

Cancers bronchiques à petites cellules étendus: traitement standard et nouvelles approches thérapeutiques

Dr Pierre FOURNEL
Département d'Oncologie Médicale



INSTITUT de CANCEROLOGIE
de la LOIRE LUCIENNEUWIRTH



Conflits d'intérêts:

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

Plan:

- Epidémiologie
- Facteurs pronostiques
- Chimiothérapie de première ligne:
 - Traitement standard
 - Peut-on améliorer les résultats?
- Chimiothérapie de deuxième ligne:
- Nouvelles approches thérapeutiques:
 - Inhibition de l'angiogénèse
 - Thérapeutiques ciblées
 - Immunothérapie
 - Place de la radiothérapie

Epidémiologie:

- Son incidence diminue depuis 20 ans
- Le cancer à petites cellules représente 15 à 18% des cancers bronchiques, soit 4000 à 5000 nouveaux cas par an en France:
 - 13,7% dans l'étude KBP-2010 au lieu de 17% dans l'étude KBP 2000
- 70 % des cas sont métastatiques au diagnostic initial
- L'âge moyen est de 63 ans
- Le CPC est très fortement lié au tabagisme

Facteurs pronostiques:

- L'extension de la maladie au diagnostic (forme localisée au thorax vs forme diffuse):
 - Les formes étendues correspondent aux stades métastatiques (M1a et M1b, T3 et T4 par multiples nodules pulmonaires selon la 7^{ème} classification TNM)
- Le PS (0-1 vs >1)
- Le sexe (meilleur pronostic pour les femmes)
- Le taux de LDH (son ↑ = mauvais pronostic)
- Le taux de NSE est en fait corrélé à celui des LDH
- Manchester Score: PS, stade, taux de LDH, natrémie, phosphatases alcalines, bicarbonates sanguins

Quelle chimiothérapie de première ligne?

- De nombreux médicaments anti-cancéreux anciens ou récents sont actifs dans le CPC
- Deux essais anciens (1977 et 1982) ont montré un bénéfice en faveur de la chimiothérapie par rapport aux « BSC »
- Plusieurs études ont confirmé la supériorité de la polychimiothérapie IV par rapport à une monochimiothérapie par étoposide per os:
 - RL Souhami et al. JNCI 1997:
 - Médiane de survie = 5,9 mois vs 4,8 mois
 - Survie à 1 an = 19,3% vs 9,8% ($p < 0,05$)

Quelle chimiothérapie de première ligne?

- De très nombreuses associations ont été évaluées dans les CPC
- Schématiquement 2 groupes d'associations:
 - Des schémas à base d'anthracycline:
 - CAV: cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine
 - CDE: cyclophosphamide + doxorubicine + étoposide
 - CEV: cyclophosphamide + épiburicine + étoposide
 - Des schémas à base de platine:
 - Cisplatine + étoposide
 - Carboplatine + étoposide
 - Cisplatine + irinotécan

Existe-t-il une chimiothérapie de référence?

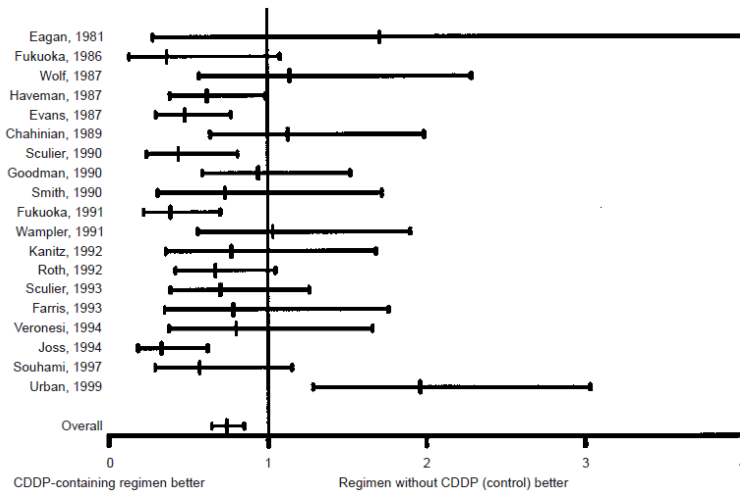
2 méta-analyses importantes publiées en 2000:

– C.Mascaux (ELCWP):

- 36 essais randomisés de 1980 à 1998,
- Comparant des schémas comportant cisplatine et/ou étoposide vs des schémas sans cisplatine ni étoposide,
- Bénéfice en survie en faveur des schémas comportant de l'étoposide seul ou associé au cisplatine:
 - Schémas avec étoposide sans cisplatine vs autres: HR = 0,72 (0,67 – 0,78)
 - Cisplatine + étoposide vs autres: HR = 0,57 (0,51 – 0,64)

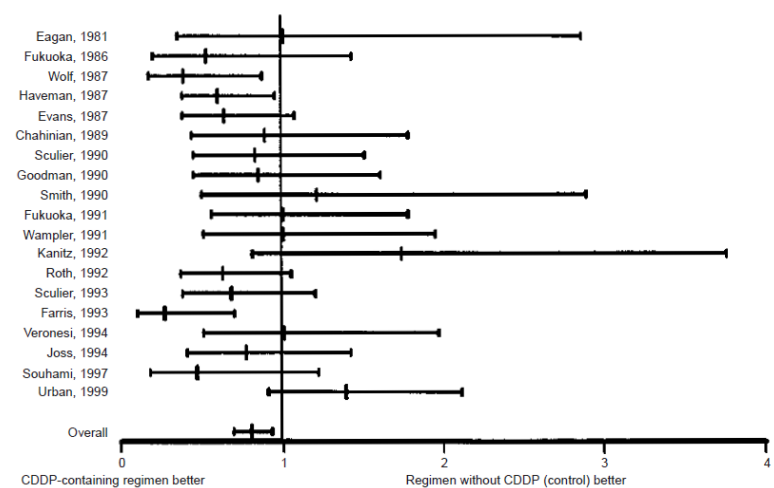
Existe-t-il une chimiothérapie de référence?

- JL Pujol et al.:
 - Schémas comportant du cisplatine vs schémas sans cisplatine
 - 4504 patients, 19 essais randomisés



Diminution du risque d'être non répondeur avec cisplatine:

- OR = 0,74 (IC 95%: 0,64 - 0,85)
- RO passe de 62% à 69%



Diminution du risque de décès à 1an avec cisplatine:

- OR = 0,80 (IC 95%: 0,69 - 0,93)
- p = 0,002

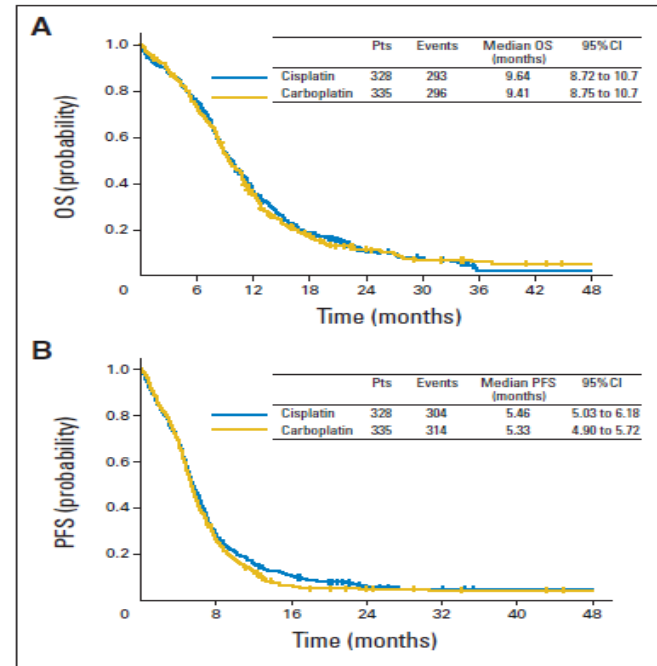
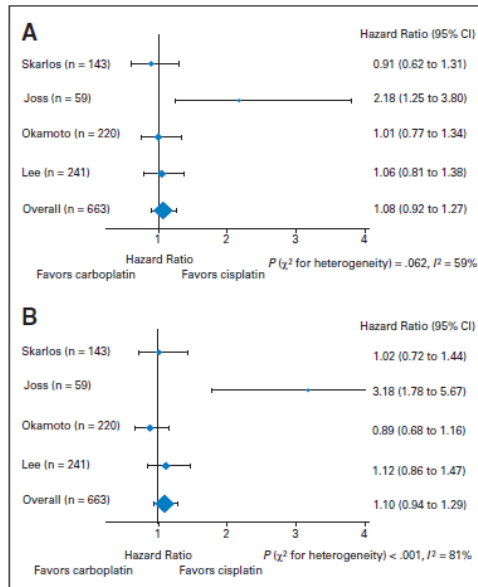
Existe-t-il une chimiothérapie de référence?

L'association cisplatine - étoposide est devenu le standard de chimiothérapie en traitement de 1^{ère} ligne:

**Cisplatine 60 à 80 mg/m² à J1
+ Etoposide 100 mg/m² de J1 à J3
ou
Cisplatine 25 mg/m² de J1 à J3
+ Etoposide 100 mg/m² de J1 à J3
Cycles toutes les 3 semaines
4 à 6 cycles**

Cisplatine ou carboplatine?

