [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30142-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30142-6/fulltext)
46. Curti BD, Faries MB. Recent Advances in the Treatment of Melanoma. *N Engl J Med*. 10 juin 2021;384(23):2229-40.
47. Ugurel S, Röhm J, Ascierto PA, Flaherty KT, Grob JJ, Hauschild A, et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur J Cancer*. sept 2017;83:247-57.
48. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Ribas A, Tarhini AA, Truong TG, et al. DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing): A phase III trial—ECOG-ACRIN EA6134. *JCO*. 20 déc 2021;39(36\_suppl):356154-356154.
49. Helwick C. SECOMBIT Trial Evaluates Optimal Treatment Sequencing in BRAF-Mutated Melanoma - *The ASCO Post* [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: <https://ascopost.com/issues/november-10-2021/secorbit-trial-evaluates-optimal-treatment-sequencing-in-braf-mutated-melanoma/>
50. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *JCO*. 1 janv 1995;13(1):8-10.
51. Weichselbaum RR, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol*. juin 2011;8(6):378-82.
52. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol*. juill 2020;148:157-66.
53. Masson E. Oligométastases et oligoprogessions : concepts et histoire naturelle [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1320553/oligometastases-et-oligoprogessions-concepts-et->
54. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*. août 2002;2(8):563-72.
55. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the « seed and soil » hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*. juin 2003;3(6):453-8.
56. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. janv 1997;113(1):37-49.
57. Hong JC, Ayala-Peacock DN, Lee J, Blackstock AW, Okunieff P, Sung MW, et al. Classification for long-term survival in oligometastatic patients treated with

ablative radiotherapy: A multi-institutional pooled analysis. PLoS One. 2018;13(4):e0195149.

58. Lecouvet FE, Oprea-Lager DE, Liu Y, Ost P, Bidaut L, Collette L, et al. Use of modern imaging methods to facilitate trials of metastasis-directed therapy for oligometastatic disease in prostate cancer: a consensus recommendation from the EORTC Imaging Group. *Lancet Oncol.* oct 2018;19(10):e534-45.
59. deSouza NM, Liu Y, Chiti A, Oprea-Lager D, Gebhart G, Van Beers BE, et al. Strategies and technical challenges for imaging oligometastatic disease: Recommendations from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer.* mars 2018;91:153-63.
60. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM, 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.* janv 2020;21(1):e18-28.
61. de Vin T, Engels B, Gevaert T, Storme G, De Ridder M. Stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: a prognostic model for survival. *Ann Oncol.* févr 2014;25(2):467-71.
62. Masson E. Traitement par radiofréquence des métastases hépatiques et pulmonaires [Internet]. EM-Consulte. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/653176/traitement-par-radiofrequence-des-metastases-hepat>
63. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* juill 2009;45(10):1748-56.
64. de Baère T, Palussière J, Aupérin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M, et al. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology.* août 2006;240(2):587-96.
65. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJA, Pierie JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst.* 1 sept 2017;109(9).
66. Bale R, Schullian P, Schmuth M, Widmann G, Jaschke W, Weinlich G. Stereotactic Radiofrequency Ablation for Metastatic Melanoma to the Liver. *Cardiovasc Intervent Radiol.* août 2016;39(8):1128-35.
67. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer.* 10 avr 2006;94(7):982-99.

