

# Quelle est la meilleure séquence thérapeutique pour les CBNPC non opérables?

Pr Pierre FOURNEL  
Département d'Oncologie Médicale



## Conflits d'intérêts:

- Pas de conflit d'intérêt en rapport avec la présentation

## 7<sup>ème</sup> Classification TNM

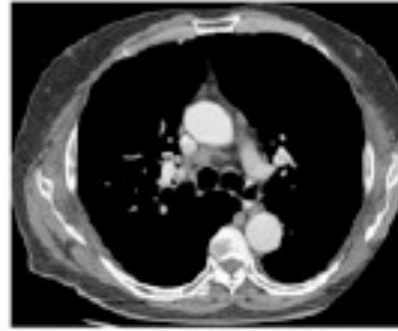
	N0	N1	N2	N3	M1
<b>T1</b> a	<b>IA</b>	<b>IIA</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IV</b>
<b>T2</b> a	<b>IB</b>	<b>IIA</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IV</b>
<b>T2</b> b	<b>IIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IV</b>
<b>T3</b>	<b>IIIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IV</b>
<b>T4</b>	<b>IIIA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

- 30% des cas de CBNPC
- groupe de patients très hétérogène, avec un pronostic très variable suivant l'importance de l'atteinte ganglionnaire.

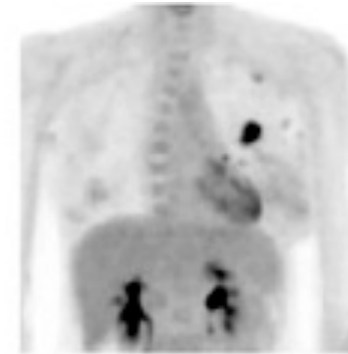
# Un continuum de patients différents



Mediastinal Infiltration

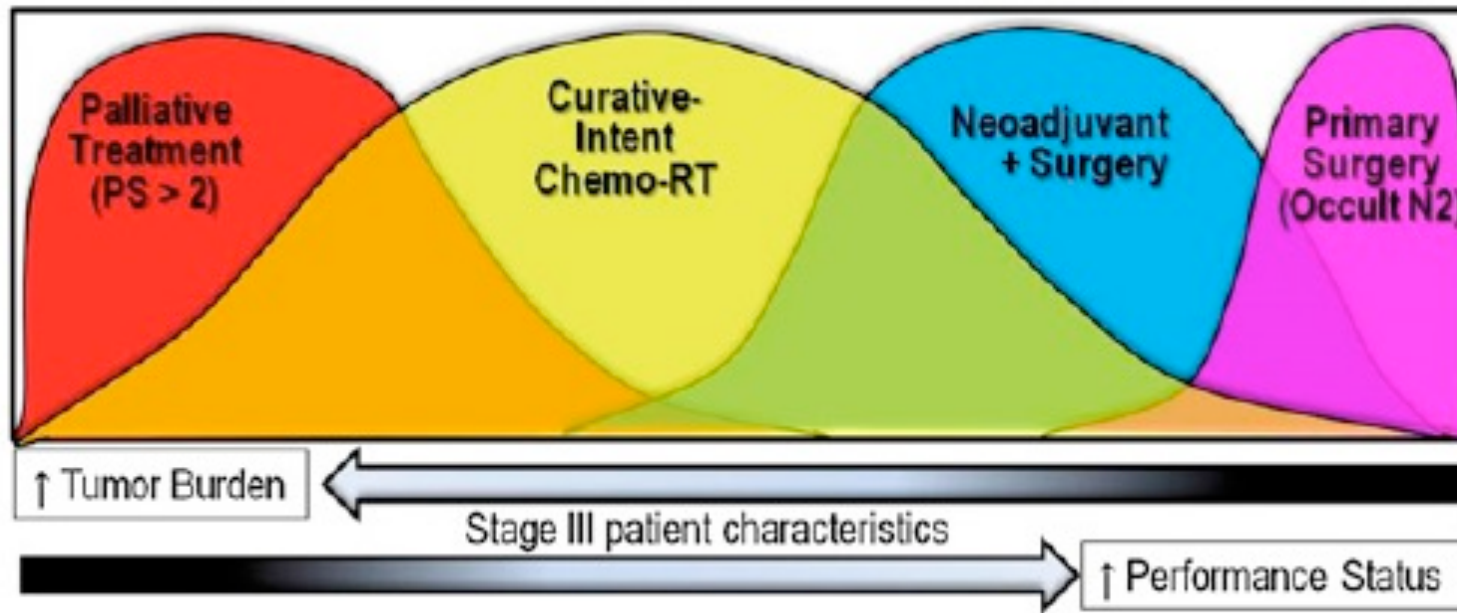


Discrete node enlargement



Clinically occult N2

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

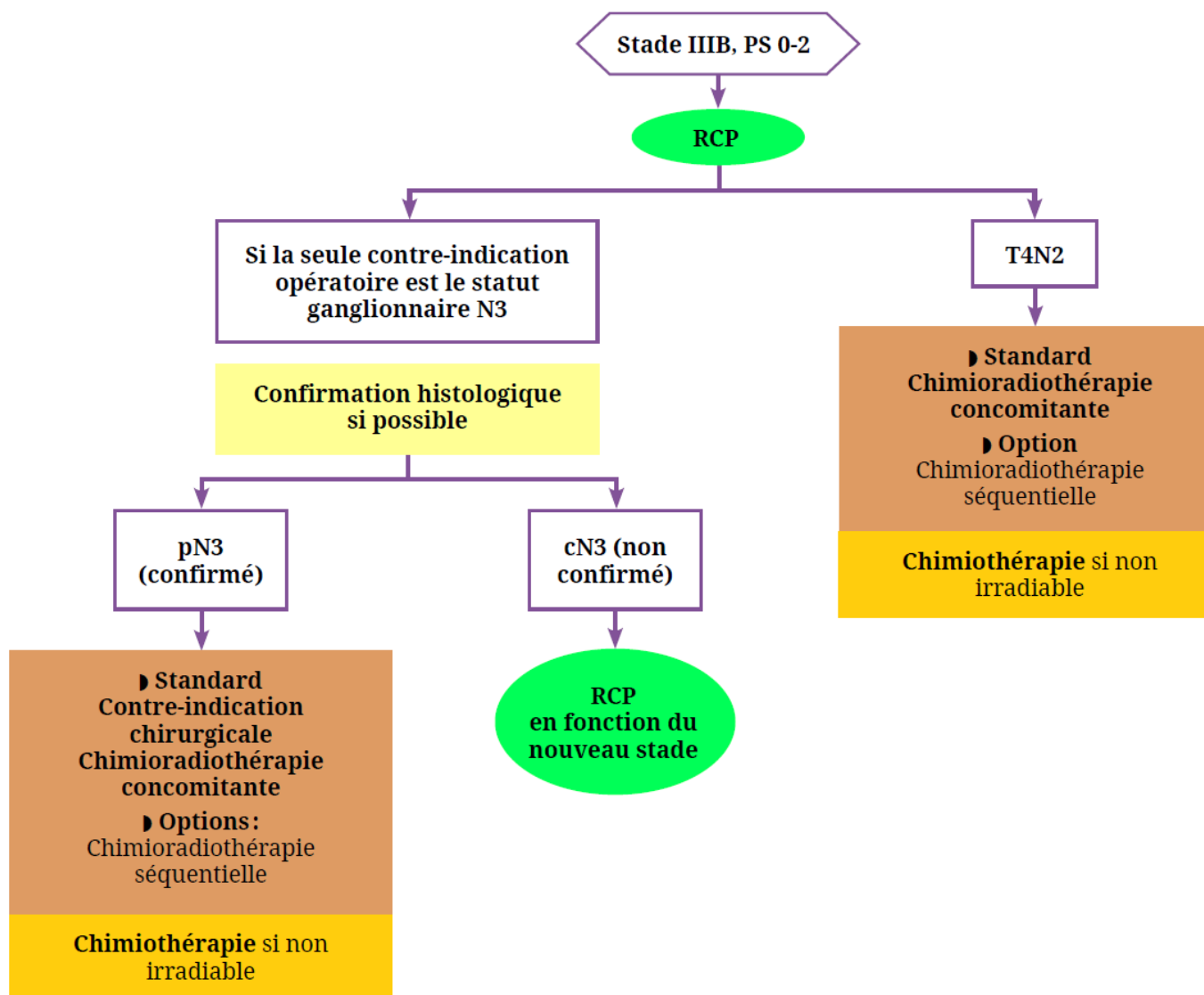


# Recommandations Guidelines ACCP 2013

- 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)

# Référentiels INCa 2014

## TRAITEMENT DES CBNPC DE STADES IIIB



# Référentiels INCa 2014

## CBNPC DE STADES IIIA NON RÉSECABLES ET IIIB OU PATIENTS NON MÉDICALEMENT OPÉRABLES

- ▶ **Il y a lieu de réaliser une association de chimiothérapie et de radiothérapie si l'état du patient le permet.** La chimiothérapie doit comporter 2 à 4 cures à base d'un sel de platine, et être associée à une radiothérapie à une dose de 66 Gy en étalement classique.
- ▶ **L'association chimioradiothérapie concomitante** est recommandée chez les patients avec PS 0 ou 1, sans comorbidité, de moins de 70 ans (entre 70 et 75 ans, elle peut être discutée) compte tenu de ses meilleurs résultats. Une technique de radiothérapie de conformation est indispensable avec évaluation précise des volumes pulmonaires irradiés. La chimiothérapie doit être à base d'un sel de platine (à dose cytotoxique), mais sans gemcitabine (sauf essai) et sans bevacizumab.
- ▶ Les 3 schémas de chimiothérapie les plus utilisés en concomitant de la radiothérapie sont:
  - cisplatine et vinorelbine,
  - cisplatine et étoposide,
  - carboplatine et paclitaxel.
- ▶ **L'association chimiothérapie-radiothérapie séquentielle** est préconisée chez les patients PS  $\geq 2$  et/ou âgés et/ou fragiles.
- ▶ **La radiosensibilisation** par sels de platine ou autre molécule, hebdomadaire, à faible dose, sans action systémique, ne doit être réalisée que dans le cadre d'essais cliniques.

## Méta-analyse de 1995: RT vs CT + RT

- 22 études randomisées, n = 3 033 patients

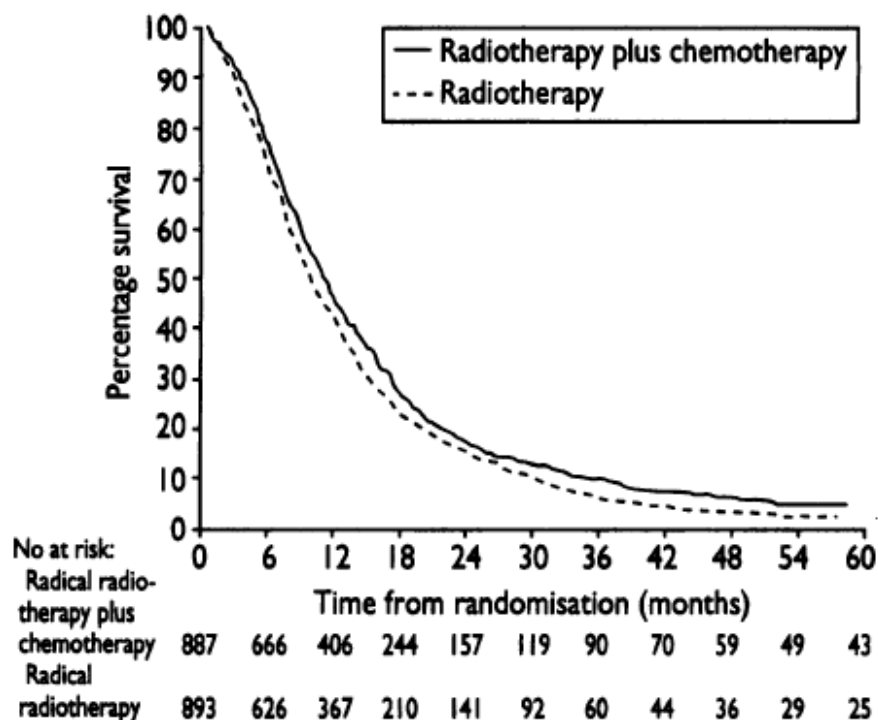


FIG 6—Survival in trials of radical radiotherapy versus radical radiotherapy plus chemotherapy (only trials using regimens based on cisplatin)