- Méta-analyse COCIS:



- Carboplatine-étoposide = alternative à cisplatine-étoposide chez le sujet > 70 ans et/ou ne pouvant pas recevoir du cisplatine

**Carboplatine AUC 5 ou 6 à J1
+ Etoposide 80 à 100 mg/m² J1 à J3**

Peut-on améliorer les résultats?

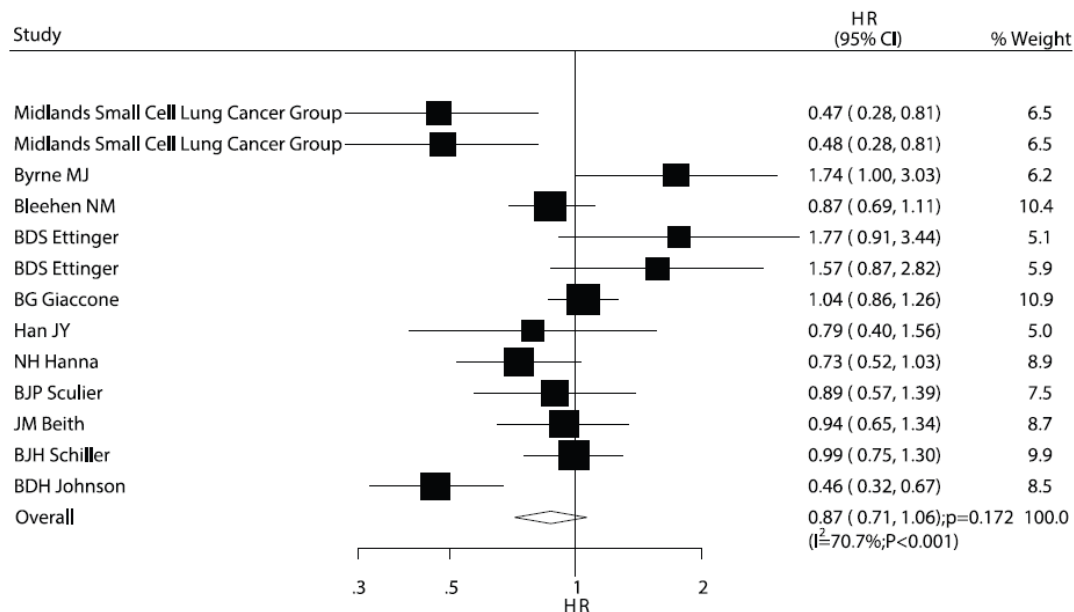
- Schémas alternés
- Intensification
- Durée du traitement
- Maintenance
- 4 drogues vs 2 drogues
- Utilisation de nouveaux agents anti-cancéreux
- Traitements de deuxième ligne

Peut-on améliorer les résultats?

- Schémas alternés:
 - Théorie de Goldie et Coldman
 - Résultats négatifs
- Intensification de la chimiothérapie:
 - Basée sur la notion de dose-intensité,
 - Chimiothérapies accélérées avec utilisation de G-CSF ou GM-CSF,
 - Intensification de dose avec support médullaire:
 - Plusieurs études sans bénéfice prouvé,
 - Toxicités plus importantes, décès toxiques
- Chimiothérapie longue vs courte:
 - 12 cycles vs 6, 8 cycles vs 4 (résultats négatifs),
 - Ne pas dépasser 6 cycles.

Peut-on améliorer les résultats?

- Traitements de maintenance:
 - Méta-analyse de 13 essais de 1980 à 1996:
 - Pas de bénéfice en faveur de la maintenance.
 - Méta-analyse de 14 essais, 1806 patients:
 - Pas de bénéfice en survie globale: HR = 0,87 (IC 95%: 0,71 – 1,06)

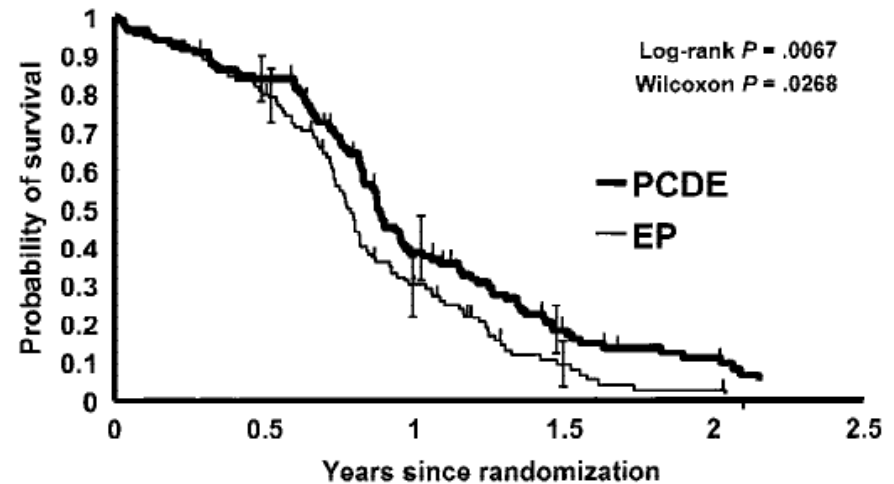


JP.Sculier et al. Lung Cancer 1998; 19: 141-51.
H.Zhou et al. PlosOne 2013; 8(8): e73805

4 drogues vs 2 drogues:

- Essai PCDE vs EP:
 - EP = cisplatine-étoposide
 - PCDE = cisplatine-étoposide-épirubicine-cyclophosphamide
 - Myélotoxicité importante du schéma 4 drogues

	PCDE N=117	EP N=109
Médiane	10,5 mois	9,3 mois
SG à 1 an	40%	29%
Infections	22%	8%
Décès toxiques	9%	5,5%



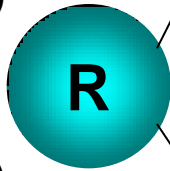
Number of patients alive

PCDE	117	98	41	17	8
EP	109	86	30	7	2

Utilisation de nouveaux médicaments anti-cancéreux

Cisplatine + irinotécan:

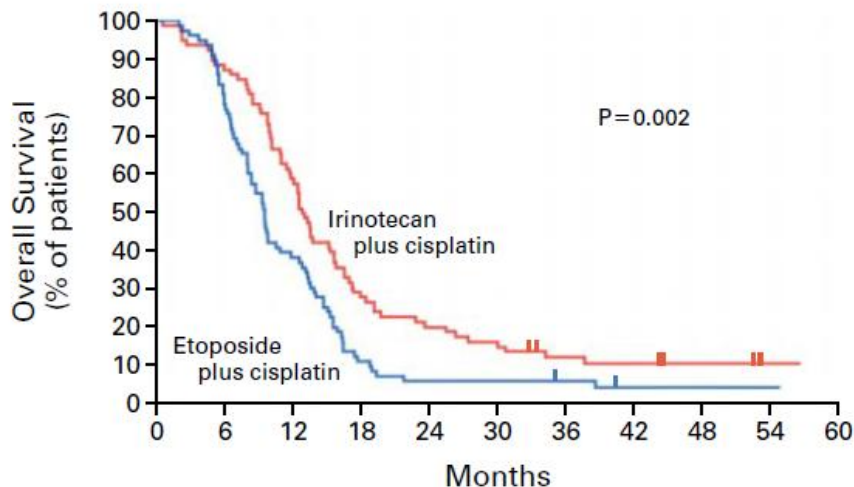
(n = 77)



cisplatine 80 mg/m² J1 + étoposide 100 mg/m²/j de J1 à J3 toutes les 3 semaines

(n = 77)

cisplatine 80 mg/m² J1 + irinotécan 60 mg/m² J1, J8 et J15 toutes les 4 semaines



	Cis - Irino	Cis-Eto
Médiane (mois)	12,8	9,4
RO (%)	84,4	67,5
Neutro gr 3-4 (%)	65,3	92,2
Diarrhées gr 3-4 (%)	16	0