68. Fiorentino F, Hunt I, Teoh K, Treasure T, Utley M. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a systematic review and quantitative synthesis. *J R Soc Med.* 1 févr 2010;103(2):60-6.
69. Friedel G, Pastorino U, Ginsberg RJ, Goldstraw P, Johnston M, Pass H, et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases. *Eur J Cardiothorac Surg.* sept 2002;22(3):335-44.
70. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, Miller CC, Burfeind WR, Tyler DS, et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* janv 2007;133(1):104-10.
71. Sanki A, Scolyer RA, Thompson JF. Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results. *Eur J Surg Oncol.* mars 2009;35(3):313-9.
72. Chua TC, Saxena A, Morris DL. Surgical metastasectomy in AJCC stage IV M1c melanoma patients with gastrointestinal and liver metastases. *Ann Acad Med Singap.* août 2010;39(8):634-9.
73. Aubin JM, Rekman J, Vandenbroucke-Menu F, Lapointe R, Fairfull-Smith RJ, Mimeault R, et al. Systematic review and meta-analysis of liver resection for metastatic melanoma. *Br J Surg.* août 2013;100(9):1138-47.
74. Wasif N, Bagaria SP, Ray P, Morton DL. Does metastasectomy improve survival in patients with Stage IV melanoma? A cancer registry analysis of outcomes. *J Surg Oncol.* 1 août 2011;104(2):111-5.
75. Lewis SL, Porceddu S, Nakamura N, Palma DA, Lo SS, Hoskin P, et al. Definitive Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Extracranial Oligometastases: An International Survey of >1000 Radiation Oncologists. *Am J Clin Oncol.* août 2017;40(4):418-22.
76. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol.* 1 avr 2009;27(10):1572-8.
77. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH, Chen C, Cardenes H, Chidel MA, et al. Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Metastases. *JCO.* avr 2009;27(10):1579-84.
78. Milano MT, Katz AW, Muhs AG, Philip A, Buchholz DJ, Schell MC, et al. A prospective pilot study of curative-intent stereotactic body radiation therapy in patients with 5 or fewer oligometastatic lesions. *Cancer.* 1 févr 2008;112(3):650-8.
79. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ, Malik R, Mehta N, Yenice KM, et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. *Cancer.* 1 juin 2012;118(11):2962-70.

80. 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.* 1 juill 2012;83(3):878-86.
81. 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.* févr 2019;131:45-51.
82. Trovo M, Furlan C, Polesel J, Fiorica F, Arcangeli S, Giaj-Levra N, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: Results of a prospective phase II trial. *Radiotherapy and Oncology.* 1 janv 2018;126(1):177-80.
83. Scorsetti M, Franceschini D, De Rose F, Comito T, Villa E, Iftode C, et al. Stereotactic body radiation therapy: A promising chance for oligometastatic breast cancer. *Breast.* avr 2016;26:11-7.
84. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* sept 2014;15(5):346-55.
85. Vilela RA, Navarro NF, Faria ET, Ferreira EB, Ruzza RZ, Gadia R, et al. Use of stereotactic body radiation therapy for oligometastatic recurrent prostate cancer: A systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol.* oct 2018;62(5):692-706.
86. Meyer E, Pasquier D, Bernadou G, Calais G, Maroun P, Bossi A, et al. Stereotactic radiation therapy in the strategy of treatment of metastatic renal cell carcinoma: A study of the Getug group. *European Journal of Cancer.* 1 juill 2018;98:38-47.
87. Gomez DR, Blumenschein GR, Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, 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.* déc 2016;17(12):1672-82.
88. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Lee JJ, 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. *JCO.* 20 juin 2019;37(18):1558-65.
89. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non–small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncology.* 11 janv 2018;4(1):e173501.
90. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *JCO.*

10 févr 2018;36(5):446-53.

91. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, 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. *The Lancet*. 18 mai 2019;393(10185):2051-8.
92. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 1 sept 2020;38(25):2830-8.
93. Olson R, Mathews L, Liu M, Schellenberg D, Mou B, Berrang T, et al. 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*. 5 mai 2020;20(1):380.
94. Palma DA, Olson R, Harrow S, Correa RJM, Schneiders F, Haasbeek CJA, et al. 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*. 19 août 2019;19(1):816.
95. Phillips R, Shi WY, Deek M, Radwan N, Lim SJ, Antonarakis ES, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1 mai 2020;6(5):650-9.
96. Kumala S, Niemiec P, Wideł M, Hancock R, Rzeszowska-Wolny J. Apoptosis and clonogenic survival in three tumour cell lines exposed to gamma rays or chemical genotoxic agents. *Cell Mol Biol Lett*. 2003;8(3):655-65.
97. Ajithkumar T, Parkinson C, Fife K, Corrie P, Jefferies S. Evolving treatment options for melanoma brain metastases. *The Lancet Oncology*. 1 oct 2015;16(13):e486-97.
98. Franceschini D, Franzese C, De Rose F, Navarria P, D'Agostino GR, Comito T, et al. Role of extra cranial stereotactic body radiation therapy in the management of Stage IV melanoma. *Br J Radiol*. août 2017;90(1077):20170257.
99. Guckenberger M, Klement RJ, Allgäuer M, Andratschke N, Blanck O, Boda-Heggemann J, et al. Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol*. mars 2016;118(3):485-91.
100. Stinauer MA, Kavanagh BD, Schefter TE, Gonzalez R, Flaig T, Lewis K, et al. Stereotactic body radiation therapy for melanoma and renal cell carcinoma: impact of single fraction equivalent dose on local control. *Radiat Oncol*. 8 avr 2011;6:34.
101. Kropp LM, De Los Santos JF, McKee SB, Conry RM. Radiotherapy to Control Limited Melanoma Progression Following Ipilimumab. *J Immunother*. nov