Association RT + CT  
à base de sels de platine

Réduction du risque  
de décès :

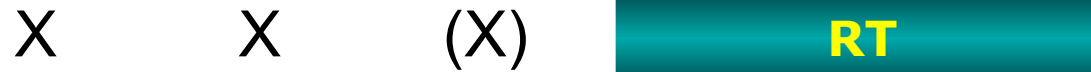
13 % (significatif)

RR 0.87 (p = 0,005)



# Quelle séquence thérapeutique?

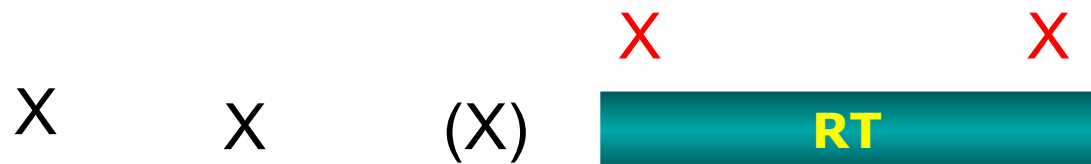
- CT-RT séquentielle:



- RT-CT concomitante exclusive:



- Chimiothérapie d'induction puis RT-CT concomitante:

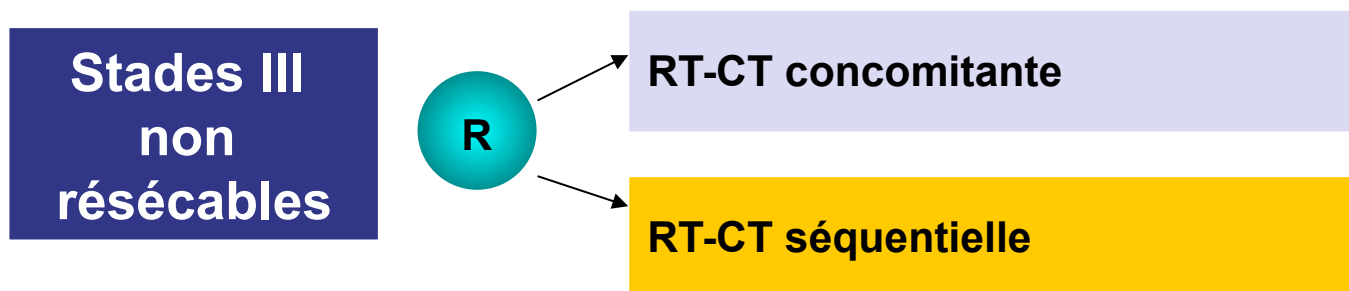


- RT-CT concomitante puis chimiothérapie de consolidation:



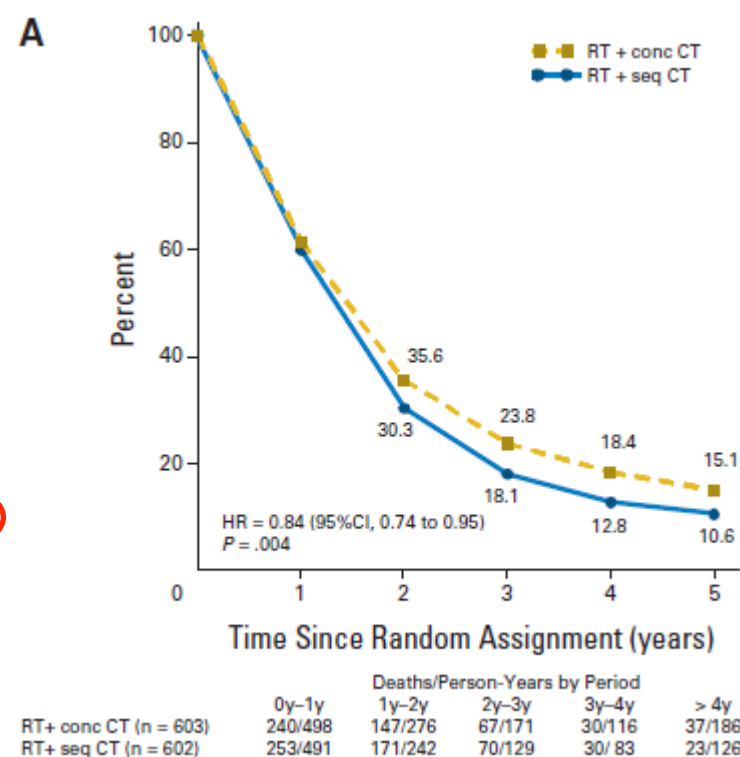
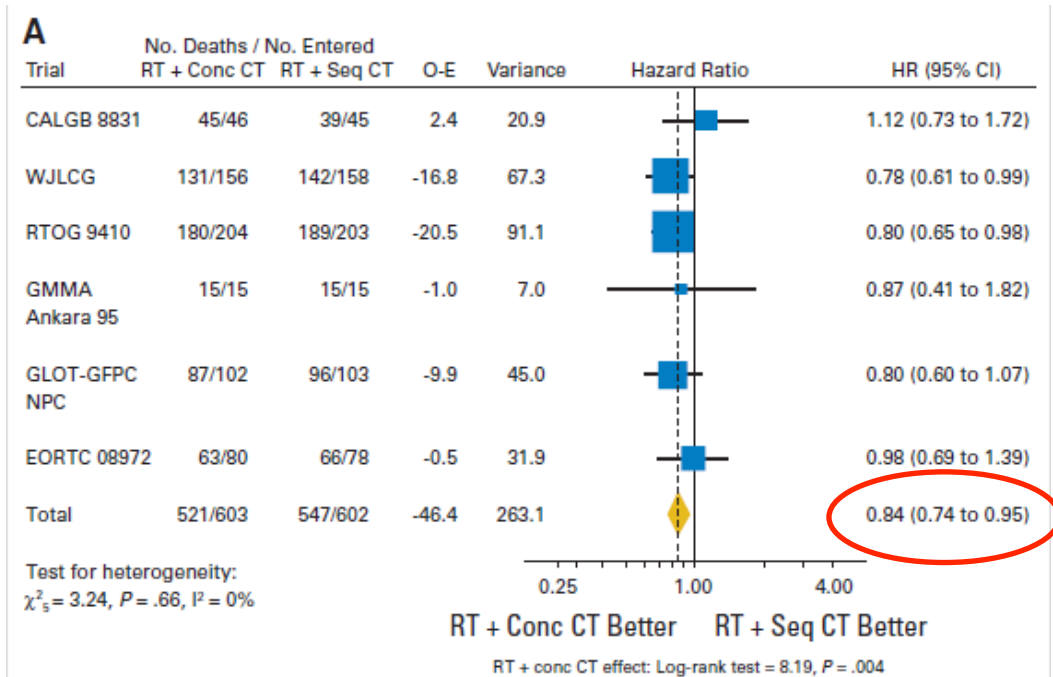
## Méta-analyse CT-RT concomitante vs CT-RT séquentielle :

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



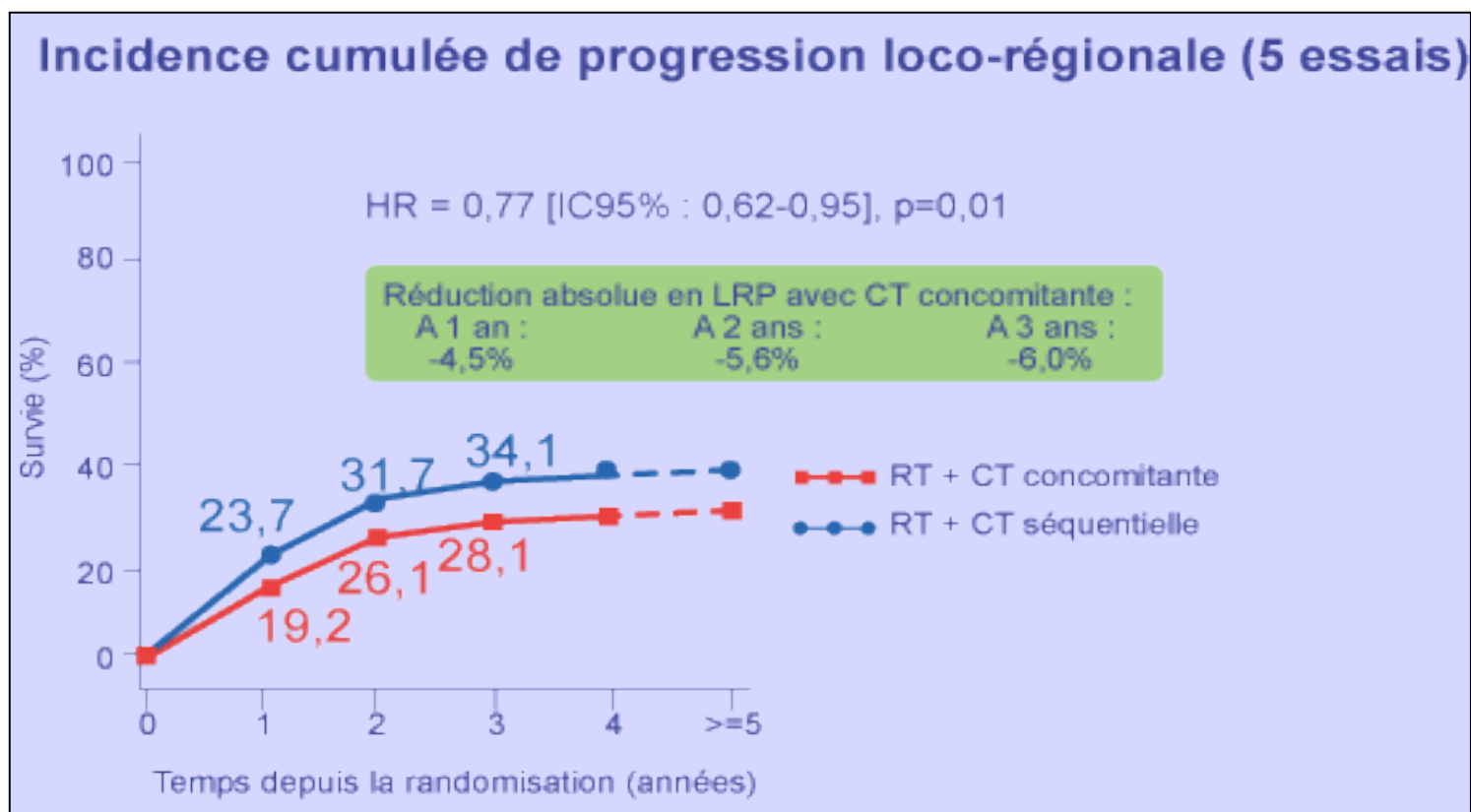
- Toxicités :
  - Le schéma concomitant augmente le risque d'œsophagite aiguë de grades 3 et 4: HR = 4,9 (IC 95 %: 3,1-7,8) ;  $p < 0,0001$
  - Pas de différence en ce qui concerne la toxicité pulmonaire : HR = 0,69 (IC 95 % : 0,42-1,12) ;  $p = 0,13$

# 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 :



## Facteurs pronostiques:

- Moins de 50% des patients sont éligibles à une RT-CT concomitante<sup>1</sup>
  - 66% pour les pts  $\leq$  59 ans vs 0% pour les pts  $>$  75 ans
- Plusieurs facteurs sont prédictifs d'une moins bonne survie<sup>1-4</sup>:
  - L'âge  $>$  75 ans
  - Le GTV  $\geq$  100cc
  - L'altération de la fonction respiratoire:
    - VEMS  $\leq$  80%
    - Transfert du CO  $\leq$  80%
  - La perte de poids  $>$  5% dans les 3 1ères semaines de RT-CT<sup>5</sup>
    - Médiane de SG = 23 mois vs 13 mois

<sup>1</sup>De Ruyscher D et al. *Ann Oncol* 2009; 20: 98-102.

<sup>2</sup>Oberije C et al. *IJROBP* 2015 (on line)

<sup>3</sup>Kim HY et al. *Jpn J Clin Oncol* 2016; 46(2):144-51.

<sup>4</sup>Warner A et al. *IJROBP* 2016; 94(3): 612-20.

<sup>5</sup>Sanders KJC et al. *JTOI* 2016; 11(6): 873-9.