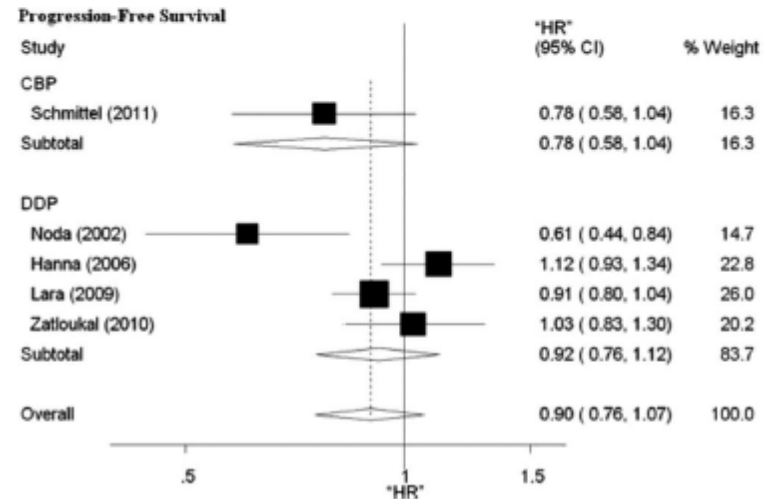
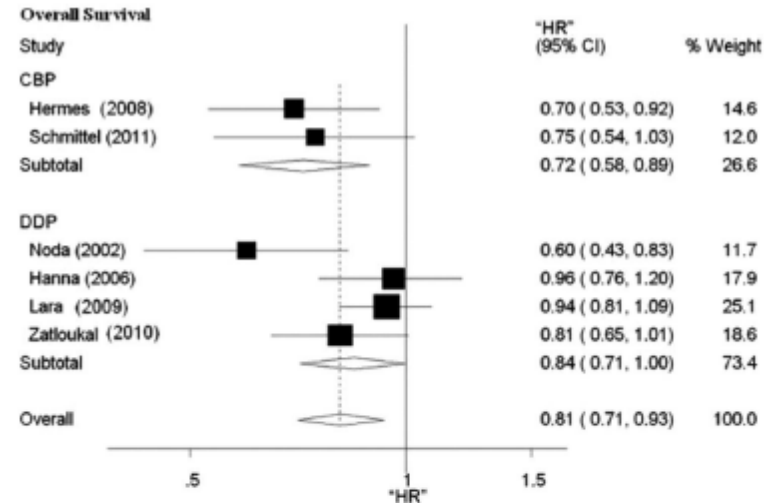
Méta-analyse platine + irinotécan

- Méta-analyse de 7 essais comparant platine-irinotécan vs platine-étoposide
- 2027 patients

TABLE 1. Characteristics of the Seven Trials Included in the Meta-Analysis

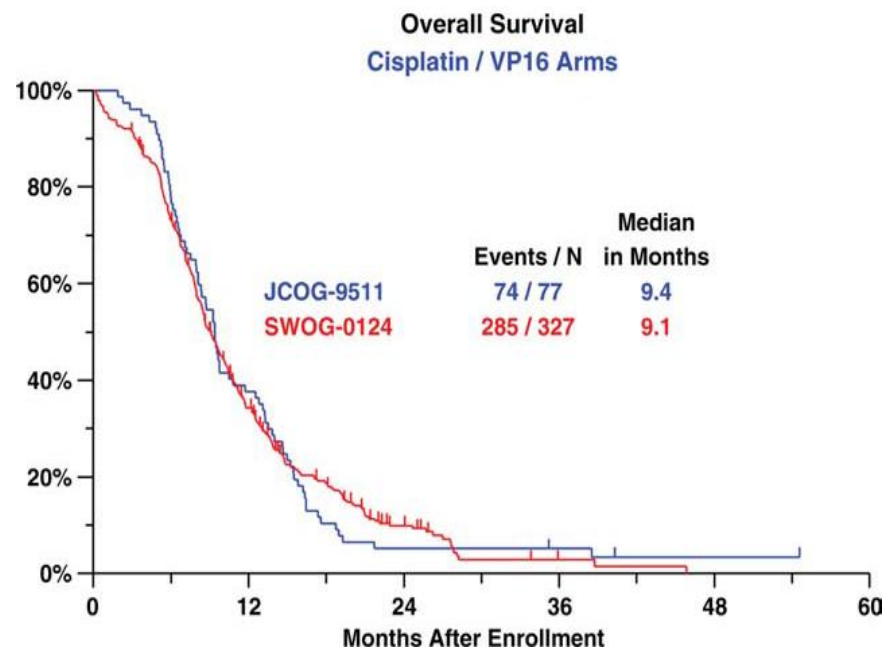
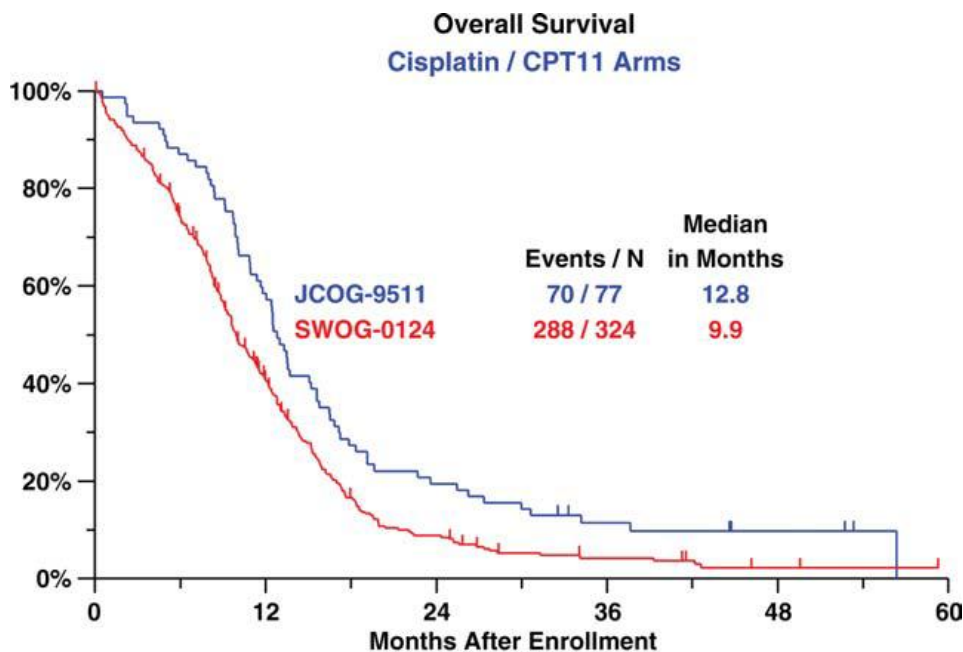
Author	Quality (Scores)	Regimens	Enrolled Patients	Median Age	PS 0-1 (%)
Noda (2002)	2	I: 60 mg/m ² d1, 8, 15 + DDP: 60 mg/m ² d1, 28 d/cycle	77	63	92
		E: 100 mg/m ² d1-3 + DDP: 80 mg/m ² d1, 21 d/cycle	77	63	87
Hanna (2006)	2	I: 65 mg/m ² d1, 8 + DDP: 30 mg/m ² d1, 8, 21 d/cycle	221	63	92
		E: 120 mg/m ² d1-3 + DDP: 60 mg/m ² d1, 21 d/cycle	110	62	88
Pan (2006)	4	I: 80 mg/m ² d1, 8, 15 + DDP: 27 mg/m ² d1-3, 28 d/cycle	30	54	100
		E: 120 mg/m ² d1-3 + DDP: 27 mg/m ² d1-3, 21 d/cycle	31	51	100
Hermes (2008)	2	I: 65 mg/m ² d1, 8 + CBP: AUC = 4 d1, 21 d/cycle	105	67	53
		E*: 120 mg/m ² d1-5 + CBP: AUC = 4 d1, 21 d/cycle	104	68	52
Lara (2009)	2	I: 60 mg/m ² d1, 8, 15 + DDP: 60 mg/m ² d1, 28 d/cycle	324	62	100
		E: 100 mg/m ² d1-3 + DDP: 80 mg/m ² d1, 21 d/cycle	327	63	100
Zatloukal (2010)	2	I: 65 mg/m ² d1, 8 + DDP: 80 mg/m ² d1, 21 d/cycle	202	60	99
		E: 100 mg/m ² d1-3 + DDP: 80 mg/m ² d1, 21 d/cycle	203	61	100
Schmittel (2011)	3	I: 50 mg/m ² d1, 8, 15 + CBP: AUC = 5 d1, 28 d/cycle	106	60	80
		E: 140 mg/m ² d1-3 + CBP: AUC = 5 d1, 21 d/cycle	110	63	80

I, irinotecan; E, etoposide; E*, oral etoposide; DDP, cisplatin; CBP, carboplatin; AUC, area under (the plasma concentration time) curve; PS, performance status by Zubrod-ECOG-WHO; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; WHO, World Health Organization.