2016;39(9):373-8.

102. SFD | Recommandations [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/page-24-recommandations>
103. referentiel-anocef-meta-cerebrales-de-melanome-de5a28d65e7991728ee21168d163cbc0.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/upload/recommandations/referentiel-anocef-meta-cerebrales-de-melanome-de5a28d65e7991728ee21168d163cbc0.pdf>
104. Mazzola R, Jereczek-Fossa BA, Franceschini D, Tubin S, Filippi AR, Tolia M, et al. Oligometastasis and local ablation in the era of systemic targeted and immunotherapy. *Radiation Oncology*. 4 mai 2020;15(1):92.
105. Patients atteints de mélanome de stade III inopérable ou de stade IV - Thésaurus - Ref : RECOMELATHES17 [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Patients-atteints-de-melanome-de-stade-III-inoperable-ou-de-stade-IV-Thesaurus>
106. ICRU Report 91, Prescribing, Recording, and Reporting of Stereotactic Treatments with Small Photon Beams – ICRU [Internet]. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.icru.org/report/icru-report-91-prescribing-recording-and-reporting-of-stereotactic-treatments-with-small-photon-beams-2/>
107. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol*. 1995;34(6):861-70.
108. Timmerman RD, Herman J, Cho LC. Emergence of stereotactic body radiation therapy and its impact on current and future clinical practice. *J Clin Oncol*. 10 sept 2014;32(26):2847-54.
109. Dewey DL. The radiosensitivity of melanoma cells in culture. *Br J Radiol*. oct 1971;44(526):816-7.
110. Ozhasoglu C, Saw CB, Chen H, Burton S, Komanduri K, Yue NJ, et al. Synchrony--cyberknife respiratory compensation technology. *Med Dosim*. 2008;33(2):117-23.
111. Jarraya H, Chalayer C, Tresch E, Bonodeau F, Lacornerie T, Mirabel X, et al. Novel technique for hepatic fiducial marker placement for stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2014;90(1):119-25.
112. Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Nivolumab in Combination With High Dose Radiotherapy at Varied Tumor Sites in Advanced Melanoma and no Prior Antitumoral Treatment [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2017 août [cité 22 sept 2022]. Report No.: NCT02799901. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799901>