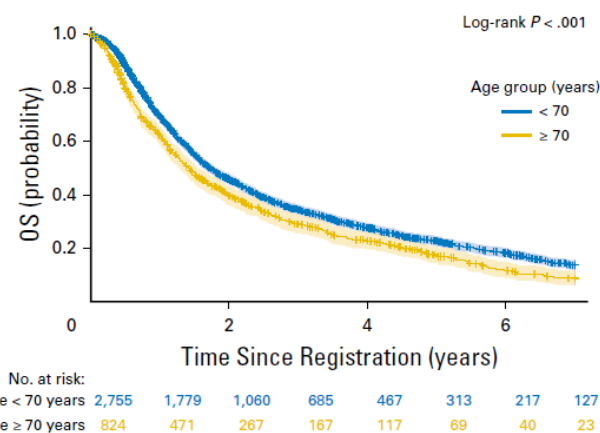
## Sujets âgés:

**Table 1.** Patient Demographic and Clinical Characteristics

Characteristic	No. (%)		P†
	Age (years)		
	≥ 70* (n = 832)	< 70† (n = 2,768)	
Treatment paradigm			.10
Concurrent only	337 (40)	1,077 (39)	
Induction → concurrent	179 (22)	697 (25)	
Concurrent → consolidation	316 (38)	994 (36)	
Sex			< .01
Male	578 (70)	1,730 (62)	
Female	254 (30)	1,037 (38)	
Missing	0	1 (< 1)	
Race			.07
White	736 (91)	2,367 (88)	
African American	57 (7)	257 (10)	
Other‡	18 (2)	70 (3)	
Missing	21	74	
Performance status			.63
0	381 (46)	1,276 (46)	
1	443 (53)	1,453 (53)	
≥ 2	5 (1)	26 (1)	
Missing	3	13	
Histology			.21
Adenocarcinoma	282 (34)	914 (33)	
Squamous	307 (37)	963 (35)	
Large-cell carcinoma	86 (10)	266 (10)	
Other	157 (19)	613 (22)	
Missing	0	12	
Stage			< .01
IIIA	447 (54)	1,285 (46)	
IIIB	385 (46)	1,483 (54)	
Weight loss¶			.10
Absent	651 (85)	2,120 (82)	
Present	116 (15)	454 (18)	
Missing/not collected	65	194	

**Table 4.** Reasons for Treatment Discontinuation in Older and Younger Patients

Reason	No. (%)		P*
	Age (years)		
	≥ 70 (n = 818)	< 70 (n = 2,711)	
Treatment completed	387 (47)	1,541 (57)	< .01
AE	162 (20)	361 (13)	< .01
Disease progression	104 (13)	445 (16)	.01
Patient refused further treatment	47 (5.8)	105 (3.9)	.02
Died during treatment	64 (7.8)	79 (2.9)	< .01
Treatment never started	8 (1.0)	39 (1.4)	.39
Developed other disease	7 (0.9)	2 (0.1)	< .01
No response to treatment	0	2 (0.1)	1.0
Other	39 (4.8)	137 (5.1)	.74



# 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

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

\* Un patient décédé de toxicité pulmonaire aigue

RT-CT GOLF 2017

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

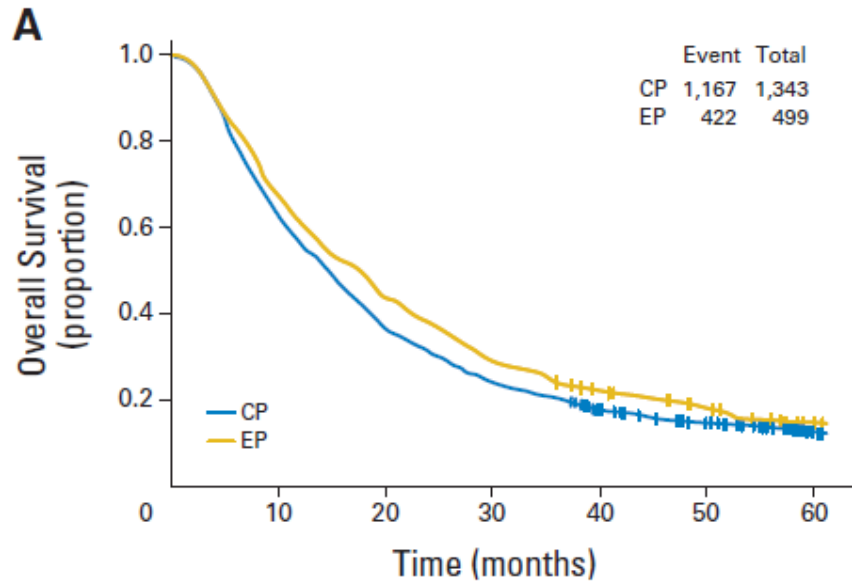
Survie globale

Population totale

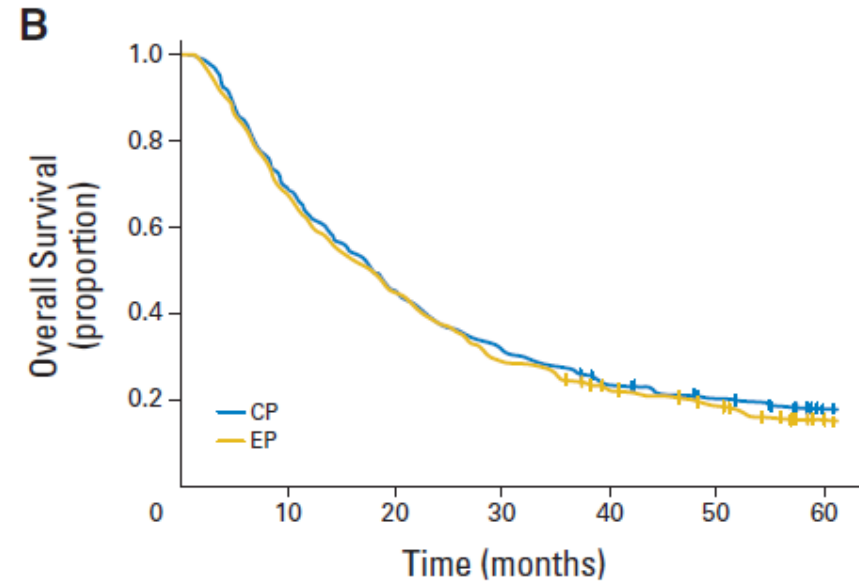
Population appariée

	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		10	20	30	40	50	60
CP	1,343	844	497	325	227	173	114
EP	499	338	220	146	106	82	54



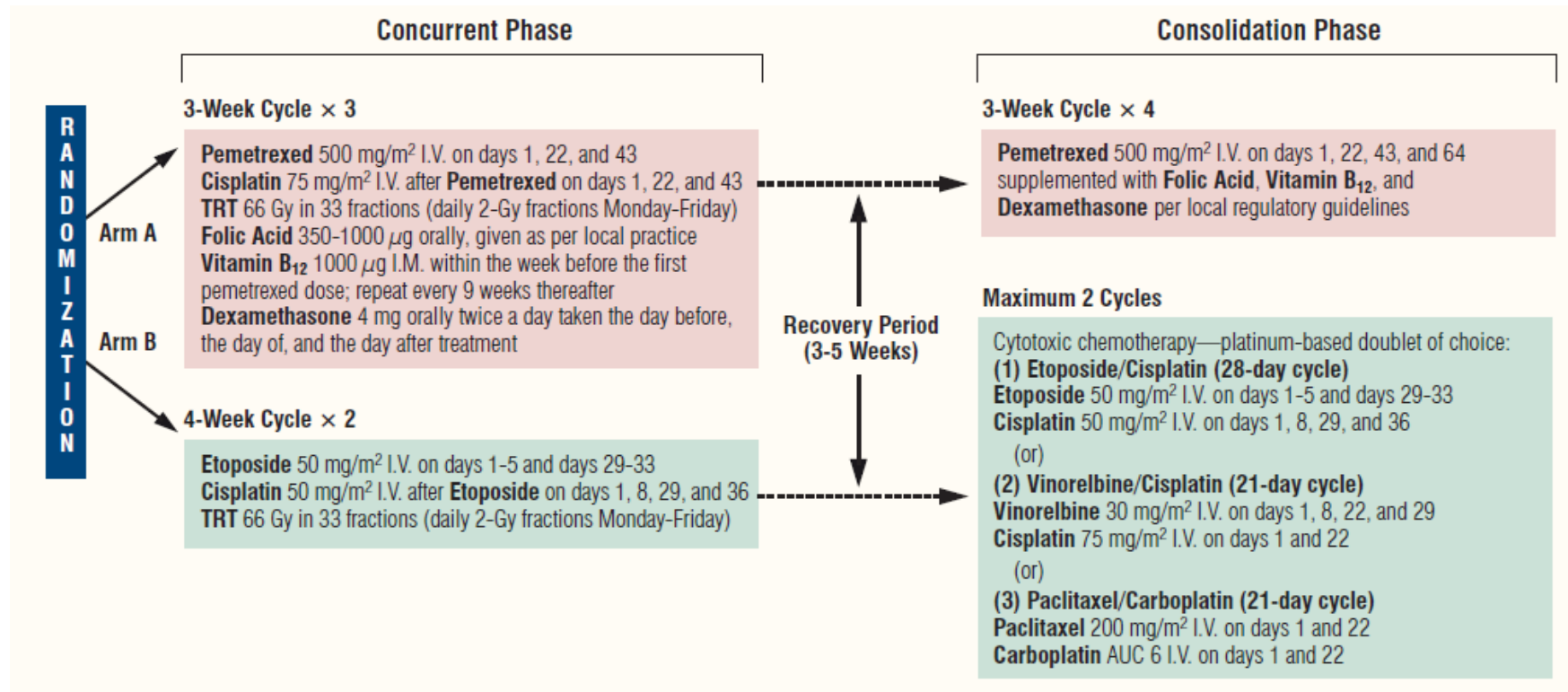
No. at risk		10	20	30	40	50	60
CP	381	262	172	119	87	69	49
EP	381	257	172	111	81	65	42

# CDDP-étoposide vs carboplatine-paclitaxel

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

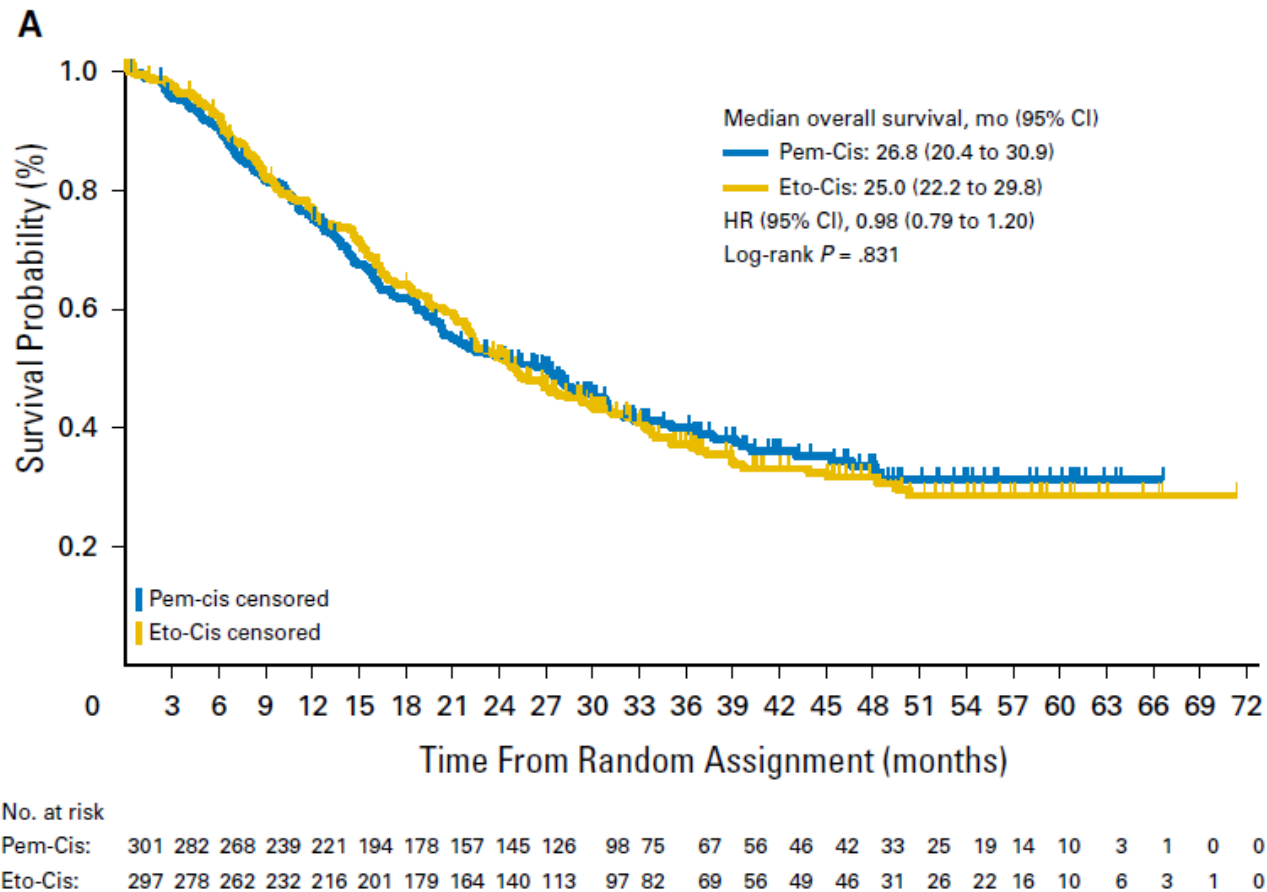
Caractéristiques des patients	Cisplatine-étoposide 31 essais (n = 3090)	Carboplatine-paclitaxel 48 trials (n = 3 728)	p
Âge médian (ans)	61	63	
Hommes (%)	65	65	
Dose médiane de RT (Gy)	63	64,6	
CT d' induction (%)	3	51	
CT de consolidation (%)	46	39	
Survie à 3 ans (%)	30 (IC <sub>95</sub> : 27-34)	25 (IC <sub>95</sub> : 22-28)	0,5
Médiane de survie globale (mois)	19,6	18,4	0,40
Récidive locale (%)	38	37	0,63
Récidive à distance (%)	44	46	0,5

