

# CBNPC localement avancés: quand et comment intégrer chimiothérapie et radiothérapie?

Dr Pierre FOURNEL  
Département d'Oncologie Médicale



**INSTITUT de CANCEROLOGIE**  
de la LOIRE LUCIENNE **NEUWIRTH**  
RT-CT GOLF 2015



# Introduction

- 30% des cas de CBNPC sont localement avancés (stades IIIAN2, IIIB et IIIC de la nouvelle classification).
- Il s'agit d'un groupe de patients très hétérogène, avec un pronostic très variable suivant l'importance de l'atteinte ganglionnaire.
- La prise en charge thérapeutique doit permettre:
  - De contrôler la maladie locale
  - De contrôler la maladie micrométastatique

# 7<sup>ème</sup> Classification TNM

		N0	N1	N2	N3	M1
T1	a	IA	IIA	IIIA	IIIB	IV
	b					
T2	a	IB	IIA	IIIA	IIIB	IV
	b	IIA	IIB			
T3		IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IV
T4		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IV
M1	a	IV	IV	IV	IV	
	b					

# 8<sup>ème</sup> Classification TNM

	N0	N1	N2	N3	M1a tout N	M1b tout N	M1c tout N
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

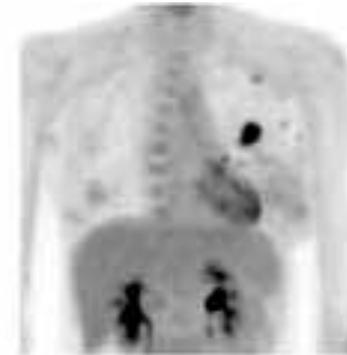
# Un continuum de patients différents



Mediastinal Infiltration

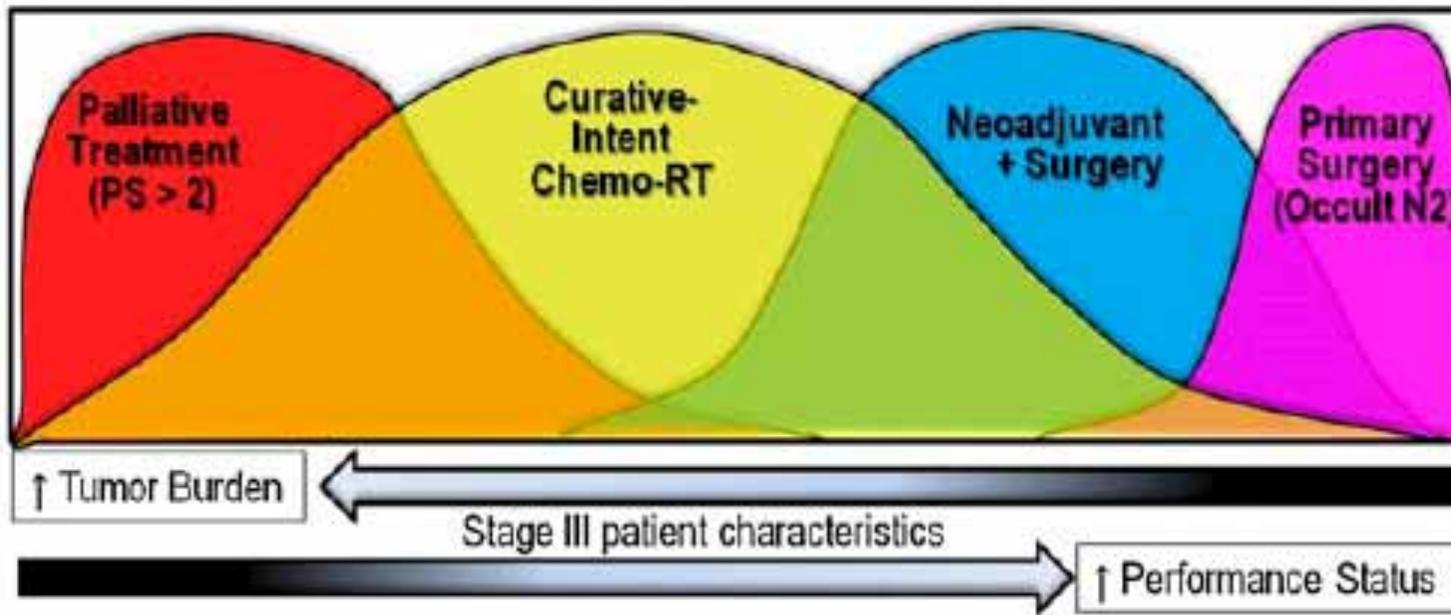


Discrete node enlargement



Clinically occult N2

Schematic of types of patients included in studies using different treatment approaches

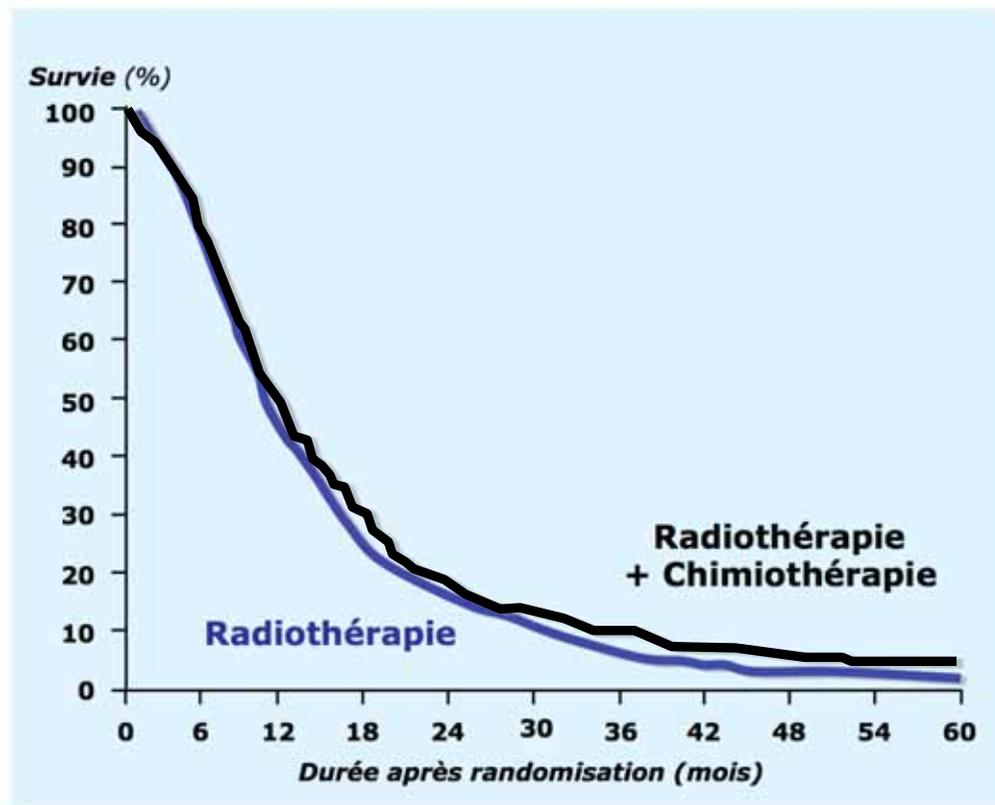


# Recommandations Guidelines ACCP 2013

- Stades III non résécables (IIIA<sub>3,4</sub> et IIIB):
  - Patients présentant un CBNPC infiltrant, stade III (N2,3), PS = 0 ou 1, dans une intention curative:
    - La radiothérapie seule n'est pas recommandée (grade 1A)
    - **Une association d'une chimiothérapie à base de platine + radiothérapie est recommandée (grade 1A)**
    - **Si perte de poids faible, une association chimio-radiothérapie concomitante est recommandée plutôt qu'une chimio-radiothérapie séquentielle (grade 1A)**
    - Si réponse à la RT-CT, il n'est pas recommandée de faire une irradiation cérébrale prophylactique (grade 2C)
    - Un traitement d'induction par chimiothérapie ou chimio-radiothérapie suivi de chirurgie n'est pas recommandé (grade 1C)

# Méta-analyse de 1995: RT vs CT + RT

- 22 études randomisées, n = 3 033 patients



Association RT + CT  
à base de sels de platine

Réduction du risque  
de décès :

13 % (significatif)

RR 0.87 (p = 0,005)

# Quelle séquence thérapeutique?

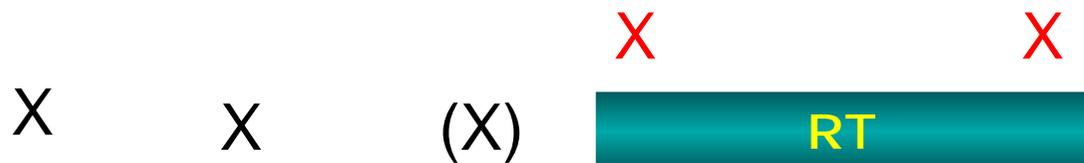
- CT-RT séquentielle:



- RT-CT concomitante exclusive:



- Chimiothérapie d'induction puis RT-CT concomitante:

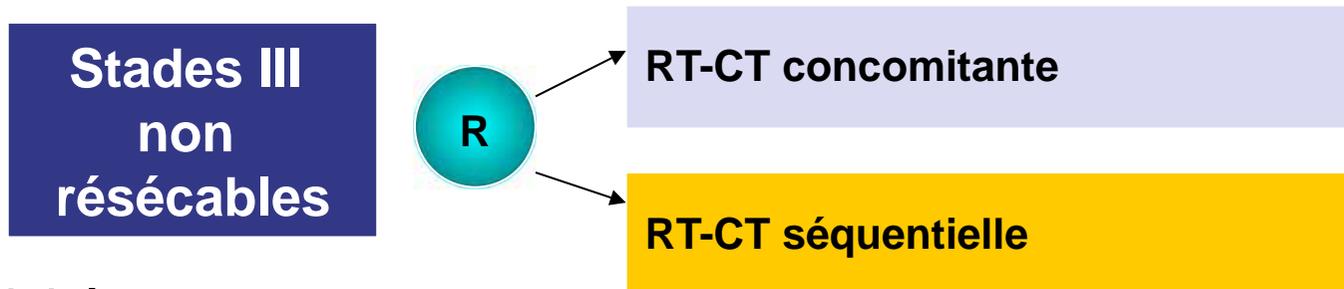


- RT-CT concomitante puis chimiothérapie de consolidation:



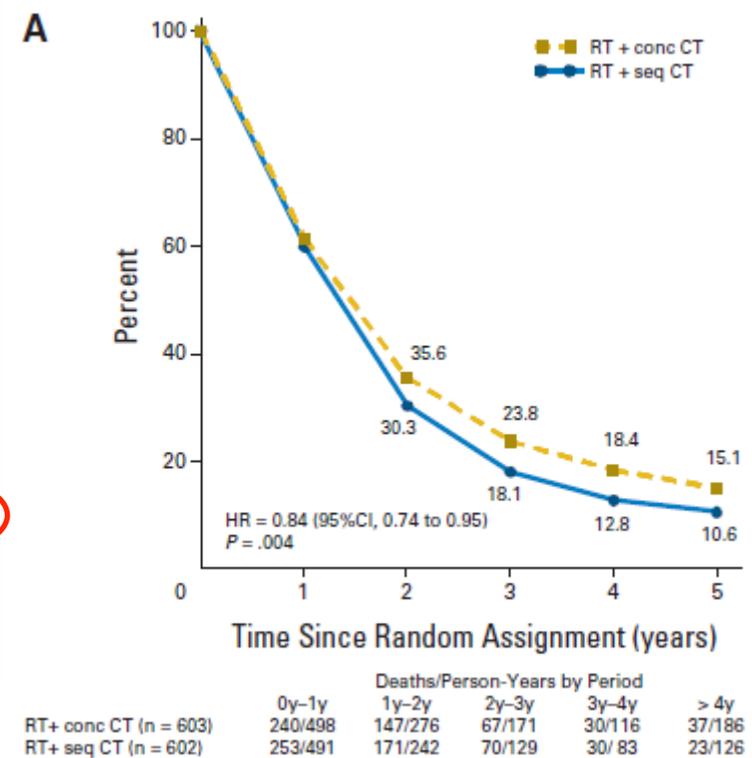
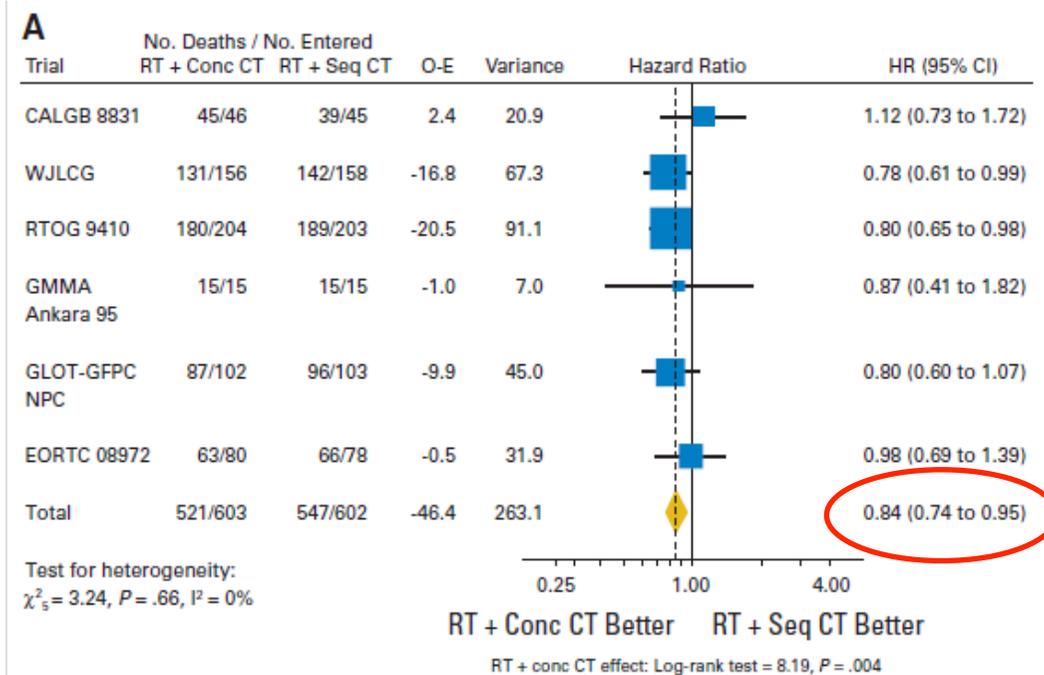
# Méta-analyse CT-RT concomitante vs CT-RT séquentielle :

