

Carcinomes bronchiques à petites cellules limités: Approche standard et nouvelles approches therapeutiques

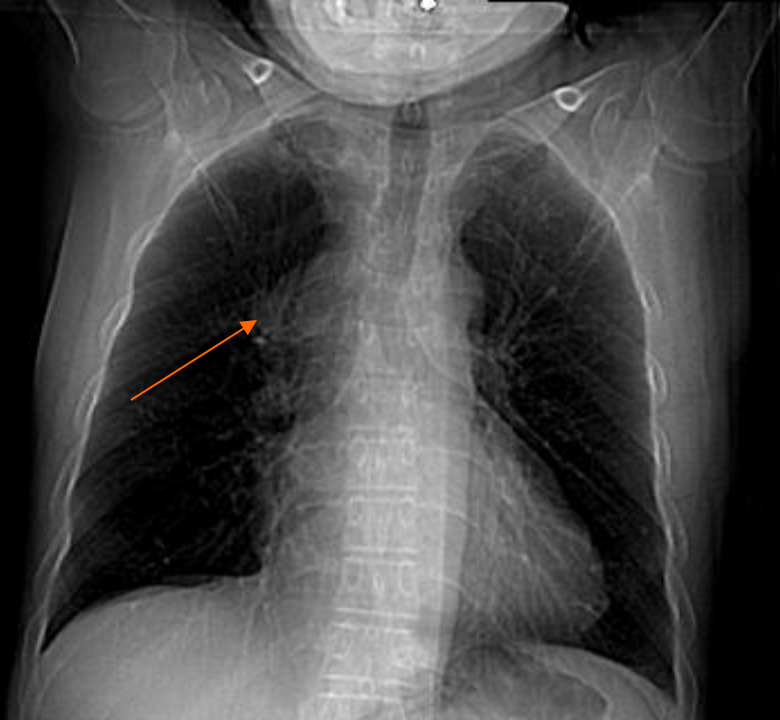
Cécile Le Péchoux
Département de radiothérapie
Gustave Roussy
Bruxelles, GOLF 2014

CPC limité : y-a-t-il eu des avancées dans la prise en charge ?

- ◆ Association CT-RT est le traitement standard
- ◆ Taux de réponse bons
 - ❖ Taux de réponses objectives 64-95%
 - ❖ Taux de réponses complètes 45-75%
- ◆ IPC en cas de RC
- ◆ Mais risque de rechute précoce élevé
 - ❖ Survie médiane 14-23 mois
 - ❖ Survie à 2 ans 25 to 47%
 - ❖ Survie à 5 ans 10 to 25%

Progrès récents liés surtout à l'intégration de la radiothérapie thoracique et l'IPC (Murray et al, 2003) mais aussi selection patients et peut etre classification..

