

Novembre - décembre 2021

NEWSLETTER CLINIQUE



Recommandations

- *Recommandations conjointes de l'ASCO, de la SNO et de l'ASTRO pour la prise en charge des métastases cérébrales.*
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34932393/>
- *Recommandations canadiennes pour la prise en charge dentaire pré radiothérapie ORL*
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1368837521007119>
- *Recommandations pour la délimitation des volumes cibles ganglionnaires dans les radiothérapies de sein en position « crawl »*
<https://www.nature.com/articles/s41598-021-01841-y>
- *Référentiel INCA pour la prise en charge des cancers du sein non métastatiques.*
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-du-sein>
- *Recommandations SFRO pour la délimitation des organes à risque*
<https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.08.001>
- *Mise des recommandations du Barcelona Clinic Liver Cancer, pour l'évaluation et la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires.*
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>

Dans ce numéro

- | «Chimiothérapie néo-adjuvante pour les cancers du col »
- | «Topographie des récurrences des lymphomes hodgkiniens de stade avancé « bulky » »
- | «Radiothérapie néo-adjuvante pour les carcinomes épidermoïdes de la cavité orale, évaluation d'un schéma accéléré»
- | «Qualité de vie après irradiation de métastases cérébrales multiples: EIT ou stéréotaxie ?»
- | «La gabapentine ne réduit pas les symptômes de mucite liés à la radio-chimiothérapie des cancers oro-pharyngés »
- | «Radiothérapie de loge prostatique : Pas de majoration des toxicités rapportée par les patients avec un schéma hypofractionné»
- | «Pas de bénéfice de la radiothérapie adjuvante pour les CBNPC de stade IIIAN2 »
- | «Boost intra prostatique intégré : résultats de survie de l'essai FLAME »
- | «Bénéfice de l'acétate d'abiraterone en association à la castration chimique pour les cancer de prostate de haut risque non métastatiques »
- | «Possibilité d'éviter la radiothérapie pour les lymphomes hodgkiniens avancés, bons répondeurs à la chimiothérapie d'induction »
- | «Localisation des rechutes des médulloblastomes : approche selon les niveaux de risque »
- | «Impact de l'irradiation des cellules immunitaires circulantes sur la survie des CBNPC de stade III

Liens Utiles

<http://www.sfro.fr/> <https://www.sjro.fr/>
<https://www.sjro.fr/> <https://www.sjro.fr/>
<https://www.sjro.fr/> <https://www.sjro.fr/>
<https://www.sjro.fr/> <https://www.sjro.fr/>



SFJRO



@SFJROFR



SECRETARIAT@SFRO.FR
CONTACT@SFJRO.FR



RECORAD 2.0

Mise à jour des recommandations SFRO pour la pratique de la radiothérapie externe et de la curiethérapie.

<https://www.sciencedirect.com/journal/cancer-radiotherapie/vol/25/issue/8>

Paru en décembre 2021

« Chimiothérapie néo-adjuvante pour les cancers du col »

A Phase III Prospective Randomized Controlled Clinical Trial for the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Chemotherapy Combined With Concurrent Chemoradiotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer (Lump ≥ 4 cm)

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.1641>

Essai cherchant à explorer le rôle de la chimiothérapie néoadjuvante, associée au traitement standard par radio-chimiothérapie concomitante, dans la prise en charge des cancers localement avancés du col de l'utérus (≥ 4 cm).

Ces patientes ont été randomisées en deux groupes:

- Bras intervention test: Chimiothérapie néoadjuvante par deux cycles de paclitaxel + cisplatine suivis par une radio-chimiothérapie concomitante avec paclitaxel + cisplatine pour deux nouvelles cures.
- bras contrôle: Radio-chimiothérapie concomitante avec paclitaxel + cisplatine d'emblée.

Les critères de jugements principaux étaient la réduction du volume tumoral, la réponse tardive et la toxicité.

La survie sans progression et la survie globale étaient des critères de jugement secondaires.

RESULTATS PRINCIPAUX :

97 patientes ont été randomisées, 52 dans le groupe test et 45 dans le groupe contrôle.

- 100% des patientes du groupe test ont suivi le traitement jusqu'à son terme. En comparaison, elles ont été 90% dans le groupe contrôle, principalement à cause des contraintes posées par une radio-chimiothérapie sur un volume tumoral élevé.
- Les toxicités étaient surtout digestives et hématologiques. Significativement plus élevée dans le groupe test, mais restant bien tolérées.
- La taille médiane de la tumeur avant radio-chimiothérapie était de 33.91 cm³ dans le groupe test, contre 79.74 cm³ dans le groupe contrôle (comparables avant l'intervention).
- Le taux de réponse complète à la fin du traitement était significativement plus élevé dans le groupe test (33% vs 20.00%, $p=0.001$).

Une chimiothérapie néo-adjuvante, en réduisant le volume à irradier pourrait également réduire la dose aux tissus sains et les toxicités liées à l'irradiation.

REMARQUES :

La chimiothérapie utilisée ne correspond pas au standard français et américain par cisplatine seul. On peut également noter l'absence de documentation concernant l'utilisation ou non de curiethérapie après cette séquence. Enfin, il s'agit de patientes non caucasiennes.