- Méta-analyse à partir des données individuelles :
  - 6 essais randomisés
  - 1 205 patients au total, CBNPC, PS = 0-1 : 97 %, stade IIIB : 61%



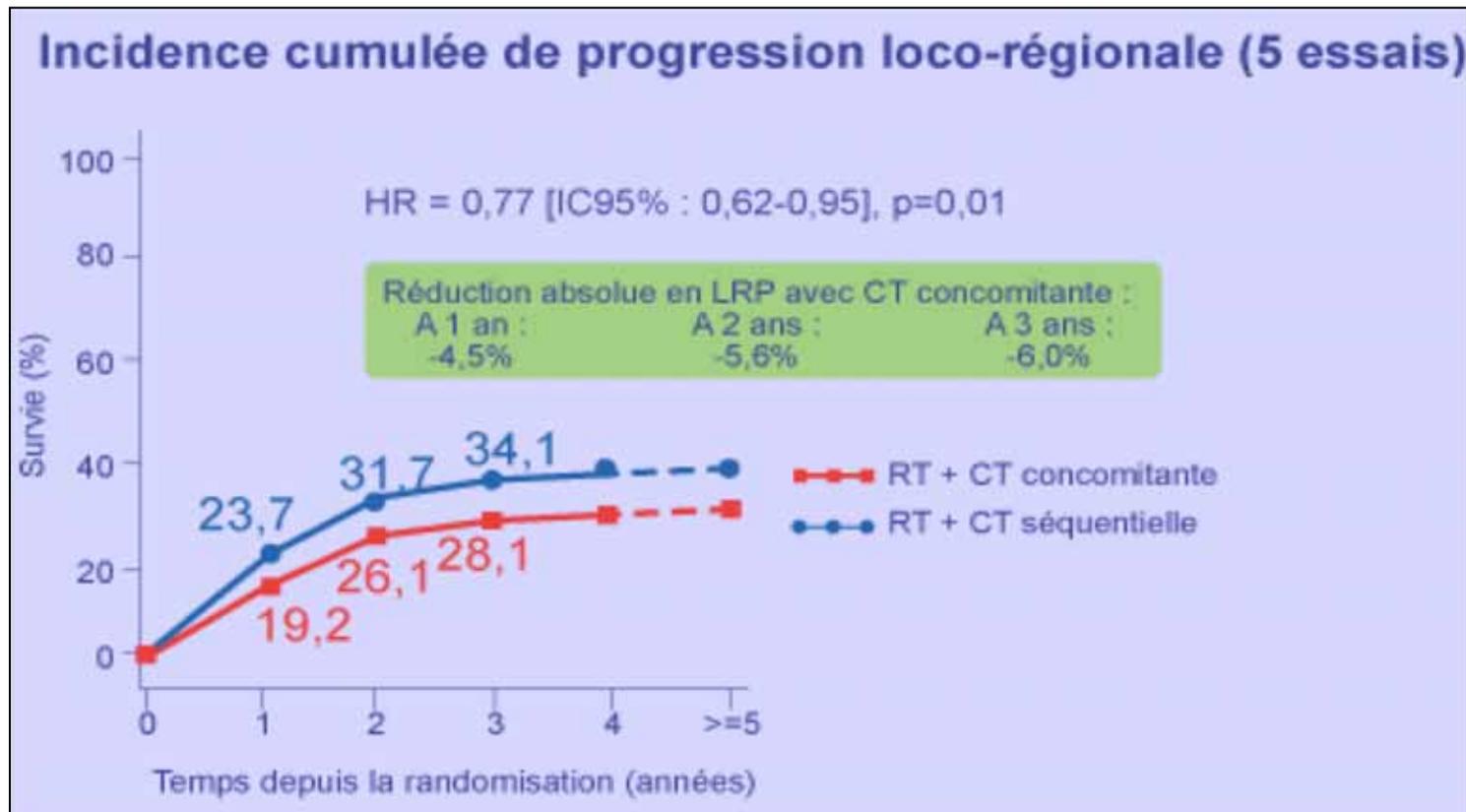
- Toxicités :
  - Le schéma concomitant augmente le risque d'œsophagite aiguë de grades 3 et 4: HR = 4,9 (IC 95 %: 3,1-7,8) ;  $p < 0,0001$
  - Pas de différence en ce qui concerne la toxicité pulmonaire : HR = 0,69 (IC 95 % : 0,42-1,12) ;  $p = 0,13$

# Méta-analyse CT-RT concomitante vs CT-RT séquentielle :



Bénéfice absolu en survie globale		
2 ans	3 ans	5 ans
5,3%	5,7%	4,5%

# Méta-analyse CT-RT concomitante vs CT-RT séquentielle :



# Quelle chimiothérapie?

# Chimio-radiothérapie ou radio-sensibilisation ?

- Dans la chimio-radiothérapie, la chimiothérapie est utilisée à doses cytotoxiques en même temps que la radiothérapie. Dans ce cas, il est souvent nécessaire de limiter les doses respectives de chaque agent thérapeutique, afin de réduire les toxicités cumulées.
- La radio-sensibilisation est définie comme une augmentation de la sensibilité des tissus à la radiothérapie par l'administration de substances non cytotoxiques aux doses utilisées. La faible dose de chimiothérapie ne fait qu'augmenter l'effet de l'irradiation. De nombreux médicaments de chimiothérapie utilisés dans le traitement des CBNPC sont radio-sensibilisants : cisplatine, carboplatine, taxanes, gemcitabine, pemetrexed, etc...

# Essai CALGB 94-31

Phase II randomisée, stades IIIAN2 ou IIIB

	Gemcitabine	Paclitaxel	Vinorebine
Induction : Cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> J1 & 22	1250 mg/m <sup>2</sup> J1,8,22 & 29	225 mg/m <sup>2</sup> J1 & 22	25 mg/m <sup>2</sup> J1, 8, 22 & 29
RT-CT concomitante : RT = 66 Gy Cisplatine 80 mg/m <sup>2</sup> J43 & 64	600 mg/m <sup>2</sup> J43, 50, 64 & 71	135 mg/m <sup>2</sup> J43 & 64	15 mg/m <sup>2</sup> J43, 50, 64 & 71
Nombre de patients	62	58	55
Oesophagite grade 3	35%	35%	13%
Oesophagite grade 4	17%	4%	12%
Tox pulmonaire grade 3	12%	12%	10%
Tox pulmonaire grade 4	2%	8%	10%*
Réponse objective fin de traitement	74%	67%	73%
Médiane de survie globale	18,3 mois	14,8 mois	17,7 mois
Survie globale à 3 ans	28%	19%	33%

\* Un patient décédé de toxicité pulmonaire aigue

RT-CT GOLF 2015

EE. Vokes et al. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4191-8

# CDDP-étoposide vs carboplatine-paclitaxel

- Etude rétrospective Veterans Health Administration (2001 – 2010)
- 1842 patients au total traités par RT-CT concomitante avec un des 2 schémas de chimiothérapie
- 762 patients appariés (même probabilité de recevoir l'un ou l'autre traitement)

Characteristic	Observational Data Set (n = 1,842)						Propensity Score-Matched Data Set (n = 762)					
	EP (n = 499)		CP (n = 1,343)		Standard Difference	P	EP (n = 381)		CP (n = 381)		Standard Difference	P
	No. of Patients	%	No. of Patients	%			No. of Patients	%	No. of Patients	%		
Age, years					0.50	< .001					0.06	.3999
Mean	61.3		65.5				62.0		62.4			
SD	7.6		9				7.4		7.9			
Era of diagnosis					0.24	< .001					0	1
2001-2004	129	25.9	477	35.5			94	50	94	50		
2005-2007	194	38.9	393	29.3			152	50	152	50		
2008-2010	176	35.3	473	35.2			135	50	135	50		
Stage IIIB	281	56.3	759	56.5	< 0.01	.9379	189	49.6	204	53.5	0.8	.2769
Histology					0.11	.2112					0.07	.8158
Adenocarcinoma	110	22	252	18.8			82	21.5	85	22.3		
NOS	146	29.3	378	28.1			107	28.1	112	29.5		
Other	3	0.6	15	1.1			3	0.8	5	1.3		
Squamous cell	240	48.1	698	52			189	49.6	179	48.3		

# CDDP-étoposide vs carboplatine-paclitaxel

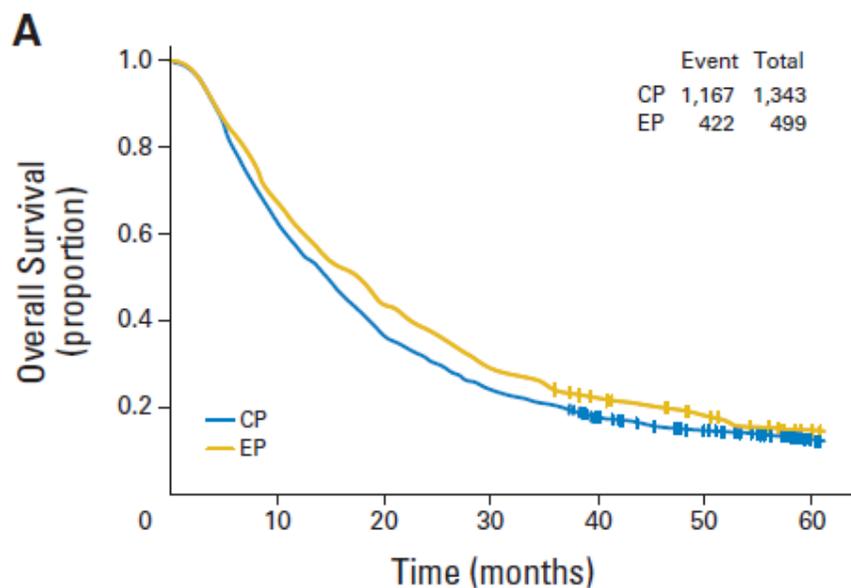
Survie globale

Population totale

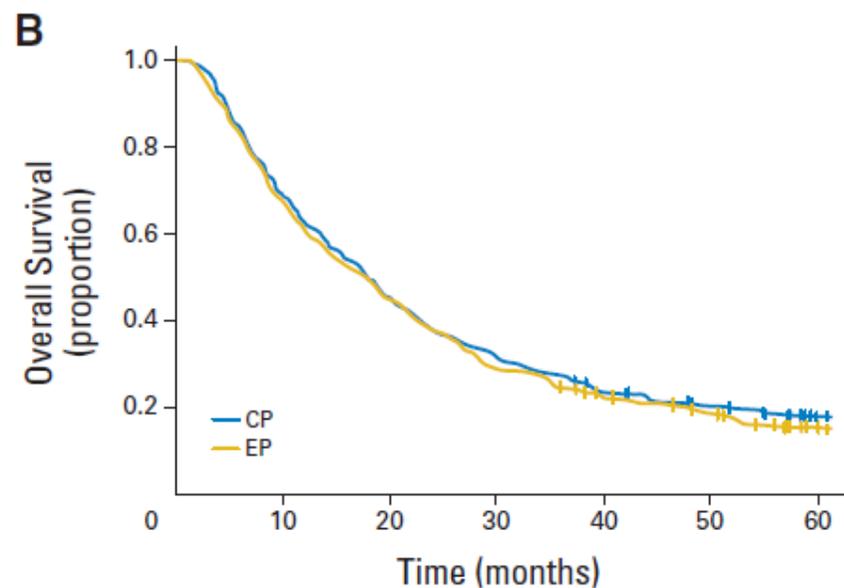
Population appariée

	EP	CP
Médiane SG	17,3 mois	14,6 mois
HR = 0,88 (IC95%: 0,79-0,99); p = 0,0209		

HR = 1,07 (IC95%: 0,91-1,24); p = 0,4264



No. at risk	0	10	20	30	40	50	60
CP	1,343	844	497	325	227	173	114
EP	499	338	220	146	106	82	54



No. at risk	0	10	20	30	40	50	60
CP	381	262	172	119	87	69	49
EP	381	257	172	111	81	65	42

# CDDP-étoposide vs carboplatine-paclitaxel

- Revue systématique des essais
- 84 essais sélectionnés de 1985 à 2015 (PubMed, Cochrane, EMBASE, revue des congrès)
- 6676 patients au total.