CPC limité



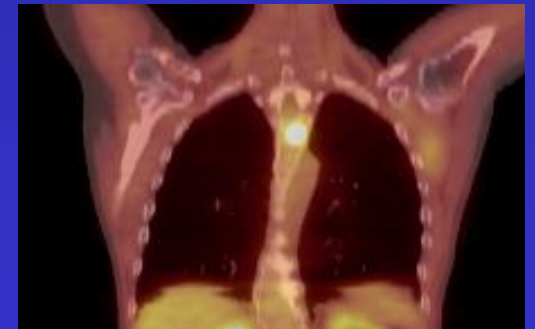
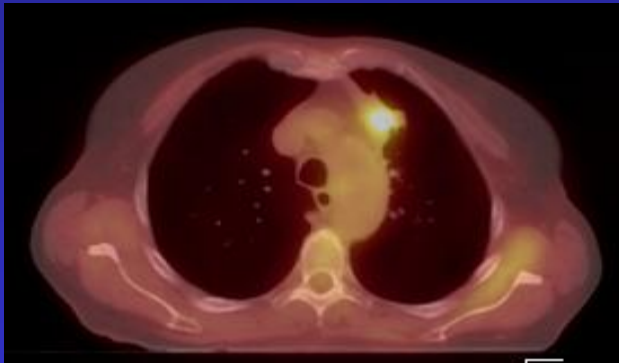
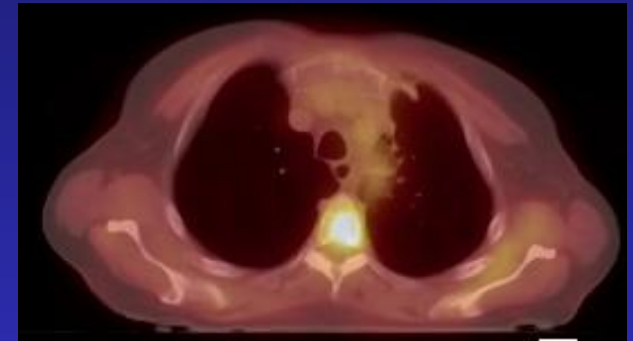
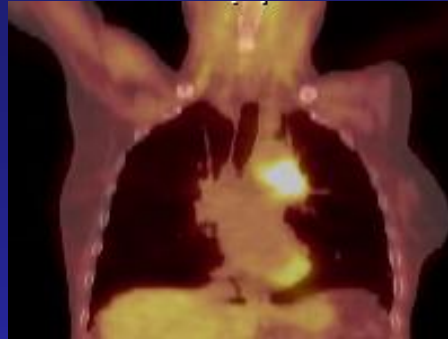
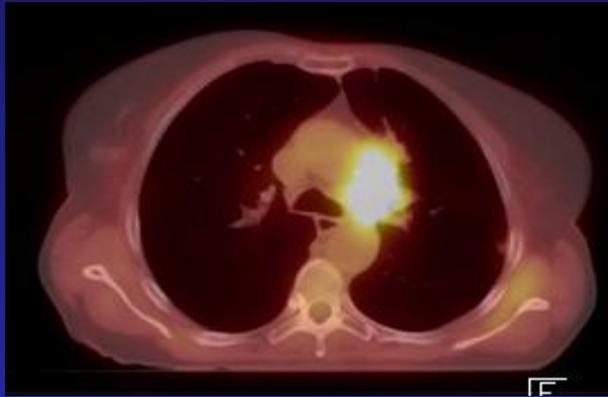
Role de la TEP dans les CPC ?

- ◆ The use of PET is not based on randomized trials and treatment decisions should not be based on PET findings alone.
- ◆ PET findings which could modify treatment decisions should be pathologically confirmed
- ◆ May be useful for target delineation in patients undergoing radiotherapy
- ◆ CT underestimates nodal extension in 31% of pts

De Ruysscher, et al. EORTC recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. J Clin Oncol 2010.

Inoue et al, Surgical results for SCLC based on the new TNM staging ATS 2000. ESMO Guidelines Ann Onc 2012

Surprise du TEP-scan: lesion en D4



Importance croissante TEP et toujours
l'imagerie cerebrale dans le bilan
d'extension +++

CPC limité : y-a-t-il eu des avancées dans la prise en charge ?

- ◆ Association CT-RT est le traitement standard
- ◆ Taux de réponse bons
 - ❖ Taux de réponses objectives 64-95%
 - ❖ Taux de réponses complètes 45-75%
- ◆ IPC en cas de RC
- ◆ Mais risque de rechute précoce élevé
 - ❖ Survie médiane 14-23 mois
 - ❖ Survie à 2 ans 25 to 47%
 - ❖ Survie à 5 ans 10 to 25%

Progrès récents liés surtout à l'intégration de la radiothérapie thoracique et l'IPC
Murray et al, 2003

Role de la RT thoracique dans les CPC limités

Méta-analyse: 13 essais (2 140 pts) comparant CT-RT à CT exclusive :



5% de la survie à 3 ans en associant la RT
(10% avec CT, 15 % avec CT-RT)