Cisplatine + irinotécan

Comparaison des essais JCOG 9511 (Japon) et SWOG 0124 (US)



Nouvelles chimiothérapies vs platine-étoposide ou platine-irinotécan:

Schémas	n	RO	Médiane SSP (mois)	SG 1 an	Médiane SG (mois)	HR p
Carbo + pemetrexed	364	31%	3,8	26%	8,1	HR = 1,56 < 0,01
Carbo + étoposide	369	52%	5,4	40%	10,6	
Cis + topotecan	389	63%	-	31%	8,7	0,48
Cis + étoposide	395	69%	-	31%	8,9	
Cis + amrubicine	142	77,9%	5,1	-	15	HR = 1,43 0,681
Cis + irinotécan	142	72,3%	5,6	-	17,7	

MA.Socinski et al. JCO 2009; 27: 4787-92
JR Eckardt et al. JCO 2006; 24: 2044-51
M.Satouchi et al. JCO 2014; 32: 1262-8

Chimiothérapie de deuxième ligne:

- 90% des patients développent une rechute dans les mois suivant le traitement de première ligne
- L'efficacité de la chimiothérapie en deuxième ligne est plus faible qu'en première ligne:
 - 15 à 40% de RO au lieu de 65 à 90% en première intention
 - Acquisition rapide de résistances à la chimiothérapie
- 1 seul essai prospectif:
 - chimiothérapie de deuxième ligne vs « BSC »

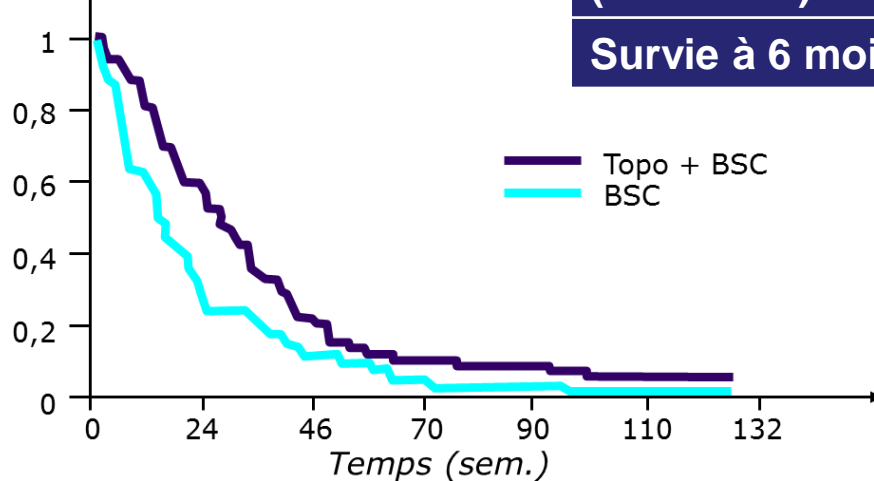
Topotécan oral vs BSC:

**Phase III
Deuxième
ligne**



	Topotécan (n=71)	BSC (n=70)	HR (IC 95%) p
Médiane SG (semaines)	26	14	0,64 (0,45- 0,90)
Survie à 6 mois	49%	26%	p = 0,010

Proportion cumulative
de survivants



Monochimiothérapie ou association?

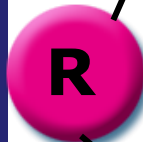
- Etude randomisée CAV vs Topotécan:
 - CAV tous les 21 jours
 - cyclophosphamide 1g/m² J1
 - Doxorubicine 45 mg/m² J1
 - Vincristine 2 mg/m² J1
 - Topotécan 1,5 mg/m² IV J1 à J5 tous les 21 jours

	Topotécan	CAV	p
Nombre de patients	107	104	
RO (%)	24,3	18,3	0,285
Médiane TTP (semaines)	13,3	12,3	0,552
Médiane SG (semaines)	25	24,7	NS

Topotécan oral vs topotécan IV:

Stratification:

- TTP depuis la 1^{er} ligne (3–6 mois vs > 6 mois)
- Sexe
- Présence de méta. hépatique

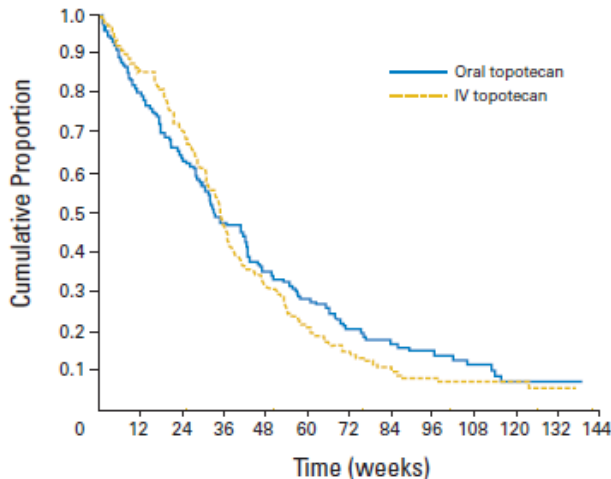


Topotécan IV

1.5 mg/m²/jour de J1 à J5 ts les 21 jours

Topotécan oral

2,3 mg/m²/jour de J1 à J5 ts les 21 jours



	Oral N=153	IV N=151
RO (%)	18	22
Médiane SG (sem)	33	35
Survie à 1 an (%)	32	29

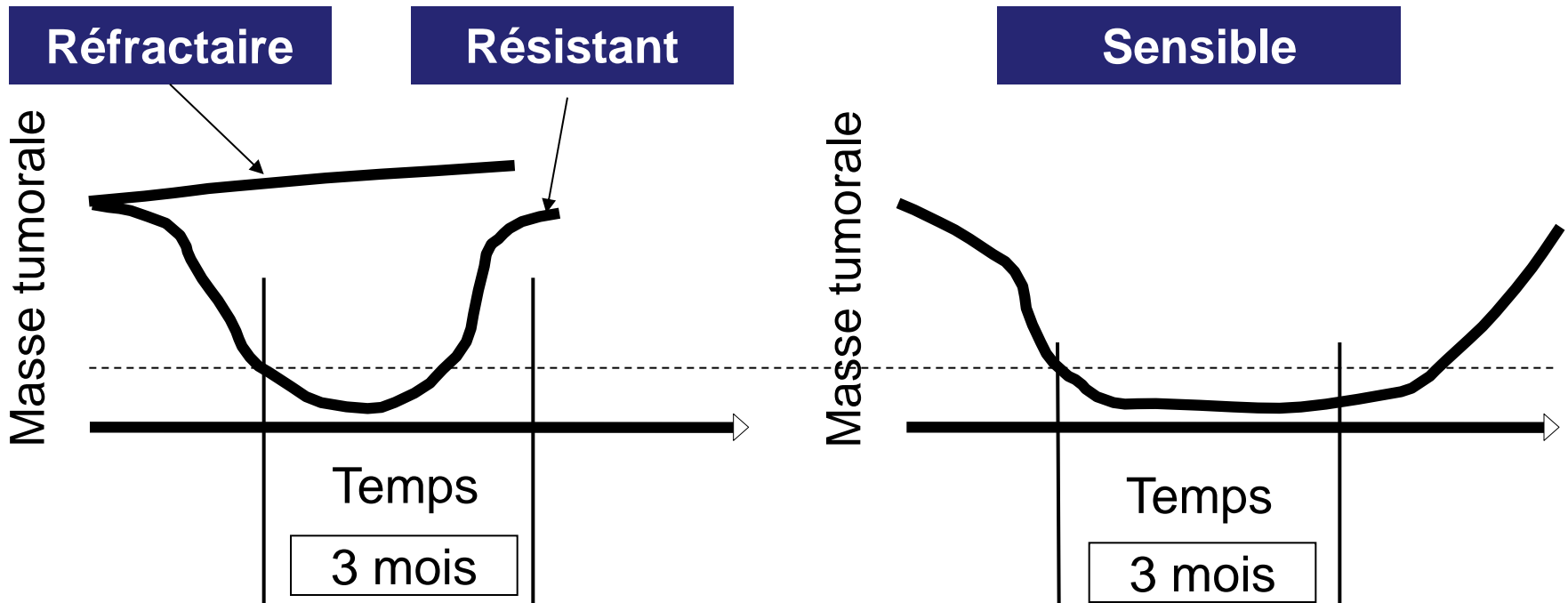
Topotécan sur 5 jours ou hebdo:

- Protocole utilisé dans les cancers de l'ovaire
 - 4 mg/m² J1, J8 et J15, cycles tous les 28 jours
- Aucune réponse dans l'essai de phase de II de G.Shah:
 - 22 pts sensibles (rechute > 3 mois)
 - Traités en première ligne par chimio à base de cisplatine
 - 4 patients stables
 - Médiane SG = 5 mois
- Pas d'essai de phase III publié comparant administration hebdo à administration sur 5 jours
- Essai de phase II randomisé topotécan hebdo +/- ziv-aflibercept

Topotecan seul hebdo	Sensibles (n=39)	Résistants (n=48)
RO (%)	0	0
Médiane SG (mois)	4,6	4,2
Médiane SSP (mois)	1,4	1,3