Actuellement ouvert au recrutement, l'essai ONCOCOL01 (NCT03534713) évalue la chimiothérapie néoadjuvante par carboplatine-paclitaxel pour les cancers du col N+.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03534713>

« Topographie des récurrences des lymphomes hodgkiniens de stade avancé « bulky » »

Patterns of Initial Relapse from a Phase 3 Study of Response-Based Therapy for High-Risk Hodgkin Lymphoma (AHOD0831): A Report from the Children's Oncology Group

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34767937/>

Nouvelle publication concernant cette étude du Children's Oncology group, évaluant des patients avec une maladie de Hodgkin de stade avancé. Cet article analyse la localisation des récurrences.

Pour rappel, cet essai (AHOD0831) a recruté entre décembre 2009 et janvier 2012, 164 patients âgés de moins de 22 ans, atteints de lymphome de Hodgkin et présentant une forme « Bulky », de stades IIIB et IVB.

- Tous les patients ont reçu 4 cures de chimiothérapie par ABVE-PC (doxorubicine, bleomycine, vincristine, etoposide, cyclophosphamide).
- Après les deux premières cures, les patients ayant eu une réponse précoce partielle ont reçu deux cures complémentaires par ifosfamide et vinorelbine avant de poursuivre avec les deux dernières cures de ABVE-PC.
- La radiothérapie était adaptée à la réponse thérapeutique après chimiothérapie, dans le but de réduire les volumes d'irradiation :
 - Aux sites avec réponse métabolique partielle
 - Aux sites avec bulk initial, quel que soit la réponse après chimiothérapie.Les sites avec réponse métabolique précoce complète et sans bulk initial, n'ont pas été irradiés.

Cette publication, présente l'analyse topographique rétrospective des territoires de rechute objectivés à l'imagerie.

Ces récurrences ont été caractérisées par rapport au site initial (nouvellement atteint ou récurrence), à leur caractère bulky ou non, à la réponse initiale à la chimiothérapie et à leur localisation par rapport au champ d'irradiation.

RESULTATS PRINCIPAUX :

Parmi les patients de la cohorte, 23 patients ont présenté une rechute. On a mis en évidence 105 sites de rechute chez tous ces patients.

Le délai médian de survenue est de 1,05 année, avec un suivi médian de 7,97 années.

Parmi les patients ayant rechuté, 11 avaient une réponse métabolique complète après les deux premières cures de chimiothérapie et 12 avaient une réponse métabolique partielle.

- 64% des rechutes ont eu lieu dans un territoire initialement atteint, parmi lesquels :
 - 18% au niveau d'un site initialement bulky.
 - 94% au niveau d'un site ayant eu une réponse métabolique complète après 2 cures de chimiothérapie.
- 32% des rechutes ont lieu au niveau d'un territoire non initialement atteint (non couvert par la radiothérapie, quel que soit le protocole).

On voit donc que la plupart des récives surviennent au niveau de sites initialement atteints mais non-bulky.

« Radiothérapie néo-adjuvante pour les carcinomes épidermoïdes de la cavité orale, évaluation d'un schéma accéléré »

Results from a prospective, randomised study on (accelerated) preoperative versus (conventional) postoperative radiotherapy in treatment of patients with resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity – The ARTSCAN 2 study

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34793864/>

L'essai ARTSCAN 2 cherche à démontrer le bénéfice d'une radiothérapie néo-adjuvante, chez les patients atteints de carcinome épidermoïde resecable de la cavité orale, en comparaison à la radiothérapie adjuvante standard, associées au cisplatine si haut risque.

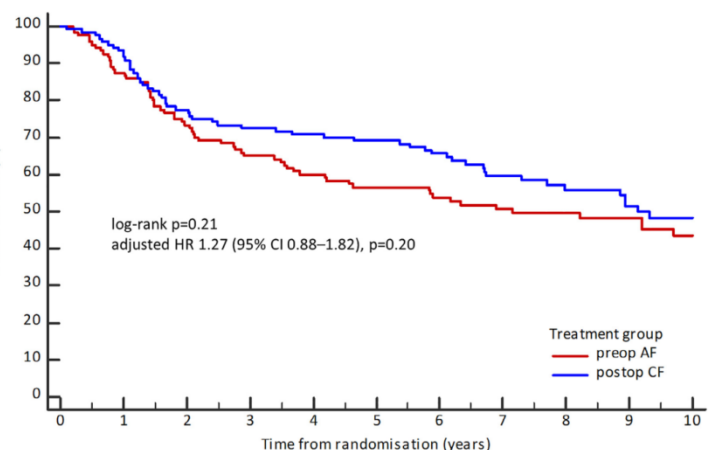
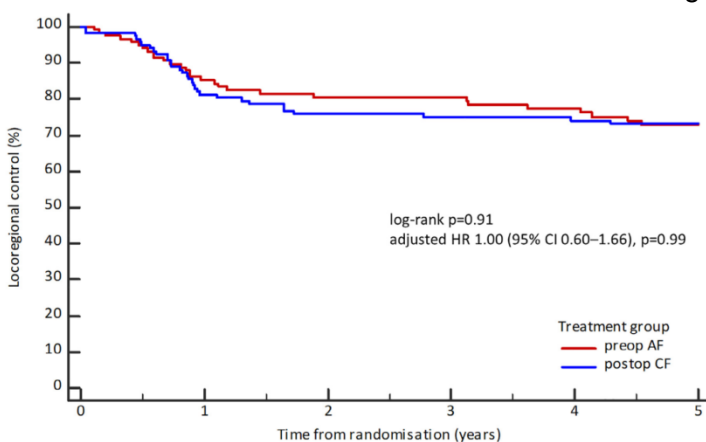
Un schéma accéléré a été retenu pour le bras néo-adjuvant suite aux résultats de l'essai ARTSCAN suggérant un meilleur contrôle local.