Pas de différence entre

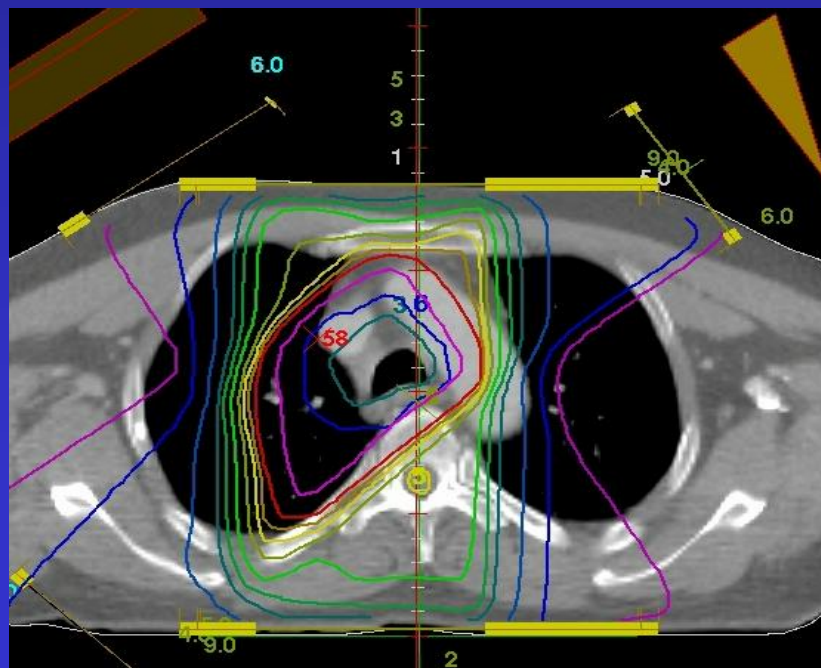
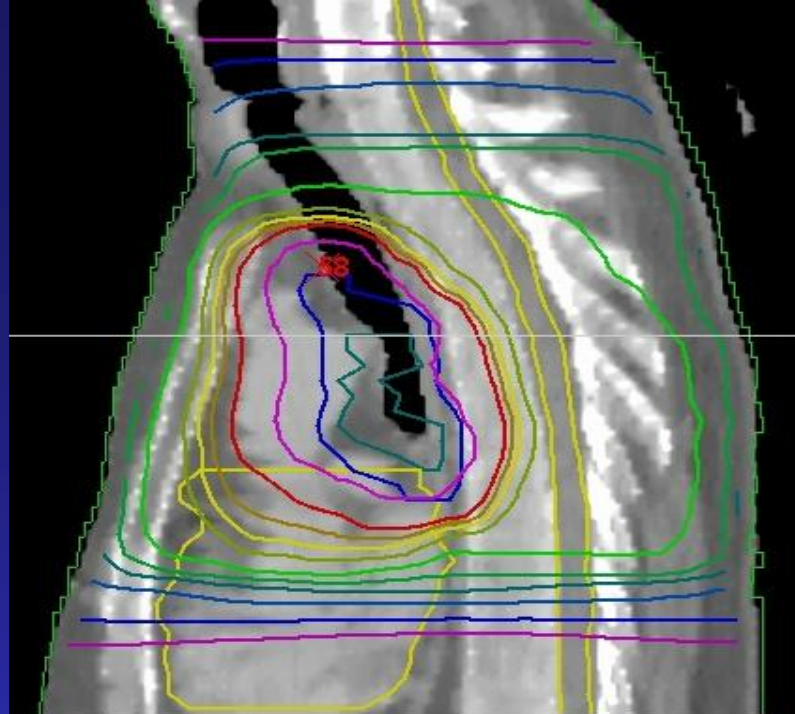
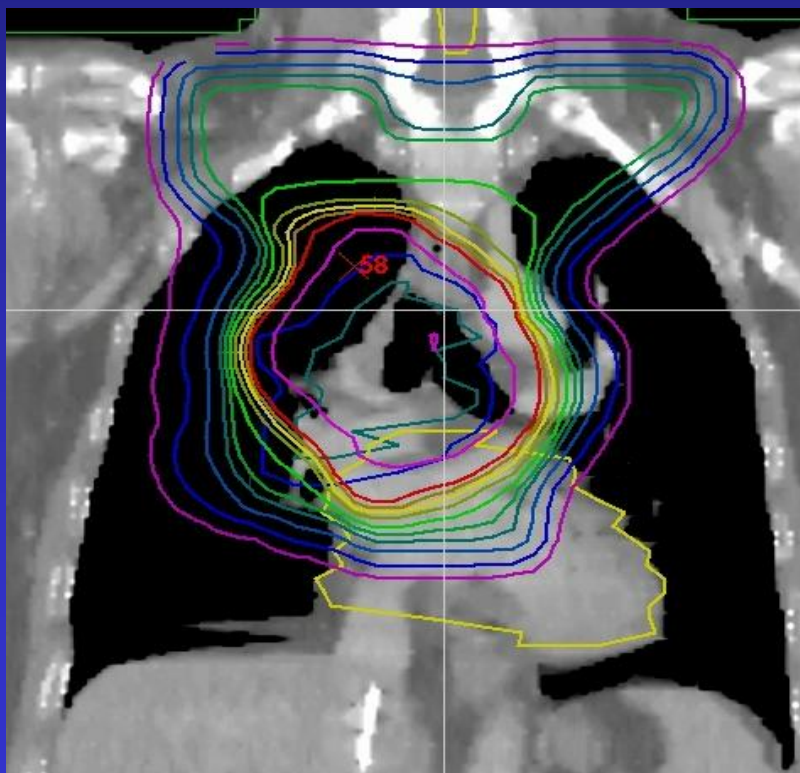
- RT précoce et tardive
- Schémas Séquentiels, concomitants ou alternés