Caractéristiques des patients	Cisplatine-étoposide (n = 2 887)	Carboplatine-paclitaxel (n = 3 789)	p
Âge médian (ans)	61	63	
Hommes (%)	68	78	
Dose médiane de RT (Gy)	62	63	
CT d' induction (%)	3	51	
CT de consolidation (%)	46	39	
Survie à 3 ans (%)	30 (IC <sub>95</sub> : 27-34)	25 (IC <sub>95</sub> : 22-28)	0,5
Médiane de survie globale (mois)	19,4	18,4	0,35
Récidive locale (%)	36	37	0,64
Récidive à distance (%)	43	43	0,9

# Pemetrexed et RT concomitante

**Table 2.** Phase II trials of platinum and pemetrexed and thoracic radiation for stage III disease

Authors	Treatment	Number of patients	Thoracic radiation therapy (Gy)	Median overall survival, months (95% CI)
Govindan et al. <sup>13</sup>	Arm A: Carboplatin (AUC = 5), Pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> ) every 21 days <sup>a</sup> × 4, followed by pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> ) × 4	48	70	21.2 (17.1-NA)
	Arm B: Carboplatin (AUC = 5), Pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> ) Cetuximab <sup>a</sup> × 4 followed by pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> ) × 4	53	70	25.2 (14.4-NA)
Gadgeel et al. <sup>14</sup>	Cisplatin (75 mg/m <sup>2</sup> ) Pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> ) every 21 days × 3 followed by docetaxel (75 mg/m <sup>2</sup> ) every 21 days × 3 <sup>b</sup>	28	66	34
Xu et al. <sup>16</sup>	Carboplatin (AUC = 5), Pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> ) every 21 days × 5 cycles	21	60–66	NA
Brade et al. <sup>15</sup>	Cisplatin 20 mg/m <sup>2</sup> on days 1–5 Pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> ) every 21 days × 4 cycles	39	61–66	19.7
Choy et al. <sup>17</sup>	Arm A: Carboplatin (AUC = 5), Pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> ) every 21 days × 3 followed by pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> × 3	34 <sup>c</sup>	64–68	NA
	Arm B: Cisplatin (75 mg/m <sup>2</sup> ) Pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> ) × 3 followed by pemetrexed (500 mg/m <sup>2</sup> ) × 3	38 <sup>c</sup>	64–68	NA

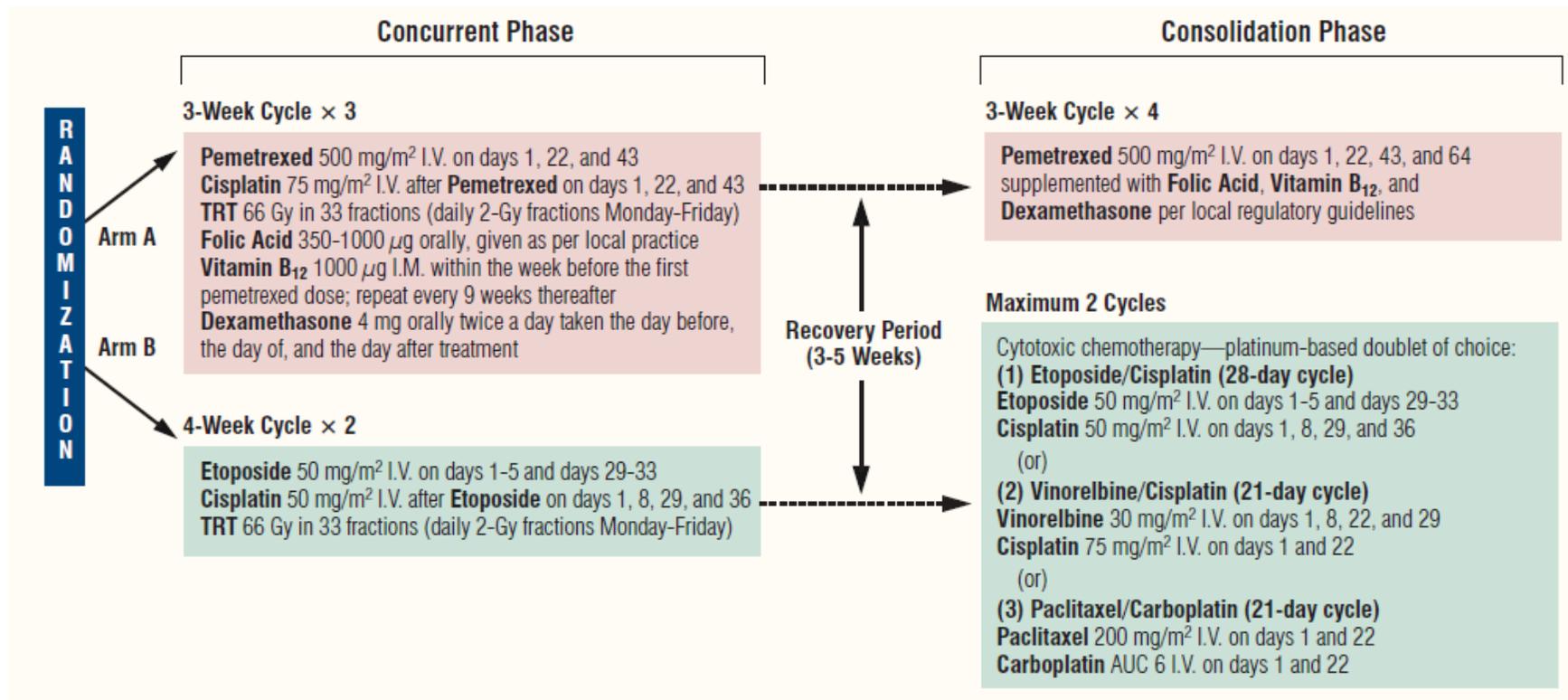
<sup>a</sup>The first 19 patients received carboplatin (AUC = 6).

<sup>b</sup>The first 5 patients received cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup>.

<sup>c</sup>Trial is currently in progress and still enrolling patients.

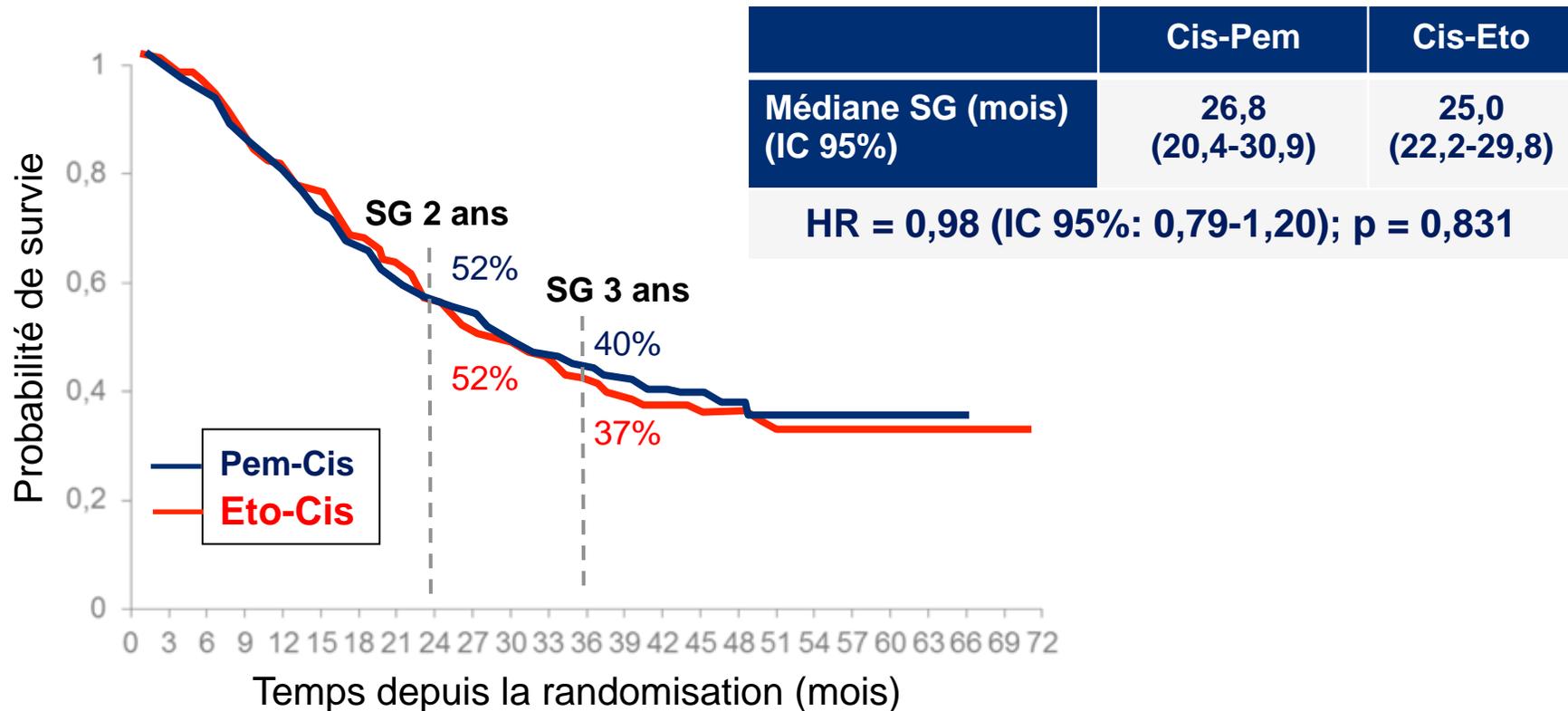
Abbreviations: AUC, area under the curve; CI, confidence interval; NA, not available.

# Essai PROCLAIM: phase III cisplatine-pemetrexed + RT vs cisplatine-etoposide + RT



600 patients, PS = 0 ou 1, perte de poids ≤ 5%, stades IIIA et IIIB, non épidermoïdes  
 Objectif: amélioration SG en faveur CDDP-pemetrexed + RT (HR = 0,74)  
**Essai arrêté car objectif principal non atteint sur analyse intermédiaire**

# Essai PROCLAIM: Résultats – Survie globale



- Moins d'effets secondaires de grade 3-5 dans le bras cisplatine-pemetrexed (79,4% vs 69,8%)

# Quelle chimiothérapie associer à la radiothérapie en 2015?

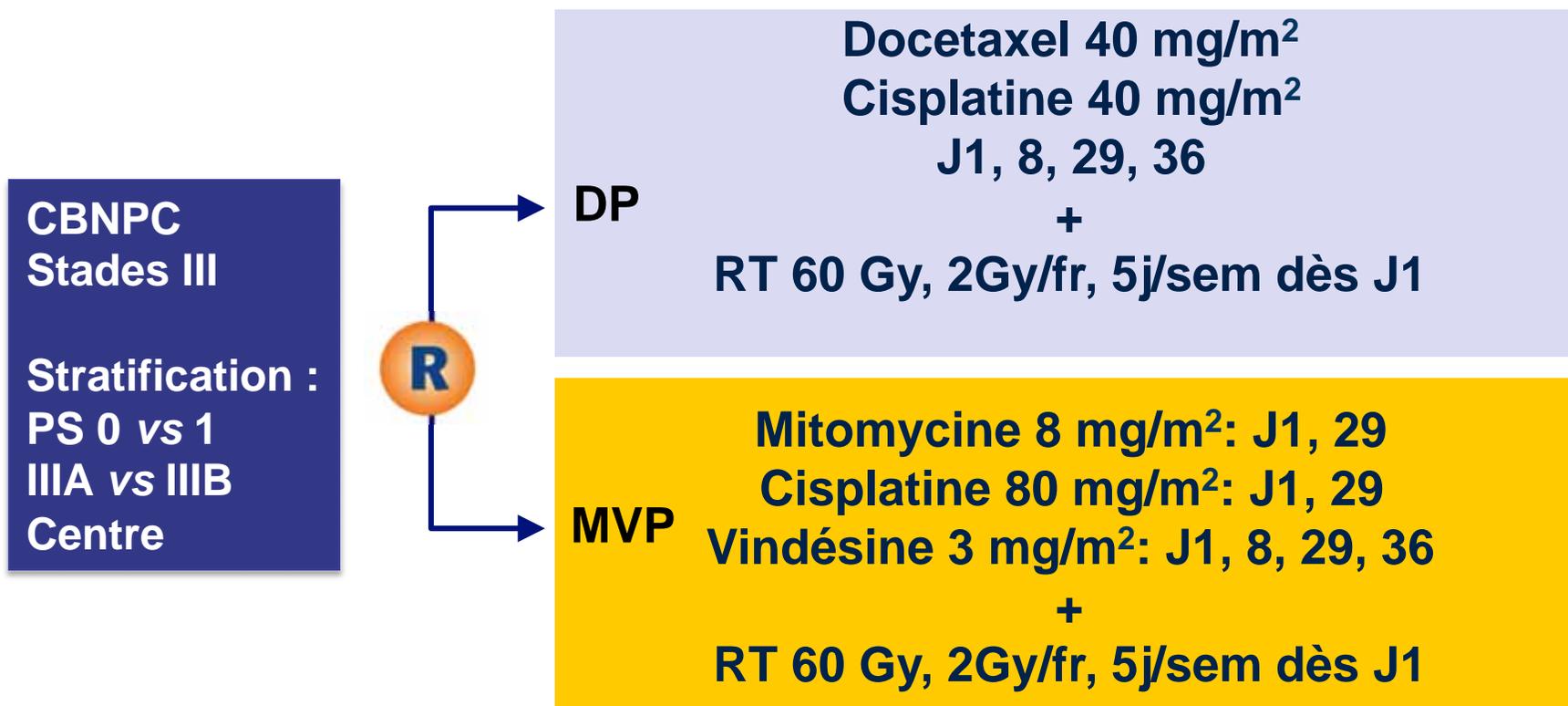
- **Cisplatine-etoposide (SWOG):**
  - Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> J1, J8 + etoposide 50 mg/m<sup>2</sup> J1-J5
    - Chimiothérapie à pleine dose
    - Non optimale sur stades IV
- **Cisplatine-vinorelbine:**
  - Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1 + vinorelbine 15 mg/m<sup>2</sup> J1, J8
  - Cisplatine 80 mg/m<sup>2</sup> J1 + vinorelbine orale 20 mg J1, 3 et 5 ou 40 mg/m<sup>2</sup> J1 et J8
    - Meilleur rapport efficacité/tolérance (**CALGB 94-31**)
    - Taux d'oesophagite grade 3-4 modéré
- **Carboplatine-paclitaxel:**
  - Carboplatine AUC=2/sem + paclitaxel 40 à 50 mg/m<sup>2</sup>/sem
    - Schéma développé aux USA, résultats parfois décevants (**CALGB 39801**)
    - Schéma hebdomadaire non optimal sur stades IV (**CP Belani, JCO 2003**), radiosensibilisation?
- **Platine-docetaxel:**
  - Cisplatine 40 mg/m<sup>2</sup> + docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J29, J36
  - Carboplatine AUC = 2/sem + docetaxel 20 mg/m<sup>2</sup>/sem  
(**K.Kiura et al. ASCO 2008; P.Garrido et al. Clin Lung Cancer 2009; 10: 180-6**)

# Les nouvelles chimio font-elles mieux que les anciennes?

# Etude OLSCG 0007

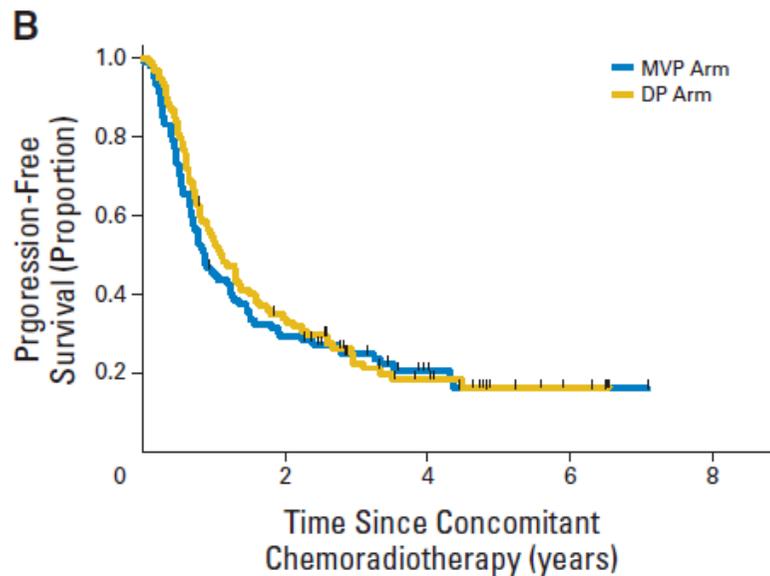
## Etude japonaise randomisée de phase III