JW.Allen et al. JCO 2014; 32: 2463-70
G.Shah et al. Lung Cancer 2007; 57: 84-8

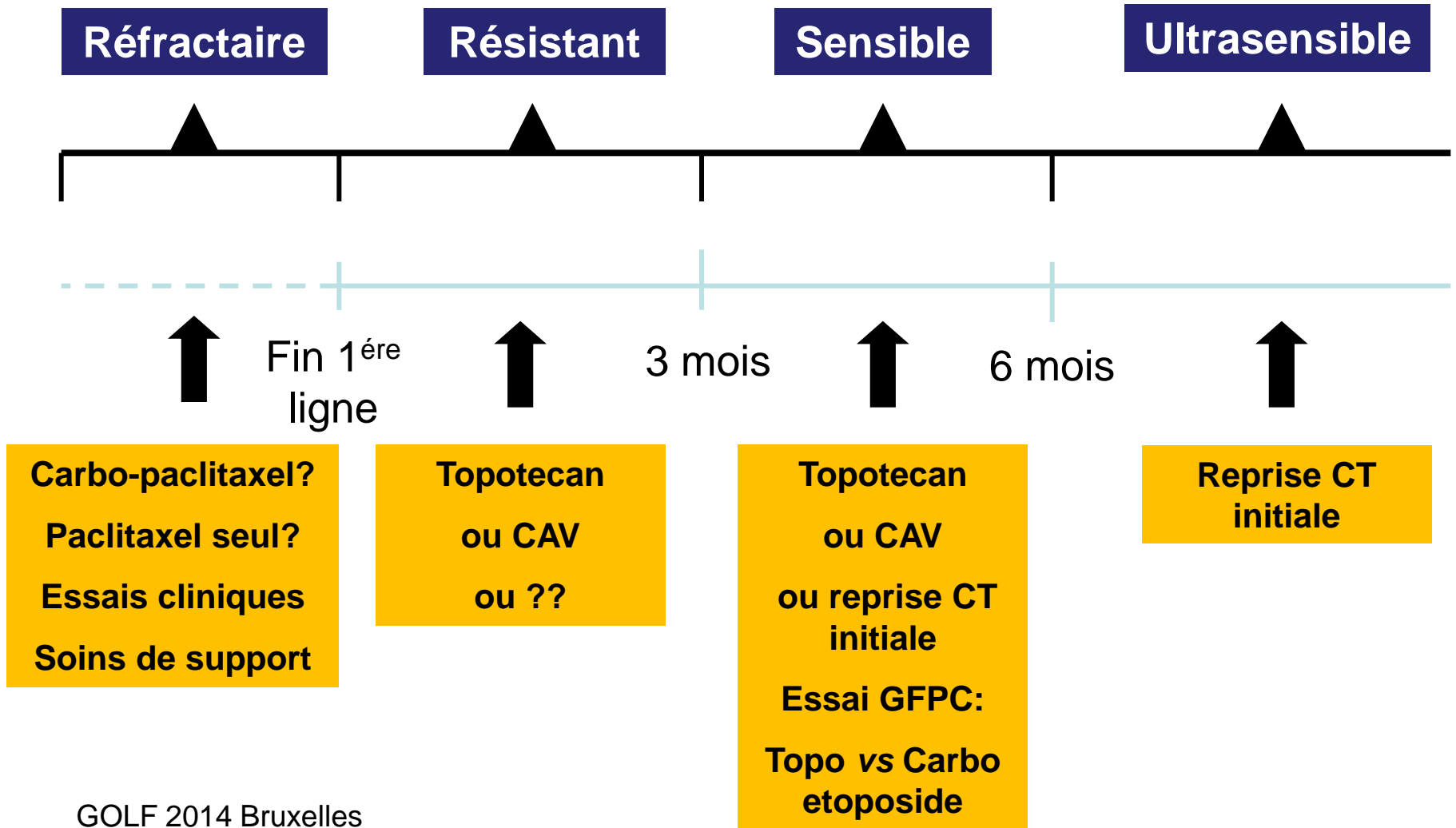
Importance du délai de rechute:



RO:	14% (0-70%)	27,7% (0-77%)	p=0,0001
Médiane SG:	5,4 mois	7,7 mois	p=0,0035

- Méta-analyse de 21 essais de seconde ligne
- 1694 patients

CPC - traitement de 2^{ème} ligne en fonction du délai de rechute:



Amrubicine en traitement de deuxième ligne

Phases II	Chimio.	n	RO (%)	Médiane de SSP (mois)	Médiane de SG (mois)	Neutropénie Grade ≥ 3 (%)	Neutropénie fébrile (%)
DS Ettinger*	Amrubicine	75	21%	3,2	6	66,7	11,6
RM Jotte**	Amrubicine	50	44%	4,5	9,2	61	10
	Topotecan	26	15%	3,3	7,6	78	9
A.Inoue***	Amrubicine	29	38%	3,5	8,1	97	14
	Topotecan	30	13%	2,2	8,4	87	3

Phase III	Chimio	n	Médiane SG (mois)
J.Von Pawel	Amrubicine	225**/199*	9,2/6,2
	Topotecan	117**/96*	9,9/5,7

*patients résistants

**patients sensibles

*** patients résistants et sensibles

DS Ettinger et al. JCO 2008; 28: 2598-603

R.Jotte et al. JCO 2010; 29: 287-93

A.Inoue et al. JCO 2008; 26: 5401-6

J.Von Pawel et al. JTO 2011; 6: S274

En pratique, CPC étendu:

- Chimiothérapie de première ligne:
 - Cisplatine-étoposide, PCDE chez les sujets PS 0 ou 1
 - Carboplatine-étoposide chez les sujets fragiles et/ou âgés, contre-indications au cisplatine + facteurs de croissance hématopoïétiques
 - 6 cycles maxi
- En deuxième ligne:
 - Si patient ultra-sensible (délai > 6 mois):
 - Reprise chimiothérapie initiale (recommandation ACCP 2013)
 - Si patient sensible (délai > 3 mois):
 - Reprise chimiothérapie initiale ou topotécan IV ou PO sur 5 jours (seule molécule ayant une AMM en deuxième ligne)
 - Si patient résistant (délai < 3 mois):
 - Changement de chimiothérapie:
 - Topotécan?
 - CAV?
 - Carboplatine-paclitaxel?
 - Si patient réfractaire:
 - Essai thérapeutique?
 - BSC?

Nouvelles approches thérapeutiques

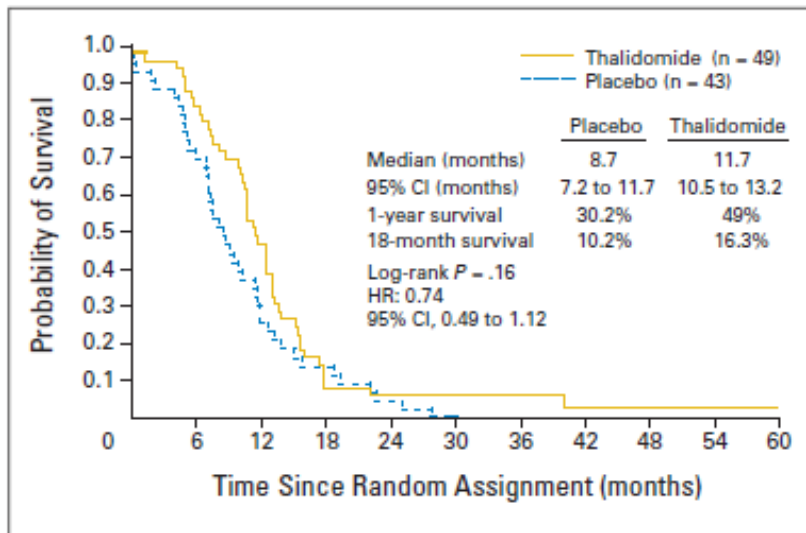
- Inhibition de l'angiogénèse
- Thérapeutiques ciblées
- Immunothérapie
- Place de la radiothérapie dans les CPC diffus

Inhibition de l'angiogénèse:

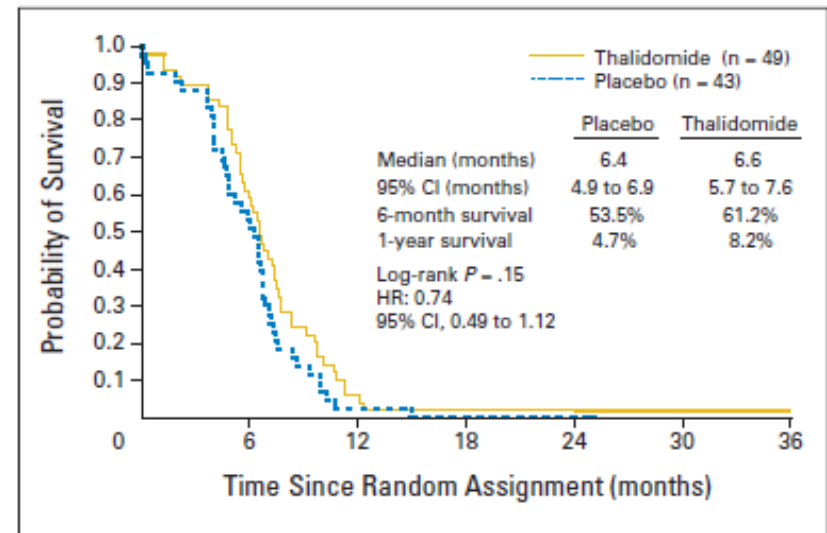
- Essai chimio + thalidomide vs chimio + placebo



Survie globale



Survie sans progression



Inhibition de l'angiogénèse:

- Essai chimio + thalidomide vs chimio + placebo
- 724 patients présentant un CBPC de stade limité ou métastatique, PS 0-3

(n = 365)