Bénéfice de CT-RT, surtout chez les pts jeunes < 55 ans
Survie à 3 ans : 9% (CT) et 17 % (CT-RT)

CPC Chimiothérapie en 1ere ligne

- ◆ Associations les plus utilisées
 - ❖ Cisplatine-Etoposide
 - ❖ Carboplatine-Etoposide
 - ❖ Cisplatine Irinotecan ou carboplatine Irinotecan (Asie)
- ◆ En concomitant à RTT
 - ❖ Cisplatine-Etoposide
 - ❖ Carboplatine-Etoposide

Exemple de traitement par radiothérapie thoracique classique d'un CPC limité



CPC limité: Comment améliorer les traitements combinés

- ◆ Meilleure modalité d'association CT-RT (séquentielle, alternée, concomitante) ?
- ◆ Meilleur fractionnement de la RT? classique ou fractionné accéléré?
- ◆ Timing ?
- ◆ Dose optimale ?
- ◆ Nouvelles drogues associées?
- ◆ RT conformationnelle sans irradiation ganglionnaire prophylactique ?

RT-CT dans les CPC localisés Modalité optimale?

◆ Séquentiel versus concomitant (228pts)

➤ SM	19.5 mois	27.2 mois
➤ Survie à 3A	21%	31%
➤ Tox oesoph >gr3	3.5%	8.8%

Takada 2002

◆ Alterné versus séquentiel (335 pts)

➤ SM	15 mois	15 mois
➤ Survie à 3A	12%	15%
➤ Rechute locale	60%	60%
➤ Tox oesoph >gr3	3%	3%

Gregor JCO 97

◆ Alterné versus concomitant (156 pts)