Schéma de l'étude

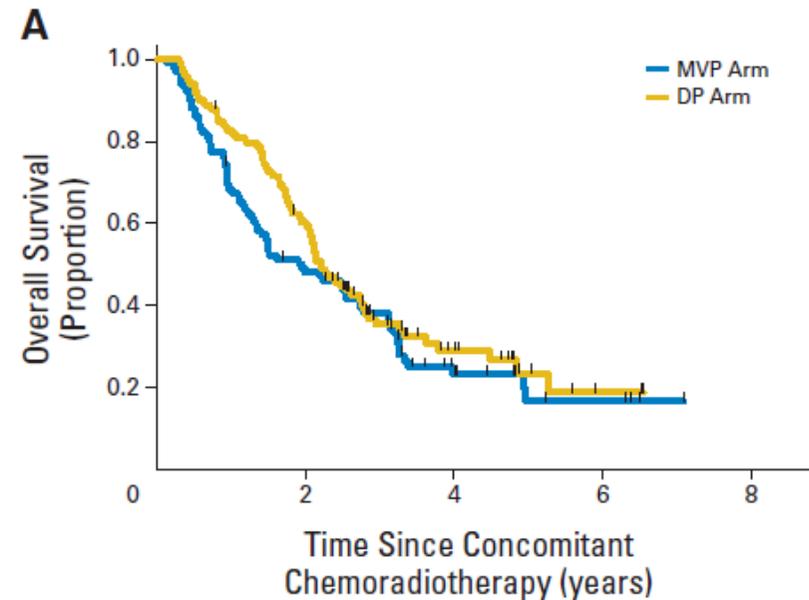


# Etude OLSCG 0007: Résultats

	MVP (N=101)	DP (N=99)
Neutropénies fébriles	39	22 (p=0,012)
Oesophagite G3-4	6	14
Pneumopathie G3-5	7	10
Décès liés au traitement	1 (pulm)	3 (2 pulm)



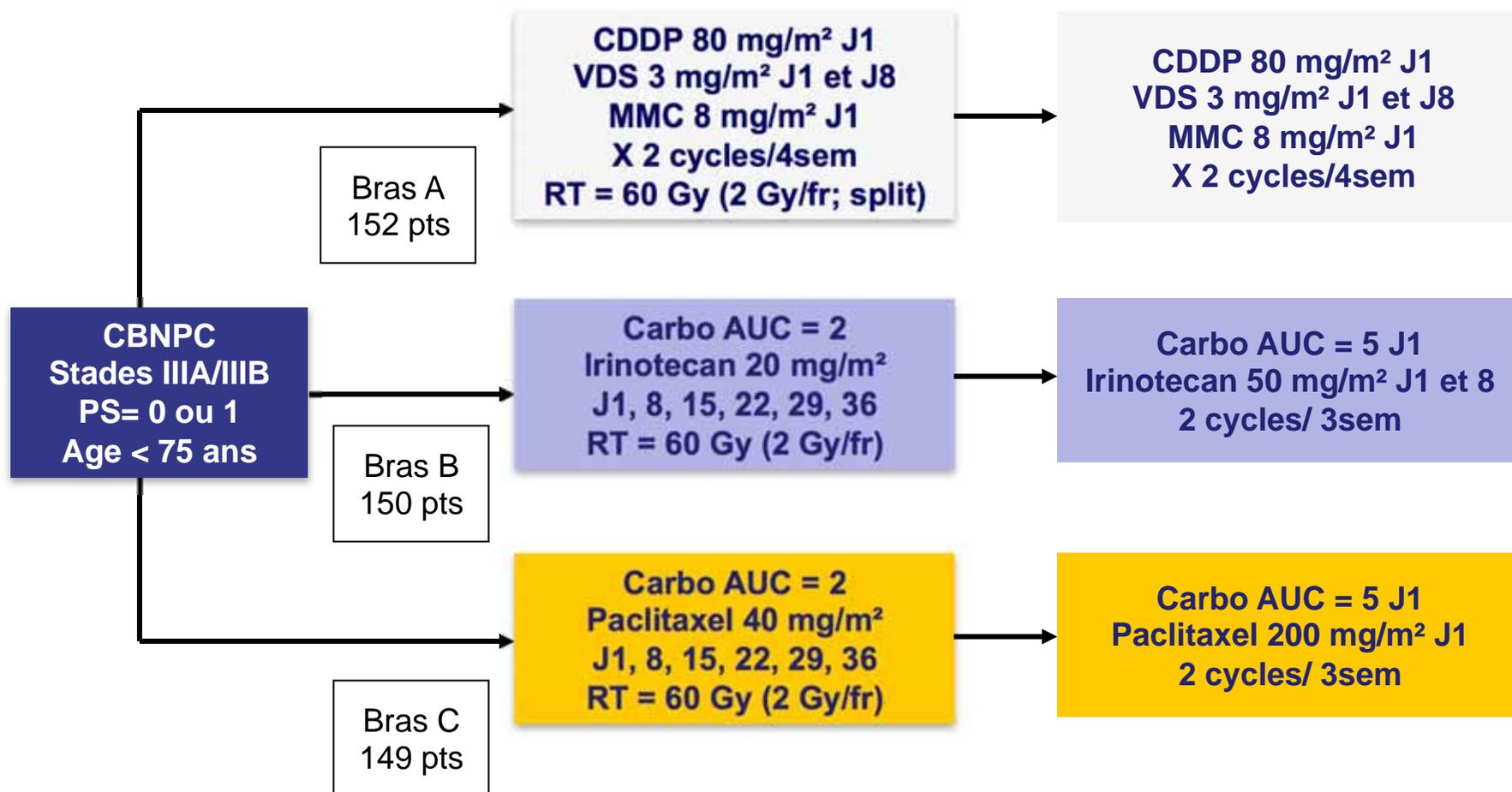
\*P=0,0183 (Wilcoxon), p=0,0588



	MVP	DP
Médiane SG	23,7 mois	26,8 mois*
Survie à 1 an	48 %	60 %

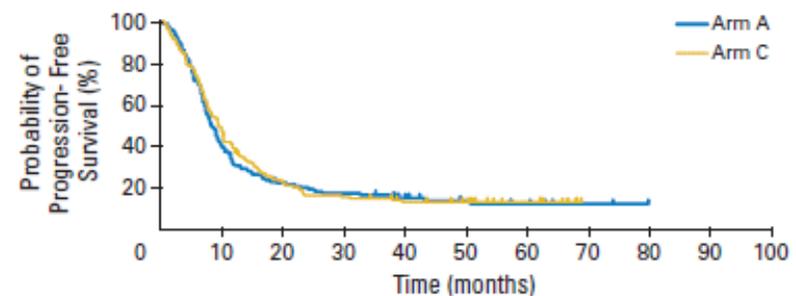
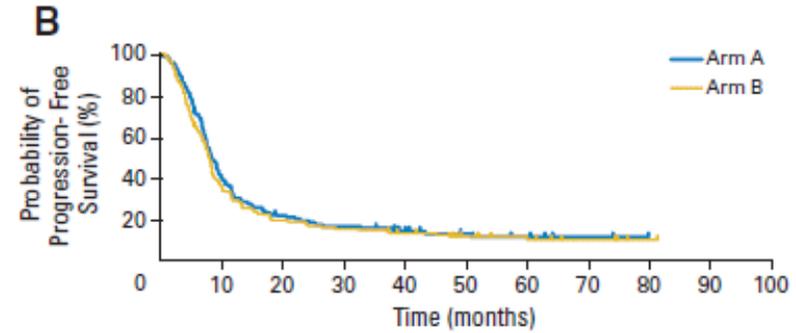
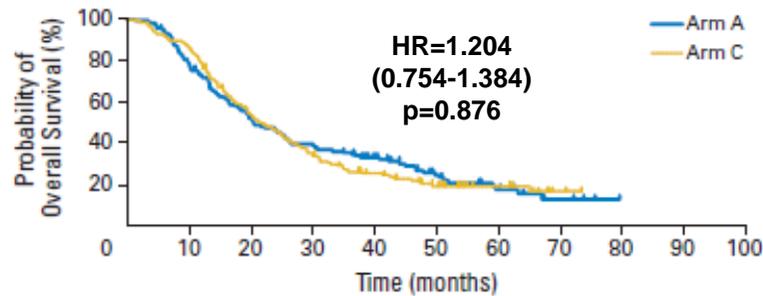
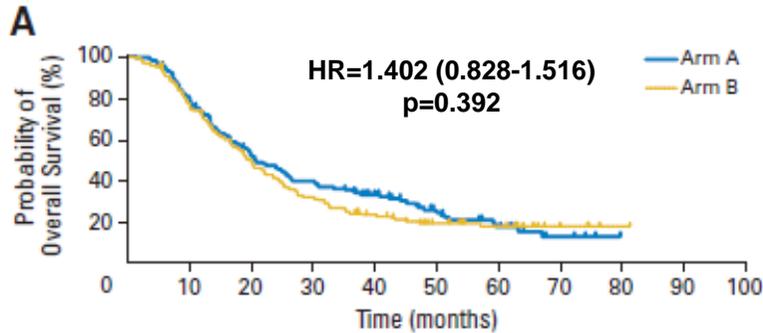
# Étude WJTOG0105

## Etude japonaise randomisée de phase III



# Étude WJTOG0105

## Résultats



	Bras A MVP	Bras B Carbo- irinotecan	Bras C Carbo- paclitaxel
Médiane SG	20,5 mois	19,8 mois	22 mois

# Induction ou consolidation?

# CT d'induction vs CT de consolidation

## RT-CT tardive vs RT-CT précoce

	Avantages	Inconvénients
<b>Chimiothérapie d'induction ou RT-CT tardive</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduction du volume tumoral avant RT-CT</li> <li>• CT à dose pleine</li> <li>• Laisse le temps d'organiser la RT</li> <li>• Sélection des patients par la CT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retard à l'administration du TT synergique</li> <li>• Risque d'apparition de résistances à la RT induites par la CT</li> <li>• Réduction des doses de CT pendant la RT</li> <li>• RT-CT compromise si tox importantes à la CT</li> </ul>
<b>Chimiothérapie de consolidation ou RT-CT précoce</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administration précoce du TT synergique</li> <li>• Diminution du risque de résistance croisée</li> <li>• Amélioration du contrôle local</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume tumoral parfois trop important</li> <li>• Sélection plus importante des patients</li> <li>• Délai de mise en route parfois trop important</li> </ul>

# Chimiothérapie d'induction

## Etude CALGB 39801

Stades IIIA-IIIB  
non résécables  
PS 0-1  
Pas de critère  
de perte de  
poids

R

Carboplatine AUC 2 + paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup>/sem x 7 sem  
+ RT concomitante 66 Gy

Carboplatine AUC 6 + paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup>  
toutes les 3 sem x 2 cycles (CT d'induction)

puis

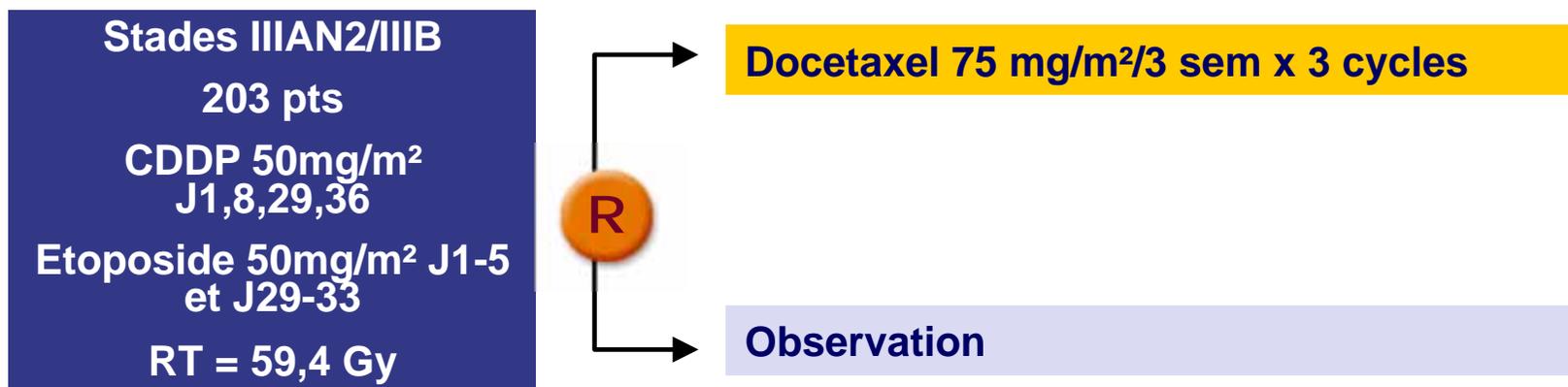
Carboplatine AUC 2  
– paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup>/sem x 7 sem  
+ RT concomitante 66 Gy

	CT/RT (n=161)	CT → CT/RT (n=170)	p
Stade IIIA/IIIB (%)	50/50	52/48	
WL < 5% / > 5% (%)	63/37	76/24	
Oesophagite (gr 3-4)	32%	36%	NS
Tox. pulmonaire (gr 3-4)	4%	10%	NS
Survie médiane	12 mois	14 mois	0,3
Survie à 2 ans	29%	31%	