# 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 2016?

- **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?**



## Anciennes chimio vs nouvelles

Auteurs	N	Comparaison	RT (Gy)	Médiane de SG (mois)	Survie à 5 ans (%)
Segawa et al	200	<b><u>RT-CT concomitante (1):</u></b> •MVP (2 cycles tous les 28 jours)	60	23,7	16,6
		<b><u>RT-CT concomitante (2) :</u></b> •Docetaxel 40 mg/m <sup>2</sup> J1, 8, 29, 36 •Cisplatine 40 mg/m <sup>2</sup> J1, 8, 29, 36	60	26,8	23,5
Yamamoto et al	456	<b><u>RT-CT concomitante (1):</u></b> •MVP (2 cycles tous les 28 jours) • <b><u>Chimiothérapie de consolidation :</u></b> •2 cycles de MVP	60	20,5	17,5
		<b><u>RT-CT concomitante (2):</u></b> •Carboplatine + Irinotécan hebdo • <b><u>Chimiothérapie de consolidation :</u></b> •Carboplatine + Irinotécan (2 cycles)	60	19,8	17,8
		<b><u>RT-CT concomitante (3) :</u></b> •Carboplatine + Paclitaxel hebdo • <b><u>Chimiothérapie de consolidation :</u></b> •Carboplatine + Paclitaxel (2 cycles)	60	22	19,5

**MVP : mitomycine-vindésine-cisplatine**

# Induction ou consolidation?

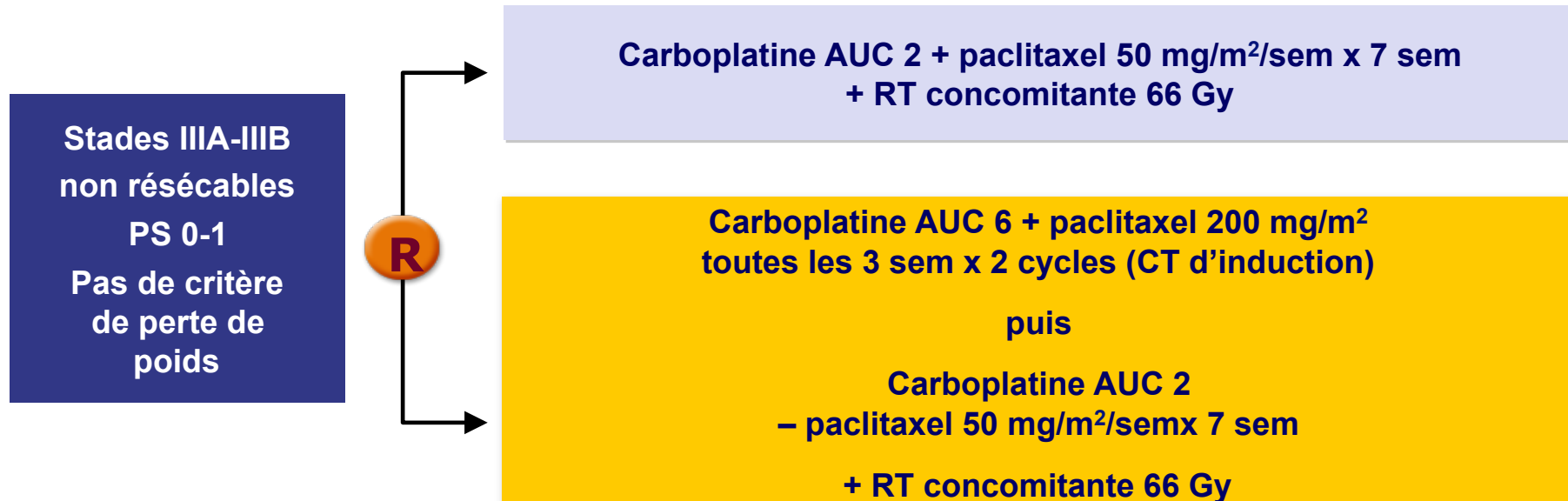
# CT d'induction vs CT de consolidation

## 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

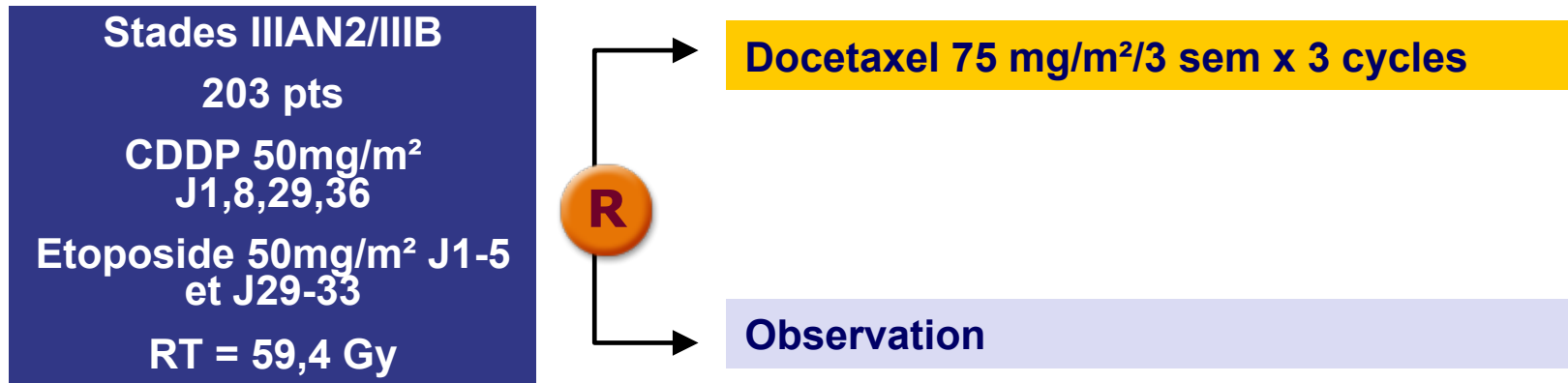


	CT/RT (n=161)	CT → CT/RT (n=170)	p
Stade IIIA/IIIB (%)	50/50	52/48	
WL < 5% / > 5% (%)	63/37	76/24	
Oesophagite (gr 3-4)	32%	36%	NS
Tox. pulmonaire (gr 3-4)	4%	10%	NS
Survie médiane	12 mois	14 mois	0,3
Survie à 2 ans	29%	31%	

# Chimiothérapie de consolidation

## Etude randomisée de phase III

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



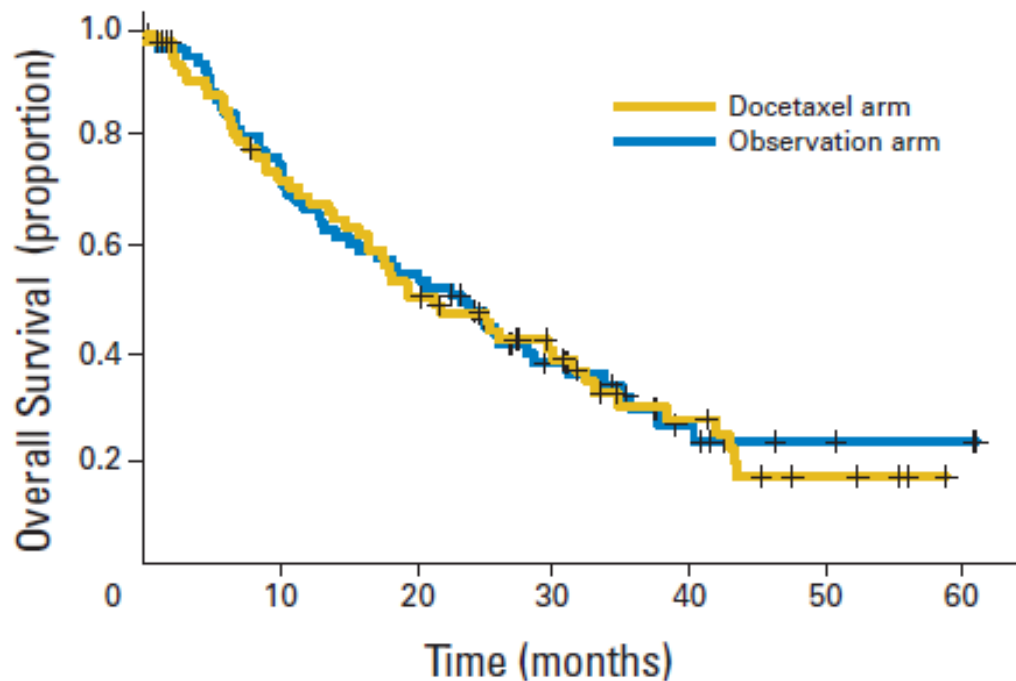
Toxicités de grade 3-5 après RT-CT	Docetaxel (n=73)	Observation (n=74)	p
Infections	11%	0%	0,003
Pneumopathies	8,2%	1,4%	< 0,001
Décès liés à la RT	5,5%	0%	0,058
Hospitalisations	28,8%	8,1%	< 0,001

# Chimiothérapie de consolidation

## Etude randomisée de phase III

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

Survie globale : patients randomisés (n = 147)