➤ SM	13.5 m	14 m
➤ Survie à 3 A	6%	11%
➤ Fibrose pulm	2	7

Lebeau Cancer 2000

Traitement de première ligne pour les patients en bon état général

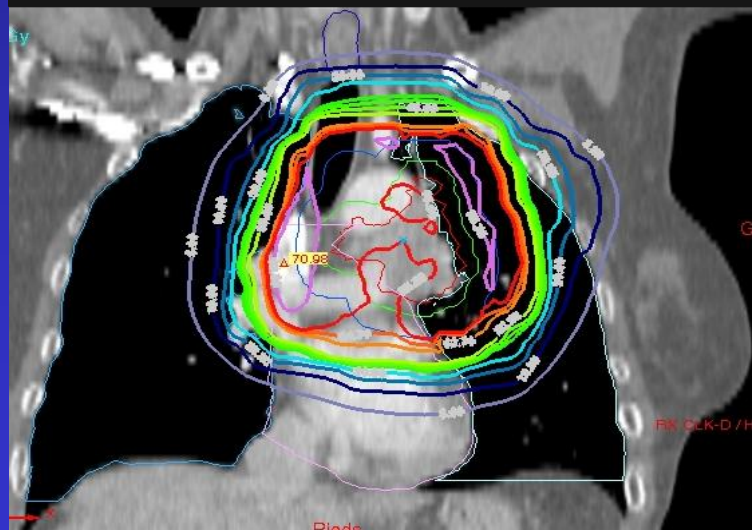
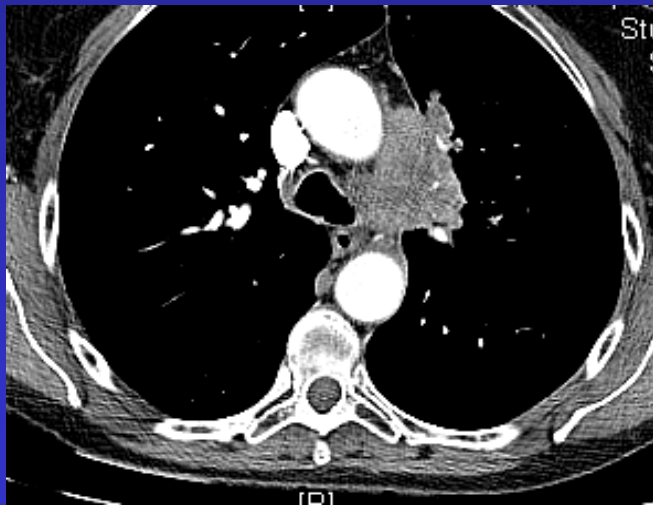
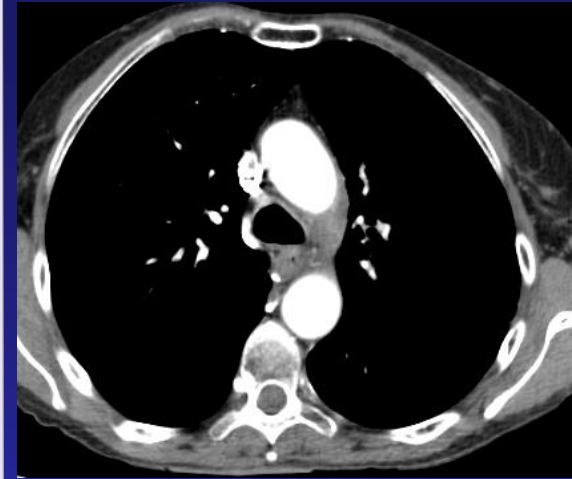
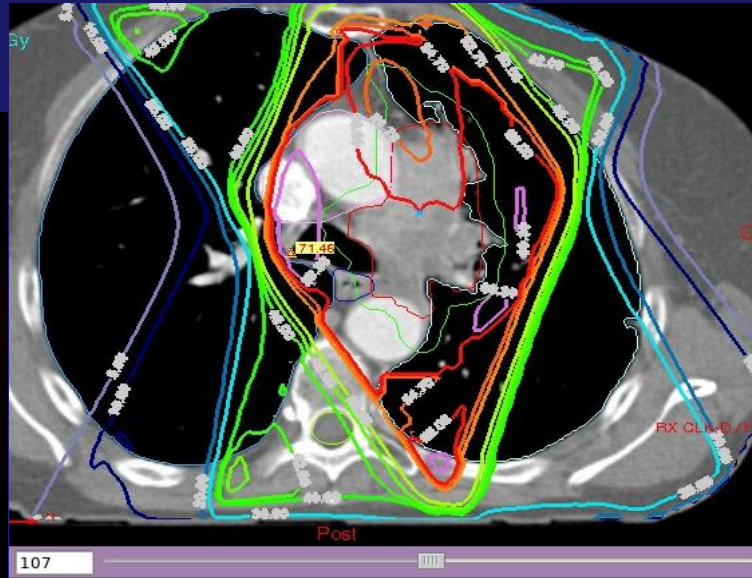
- ◆ Patients should be considered for concomitant CTRT, taking into consideration the feasibility of radiation treatment plan and good planning target volume coverage while maintaining normal tissue dose constraints