Pour rappel, un précédent essai (ARTSCAN) avait évalué un schéma de radiothérapie accélérée pour la prise en charge des cancers localement avancés de la tête et du cou, opérés ou non, et toutes localisations confondues, sans pouvoir démontrer de meilleurs résultats en faveur de la radiothérapie accélérée. Cependant, le contrôle local était meilleur, en valeur absolue, dans le sous-groupe des carcinomes épidermoïdes de la cavité orale, particulièrement lorsqu'ils étaient opérables.

RESULTATS PRINCIPAUX :

250 patients ont été randomisés avec un suivi médian de 5ans pour les récives locorégionales et de 9 ans pour la survie globale.

- Pas de différence statistiquement significative démontrée entre les deux groupes en termes de contrôle local ou de survie globale.



- Du fait de la fréquence des fractions ainsi que de la dose totale plus élevées, les toxicités de grade ≥ 2 , aiguës comme tardives, étaient plus marquées dans le groupe avec radiothérapie accélérée pré-opératoire.

REMARQUES :

Les caractères « accéléré » et « néo-adjuvant » de la radiothérapie pourraient être évalués séparément. Dans la structure du présent essai, ils peuvent constituer des facteurs de confusion mutuels.

« Qualité de vie après irradiation de métastases cérébrales multiples: EIT ou stéréotaxie ? »

Quality of life among patients with 4 to 10 brain metastases after treatment with whole-brain radiotherapy vs. stereotactic radiotherapy: a phase III, randomized, Dutch multicenter trial

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34806396/>

Essai cherchant montrer l'impact sur la qualité de vie d'un traitement par radiothérapie stéréotaxique des métastases cérébrales multiples, comparativement à l'irradiation de l'encéphale en totalité.

Randomisation de patients ayant entre 4 et 10 métastases cérébrales en deux bras de traitement :

- Irradiation cérébrale en totalité 20Gy en 5 fractions
- Irradiation stéréotaxique des métastases : une fraction de 15 à 24Gy ou 3 fractions de 8Gy.

Le critère de jugement était la qualité de vie mesurée à 3, 6, 9 et 12 mois après l'irradiation, évaluée par le questionnaire EQ5D (mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleur/inconfort, anxiété/dépression).

Les activités de la vie quotidienne ont également été évaluées par l'indice de Barthel.

Par ailleurs, les auteurs ont également évalué les scores PS/OMS, les toxicités selon CTCAE 4.0 et le temps avant récurrence.

RESULTATS PRINCIPAUX :

L'essai a été interrompu prématurément du fait d'un recrutement insuffisant.

29 patients ont été randomisés mais l'analyse finale a porté sur les 20 patients ayant des éléments de suivi suffisants (10 dans chaque bras).

3 mois après la fin du traitement, on note une différence significative concernant les paramètres de mobilité et d'autonomie de la personne, en faveur du traitement stéréotaxique. En prenant en compte la modification par rapport à l'état de base des patients, cette différence reste significative en ce qui concerne l'autonomie des patients.

Table 2 Patients' EQ5D-domain outcomes at 3-month follow-up vs. baselines

EQ5D domain	Baseline			3-month follow up			Δ with respect to baseline		
	SRT (n=10)	WBRT (n=10)	P value	SRT (n=9)	WBRT (n=9)	P value	SRT	WBRT	P value
Mobility	1.4±0.7	1.6±0.8	0.674	1.4±0.5	2.3±1.2	0.041*	0±0.5	0.8±1.2	0.092
Self-care	1.2±0.7	1.1±0.3	0.610	1.0	2.0±1.3	0.028*	-0.2±0.7	0.9±1.2	0.025*
Usual activities	1.6±0.7	1.4±0.7	0.641	1.6±1.1	2.3±1.5	0.234	0.1±0.6	0.9±1.5	0.157
Pain and discomfort	1.7±0.9	1.6±0.7	0.855	1.7±1.3	1.7±0.7	0.945	0.1±1.3	0.1±0.8	1.0
Anxiety and depression	1.3±0.5	1.5±0.7	0.565	1.3±0.7	2.0±1.0	0.089	0±0.9	0.4±1.1	0.363

L'analyse des résultats des questionnaires EORTC (critère de jugement secondaire) montre une différence significative concernant plusieurs paramètres, notamment les fonctions physiques et sociales.

En revanche, il n'y a pas de différence concernant le performance status et les paramètres cognitifs.

REMARQUES :

On remarquera qu'il n'y a pas eu de mesures d'épargne hippocampique dans le bras stéréotaxique. Bien que les effectifs de cet essai soient réduits, ses résultats tendent à favoriser, sur les critères de qualité de vie, l'irradiation stéréotaxique des métastases cérébrales multiples à l'irradiation cérébrale en totalité.