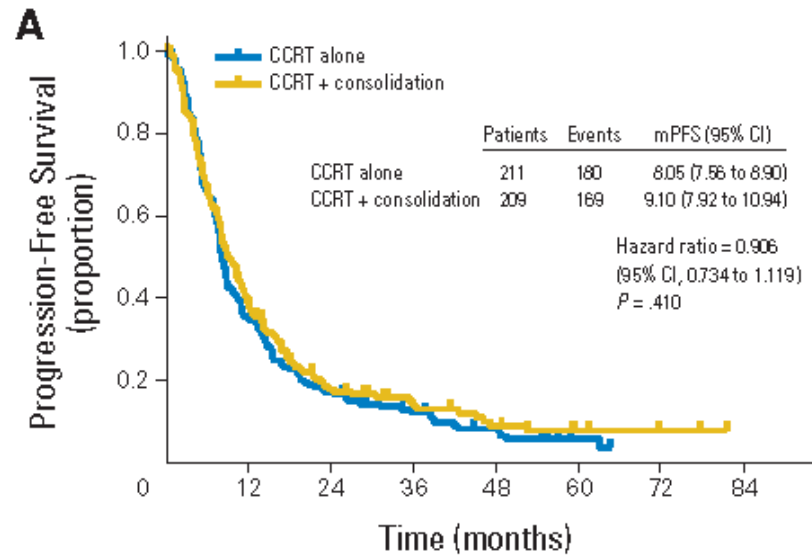


	Médiane	Survie à 3 ans
Docetaxel	21,5 mois	27,2%
Observation	24 mois	27,6%

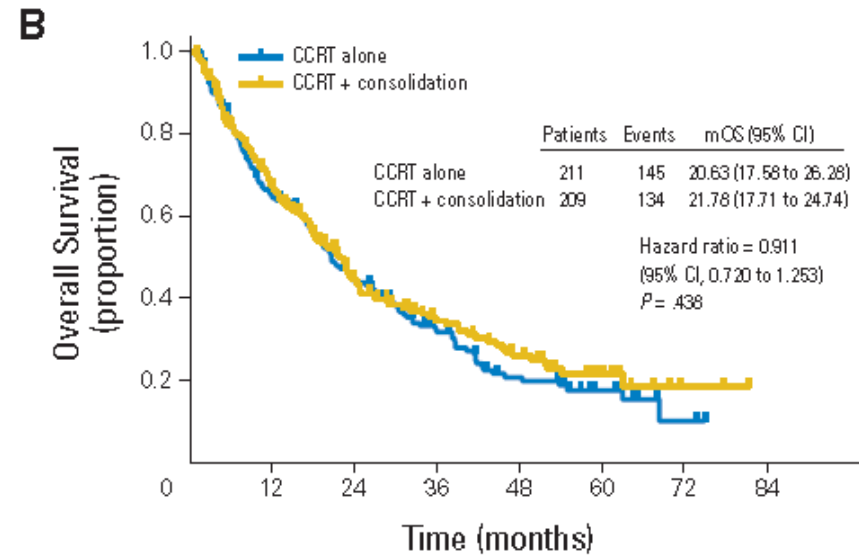
# Essai coréen KCSG-LU05-04

## 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



RT-CT GOLF 2017



Ahn JS et al. JCO 2015; 33(24): 2660-6

# Induction vs consolidation

## Comparaison des résultats

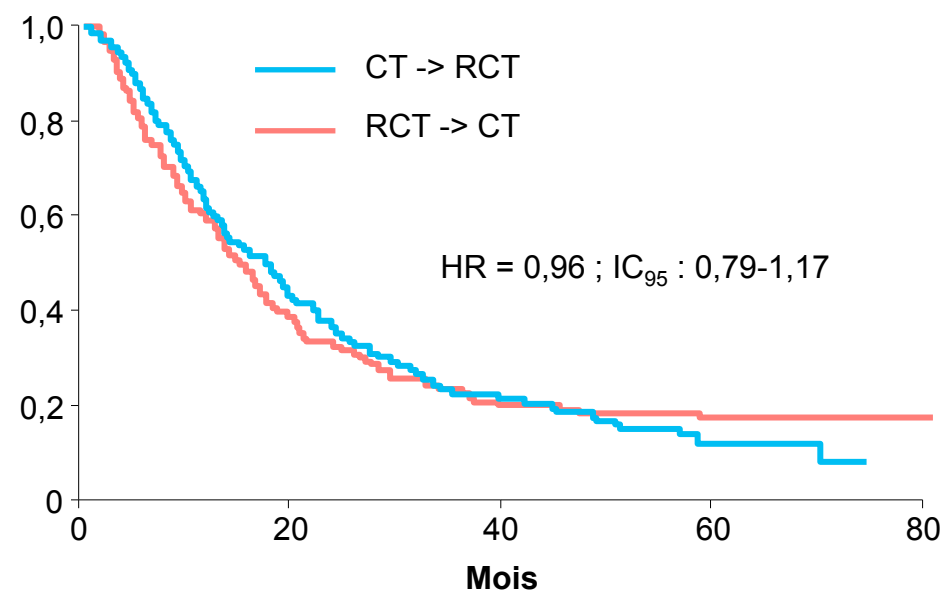
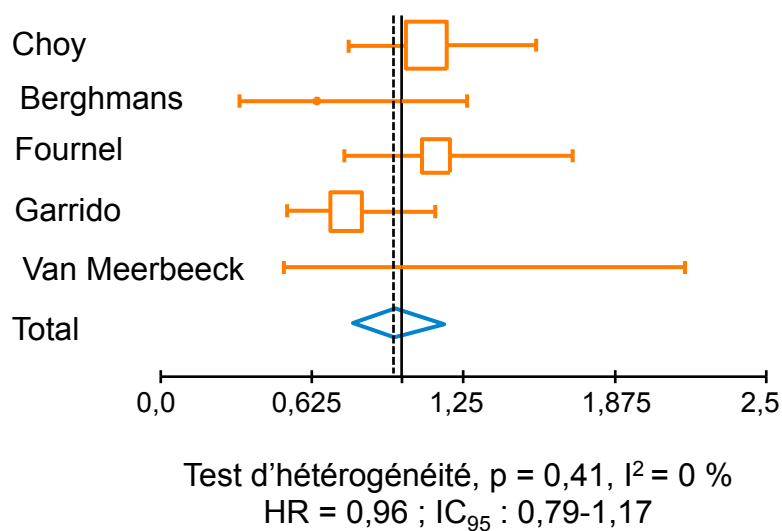
Etudes phase IIR SLCG 0008/LAMP/GFPC-IFCT 02-01

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 2016?

## Quelle Radiothérapie en 2016?

- Radiothérapie de conformation, dosimétrie 3D<sup>1</sup>,
- 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<sup>2</sup>:
  - Monofractionné ou bifractionné ?
- Apport de la TEP pour définir le volume à traiter,
- Apport de la RCMI<sup>3</sup> (RT conformationnelle en modulation d' intensité), ARCthérapie, etc...:
  - Proximité de la moelle épinière, du cœur, etc...
- Contraintes liées aux organes adjacents<sup>4</sup>:
  - Moelle épinière: dose maxi = 46 Gy.
  - Œsophage: mal définies (longueur irradiée +++, < 15 cm)
  - Poumon: V20, V30, DMP, etc...

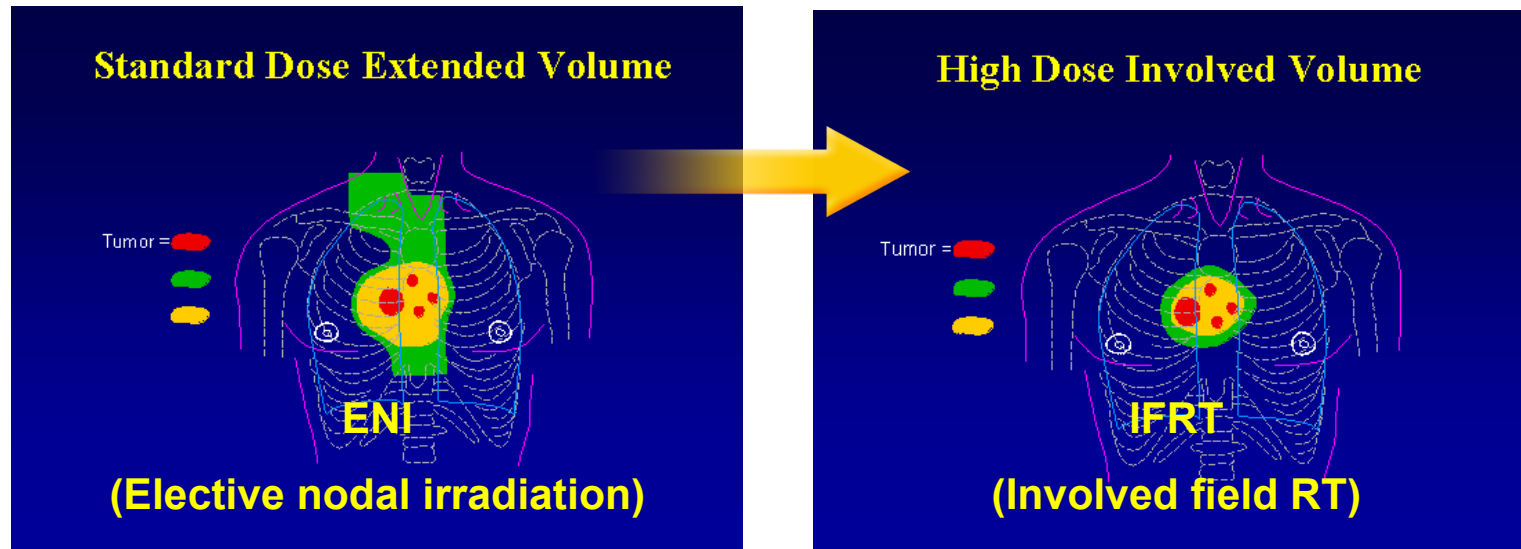
<sup>1</sup>Van Meerbeeck et al. *The Oncologist* 2008; 13:700-8

<sup>2</sup>Mauguen A et al. *J clin Oncoil* 2012; 30

<sup>3</sup>Chun SG et al. *J Clin Oncol* 2016, 34

<sup>4</sup>Martel-Lafay I. et al. *Cancer Radiother* 2009; 13: 55-60

# 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)**

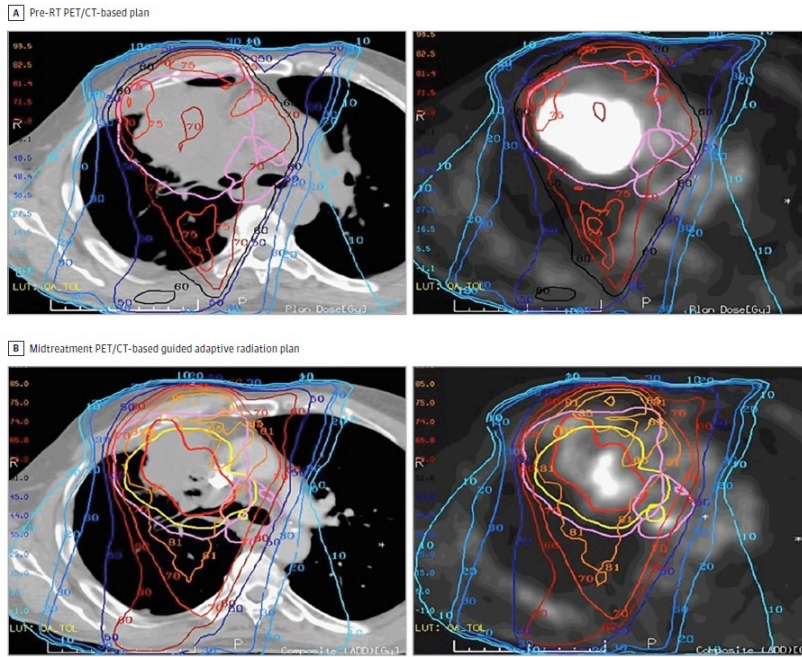
## Quelle dose de RT?