PE x 6 + thalidomide 100 mg/j

Thalidomide 100-150-200 mg/j

2 ans maximum

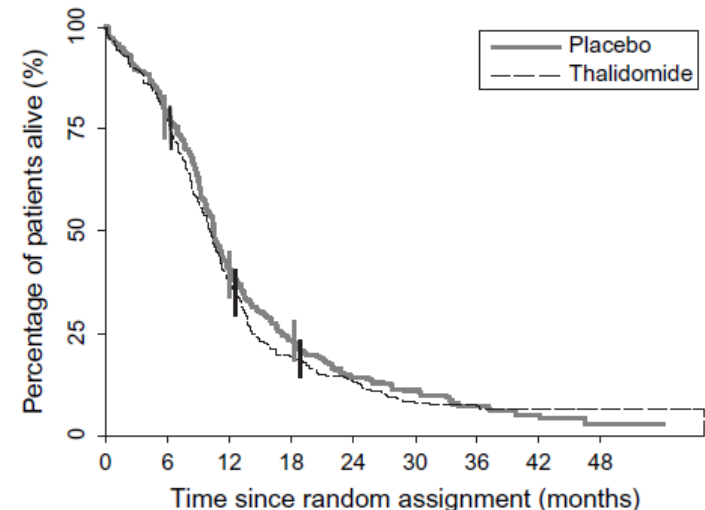
PE x 6 + placebo

Placebo

(n = 359)

PE = carboplatine AUC = 5 à J1
+ étoposide 120 mg/m² J1, J2
et 100 mg 2 fois/j à J3
Cycles toutes les 3 sem

**Augmentation des événements thrombo-emboliques dans le bras thalidomide:
19% vs 10% (HR = 2,13; p < 0,001)**



Inhibition de l'angiogénèse:

- Essai IFCT 08-02: chimio + bevacizumab vs chimio + placebo

147 Patients
< 75 ans
PS 0 à 2
Perte de poids < 10%
Répondeurs après 2 cures
PE ou PCDE

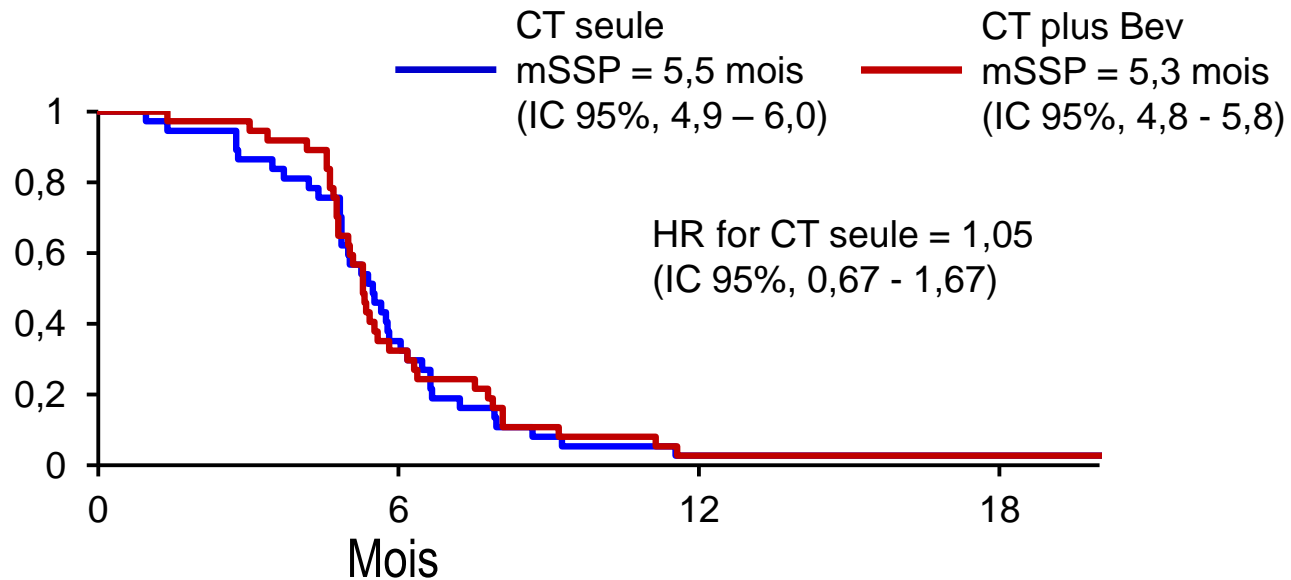
N=37



4 cures PE ou PCDE + bevacizumab 7,5 mg/kg jusqu'à progression (pas d'IPC)

N=37

4 cures PE ou PCDE + IPC

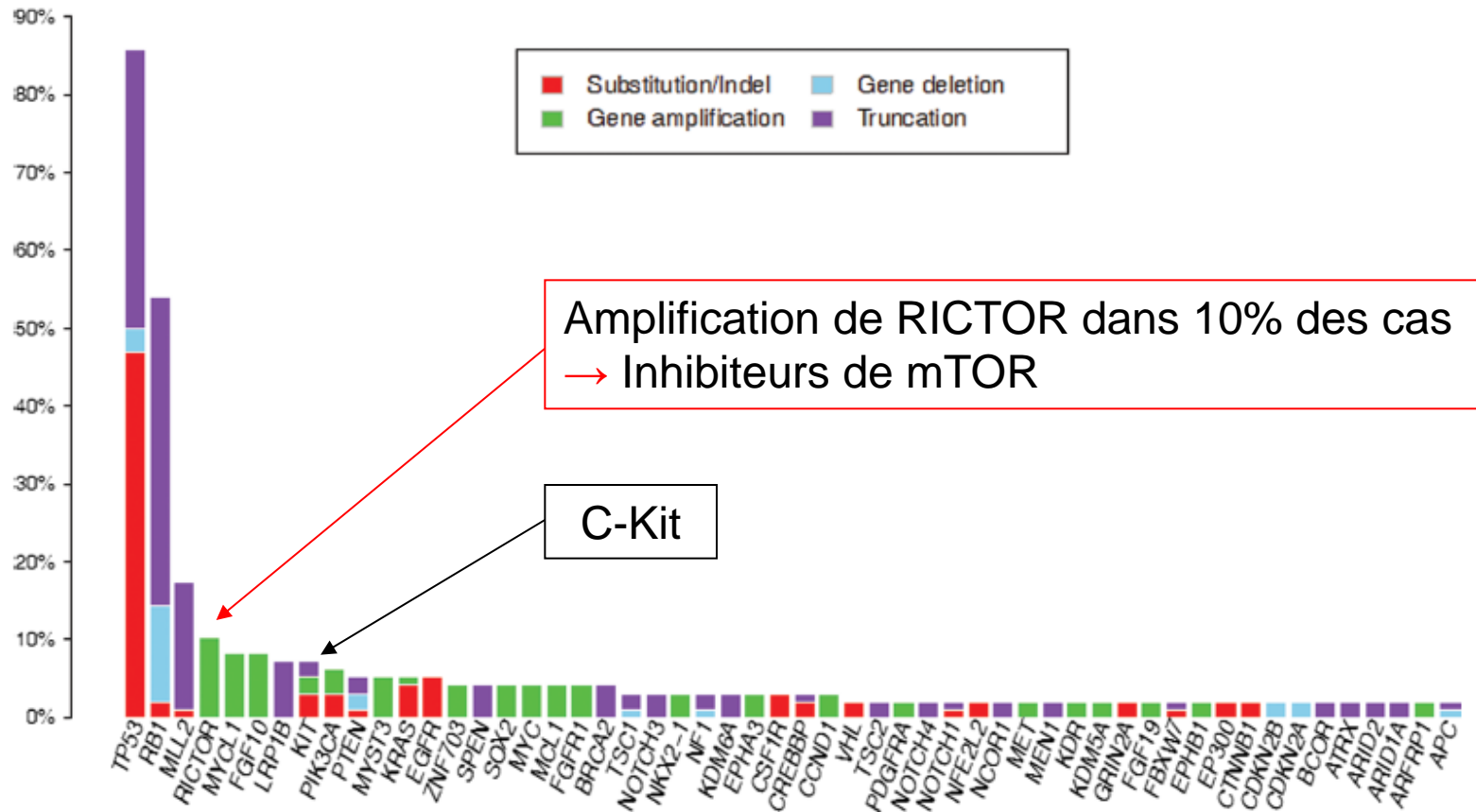


Thérapeutiques ciblées

PATHWAY	AC		SQCC		SCLC	
	%	Genes involved	%	Genes involved	%	Genes involved
RTK	50%	EGFR, ALK, MET, ERBB2, ROS, RET	27%	EGFR, FGFR1-3, ERBB2, ERBB3, DDR2	6%	FGFR1
RAS/RAF	25%	KRAS, NF1, BRAF, NRAS	22%	NF1, KRAS, HRAS, NRAS, RASA1, BRAF		
PI3K/AKT	10-12%	PIK3CA, PTEN, AKT1	59%	PIK3CA, PTEN, AKT1, AKT2, AKT3, TSC1-2	10%	PTEN
LKB1/AMPK	15-30%	LKB1				
TP53	50%	P53, MDM2	80%	TP53	80-90%	TP53
RB1/ CDKNA2	15-20	CDKNA2	79%	CDKNA2, RB1	100%	RB1, CCNE1
MYC	30%	MYC			16-30%	MYC, MYCN, MYCL
Epigenetic regulation	22%	SMARCA4, ARID1A, SETD2	20%	MLL2	19%	EP300, CREBBP, MLL
Developmental pathway	20%	NKX2.1/TTF1	44%	SOX2, TP63, NOTCH1, NOTCH2, ASCL4, FOXP1	20%	SLIT2, EPHA7
Oxidative stress response	10%	KEAP1	34%	KEAP1, NRF2, CUL3		