« La gabapentine ne réduit pas les symptômes de mucite liés à la radio-chimiothérapie des cancers oro-pharyngés »

Randomized Phase III, Double Blind, Placebo-Controlled Study of Prophylactic Gabapentin for the Reduction of Oral Mucositis Pain During the Treatment of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma

[https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(21\)03121-7/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(21)03121-7/fulltext)

Essai évaluant l'utilité d'un traitement prophylactique par Gabapentine (600mg 3 fois/jour), en prophylaxie des douleurs de mucite secondaires au traitement par radio-chimiothérapie radicale des cancers épidermoïdes oro-pharyngés localement avancés.

Le traitement par gabapentine est débuté la veille du début de la radiothérapie et poursuivi une semaine après.

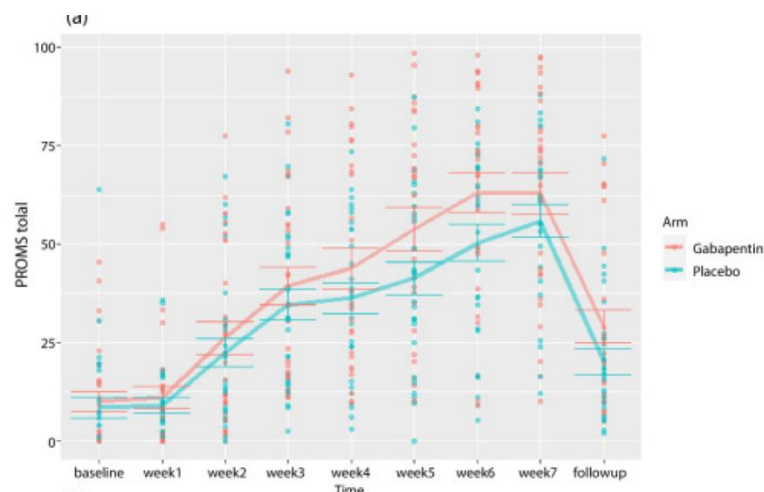
Les critères de jugements principaux étaient le score PROMS (Patient Reported Oral Mucositis Symptômes), les doses d'opioïdes utilisées, la nécessité de pose de sonde d'alimentation.

Le recueil s'est fait au début du traitement, de façon hebdomadaire pendant celui-ci puis à 6 semaines après fin.

RESULTATS PRINCIPAUX :

58 patients ont été randomisés. Entre un bras gabapentine et un bras placebo.

En comparaison au placebo, l'utilisation de gabapentine en prophylaxie n'a pas permis d'obtenir une amélioration significative des symptômes de mucite, des paramètres de qualité de vie, du recours à la pose de sondes de nutrition, ni de l'utilisation de morphiniques.



La gabapentine n'a donc pas d'efficacité dans la réduction des symptômes liés à la mucite chez les patients pris en charge par radio-chimiothérapie pour cancer oro-pharyngés localement avancés.

« Radiothérapie de loge prostatique : Pas de majoration des toxicités rapportée par les patients avec un schéma hypofractionné »

[https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(21\)00911-1/fulltext#relatedArticles](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(21)00911-1/fulltext#relatedArticles)

Publication à l'ASCO 2021 des premiers résultats de l'essai de phase 3 NRG-GU003, qui a évalué, pour l'irradiation post-opératoire de la loge prostatique, une radiothérapie hypo fractionnée comparée à la radiothérapie conventionnelle sur des critères de toxicité génito-urinaire et digestive.

Les patients ont été randomisés entre :

- Radiothérapie hypofractionnée à 62,5 Gy en 25 fractions de 2.5 Gy
- Radiothérapie conventionnelle à 66 Gy en 37 fractions de 1.8 Gy

L'essai a pour objectif de montrer la non infériorité du schéma hypofractionné en ce qui concerne les toxicités génito-urinaires et digestives.

Les auteurs ont utilisé, le questionnaire « EPIC » (Expanded Prostate Cancer Index Composite) pour le recueil subjectif des données par les patients avant radiothérapie puis à 6, 12, 24 et 60 mois.

Le critère de jugement principal portait sur ces toxicités, 24 mois après la fin du traitement.

RESULTATS PRINCIPAUX :

296 patients ont été randomisés puis traités selon l'une ou l'autre des modalités.

Avec une compliance au questionnaire de 73% à 24 mois, les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes en termes de toxicités tardives.

La modification du score EPIC à 24 mois est restée non significative entre les deux groupes, que ce

soit sur le plan uro-génital (hypofractionné : -5,2, standard : -3,0, p=0,29) ou digestif (hypofractionné : -2,2, standard : -1,5, p=0,29, p=)

Par ailleurs, à 2 ans, il n'y a pas de différence en termes de rechute biochimique ni de rechute locale entre les deux groupes.

La radiothérapie adjuvante hypofractionnée de la loge prostatique n'entraîne donc pas plus de toxicités tardives que les traitements standards.

Un suivi plus long est nécessaire pour étayer les données concernant le contrôle de la maladie.

« Pas de bénéfice de la radiothérapie adjuvante pour les CBNPC de stade IIIAN2 »

Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00606-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00606-9/fulltext)

L'essai Lung ART, cherche à évaluer l'intérêt de la radiothérapie adjuvante chez les patients ayant un cancer bronchique non à petite cellules (CBNPC), avec atteinte ganglionnaire pN2 (stade IIIAN2), après chirurgie de résection complète et avec ou sans chimiothérapie neoadjuvante ou adjuvante.