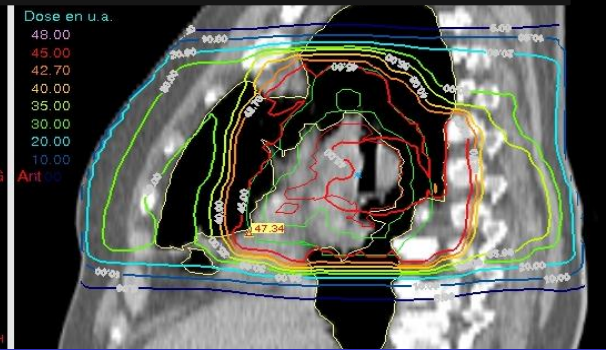
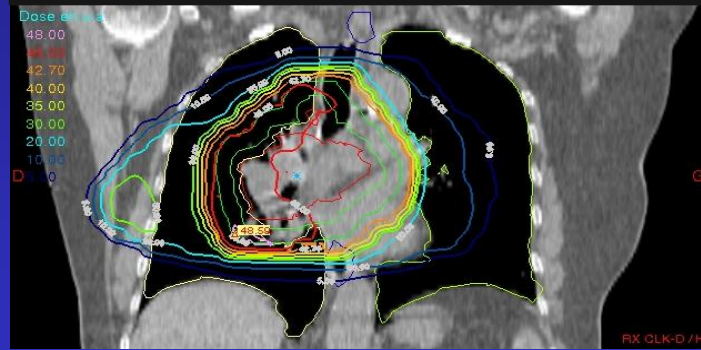
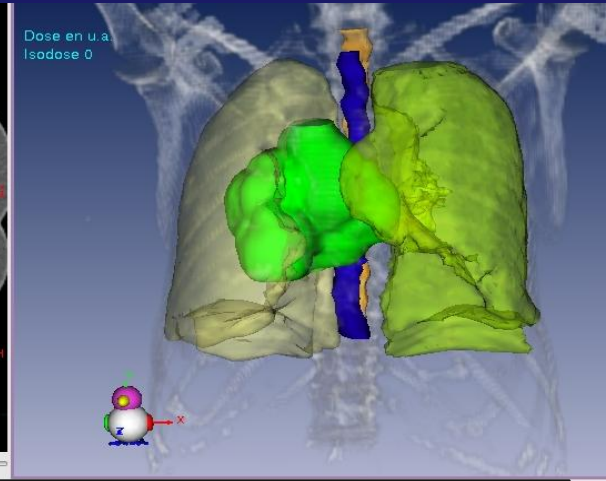
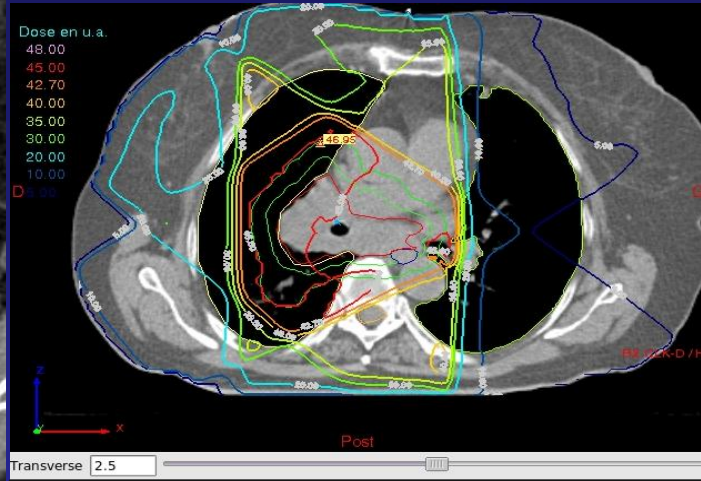
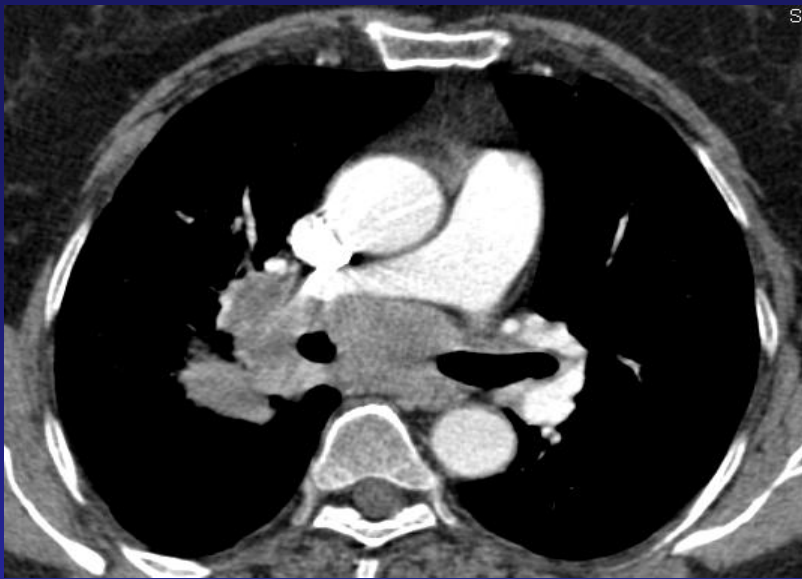
Strength of recommendation: A
Level of evidence: II