Thérapeutiques ciblées

- Analyse NGS sur 98 cas de CPC
- 386 altérations retrouvées: 3,9 par tumeur (1 – 10)
- Dans 52% des cas: altération potentiellement ciblable



Thérapeutiques ciblées

Table 1 Twenty-nine most frequently altered genes in 98 cases of SCLC

Gene	Predicted to be actionable	Substitution/indel	Amp	Deletion	Truncation	Fusion/rearrangement	Number of samples	Percentage of samples (%)
<i>TP53</i>	No	46	0	3	35	0	84	86
<i>RB1</i>	No	2	0	12	39	0	53	54
<i>MLL2</i>	No	1	0	0	16	0	17	17
<i>RICTOR</i>	Yes	0	10	0	0	0	10	10
<i>MYCL1</i>	No	0	8	0	0	0	8	8
<i>FGF10</i>	No	0	8	0	0	0	8	8
<i>LRP1B</i>	No	0	0	0	7	0	7	7
<i>KIT</i>	Yes	3	2	0	2	0	7	7
<i>PIK3CA</i>	Yes	3	3	0	0	0	6	6
<i>PTEN</i>	Yes	1	0	2	2	0	5	5
<i>MYST2</i>	No	0	5	0	0	0	5	5
<i>KRAS</i>	Yes	4	1	0	0	0	5	5
<i>EGFR</i>	Yes	5	0	0	0	0	5	5
<i>ZNF703</i>	No	0	4	0	0	0	4	4
<i>SPEN</i>	No	0	0	0	4	0	4	4
<i>SOX2</i>	No	0	4	0	0	0	4	4
<i>MYC</i>	No	0	4	0	0	0	4	4
<i>MCL1</i>	Yes	0	4	0	0	0	4	4
<i>FGFR1</i>	Yes	0	4	0	0	0	4	4
<i>BRCA2</i>	Yes	0	0	0	4	0	4	4
<i>TSC1</i>	Yes	0	0	1	2	0	3	3
<i>NOTCH3</i>	No	0	0	0	3	0	3	3
<i>MX2-1</i>	No	0	3	0	0	0	3	3
<i>NF1</i>	Yes	0	0	1	2	0	3	3
<i>KDM6A</i>	No	0	0	0	3	0	3	3
<i>EPHA3</i>	Yes	0	3	0	0	0	3	3
<i>CSF1R</i>	No	3	0	0	0	0	3	3
<i>CREBBP</i>	No	2	0	0	1	0	3	3
<i>CCND1</i>	Yes	0	3	0	0	0	3	3

SCLC, Small cell lung cancer.

Thérapeutiques ciblées

cible	médicaments	résultats
c-kit (expression dans 70% des cas)	Imatinib seul	négatif
b-cl2	PE +/- oblimersen (antisense) Gossypol seul Topotecan +/- obatoclastax	négatif négatif négatif
Voie hedgehog	PE +/- vismodegib	négatif
VEGFR + autres cibles	Topotecan +/- alfibercept PE +/- vandetanib (ZD6474) Pazopanib Sunitinib en maintenance	négatif négatif En cours En cours
Inhibiteurs Aurora kinase	Alisertib	En cours
Inhibiteurs de mTOR	Temsirolimus, everolimus	En cours
Inhbiteurs d' IGFR	PE +/- cixutumumab PE +/- ganitumab	Négatif Négatif
Réparation de l'ADN	Inhibiteurs de PARP	En cours

Sanborn et al ASCO 2014: Abstr 7506

RN.Pillai, TK. Owonikoko. Semin Oncol 2014; 41: 133-42

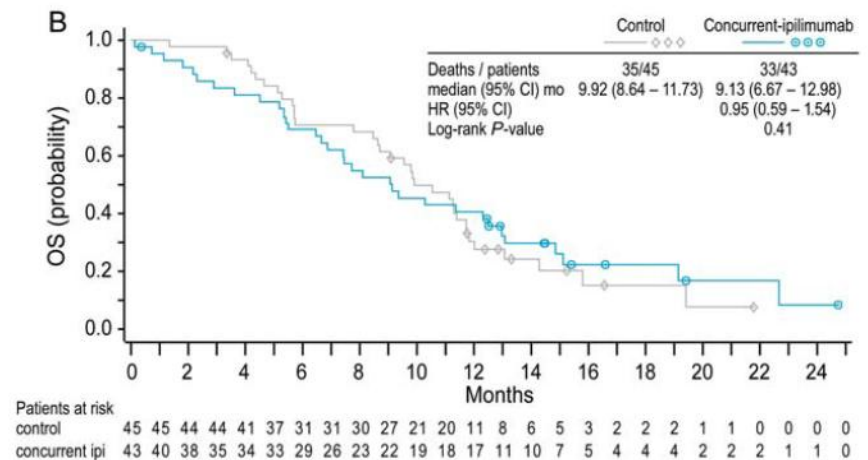
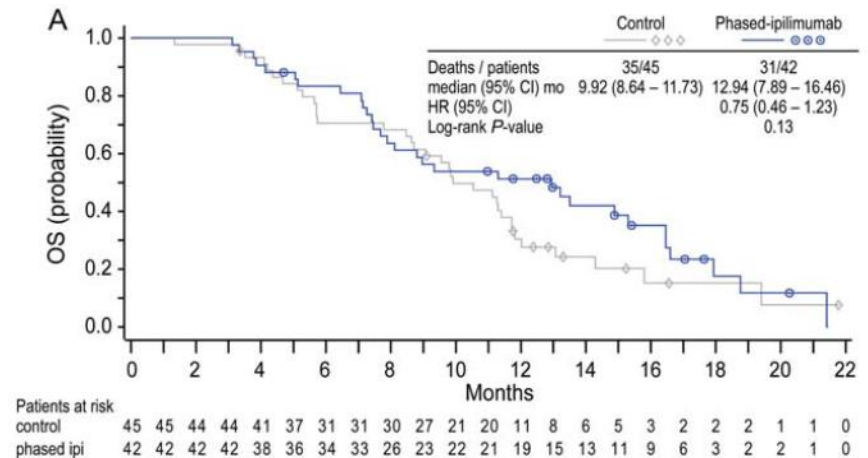
A.Morabito et al. Crit Rev Oncol Hemato 2014

Chimiothérapie + immunothérapie:

- Essai chimio + ipilimumab vs chimio + placebo

- 130 pts
- CPC diffus
- Randomisation dans 3 bras:
 - Carbo + paclitaxel + placebo
 - Carbo + paclitaxel + ipilimumab concomitant
 - Carbo + paclitaxel + ipilimumab séquentiel

Essai de phase III en cours



Place de l'irradiation cérébrale prophylactique ou IPC

- Essai de l'EORTC:
 - 18-75 ans ; PS 0-2, sans métastase cérébrale ou méningée évidente (pas d'imagerie systématique)
 - En réponse après 5 ou 6 cycles de chimiothérapie

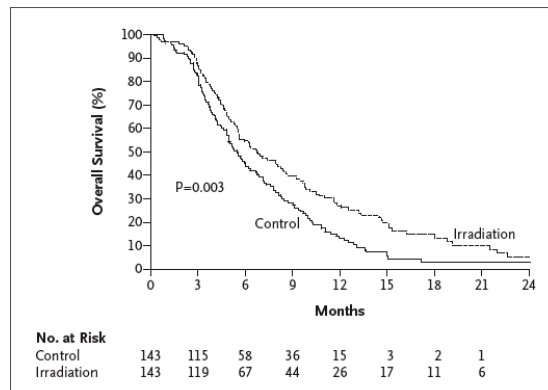
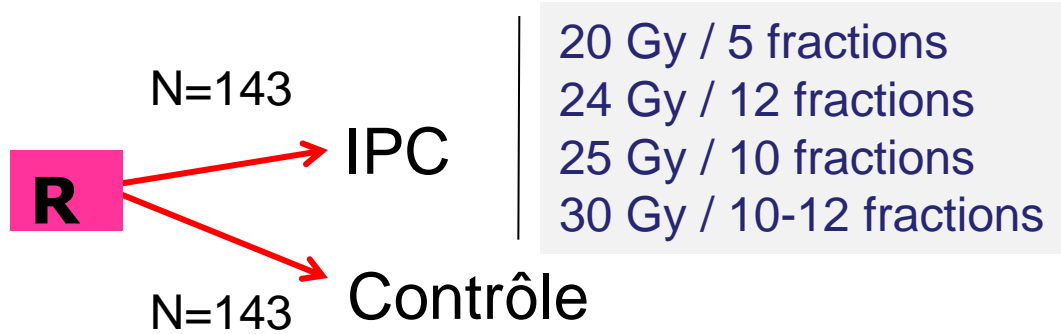


Figure 3. Overall Survival.

Patients in the irradiation group had a longer median overall survival (6.7 months) than did those in the control group (5.4 months) ($P=0.003$; hazard ratio, 0.68; 95% CI, 0.52 to 0.88).