# Chimiothérapie de consolidation

## Etude randomisée de phase III

### HOG LUN 01-24/USO-023



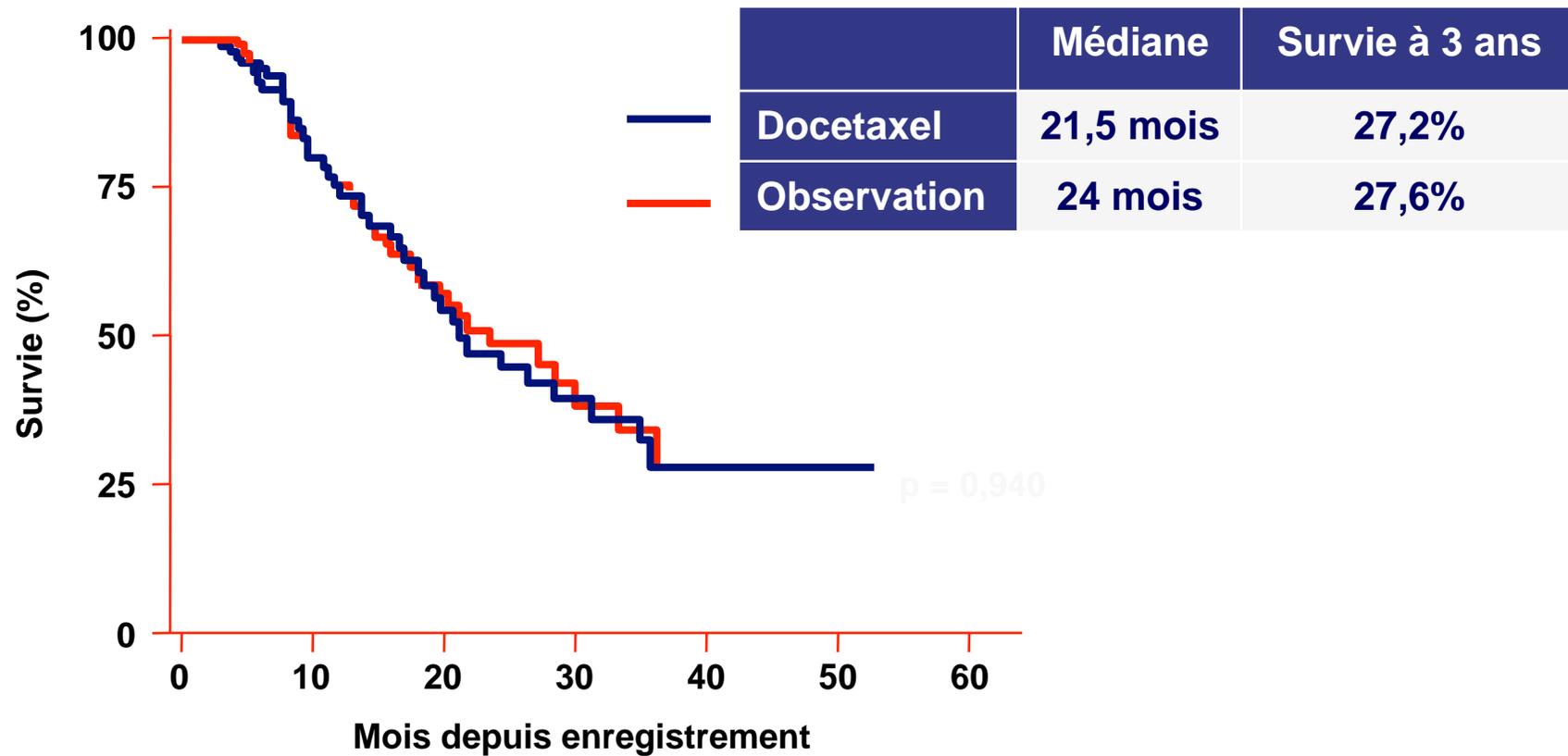
Toxicités de grade 3-5 après RT-CT	Docetaxel (n=73)	Observation (n=74)	p
Infections	11%	0%	0,003
Pneumopathies	8,2%	1,4%	< 0,001
Décès liés à la RT	5,5%	0%	0,058
Hospitalisations	28,8%	8,1%	< 0,001

# Chimiothérapie de consolidation

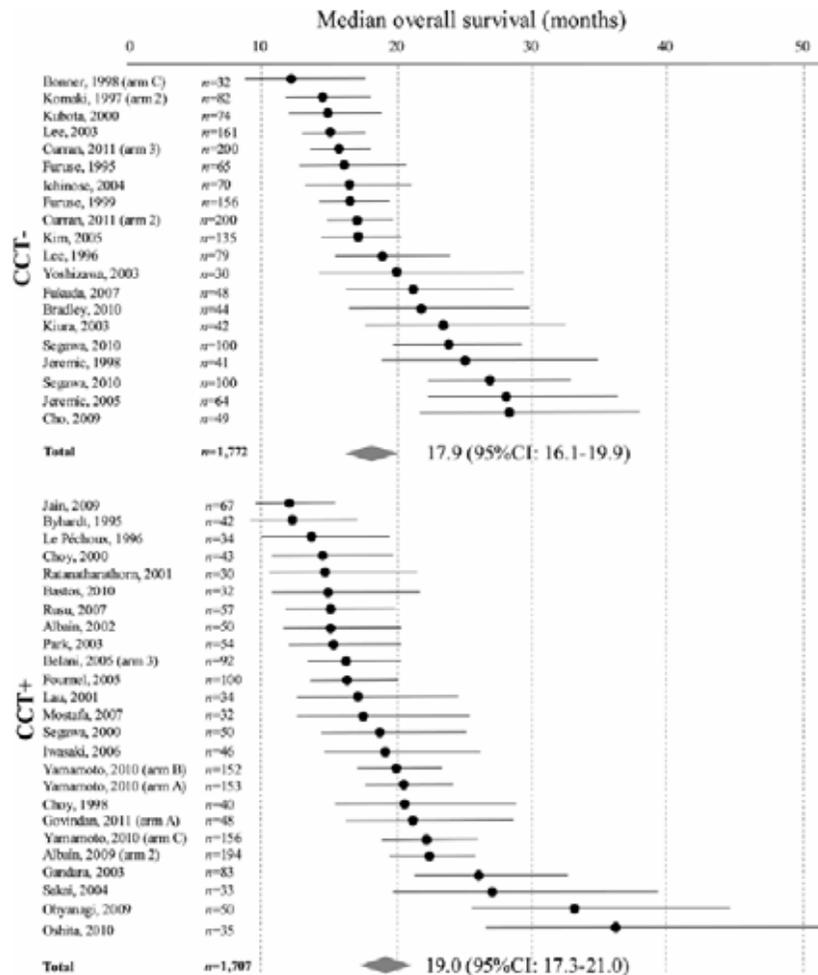
## Etude randomisée de phase III

### HOG LUN 01-24/USO-023

Survie globale : patients randomisés (n = 147)



# Analyse « poolée » des essais évaluant la CT de consolidation après RT-CT



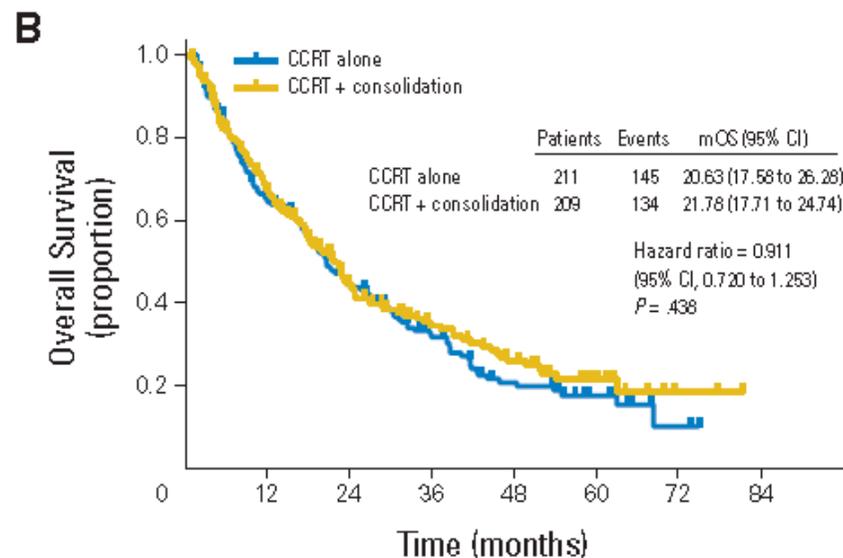
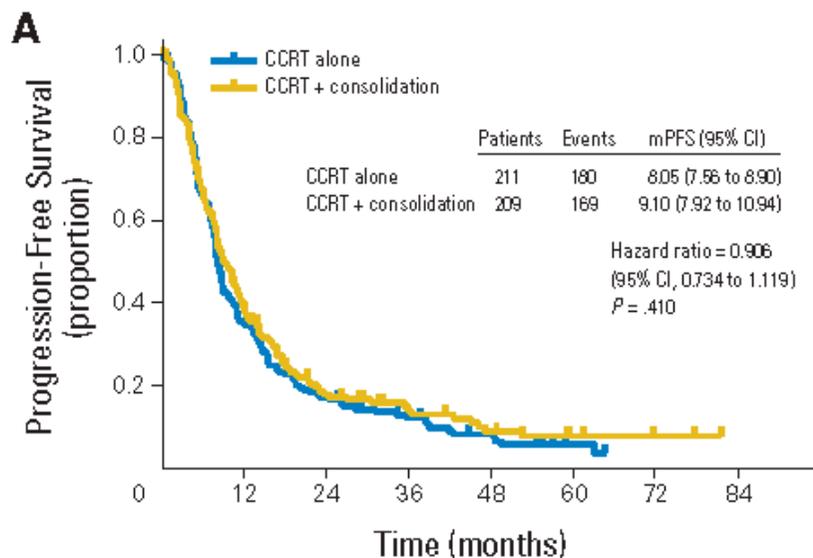
Hazard ratio= 0.94 (95%CI: 0.81-1.09),  $p= 0.404$   
 Adjusted hazard ratio= 0.95 (95%CI: 0.75-1.21, adjusted for 'period' and 'region.'),  $p= 0.515$   
 $I^2=15.3\%$

- 41 essais de phase II ou III publiés entre 01/1995 et 10/2011 soit 45 bras:
  - 20 bras sans CT de consolidation (1707 pts)
  - 25 bras avec CT de consolidation (1741 pts)
- HR = 0,94 (IC95%: 0,81-1,09);  
 $p= 0,404$

# Essai coréen KCSG-LU05-04

## CT de consolidation par cisplatine-docétaxel vs observation

- RT-CT première:
  - 420 patients
  - RT 66 Gy en 6 semaines, 33 fractions
  - CT concomitante hebdomadaire par cisplatine (20 mg/m<sup>2</sup>) + docetaxel (20 mg/m<sup>2</sup>)
- CT de consolidation:
  - 3 cycles de cisplatine (35 mg/m<sup>2</sup>) + docetaxel (35 mg/m<sup>2</sup>) J1 et J8
  - 62% des patients ont reçu les 3 cycles



# Induction vs consolidation

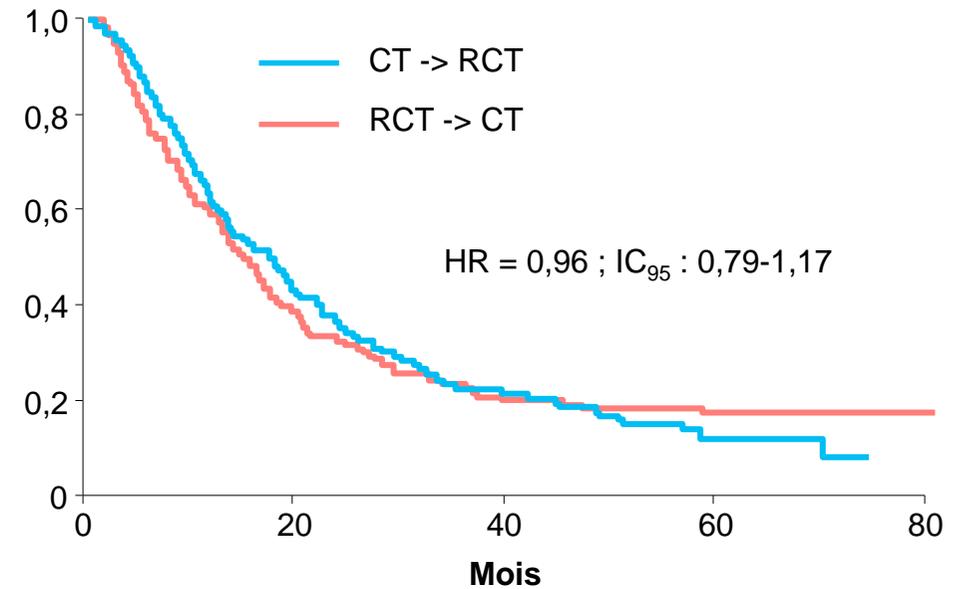
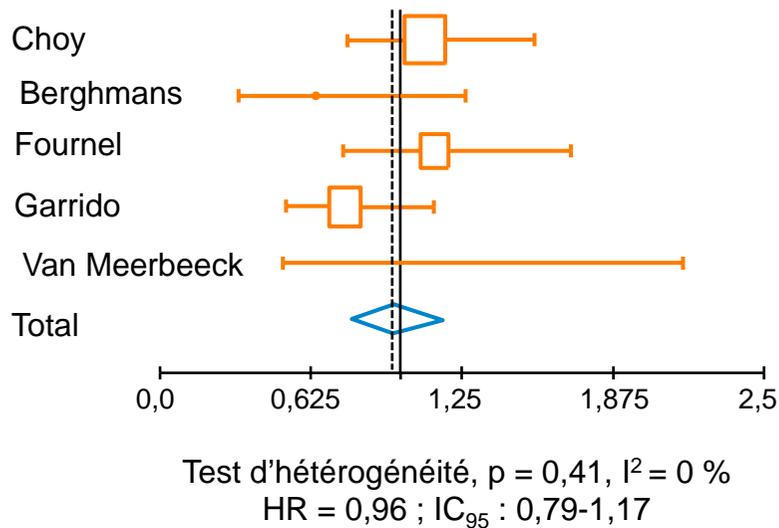
## Comparaison des résultats

Etudes phase IIR SLCG 0008/LAMP/GFPC-IFCT 02-01

Études	N	RT (Gy)	Médiane SG (mois)	SG à 2 ans	Oesophagite Gr. 3-4	Pneumopathie Gr. 3-4
SLCG 0008 induction	69	60	14,7	44%	15%	11%
LAMP induction	74	63	12,7	25%	19%	4%
GFPC-IFCT 0201 induction	56	66	19,6	42%	10%	3%
SLCG 0008 consolidation	70	60	14,3	40%	16%	14%
LAMP consolidation	92	63	16,3	31%	28%	16%
GFPC-IFCT 0201 consolidation	58	66	16,3	40%	20%	5%