113. Ng J, Dai T. Radiation therapy and the abscopal effect: a concept comes of age. *Ann Transl Med.* mars 2016;4(6):118.
114. Levy A, Chargari C, Cheminant M, Simon N, Bourgier C, Deutsch E. Radiation therapy and immunotherapy: implications for a combined cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 mars 2013;85(3):278-87.
115. Reynders K, Illidge T, Siva S, Chang JY, De Ruyscher D. The abscopal effect of local radiotherapy: using immunotherapy to make a rare event clinically relevant. *Cancer Treat Rev.* juin 2015;41(6):503-10.
116. Radiation-induced bystander and abscopal effects: important lessons from preclinical models | *British Journal of Cancer* [Internet]. [cité 26 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41416-020-0942-3>
117. Nessler JP, Peiffert D, Vogin G, Nickers P. Cancer, radiothérapie et système immunitaire. *Cancer/Radiothérapie.* 1 juin 2017;21(4):307-15.
118. Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity.* 17 juill 2014;41(1):49-61.
119. Rodríguez-Ruiz ME, Vanpouille-Box C, Melero I, Formenti SC, Demaria S. Immunological Mechanisms Responsible for Radiation-Induced Abscopal Effect. *Trends Immunol.* août 2018;39(8):644-55.
120. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, et al. Immunologic Correlates of the Abscopal Effect in a Patient with Melanoma. *N Engl J Med.* 8 mars 2012;366(10):925-31.
121. Hiniker SM, Chen DS, Reddy S, Chang DT, Jones JC, Mollick JA, et al. A systemic complete response of metastatic melanoma to local radiation and immunotherapy. *Transl Oncol.* déc 2012;5(6):404-7.
122. Ollivier L, Orione C, Champiat S, Lucia F, Misery L, Legoupil D, et al. Réponses abscopales chez les patients atteints de mélanome métastatique : étude de cohorte multicentrique nationale. *Cancer/Radiothérapie.* 1 oct 2021;25(6):741.
123. Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. *Nat Rev Cancer.* mai 2018;18(5):313-22.
124. Grimaldi AM, Simeone E, Giannarelli D, Muto P, Falivene S, Borzillo V, et al. Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2014;3:e28780.
125. Bockel S, Durand B, Deutsch E. Combining radiation therapy and cancer immune therapies: From preclinical findings to clinical applications. *Cancer Radiother.* oct 2018;22(6-7):567-80.

126. Anker CJ, Grossmann KF, Atkins MB, Suneja G, Tarhini AA, Kirkwood JM. Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2016;95(2):632-46.
127. Traitements du mélanome avancé - Fiches de bon usage du médicament [Internet]. [cité 24 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Fiches-de-bon-usage-du-medicament/Traitements-du-melanome-avance>
128. Aboudaram A, Modesto A, Chaltiel L, Gomez-Roca C, Boulinguez S, Sibaud V, et al. Concurrent radiotherapy for patients with metastatic melanoma and receiving anti-programmed-death 1 therapy: a safe and effective combination. *Melanoma Research.* oct 2017;27(5):485-91.
129. Hiniker SM, Reddy SA, Maecker HT, Subrahmanyam PB, Rosenberg-Hasson Y, Swetter SM, et al. A Prospective Clinical Trial Combining Radiation Therapy With Systemic Immunotherapy in Metastatic Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2016;96(3):578-88.
130. Roger A, Finet A, Boru B, Beauchet A, Mazon JJ, Otmegouine Y, et al. Efficacy of combined hypo-fractionated radiotherapy and anti-PD-1 monotherapy in difficult-to-treat advanced melanoma patients. *Oncoimmunology* [Internet]. 13 mars 2018 [cité 18 déc 2020];7(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053300/>
131. Cheung P. Stereotactic body radiotherapy for oligoprogressive cancer. *Br J Radiol.* oct 2016;89(1066):20160251.
132. Seung SK, Curti BD, Crittenden M, Walker E, Coffey T, Siebert JC, et al. Phase 1 study of stereotactic body radiotherapy and interleukin-2--tumor and immunological responses. *Sci Transl Med.* 6 juin 2012;4(137):137ra74.
133. Buchwald ZS, Wynne J, Nasti TH, Zhu S, Mourad WF, Yan W, et al. Radiation, Immune Checkpoint Blockade and the Abscopal Effect: A Critical Review on Timing, Dose and Fractionation. *Front Oncol.* 2018;8:612.
134. Ashworth A, Rodrigues G, Boldt G, Palma D. Is there an oligometastatic state in non-small cell lung cancer? A systematic review of the literature. *Lung Cancer.* nov 2013;82(2):197-203.
135. Ranck MC, Golden DW, Corbin KS, Hasselle MD, Liauw SL, Stadler WM, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for the Treatment of Oligometastatic Renal Cell Carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology.* déc 2013;36(6):589-95.
136. Chalkidou A, Macmillan T, Grzeda MT, Peacock J, Summers J, Eddy S, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy in patients with oligometastatic cancers: a prospective, registry-based, single-arm, observational, evaluation study. *Lancet Oncol.* janv 2021;22(1):98-106.