- 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 (RCMI dans 47% des centres)
    - 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.
    - Explications:
      - Rechute locale à 2 ans plus élevé (38,6% vs 30,7%)
      - Allongement durée du traitement, phénomène de repopulation tumorale?
      - plus de toxicités cardiaques dans le bras 74 Gy

# 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)
  - Essai en cours 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

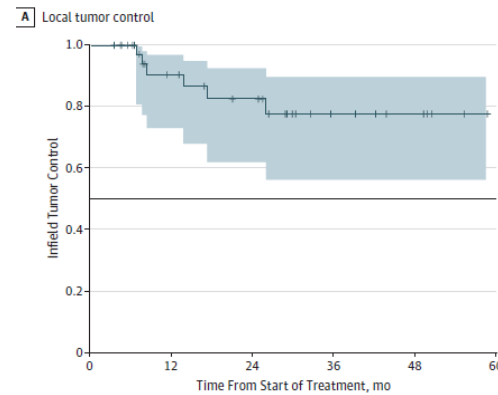
# RT adaptative



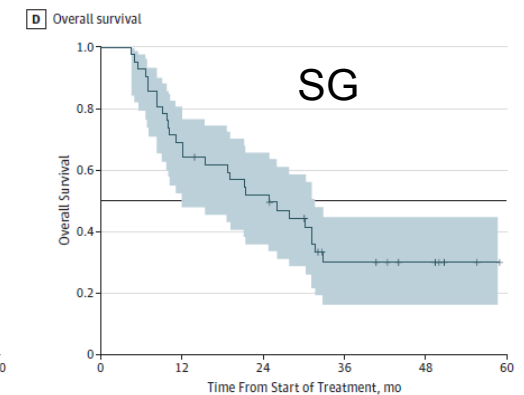
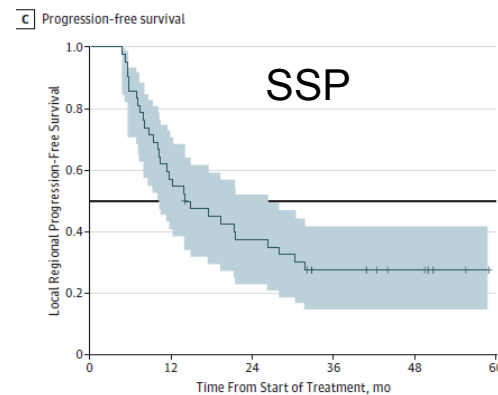
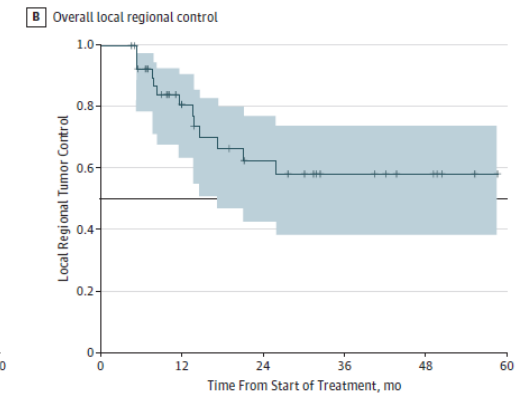
- 42 patients,
- Dose médiane à la T: 83 Gy en 30 fr,
- Contrôle local à 2 ans: 82%
- Médiane SG = 25 mois
- Survie à 5 ans = 32%