# Méta-analyse CT d'induction versus CT de consolidation

## Survie globale

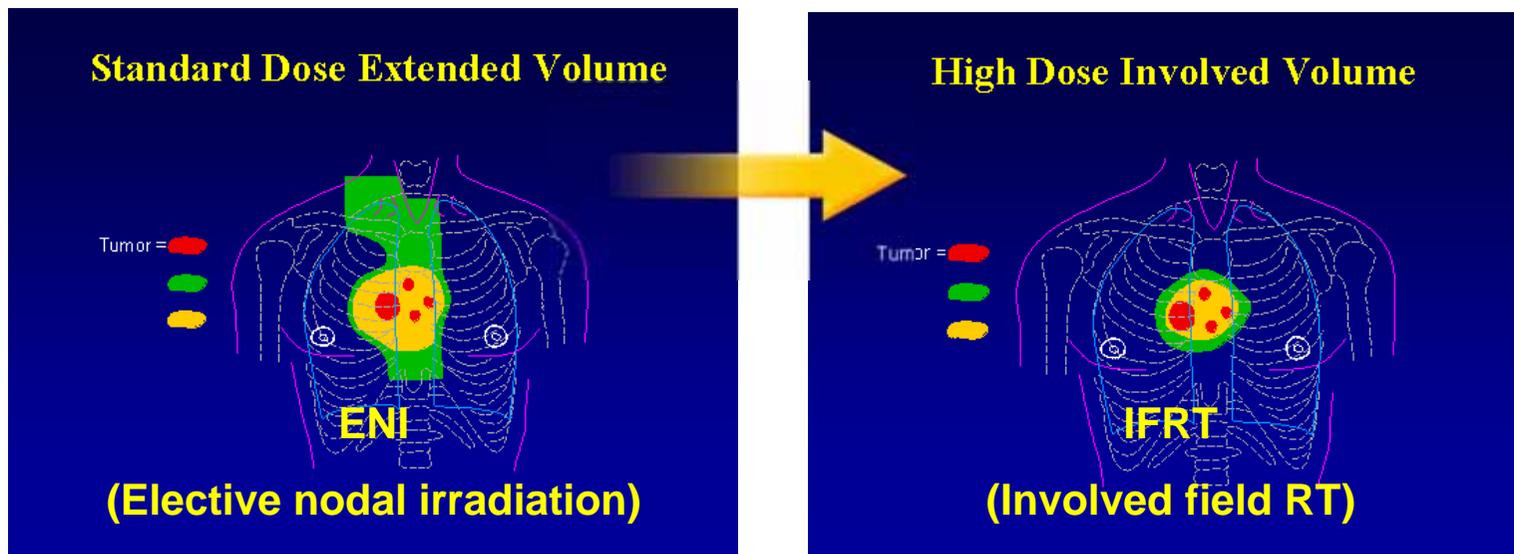


# Quelle radiothérapie en 2015?

# Quelle Radiothérapie en 2015?

- Radiothérapie de conformation, dosimétrie 3D,
- Dose standard: 66 Gy en 33 fractions et 6,5 semaines:
  - Escalade de dose possible avec la RT conformationnelle jusqu' à 70 Gy en routine.
- Fractionnement:
  - Monofractionné ou bifractionné ?
- Apport de la TEP pour définir le volume à traiter,
- Apport de la RCMI (RT conformationnelle en modulation d' intensité), ARCthérapie, etc...:
  - Proximité de la moelle épinière, du cœur, etc...
- Contraintes liées aux organes adjacents:
  - Moelle épinière: dose maxi = 46 Gy.
  - Œsophage: mal définies (longueur irradiée +++, < 15 cm)
  - Poumon: V20, V30, DMP, etc...

# RTC-3D : Évolution des volumes-cibles



N=200 pts.	Survie globale à 2 ans	C. Local à 5 ans	Risque de pneumopathie
ENI	25,6%	36%	29%
IFRT	39,4%	51%	17%
	<i>p=0,048</i>	<i>p=0,032</i>	<i>p=ns</i>

**ENI = RT prophylactique médiastinale (60-64 Gy)**

**IFRT = RT « involved field » (68 – 74 Gy)**

# Quelle dose de RT?

- Essais de phase I et II:
  - Escalade de dose possible jusqu'à 74 Gy en RTC-3D (37 fractions, 2 Gy/fr) en association concomitante avec carboplatine-paclitaxel (RTOG 0117)
- Essai RTOG 0617:
  - RT-CT concomitante avec carboplatine-paclitaxel
  - Double randomisation:
    - 60 Gy vs 74 Gy
    - RT-CT + cetuximab vs RT-CT
  - Essai arrêté en raison de résultats moins bons dans le bras 74 Gy:
    - Médiane SG = 20,3 mois vs 28,7 mois. HR = 1,38 (IC95%: 1,09-1,76); p = 0,004.
    - Rechute locale à 2 ans plus élevé (38,6% vs 30,7%)
    - Pas d'explication évidente:
      - Allongement durée du traitement, phénomène de repopulation tumorale?
      - RCMI dans 47% des centres

# Perspectives

- Radiothérapie adaptative:
  - TEP-TDM avant traitement
  - TEP-TDM à 40 - 50 Gy:
    - détermination des zones encore hypermétaboliques
  - Poursuite RT avec boost intégré sur les zones hypermétaboliques: augmentation de dose (63 à 85,6 Gy)
  - Mise en place d'un essai en France (IFCT –RETP7)
- Utilisation de la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) associée à la RT 3D:
  - Tumeur périphérique + atteinte ganglionnaire médiastinale
  - Volumes à traiter complexes
  - Traitement de la tumeur périphérique par SBRT
  - RT 3D sur atteinte médiastinale
  - Essai GFPC en cours

*Christodoulou M et al. EJC 2013.*

*Kong FM et al. WCLC 2013 abstr. MO25.10 actualisé*

*Kong FM et al. J Thorac Dis 2014; 6(4): 336-47*

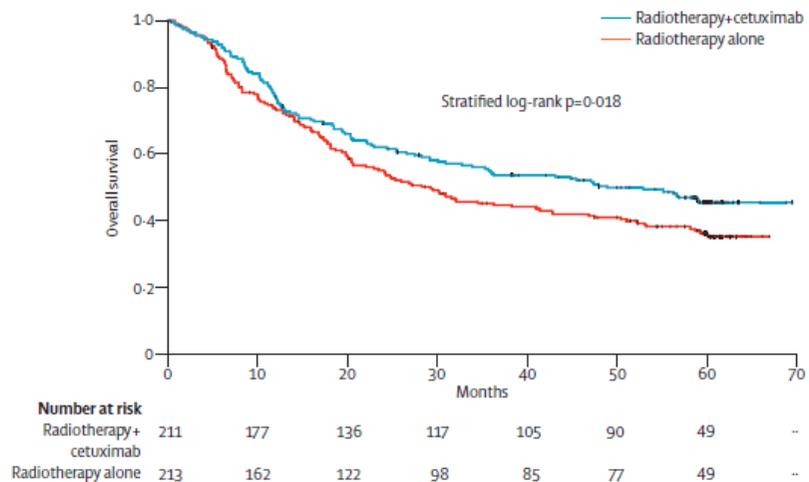
# Place des thérapies ciblées

# RT-CT + anti-angiogènes

- RT-CT vs RT-CT + thalidomide 200 mg/j
  - Essai ECOG 3598
  - CT = carboplatine-paclitaxel
  - RT = 60 Gy
  - Aucune différence en SSP et SG
- RT-CT + bevacizumab
  - Dangereux
  - Risque de fistule oeso-trachéale
    - 2 cas sur 29 patients dans l'étude sur CPC
    - 2 cas sur 5 patients dans une étude sur CBNPC
    - 1 cas dans l'étude de MA.Socinski
  - Pas de bénéfice démontré

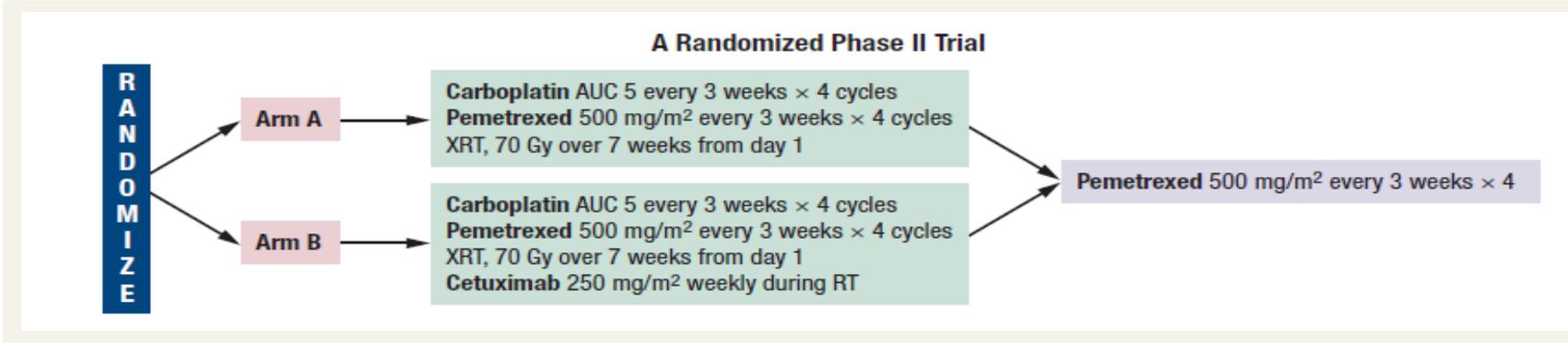
# Rationnel pour associer un inhibiteur de l'EGF-R avec la RT-CT

- 80% des CBNPC surexpriment EGF-R
- Surexpression d'EGR-R corrélée avec radio-résistance dans des modèles de xéno-greffes
- Synergie d'action entre radiations ionisantes et inhibiteurs EGFR-R démontrée dans des modèles expérimentaux
- Synergie d'action mise en évidence dans les cancers ORL localement avancés en clinique:



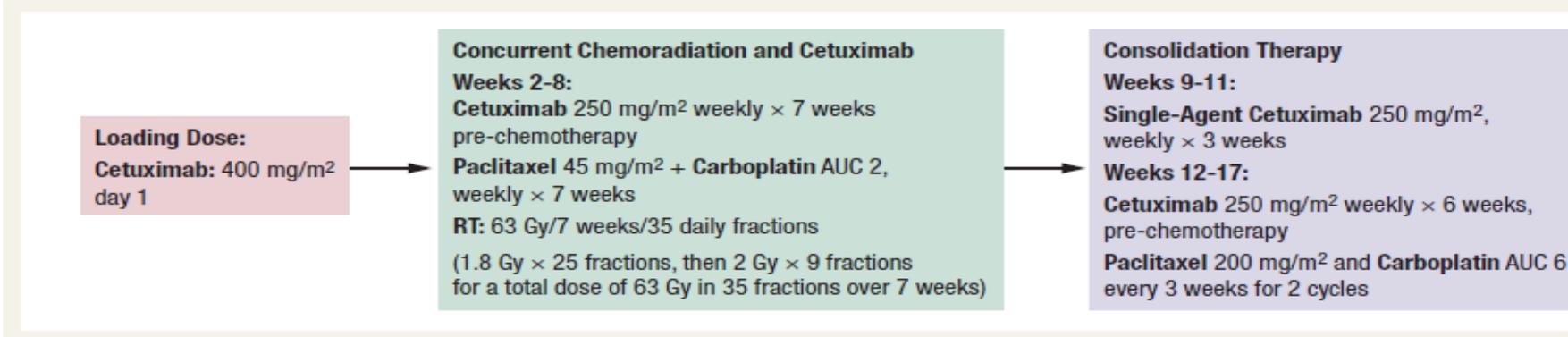
# RT-CT + cetuximab

**Figure 1** CALGB 30407: Concurrent Carboplatin, Pemetrexed, and Radiation Therapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer

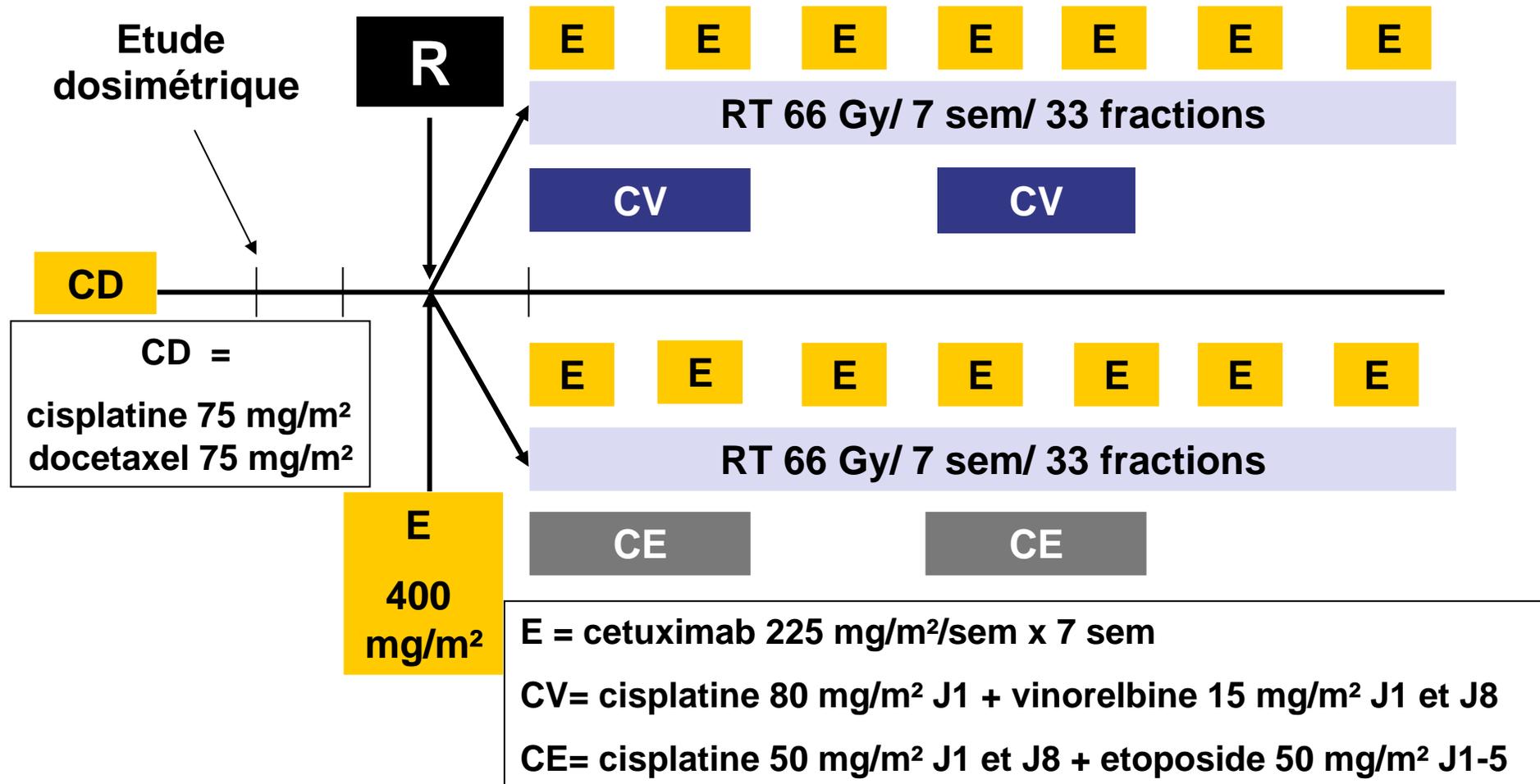


Abbreviations: AUC = area under the curve; CALGB = Cancer and Leukemia Group B; NSCLC = non–small-cell lung cancer; RT = radiation therapy; XRT = x-ray therapy