Les patients ont été randomisés en :

- Bras avec radiothérapie post opératoire (PORT), à la dose de 54 Gy en 27 fractions, en 3DRT ou IMRT.
- Bras contrôle, sans radiothérapie.

Le critère de jugement principal est la survie sans maladie à 3 ans.

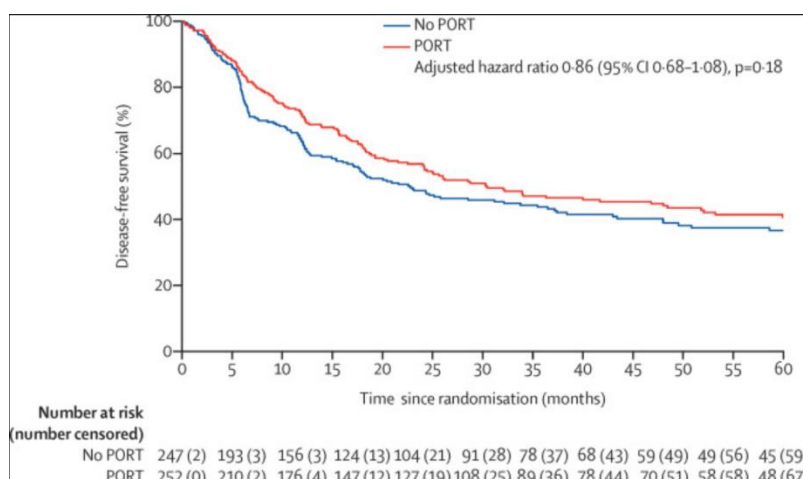
RESULTATS PRINCIPAUX:

Randomisation de 501 patients, 252 dans le groupe radiothérapie et 242 dans le groupe contrôle.

Avec un suivi médian de 4,8 années, la survie sans maladie à 3 ans est de 47% (IC95 40-54) dans le groupe PORT, contre 44% (IC95 24-49) dans le groupe contrôle.

Le hazard ratio est de 0,86 (IC95% 0,68–1,08; p=0,18), ne montrant pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes.

Par ailleurs, 13 cas pneumopathies de grade 3-4 ont été observés dans le groupe PORT (5%) contre un seul dans le groupe contrôle. Il s'agissait de la toxicité de grade 3-4 la plus fréquemment observée.



=> La radiothérapie adjuvante après chirurgie complète ne peut donc pas être recommandée comme un standard pour les patients avec CBNPC de stade IIIAN2.

«Boost intra prostatique intégré : résultats de survie de l'essai FLAME»

Patterns of Failure Following External Beam Radiotherapy With or Without an Additional Focal Boost in the Randomized Controlled FLAME Trial for Localized Prostate Cancer

<https://doi-org.proxy.scd.univ-tours.fr/10.1016/j.eururo.2021.12.012>

Publication faisant suite aux résultats précédemment parus de l'essai FLAME.

Pour rappel, cet essai évaluait l'ajout à une radiothérapie standard (77Gy) d'un boost simultané (95Gy) sur la lésion intra-prostatique, chez des patients traités pour cancer de la prostate localisé de risque intermédiaire et élevé.

Les patients du groupe boost ont présenté un moindre taux de récurrence biochimique à 5 ans, sans majoration significative des toxicités.

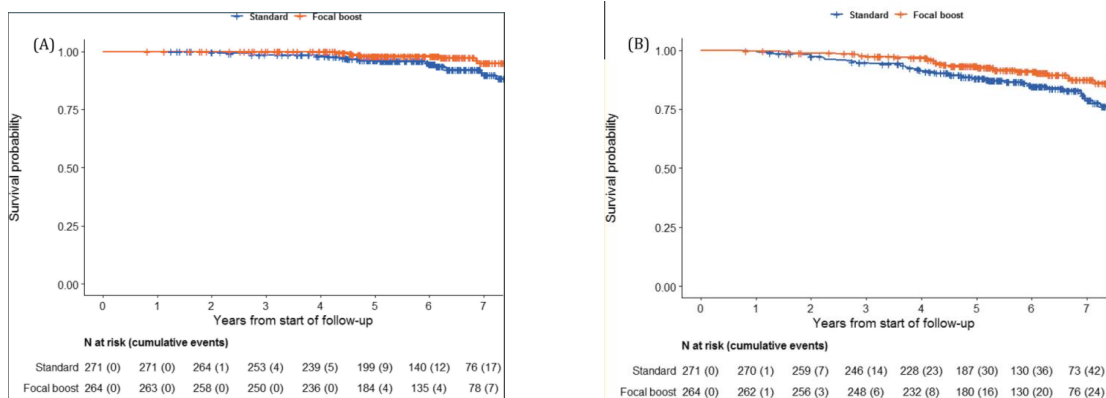
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33471548/>

Dans la présente publication, les auteurs rapportent l'analyse comparative en termes de survie sans rechute locale et de survie sans métastases locales et à distance.

RESULTATS PRINCIPAUX:

571 patients ont été inclus dans l'essai avec un suivi médian de 72 mois.

Le boost local est associé à une diminution significative des rechutes locales ; hazard ratio de 0,33 (IC95% [0,14-078]) **(A)**, ainsi que de la survie sans métastases régionales ou à distance ; hazard ratio de 0,58 (IC95% [0,35-0,93]) **(B)**.