De Ruysscher, et al. EORTC recommendations for planning and delivery of high-dose, high precision radiotherapy for lung cancer. J Clin Oncol 2010.

Baas et al. Concurrent CT (carboplatin, paclitaxel, etoposide) and involved field RT in LD SCLC: a Dutch multicenter phase II study. Br J Cancer 2006

Yuen et al. Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096: EP, and TRT administered once or twice daily in LD SCLC. Cancer 2000





CPC limité: Comment améliorer les traitements combinés

- ◆ Meilleure modalité d'association CT-RT (séquentielle, alternée, concomitante) ?
- ◆ Meilleur fractionnement de la RT? classique ou fractionné accéléré?
- ◆ Timing ?
- ◆ Dose optimale ?
- ◆ Nouvelles drogues associées?
- ◆ RT conformationnelle sans irradiation ganglionnaire prophylactique ?

Concurrent CT-RT : Conventional versus Hyperfractionated Accelerated TRT with 4 EP

Results :	RT(45Gy/5wks)	HFRT(45Gy/3wks)	P
CRR	49 %	56 %	ns
ORR	87 %	87 %	
MST	19 m	23 m	
2-5-Year S	41%/16 %	47 %/26%	0.04
2-Year DFS	24 %	29 %	0,10
LR	52 %	36 %	0.06
LR + Dist R	23%	6%	0.01

Turrisi et al,NEJM 1999

Concurrent CT-RT : Conventional versus Hyperfractionated Accelerated TRT

Toxicity	RT	HFRT
Oesophagitis gr 3	11%	27 %
Oesophagitis gr 4	5 %	5 %
Myelotox Gr 3/4	21/64%	25/62%

Turrisi et al, NEJM 1999

CPC limité: Comment améliorer les traitements combinés

- ◆ Meilleure modalité d'association CT-RT (séquentielle, alternée, concomitante) ?
- ◆ Meilleur fractionnement de la RT? classique ou fractionné accéléré?
- ◆ **Timing ?**
- ◆ Dose optimale ?
- ◆ Nouvelles drogues associées?
- ◆ RT conformationnelle sans irradiation ganglionnaire prophylactique ?

Timing of radiotherapy

P

NS

p= 0.144

S

p= 0.008

NS

NS

p= 0.052

NS

NS

Trials assessing timing of radiotherapy.