**Figure 2** RTOG 0324: A Phase II Study of Cetuximab With Chemoradiation Therapy for Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer

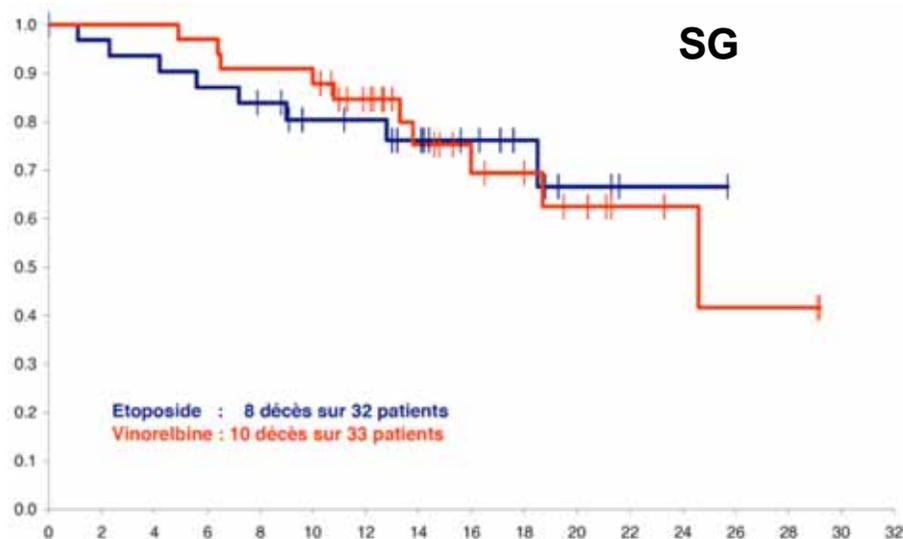


# RT-CT + cetuximab (Essai GFPC 08-03)



# Résultats essai GFPC 08-03

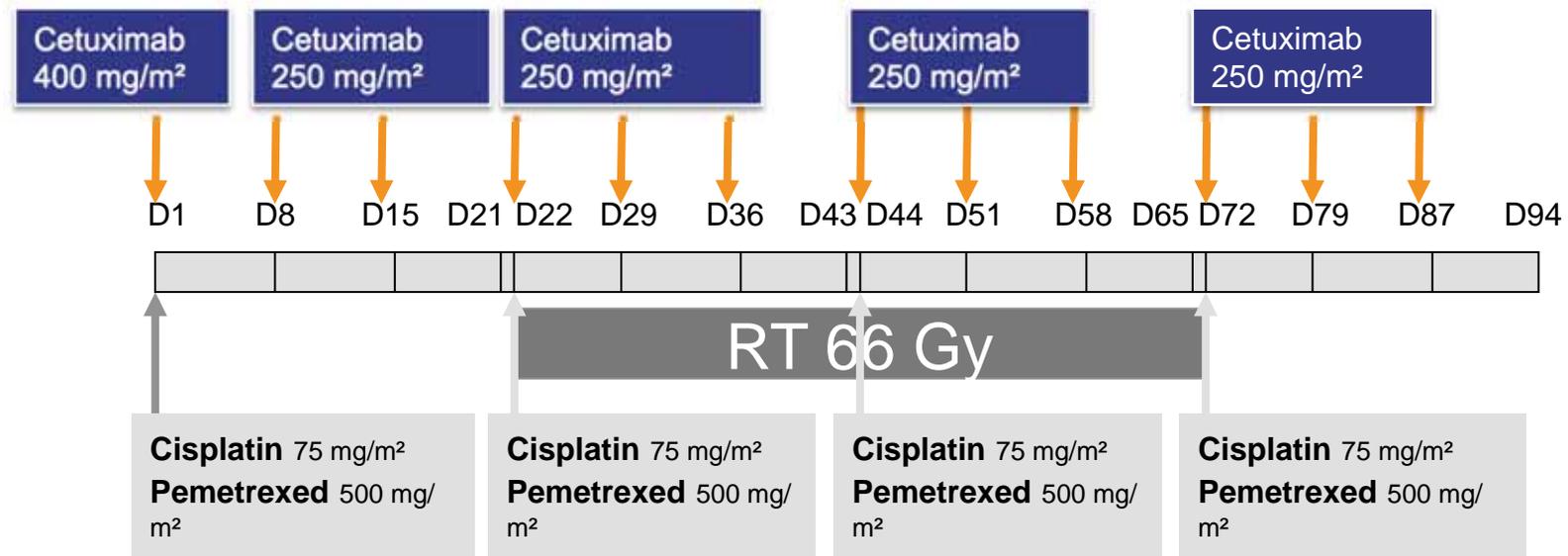
	Cis-vin + cetux N=33	Cis-eto + cetux N=31
<b>Tox <math>\geq</math> grade 3 non-hémato hors nausées et vomissements</b>	<b>12 (36%)</b>	<b>15 (48%)</b>
•Oesophagite	2 (6%)	8 (26%)
•Rash cutané	3 (9%)	-
<b>RO</b>	<b>83%</b>	<b>78%</b>
<b>SG à 1 an</b>	<b>85%</b>	<b>80%</b>



**Critère principal d'évaluation:**

- Taux de pts ayant présenté au moins un événement de grade  $\geq$  3 non-hémato et hors nausées et vomissements à la fin de la RT-CT

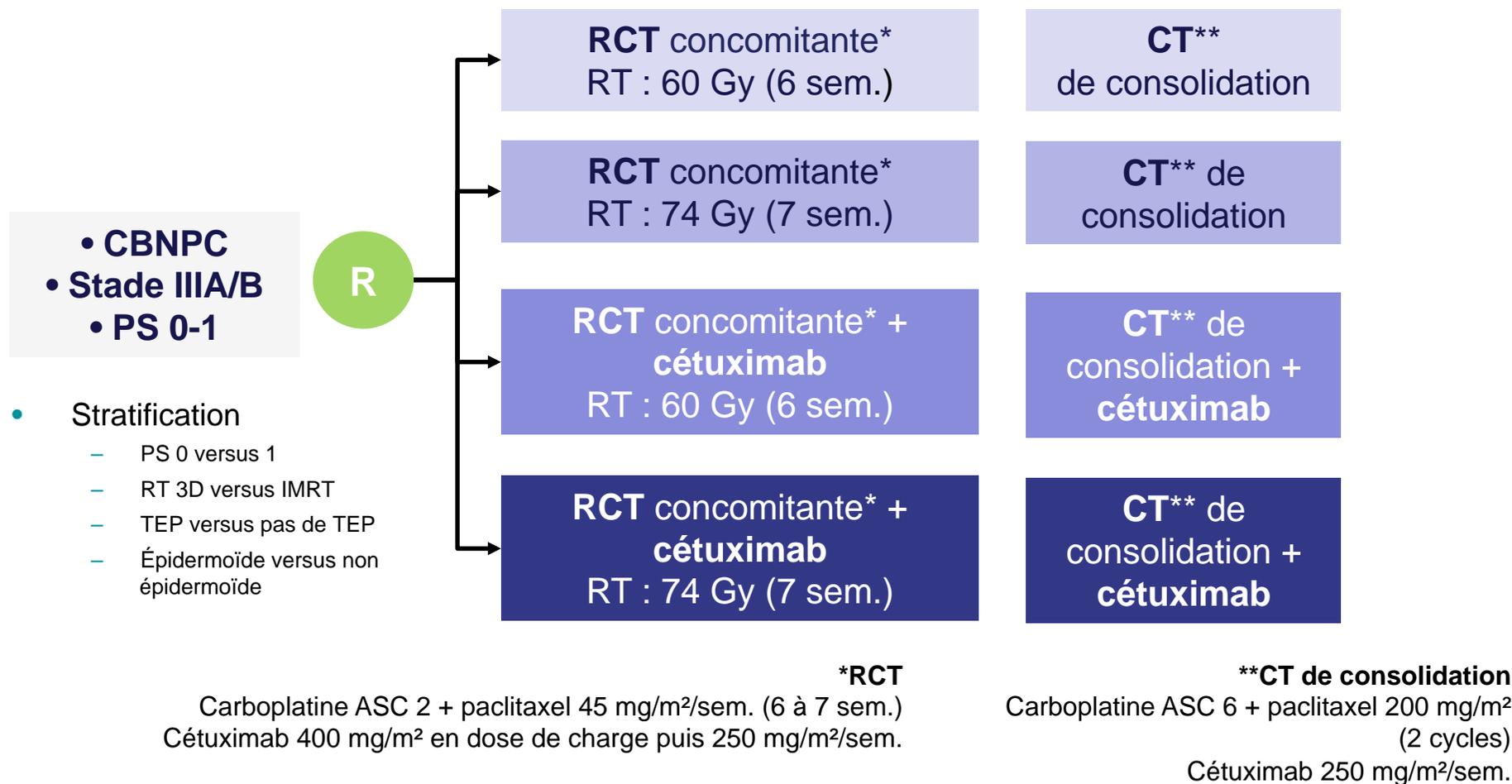
# Essai IFCT 08-03



- 99 Patients:
  - Stade II/III, inopérable, non épidermoïde, V20<35%
  - ECOG PS 0/1, âge < 70 ans
- Objectif principal :
  - Contrôle de la maladie à 16 semaines

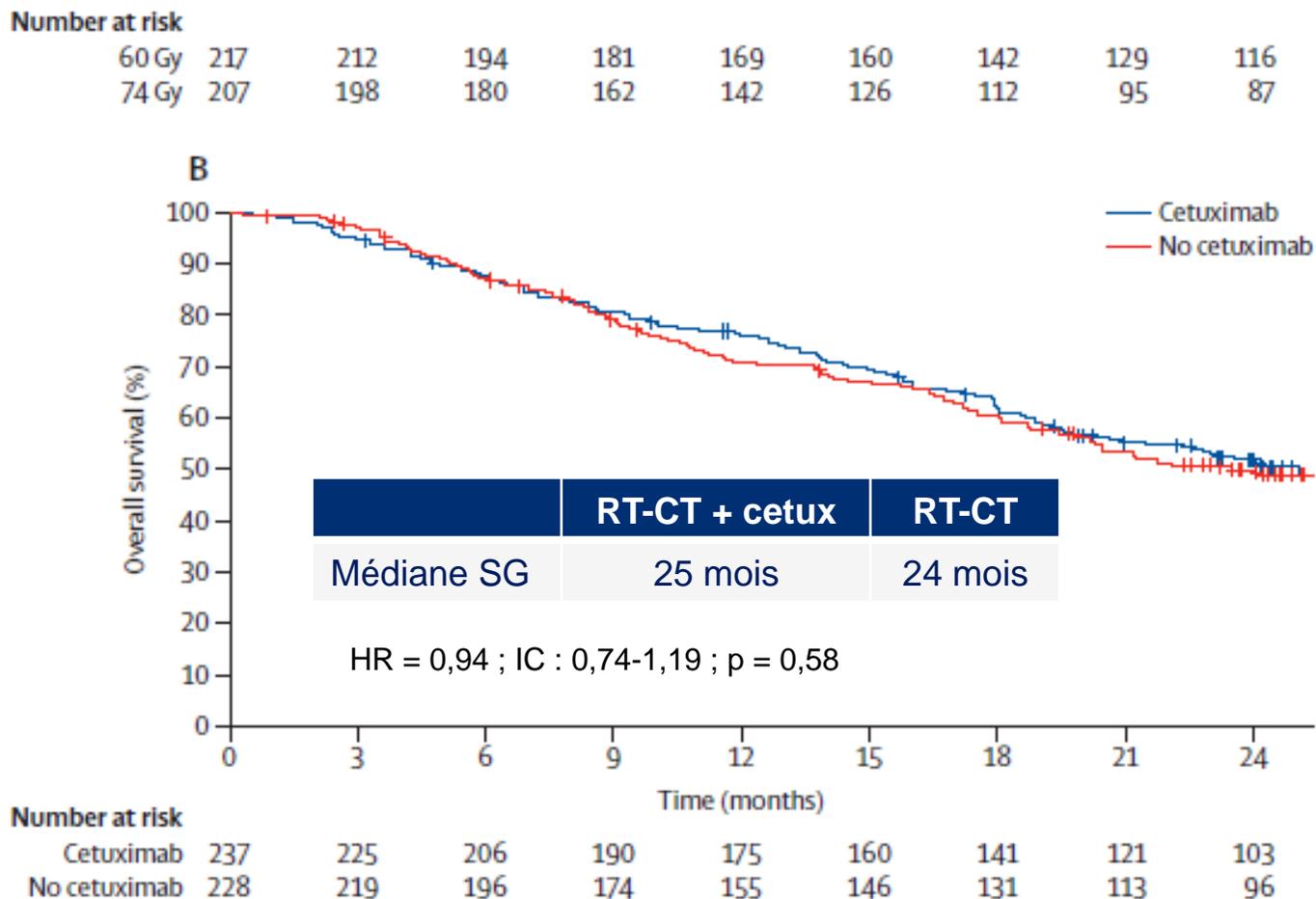
<b>Contrôle maladie à 16 sem</b>	89,8% IC95% (83,8-95,8)
<b>Toxicité:</b>	
•grade 3	30%
•grade 4	10%
•grade 5	2%