137. Willmann J, Vlaskou Badra E, Adilovic S, Ahmadsei M, Christ SM, van Timmeren JE, et al. Evaluation of the prognostic value of the ESTRO EORTC classification of oligometastatic disease in patients treated with stereotactic body radiotherapy: A retrospective single center study. *Radiother Oncol.* mars 2022;168:256-64.
138. Klement RJ, Hoerner-Rieber J, Adebahr S, Andratschke N, Blanck O, Boda-Heggemann J, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for multiple pulmonary oligometastases: Analysis of number and timing of repeat SBRT as impact factors on treatment safety and efficacy. *Radiother Oncol.* mai 2018;127(2):246-52.
139. Decaestecker K, De Meerleer G, Lambert B, Delrue L, Fonteyne V, Claeys T, et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol.* 12 juin 2014;9:135.
140. Rieber J, Abbassi-Senger N, Adebahr S, Andratschke N, Blanck O, Duma M, et al. Influence of Institutional Experience and Technological Advances on Outcome of Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Lung Disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2017;98(3):511-20.
141. Samim M, Molenaar IQ, Seesing MFJ, van Rossum PSN, van den Bosch M a. J, Ruers TJM, et al. The diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT, CT and MRI in the treatment evaluation of ablation therapy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* mars 2017;26(1):37-45.
142. Lussier YA, Xing HR, Salama JK, Khodarev NN, Huang Y, Zhang Q, et al. MicroRNA Expression Characterizes Oligometastasis(es). *PLOS ONE.* 13 déc 2011;6(12):e28650.
143. Pitroda SP, Khodarev NN, Huang L, Uppal A, Wightman SC, Ganai S, et al. Integrated molecular subtyping defines a curable oligometastatic state in colorectal liver metastasis. *Nat Commun.* 4 mai 2018;9(1):1793.
144. Chandra RA, Wilhite TJ, Balboni TA, Alexander BM, Spektor A, Ott PA, et al. A systematic evaluation of abscopal responses following radiotherapy in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. *Oncoimmunology.* nov 2015;4(11):e1046028.
145. Chicas-Sett R, Morales-Orue I, Rodriguez-Abreu D, Lara-Jimenez P. Combining radiotherapy and ipilimumab induces clinically relevant radiation-induced abscopal effects in metastatic melanoma patients: A systematic review. *Clin Transl Radiat Oncol.* 23 déc 2017;9:5-11.
146. Ollivier L, Orione C, Bore P, Misery L, Legoupil D, Leclere JC, et al. Abscopal Response in Metastatic Melanoma: Real-World Data of a Retrospective, Multicenter Study. *Cancers (Basel).* 30 août 2022;14(17):4213.
147. Tsai MS, Su YH, Ho MC, Liang JT, Chen TP, Lai HS, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol.* févr 2007;14(2):786-94.

148. Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA, Borges VF, Salama JK, Al-Hallaq HA, et al. NRG-BR002: A phase IIR/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557). *JCO*. juin 2022;40(16\_suppl):1007-1007.
149. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. E<sup>2</sup>-RADlatE: EORTC-ESTRO RADiotherapy InfrAstrucTure for Europe [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2019 nov [cité 9 oct 2022]. Report No.: NCT03818503. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03818503>
150. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Stereotactic Body Radiotherapy in Addition to Standard of Care Treatment in Patients With Rare Oligometastatic Cancers (OligoRARE): a Randomized, Phase 3, Open-label Trial [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 mai [cité 9 oct 2022]. Report No.: NCT04498767. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04498767>
151. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 nov [cité 9 oct 2022]. Report No.: NCT03693014. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03693014>
152. Gunderson AJ, Young KH. Exploring optimal sequencing of radiation and immunotherapy combinations. *Adv Radiat Oncol*. 23 oct 2018;3(4):494-505.
153. Young KH, Baird JR, Savage T, Cottam B, Friedman D, Bambina S, et al. Optimizing Timing of Immunotherapy Improves Control of Tumors by Hypofractionated Radiation Therapy. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157164.
154. Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, Sarfraz Y, Diamond JM, Schneider RJ, et al. DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. *Nat Commun*. 9 juin 2017;8(1):15618.
155. Schadendorf D, Gogas H, Kandolf Sekulovic L, Meier FE, Eigentler T, Simon JC, et al. Efficacy and safety of sequencing with vemurafenib (V) plus cobimetinib (C) followed by atezolizumab (Atezo) in patients (pts) with advanced BRAFV600-positive melanoma: Interim analysis of the ImmunoCobiVem study. *JCO*. juin 2022;40(16\_suppl):9548-9548.
156. Baker S, Mou B, Jiang W, Liu M.C, Bergman A, Schellenberg D, et al. Validation of the Prognostic Utility of ESTRO/EORTC Oligometastatic Disease Classification: A Secondary Analysis from the Population-Based Phase II SABR-5 Trial. *International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics*. aout 2022;114(3):31-32
157. Chicas-Sett R, Zafra J, Rodriguez-Abreu D, Castilla-Martinez J, Benitez G, Salas B, et al. Combination of SABR With Anti-PD-1 in Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma: Results of a Prospective Multicenter Observational