Il y a donc une corrélation dose-effet entre la dose et la réduction des rechutes locales et des métastases régionales et à distance, soulignant l'intérêt de l'escalade de dose focale pour éviter un sous traitement tumoral.

« Bénéfice de l'acétate d'abiratérone en association à la castration chimique pour les cancer de prostate de haut risque non métastatiques »

Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02437-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02437-5/fulltext)

Publication rapportant les résultats de deux essais s'intéressant aux patients avec cancer de prostate de haut risque non métastatiques et cherchant à évaluer l'ajout de l'abiratérone ou de l'abiratérone et de l'enzalutamide au traitement standard par radiothérapie et castration chimique.

Ces essais ont été réalisés dans le cadre de la plateforme STAMPEDE, qui évalue les associations thérapeutiques à la radiothérapie avec hormonothérapie longue, pour des cancers de prostate avancés ou métastatique

La randomisation s'est faite en fonction du traitement associé à la radiothérapie. Les patients ayant été assignés soit à l'un des deux groupes expérimentaux :

- Castration + abiratérone et prednisone pendant 2 ans
- Castration + abiratérone + enzalutamide et prednisone pendant 2 ans.

Ou à l'un des deux groupes "référence" traités par hormonothérapie seule pendant 3 ans (opposés aux deux groupes expérimentaux).

Le critère de jugement principal est la survie sans métastase.

Les critères de jugements secondaires sont la survie globale, la survie sans progression, la survie sans cancer, la survie sans rechute biochimique et l'évaluation des toxicités.

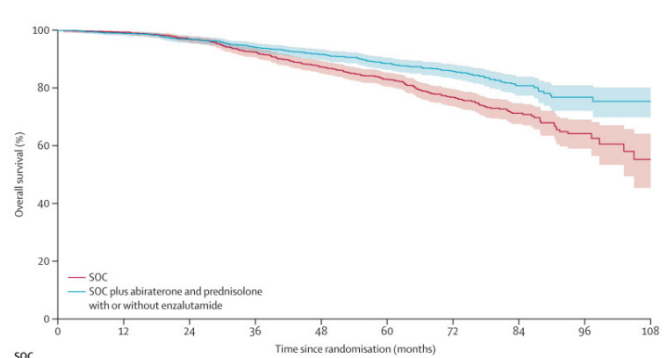
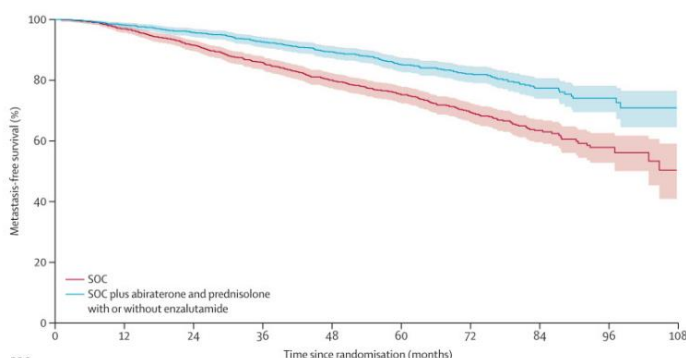
Pour les besoins des analyses comparatives de survie les données des deux bras expérimentaux et des deux bras contrôles ont été poolées.

RESULTATS PRINCIPAUX:

1974 ont été randomisés entre les bras de l'étude. Le suivi médian a été de 72 mois.

La survie sans métastase était de 82% à 6 ans dans les bras expérimentaux contre 69% dans les bras contrôle (hazard ratio HR: 0,53, IC95% [0,44–0,64], p<0,0001).

Il y a également une amélioration de la survie sans progression (HR: 0,44, IC95% [0,36-0,54], p<0,0001), sans rechute biochimique (HR: 0,39, IC95% [0,33-0,47], p<0,0001), et de la survie globale (HR: 0,60, IC95% [0,48-0,73], p<0,0001).



Par ailleurs, en comparaison avec le bras "abiratérone seul", l'association avec l'enzalutamide n'améliore pas ces critères de jugement.

De plus, les toxicités de grade 3-4 étaient le plus nombreuses dans le bras abiratérone-enzalutamide. Les toxicités les plus fréquemment relevées étaient l'hypertension artérielle et la cytolyse hépatique. Il y a eu 7 cas de toxicités de grade 5, 3 dans le bras abiratérone seule et 4 dans le bras associant l'enzalutamide.

Ces résultats encourageraient l'ajout de l'acétate d'abiraterone en tant que standard dans le cadre des cancers de prostate de haut risque non métastatique.

« Possibilité d'éviter la radiothérapie pour les lymphomes hodgkiniens avancés, bons répondeurs à la chimiothérapie d'induction »

Response-adapted omission of radiotherapy and comparison of consolidation chemotherapy in children and adolescents with intermediate-stage and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (EuroNet-PHL-C1): a titration study with an open-label, embedded, multinational, non-inferiority, randomised controlled trial

[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00470-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00470-8/fulltext)

La prise en charge des lymphomes de Hodgkin de stade intermédiaire (groupe 2) et avancé (groupe 3) par chimiothérapie d'induction selon OEPA (vincristine, etoposide, prednisone, doxorubicine) et consolidation par COPP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone et procarbazine), suivie d'une radiothérapie, permet une survie sans évènements de l'ordre de 90% à 5 ans. Cependant, cela se fait parfois au prix d'une toxicité, notamment tardive, pouvant altérer la qualité de vie.