RT-CT GOLF 2017

## Contrôle tumoral



## Contrôle régional



**Kong FM et al. Adv Exp Med Biol 2016; 890: 175-202**

**Kong FM et al. JAMA Oncol 2017**

# Place des thérapies ciblées



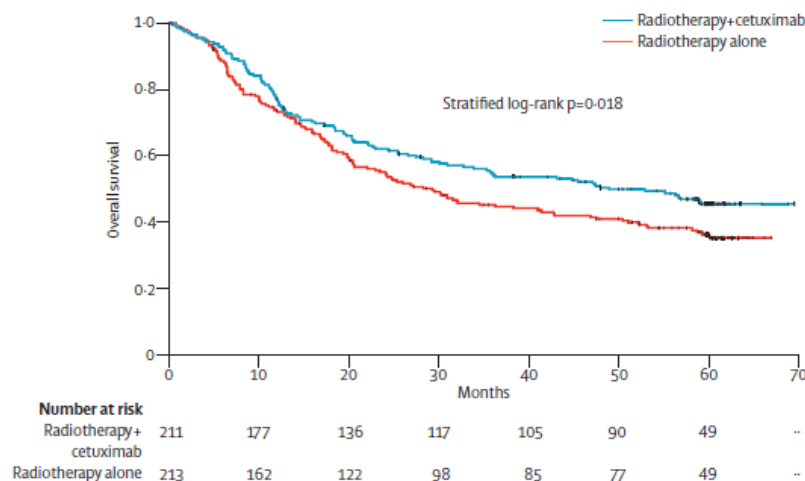
## RT-CT + anti-angiogènes

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

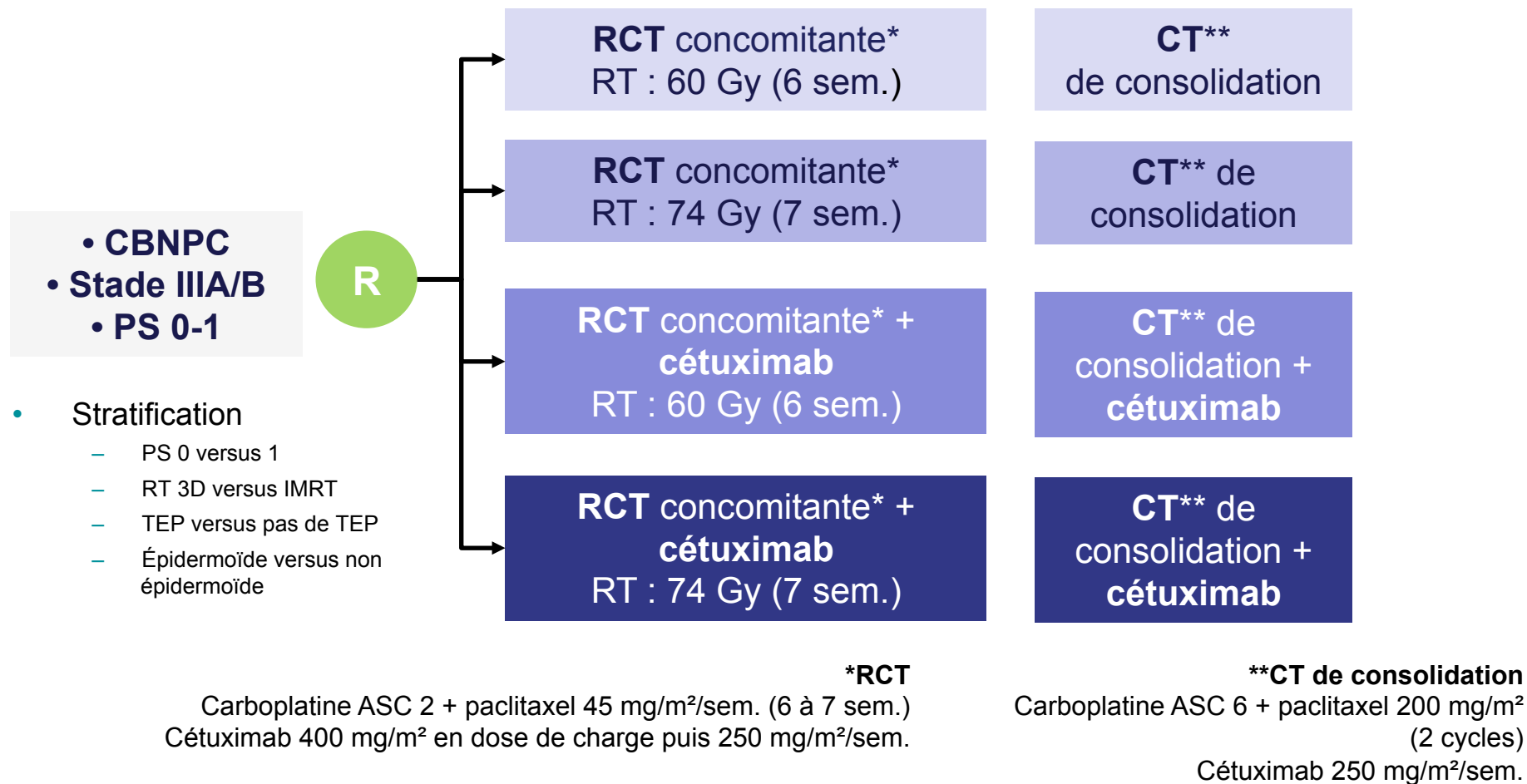
**DANGEREUX**

# 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:

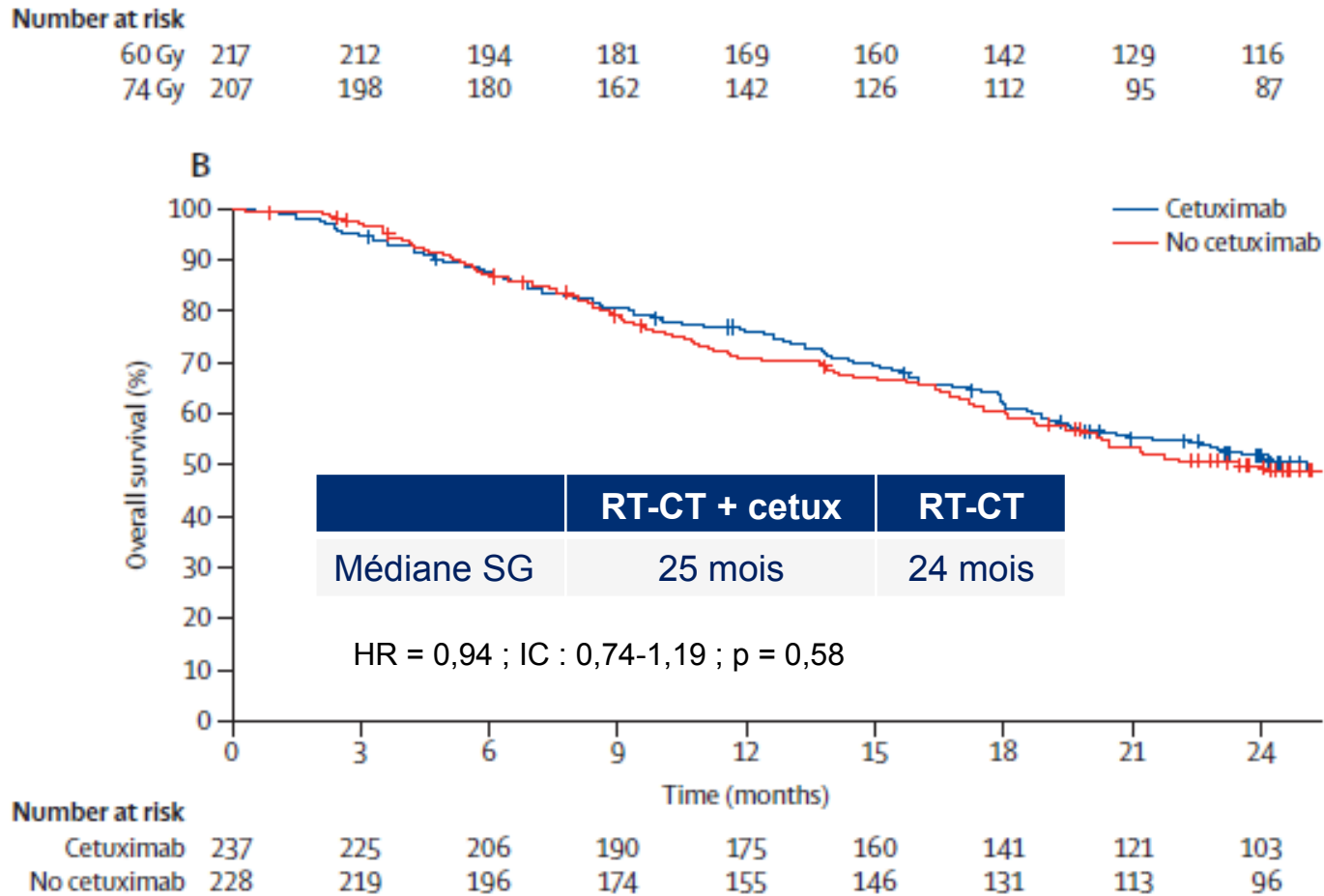


# Essai RTOG 06-17



# 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.

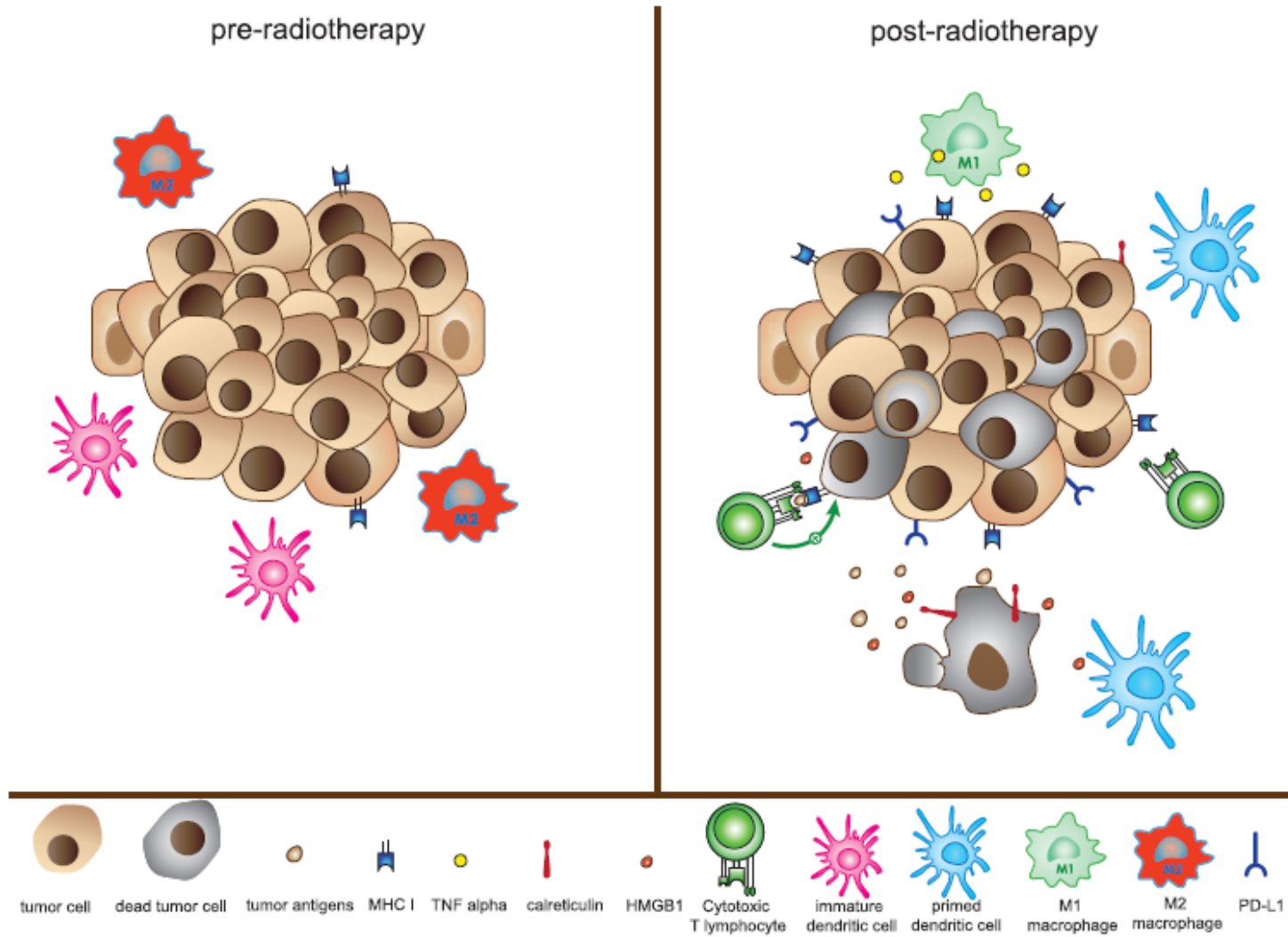
## Patients présentant une « addiction oncogénique »

- Une étude de phase II présentée à l'ASCO 2017 a comparé l'erlotinib + radiothérapie concomitante (60 Gy) à une chimio-radiothérapie standard (étoposide-cisplatine 2 cycles pendant la radiothérapie) chez des patients présentant un CBNPC de stade III muté EGFR

	Erlo + RT (n=20)	CT-RT (n=21)	HR; p
SSP (mois)	27,86	6,41	HR=0,0053; p<0,0001
RO (%)	60	38,1	p=0,217

# Immunothérapie et RT

# Changements immunologiques liés à la RT

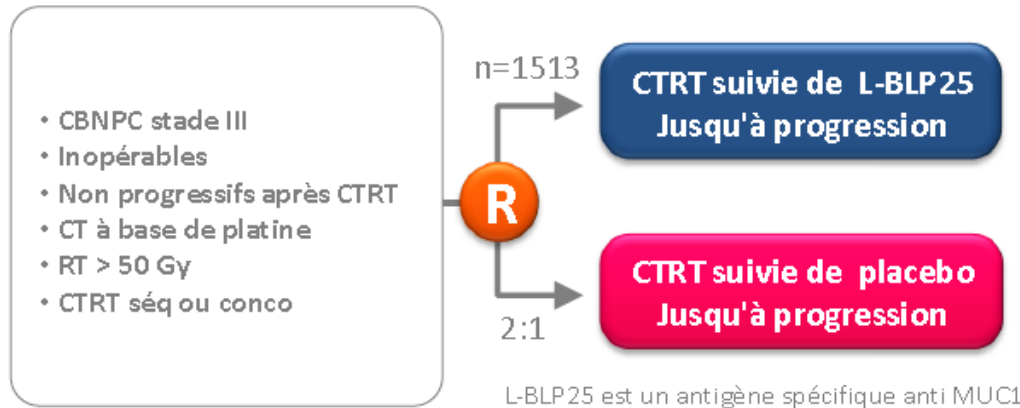




## Plusieurs types d'approches

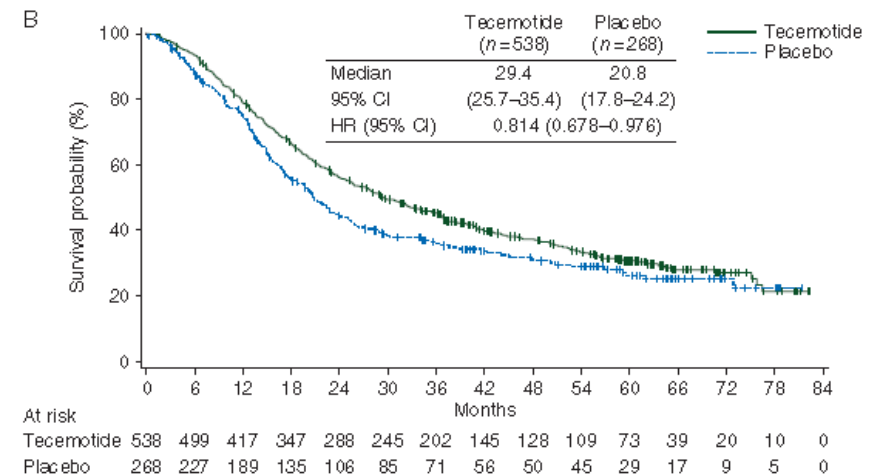
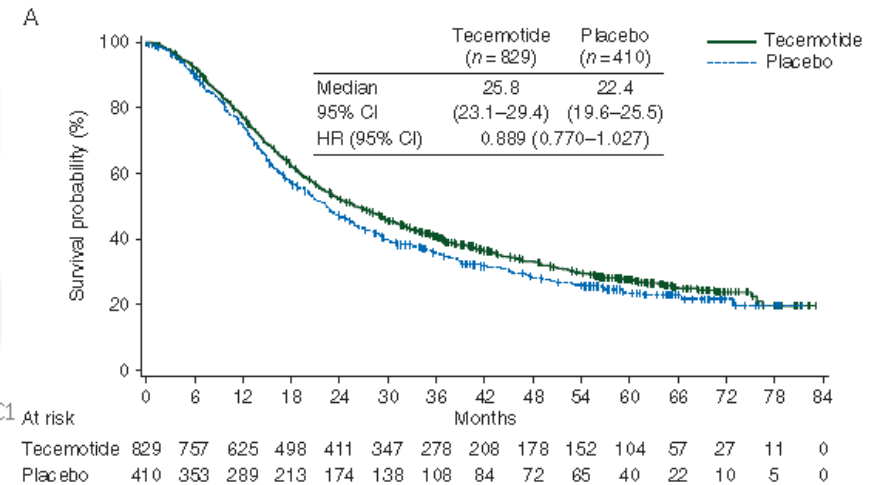
- Immunothérapie en traitement adjuvant après RT-CT:
  - Inhibiteurs de points de contrôle (anti PD-1 et anti PDL-1):
    - Essai PACIFIC avec Durvalumab
  - Vaccinothérapie:
    - Essai START négatif
    - Essais START2 et INSPIRE
- Immunothérapie en traitement d'induction avant chirurgie
- Immunothérapie pendant la RT ou la RT-CT:
  - Stades localement avancés:
    - 1 essai de phase I avec le pembrolizumab + RT-CT
  - Stades métastatiques:
    - SBRT sur un site tumoral + immunothérapie
    - Effet abscopal
    - Cas cliniques, essais en cours (expérience du mélanome...)

# Essai START (tecemotide ou L-BLP25)

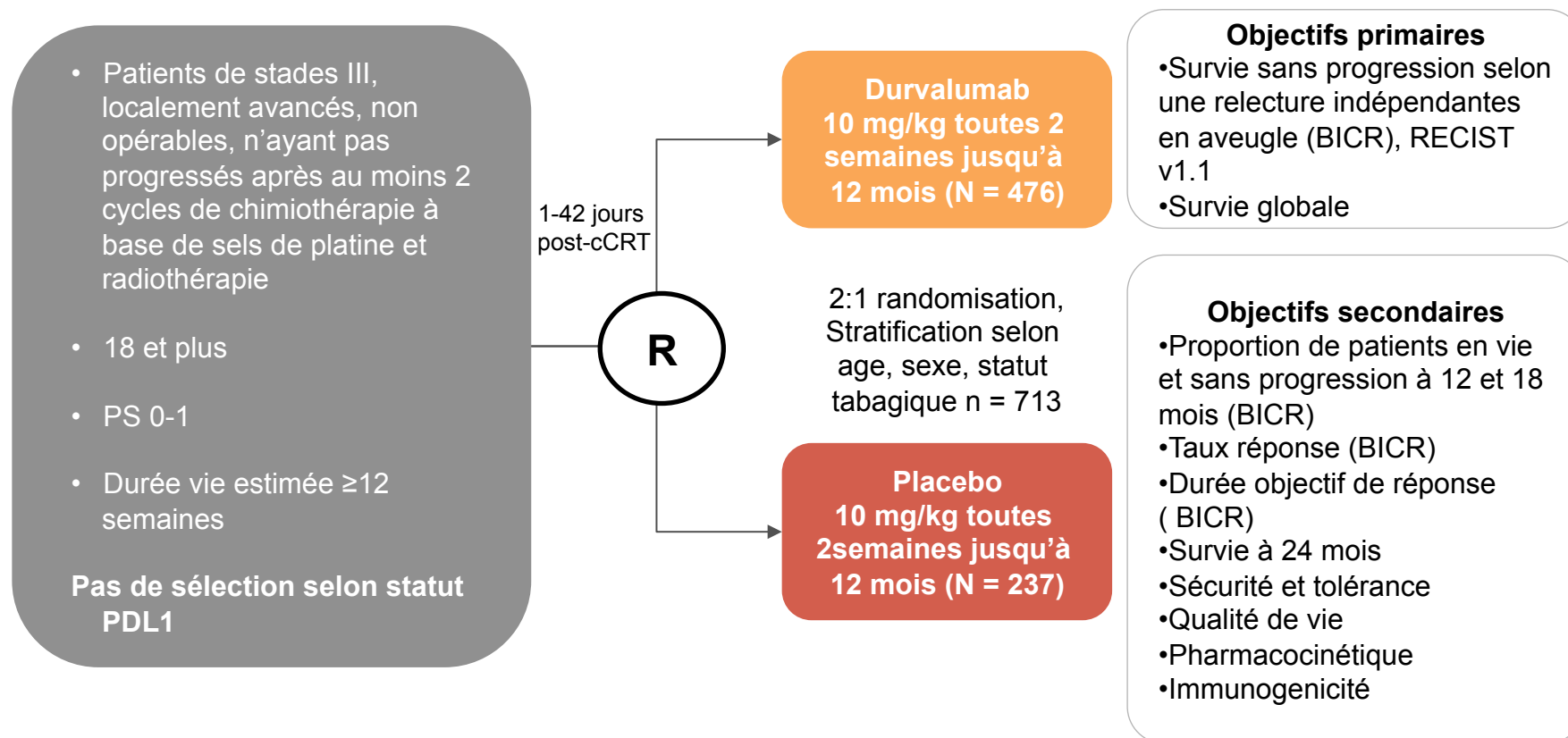


- Pas de différence en survie globale sur la population totale
- Bénéfice significatif en survie globale pour les patients traités par RT-CT concomitante (2/3 des pts):
  - 29,4 mois vs 20,8 mois
  - HR = 0,81 (IC95%: 0,68-0,98); p=0,026