# Essai RTOG 06-17



# Essai RTOG 06-17

## Survie globale



# Patients présentant une « addiction oncogénique »

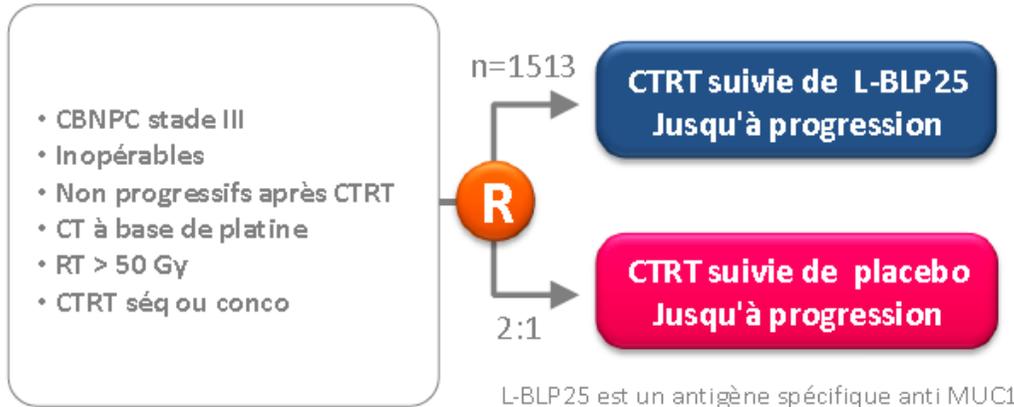
- Efficacité démontrée en termes de réponse et de SSP des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) en première ligne chez les patients présentant un CBNPC de stade IV avec mutation activatrice d'EGFR ou réarrangement de ALK.
- Chez les patients présentant un CBNPC de stade III avec addiction oncogénique, 2 possibilités:
  - Traitement d'induction par ITK pour réduire le volume tumoral et faciliter geste chirurgical ou la RT-CT,
  - Associer l'ITK à la RT de façon concomitante.
- Plusieurs essais en cours essentiellement en Asie.

# Patients présentant une addiction oncogénique

- NCT 02407366: Phase IIR, CBNPC stades III non résécables avec mutation exon 19 ou 21 EGFR:
  - Icotinib + RT concomitante vs carboplatine-pemetrexed + RT concomitante stades III Mutés exon 19 et 21 (en cours, Chine)
- NCT02215356: phase IIR, CBNPC stades III non résécables mutés EGFR :
  - Icotinib + RT conco vs RT-CT stades III mutés EGFR (en cours Chine)
- NCT01857271: Phase II, CBNPC stades IIIAN2 avec mutations EGFR:
  - Erlotinib en traitement d'induction avant chirurgie (en cours, US)
- NCT018224096: Phase IIR, CBNPC stades III non résécables avec mutationn EGFR ou réarrangement ALK:
  - Erlotinib ou crizotinib + RT vs RT-CT (NCI US)
- NCT02347839: Phase II, CBNPC stades III non résécables avec mutation EGFR (NEGOTIATE):
  - Gefitinib en induction puis chirurgie puis gefitinib adjuvant (Chine)
- NCT01553942: phase II, CBNPC stades III non résécables , mutés EGFR:
  - Afatinib en induction avant RT-CT et/ou chirurgie puis en adjuvant (en cours US)

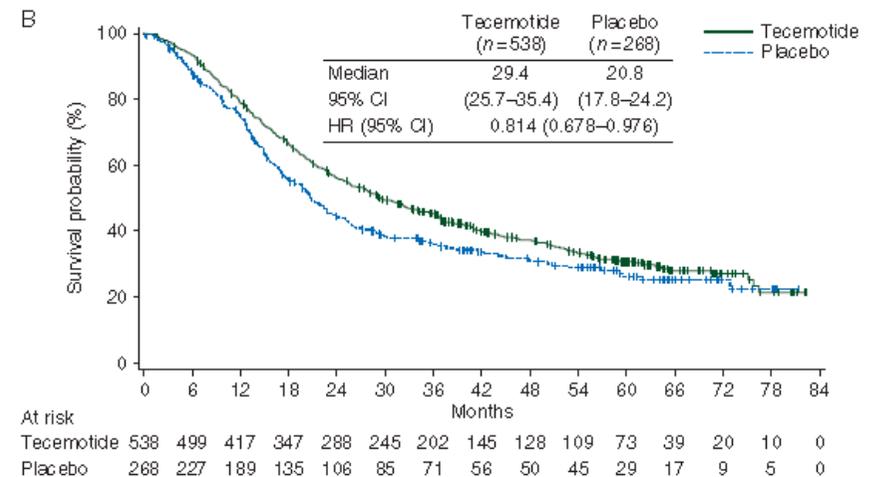
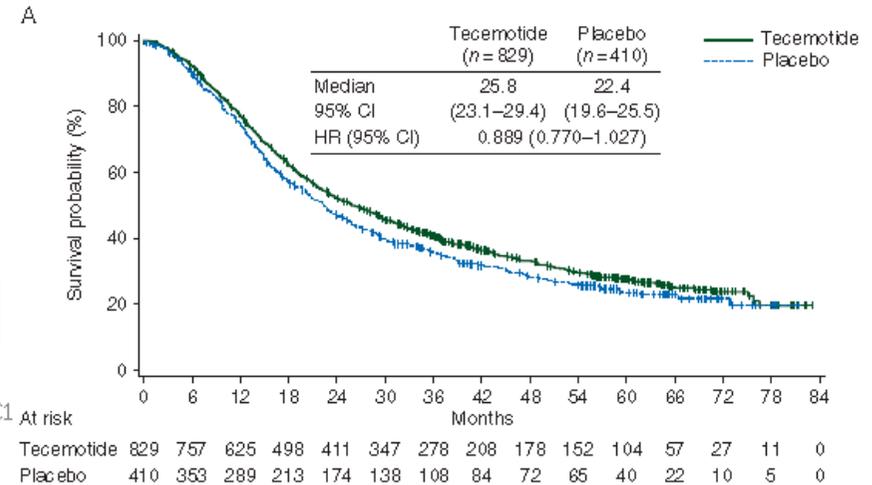
# Place de l'immunothérapie

## Essai START (tecemotide ou L-BLP25)



- Pas de différence en survie globale sur la population totale
- Bénéfice significatif en survie globale pour les patients traités par RT-CT concomitante (2/3 des pts):
  - 29,4 mois vs 20,8 mois
  - HR = 0,81 (IC95%: 0,68-0,98); p=0,026

RT-CT GOLF 2015



**Butts C et al. Lancet Oncol 2014; 15: 59-68**  
**Mitchell P et al. Ann Oncol 2015; 1134-1142**

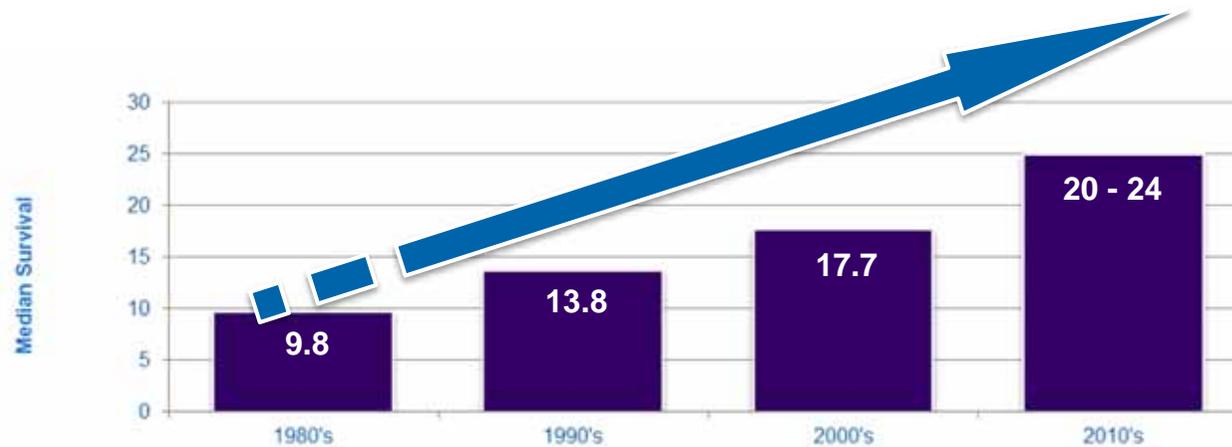
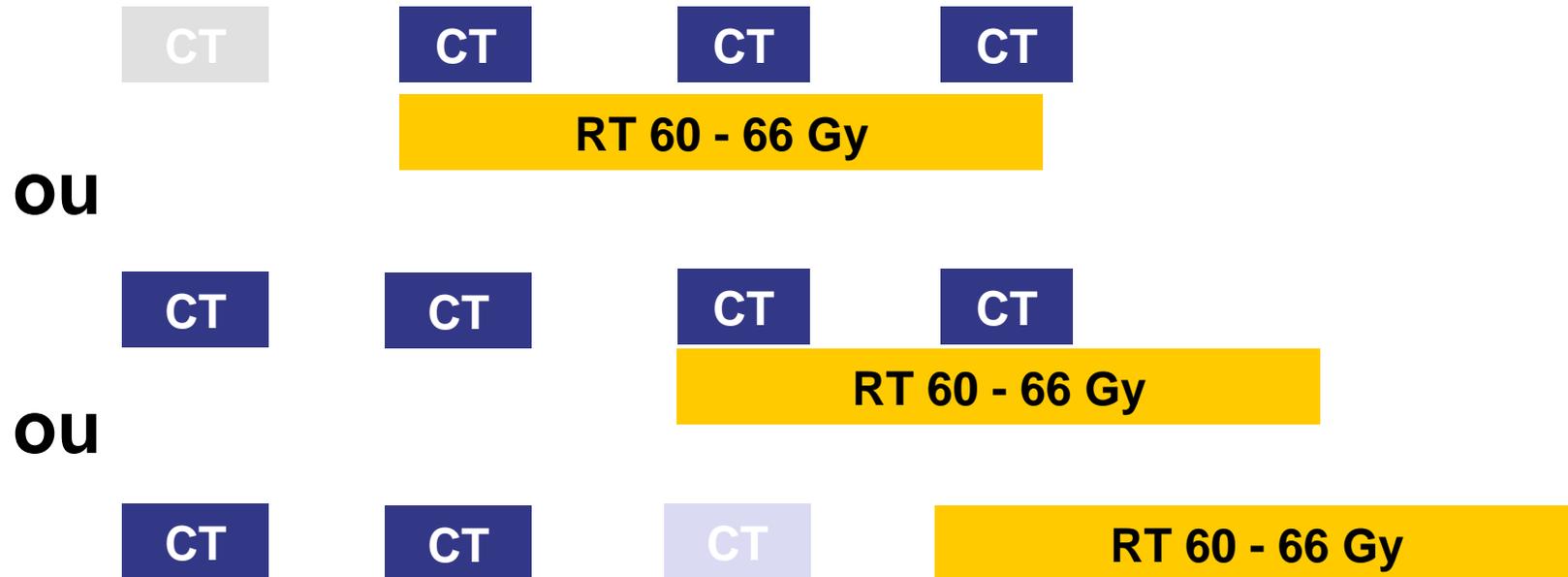
# Toxicités de la radio-chimiothérapie concomitante

- L'oesophagite = toxicité aiguë limitante (15 à 40% de grade 3-4)
  - Fonction de la longueur d'œsophage irradié.
  - Indice d'oesophagite (Werner-Wasik)
  - Début à la 3<sup>e</sup> semaine (30 Gy).
  - Complications tardives rares : (sténoses, ulcérations, fistules...)
  - Diminution de fréquence depuis l'utilisation de la RT en conformation
- La toxicité pulmonaire :
  - Analyse des histogrammes dose/volume : V20 et V30
- Les séquelles cardiaques plus rares :
  - Environ 5% si dose  $\geq$  45 Gy.
- La toxicité au niveau de la moelle épinière :
  - Dose à ne pas dépasser = 46 Gy en 22 ou 23 fractions.

# En pratique en 2015

- RT-CT concomitante = traitement standard des CBNPC de stade III non résecables:
  - Sujets en bon EG, PS = 0 ou 1, âge < 70 ou 75 ans, perte de poids < 5%, peu de comorbidités,
  - RT de conformation 3D, 60 à 66 Gy, mono-fractionnée, à débiter le plus tôt possible, intérêt de la TEP-TDM,
  - Chimiothérapie à base de cisplatine à doses cytotoxiques, 3 à 4 cycles maximum,
  - Induction 2 cycles maxi si volume tumoral important ou si délai pour mise en route de la RT,
  - Pas de maintenance, ni de consolidation,
- Réellement possible que chez environ 40% des patients (potentiellement curables):
  - Etude néerlandaise: 408/686 pts (59%) inéligibles (CBNPC + CPC)
- Pour les autres, RT-CT séquentielle ou CT seule ou RT seule
- 2<sup>nd</sup> ESMO Consensus Conference on Lung Cancer

# En pratique en 2015



# Meilleure thérapeutique ou meilleure sélection des patients?

	CT	RT	Médiane SG
K.Furuse (1999)	MVP	56 Gy (split)	16 mois
Y.Segawa (2010)	MVP	60 Gy	23,7 mois
N.Yamamoto (2010)	MVP	60 Gy	20,5 mois

- L'amélioration des résultats en 10 ans peut être liée à différents facteurs:
  - Meilleure sélection des patients: TDM ou IRM cérébrale, TEP-TDM, etc...
  - Amélioration des techniques de RT
  - Etc....