Cet essai évalue la possibilité de se passer de la radiothérapie, chez les patients ayant eu une bonne réponse à la chimiothérapie d'induction par OEPA. Il évalue également l'intérêt d'une modification de la chimiothérapie de consolidation pour la réduction de la toxicité gonadique.

Après deux cures d'OEPA, les patients ont été randomisés pour recevoir :

- COPP (2 cures si groupe 2, 4 cures si groupe 3)
- COPDAC (idem COPP, mais avec remplacement de la procarbazine par la dacarbazine)

Les patients ayant eu une bonne réponse après deux cures d'OEPA, n'ont pas reçu de radiothérapie, avec pour objectif d'arriver à des résultats comparables à ceux de la littérature.

Le critère de jugement principal était la survie sans évènements.

RESULTATS PRINCIPAUX:

1287 patients (435 du groupe 2 et 852 du groupe 3) ont été randomisés entre les différents bras de chimiothérapie d'induction. Parmi eux 514 (40%) ont eu une bonne réponse après induction et n'ont pas reçu de radiothérapie.

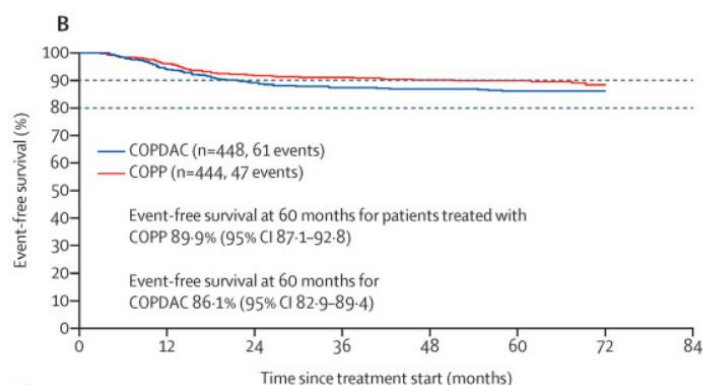
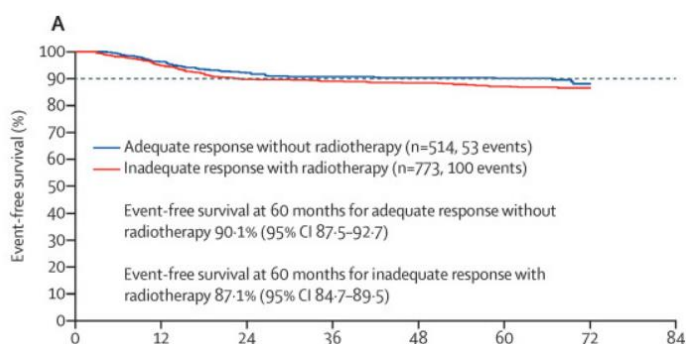
La survie sans évènements à 5 ans parmi les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie a été de 90,1% (IC95% 87,5%-92,7%). Comparables aux résultats rapportés dans la littérature.

Parmi les patients randomisés pour un bras de chimiothérapie et analysés en per protocole :

- 89,9% (IC95% 87,1%-92,8%) dans le bras COPP
- 86,1% (IC95 82,9%-89,4%) dans le bras COPDAC

Concernant les toxicités gonadiques :

- Azoospermie plus fréquente dans le bras COPP $p < 0,0001$)
- élévation des niveaux de la FSH dans le bras COPP chez 66% des patients contre 9% dans le bras COPDAC.
- Réduction significative des niveaux d'inhibine B dans le bras COPP comparativement au bras COPDAC ($p < 0,0001$)



Ces résultats suggèrent que la radiothérapie peut être évitée chez une part non négligeable de patients, avec une probable réduction de la toxicité associée. Celle-ci peut également être améliorée avec une chimiothérapie de consolidation selon COPDAC, qui bien que possiblement moins efficace, présente une moindre toxicité, notamment gonadique.

Les critères précis du choix de ces différentes stratégies restent à définir.

« Localisation des rechutes des médulloblastomes : approche selon les niveaux de risque »

Revised clinical and molecular risk strata define the incidence and pattern of failure in Medulloblastoma following risk-adapted radiotherapy and dose-intensive chemotherapy: results from a phase III multi-institutional study

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34894262/>

Etude cherchant à caractériser les localisations des rechutes de médulloblastomes en fonctions du niveau de risque clinique et des sous-groupes moléculaires selon les résultats de l'essai SJMB03.

Pour rappel, l'essai SJMB03 (<https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.20.01372>) comportait une analyse en fonction des niveaux de risque cliniques et moléculaires, et a identifié :

- Trois sous-groupes de bas risque : survie sans progression à 5 ans >90%
 - WNT (wingless)
 - SHH (Sonic Hedgehog) de bas risque
 - Groupes 3 et 4 de bas risque
- Deux sous-groupes de haut risque : survie sans progression à 5 ans <60%
 - SHH de haut risque
 - Groupes 3 et 4 de haut risque

L'analyse a porté sur 155 patients pédiatriques traités pour médulloblastome avec une radiothérapie adjuvante et une chimiothérapie intensifiée avec support par cellules souches autologues. La radiothérapie cranio-spinale (23,4Gy pour les risques moyens et 36 à 39,6Gy pour les hauts risques) a été associée à un complément de dose jusqu'à 55,8Gy.