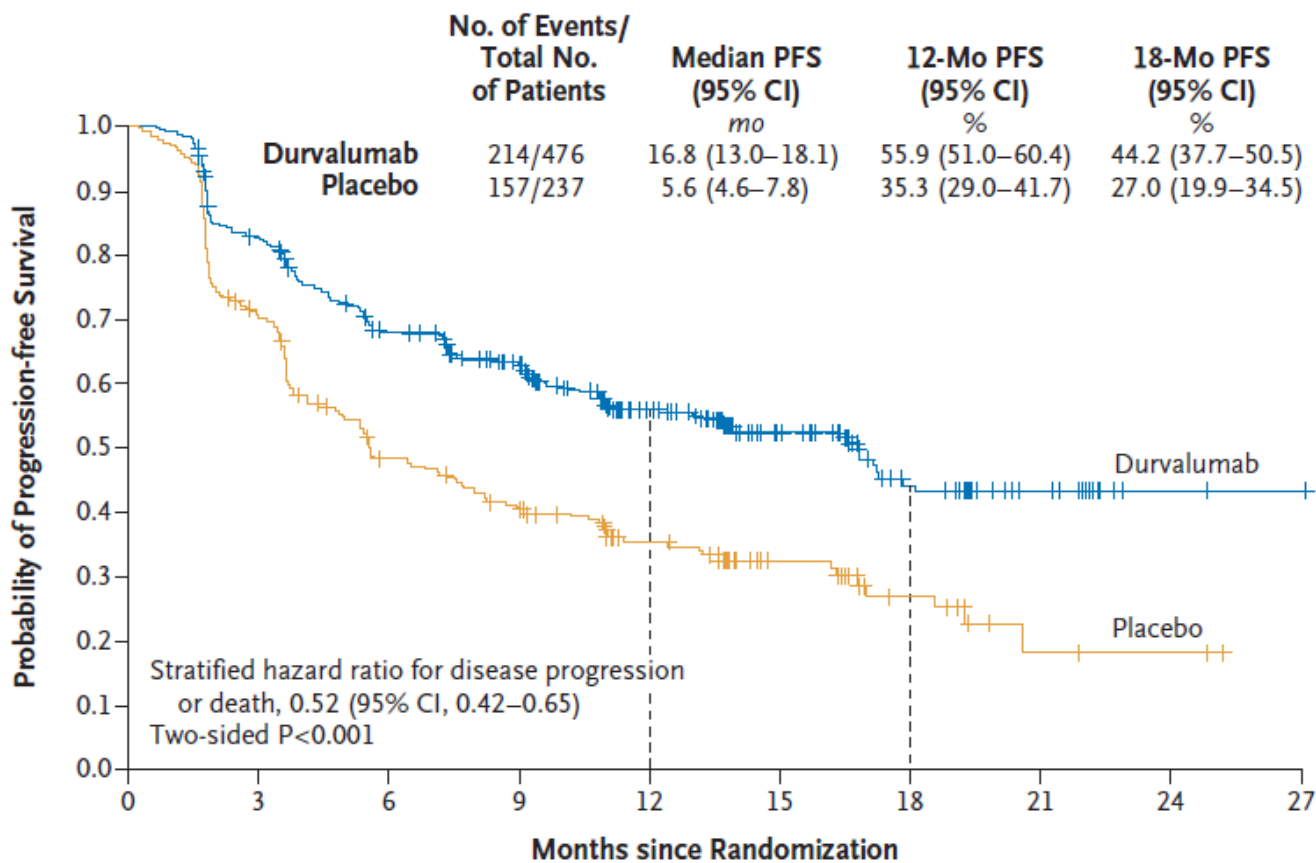
RT-CT GOLF 2017



# Essai PACIFIC: durvalumab après CT-RT



# Essai PACIFIC: durvalumab après CT-RT

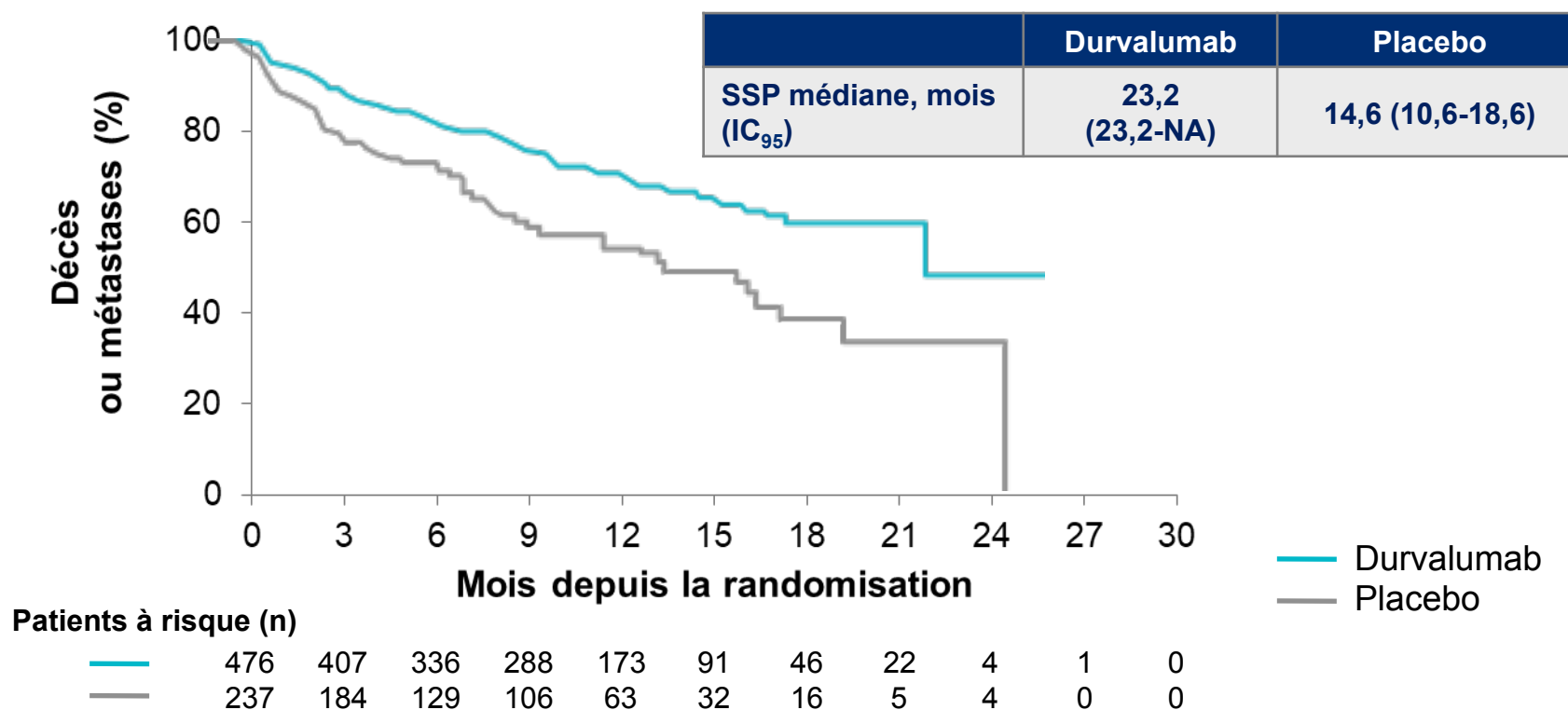


No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Durvalumab	476	377	301	264	159	86	44	21	4	1
Placebo	237	163	106	87	52	28	15	4	3	0

# Essai PACIFIC: durvalumab après CT-RT

Temps jusqu' au décès ou jusqu' à l' apparition de métastases

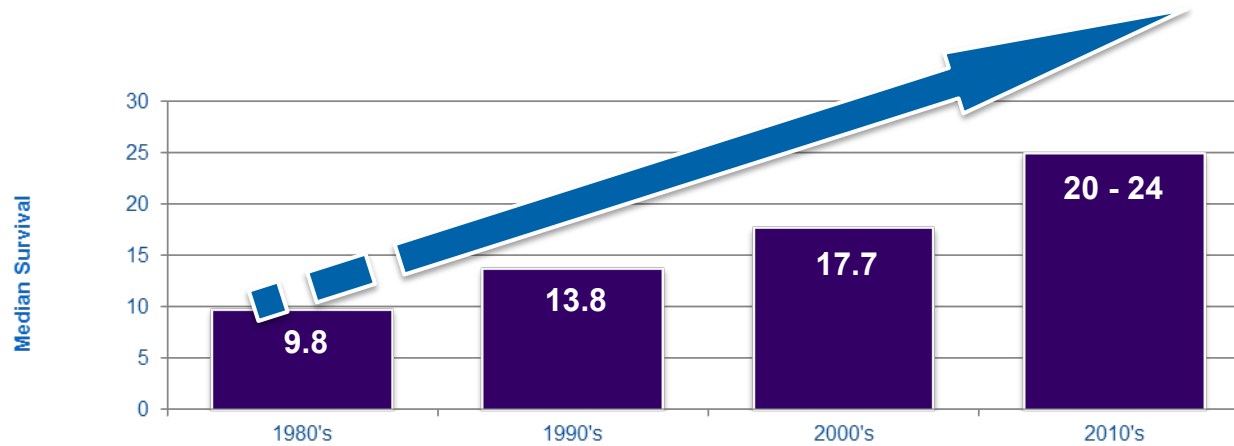
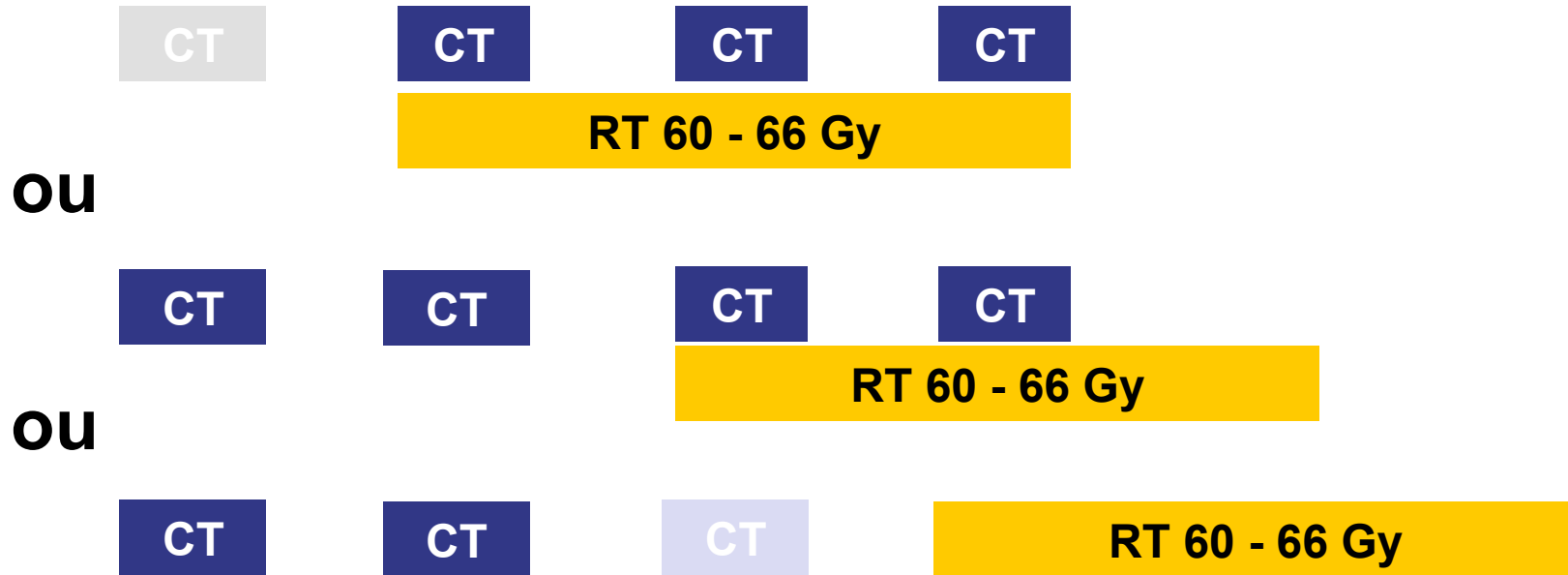
HR stratifié : 0,52 (IC<sub>95</sub> : 0,39-0,69)  
p < 0,0001



## En pratique en 2016

- 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,
  - *Place du Durvalumab en adjuvant (attendre AMM)*
- Réellement possible que chez environ 40% des patients (potentiellement curables)
- 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 2016



## 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....