Study. International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics. mai 2022;114  
(4): 655-665

**AUTEUR : Nom :** TRENTESAUX

**Prénom :** Victorine

**Date de soutenance :** 9 Décembre 2022

**Titre de la thèse :** Radiothérapie stéréotaxique de métastases extra-cérébrales de mélanome oligométastatique : étude rétrospective bi-centrique.

**Thèse - Médecine - Lille « 2022 »**

**Cadre de classement :** Oncologie Radiothérapie

**DES + FST/option :** Oncologie Radiothérapie

**Mots-clés :** Mélanome, oligométastases, radiothérapie stéréotaxique, Cyberknife

**Résumé :**

**Objectifs :** L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife chez des patients présentant un mélanome oligométastatique.

**Matériels et méthodes :** Nous avons rétrospectivement analysé les données de 69 patients atteints d'un mélanome oligométastatique, correspondant à 88 lésions, traités au Centre Oscar Lambret et au Centre François Baclesse entre 2007 et septembre 2020. Les patients étaient traités par radiothérapie stéréotaxique sur des métastases extra-cérébrales, et avaient au maximum 3 lésions lors du traitement. L'efficacité, les toxicités aiguës et tardives, le délai d'introduction ou de changement de traitement systémique ont été décrits. Le statut oligométastatique des patients a été rapporté selon les dernières recommandations.

**Résultats :** Le suivi médian était de 42.6 mois. Environ 68% des patients ont eu un traitement systémique associé à la RTS, il s'agissait d'une immunothérapie dans 72% des cas. Tous les patients ont été traités pour des lésions oligométastatiques métachrones sauf un. Il s'agissait d'une oligoprogression dans 42% des cas, d'une oligorécidive dans 39.1% et d'une oligopersistance dans 17.4% des cas. Les taux de contrôle local à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 94.2% (87.0-98.1%), 90.3% (81.3-96.1%) et 90.3% (81.3-96.1%). La survie globale à 1, 2 et 3 ans était de 87% (76%-93%), 74% (76%-93%) et 61% (47%-73%), respectivement. La survie sans progression à 1, 2 et 3 ans était de 47% (35%-59%), 27% (16%-39%) et 25% (15%-37%), respectivement. Seul 17.4% des patients ont présenté une toxicité aiguë, de grade 1 pour la majorité des cas. Une réponse complète était observée pour 58% des lésions. Aucun cas d'effet abscopal n'a été retrouvé.

**Conclusion :** La radiothérapie stéréotaxique est un traitement efficace dans la prise en charge du mélanome oligométastatique avec un profil de toxicité favorable. Des études randomisées sont cependant nécessaires afin d'ancrer la place de la RTS dans la stratégie thérapeutique du mélanome oligométastatique.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr Éric Lartigau

**Assesseurs :** Pr Laurent Mortier, Dr Carole Templier, Dr Sophie Maiezza

**Directeur de thèse :** Dr Xavier Mirabel