- **RESULTATS PRINCIPAUX:**

Après un suivi médian de 11,0 années, 32 patients ont progressé.

- Le site de la rechute variait en fonction du risque clinique ($p=0,0054$) et du sous-groupe de méthylation ($p=0,0034$).
- L'incidence cumulée à 5 ans des rechutes au niveau du site opératoire ne différait pas selon le niveau de risque clinique (5,1% chez les risques intermédiaires, 5,6% chez les risques élevés), ni entre les sous-groupes ($p=0,15$).
- L'incidence cumulée à 5 ans des rechutes distales variait considérablement selon:
 - Le niveau de risque clinique: 7,1 % pour les risques intermédiaires et 28,1% pour les risques élevés ($P=0,0003$);
 - Des sous-groupes moléculaires: 0% chez les WNT, 15,3% chez les SHH, 32,9% chez les groupes 3 et 9,7% chez les groupes 4 ($P=0,0024$).

Ces résultats suggèrent la possibilité d'adopter différentes stratégies thérapeutiques selon les sous-groupes de risque, notamment au vu de leurs différents profils de récives.

« Impact de l'irradiation des cellules immunitaires circulantes sur la survie des CBNPC de stade III »

Higher Radiation Dose to the Immune Cells Correlates with Worse Tumor Control and Overall Survival in Patients with Stage III NSCLC: A Secondary Analysis of RTOG0617

<https://www.mdpi.com/2072-6694/13/24/6193>

Les toxicités induites par la radiothérapie sur les cellules immunitaires circulantes, notamment la lymphopénie sont associées à une réduction de la survie. Cependant, le caractère circulant de ces cellules ne permettait pas de les définir comme un volume à risque.

Rappel RTOG0617 : Essai ayant inclus des patients avec des CBNPC de stade III, non opérables, pour comparer le traitement par radio-chimiothérapie en fonction de la dose de radiothérapie reçue entre un groupe standard à 60 Gy et un groupe à dose escaladée à 74 Gy. Cette dernière n'a pas montré de bénéfice sur la survie globale.

Dans cette analyse secondaire de l'essai du RTOG 0617, les auteurs ont développé un modèle permettant l'évaluation de la dose reçue par les cellules circulantes du système immunitaire, chez des patients irradiés pour des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de grade III.

Ce modèle est basé sur le calcul d'une dose équivalente délivrée au sang dans son ensemble, en tenant compte de la répartition du flux sanguin aux différents organes.

Le critère de jugement principal était la survie globale en fonction de la dose reçue par les cellules immunitaires. Les critères de jugements secondaires étaient la survie sans progression et la survie sans récive locale.

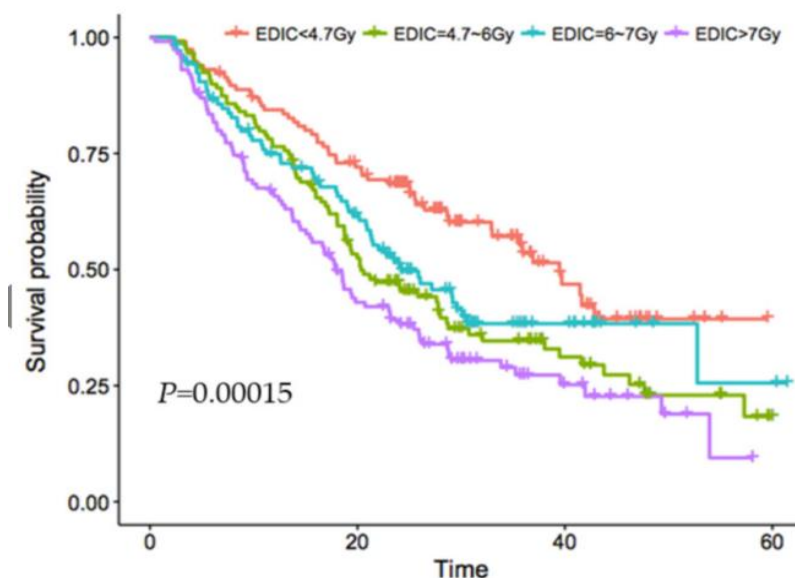
- **RESULTATS PRINCIPAUX:**

456 patients ont été éligibles à cette analyse secondaire.

Les valeurs médianes de la dose reçue par les cellules immunitaires ont été respectivement de 5,6 (2,1 à 12,2Gy) dans le groupe standard et 6,3 Gy (2,1 à 11,6 Gy) dans le groupe avec radiothérapie à dose escaladée.

L'association entre la dose reçue par les cellules immunitaires et la survie globale est statistiquement significative.

Après ajustement sur le volume de la tumeur et la dose qu'elle reçoit, la survie globale diminuait avec la majoration de la dose reçue par les cellules immunitaires (EDIC).



La dose effective reçue par les cellules immunitaires circulantes constitue donc un facteur de risque indépendant de survie globale diminuée.

La prise en charge de ces cellules comme un volume à risque à part entière devrait être considérée et évaluée pour d'autres localisations.

*Bonne lecture et à bientôt pour une prochaine newsletter
Equipes SFRO - SFjRO*