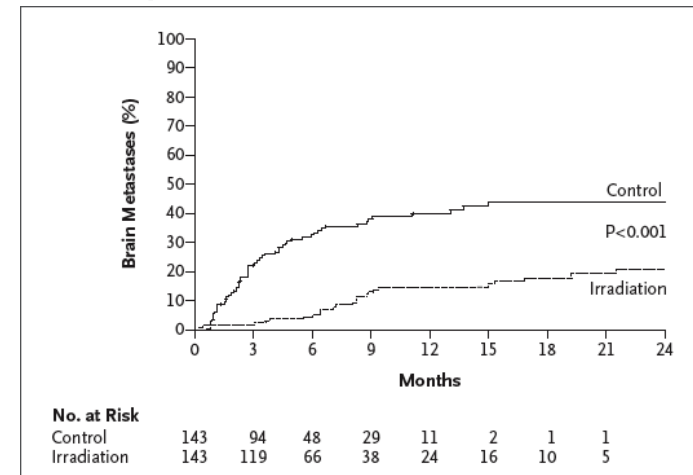
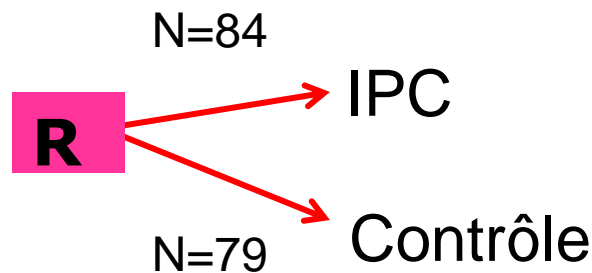


Figure 1. Cumulative Incidence of Symptomatic Brain Metastases.

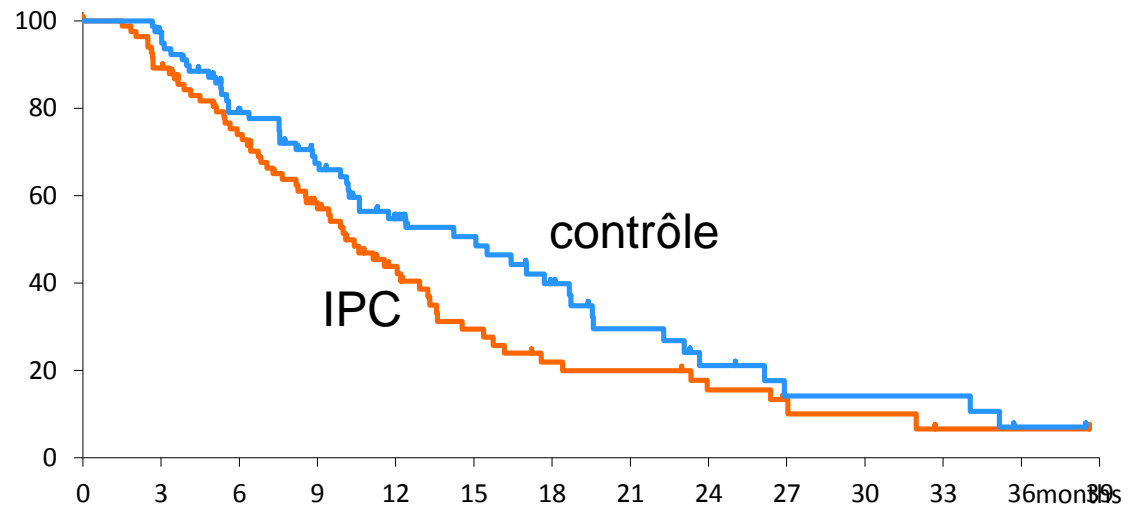
The difference in the cumulative incidence of brain metastases between the irradiation group and the control group was significant ($P<0.001$, by Gray's method).

Place de l'irradiation cérébrale prophylactique ou IPC

- Essai japonais:
 - PS 0-2, sans métastase cérébrale (IRM systématique négative)



	IPC n=84	Contrôle n=79
HR (IC 95%)	1.38 (0.95, 2.02); p=0,091	
Médiane SG (IC 95%) mois	10.1 (8.5, 13.2)	15.1 (10.2, 18.7)



Place de l'irradiation thoracique

- Essai de l'EORTC:
 - Objectif principal: survie globale à 1 an

- CPC diffus
- PS 0-2
- Quelque soit la réponse après 4 à 6 cycles à base de platine

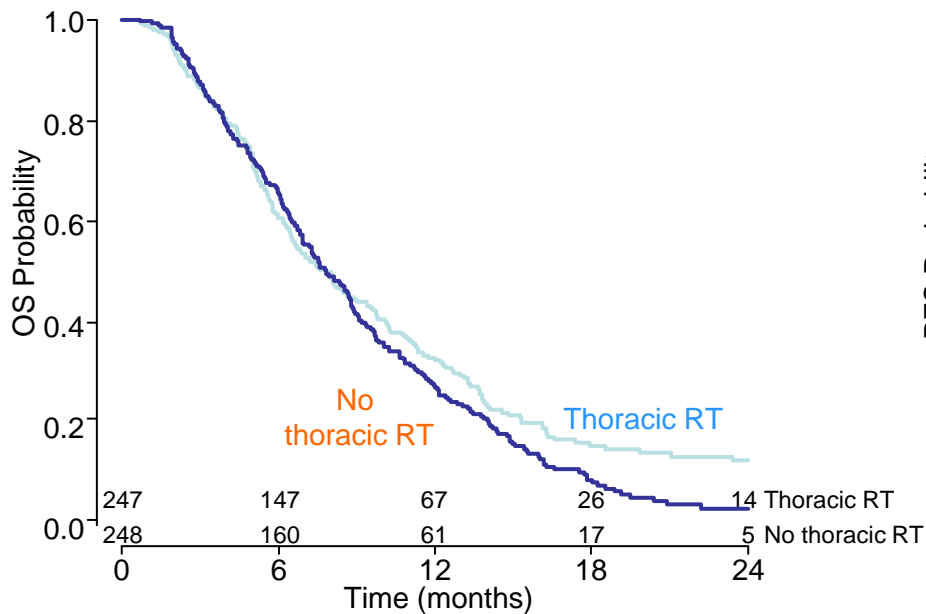
R
1:1

RT (30 Gy/10 fractions) + IPC
(n=247)

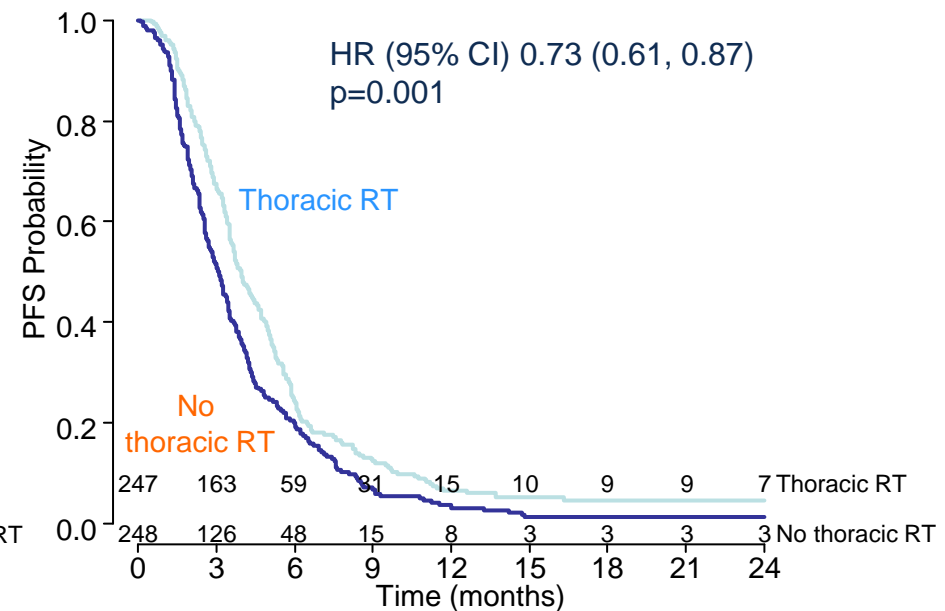
IPC
(n=248)

Place de l'irradiation thoracique

Survie globale



SSP



	RT	Pas de RT	HR; p
SG 1 an	33%	28%	0,84; 0,066
SG 2 ans	13%	3%	0,004

Moins de progression thoracique
19,8% vs 46% (p = 0,0001)

Conclusions

- Peu de progrès depuis 15 ans
- Piste de l'inhibition de l'angio-génèse décevante
- Utilisation de thérapeutiques ciblées soit seules, soit en association avec chimiothérapie décevante:
 - Importance d'identifier de nouvelles cycles thérapeutiques
- Des espoirs dans les nouveaux traitements immunologiques (inhibition des « check points)
- Rôle controversé de l'IPC:
 - Si excellente réponse au traitement de première ligne
 - Si imagerie cérébrale négative
- Rôle de l'irradiation médiastinale discutable
 - Essai RTOG 0937 en cours sur irradiation des sites persistant après chimio
- Nécessité de poursuivre la recherche clinique