Author	Year	n	Dose/fr (Gy)	CT	TR timing	MS	2-0
Perry et al. [4]	1987	270	50/2 OD	6 cycles of CVE every 3 weeks then CAV alternating with CVE during 18 months (with limit on adriamycin dose)	conc C1 (D1) conc C4 (D64)	13 14.5	24 31.0
Murray et al. [15]	1993	308	40/2.67 OD	CAV alternating with PE (3 cycles of each)	conc C2 (D22) conc C6 (D106)	21.2 16	40 33.0
Work et al. [17]	1997	199	40-45/2 OD	PE x 2, then CAV x 4, then PE x 1, then CAV x 2	seq C1 (D1) seq C6 (D127)	10.5 12	20.0 19
Jeremic et al. [16]	1997	107	54/1.5 BD	CbE during RT, then 4 PE CbE during RT with PE before and after RT	conc C1 (D1) conc C3 (D36)	34 26	71.0 52.0
Skarlos et al. [18]	2001	81	45/1.5 BD	CbE x 6	conc C1 (D1) conc C4 (D63)	17.5 17	35.0 28.0
Spiro et al. [19]	2006	325	40/2.67 OD	CAV alternating with PE (3 cycles of each)	conc C2 (D22) conc C6 (D106)	13.7 15.1	22 31

2 meta-analyses Fried JCO 2004 et De Ruyscher 2006
Plutôt en faveur RT précoce mais NS ou marginalement S

Impact of time between D1 of CT and last day of chest TRT on Survival and LC

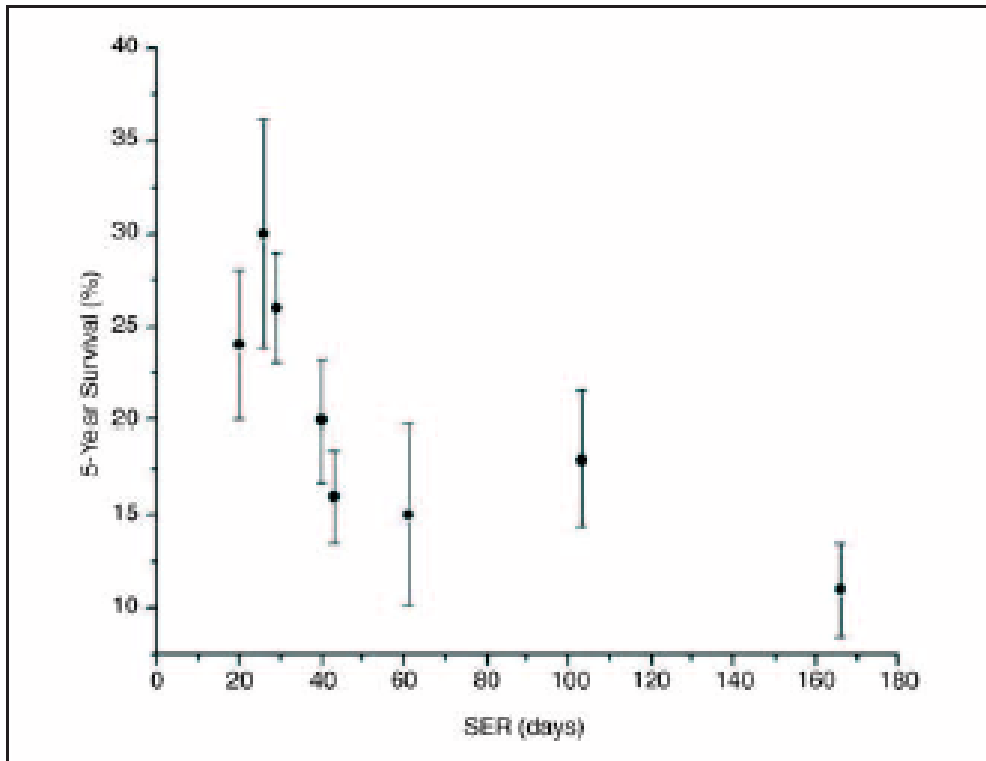
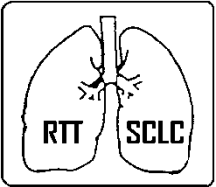


Fig 5. The survival at 5 years as a function of the time from the start of any treatment and the end of radiotherapy (SER). Each dot represents a single trial \pm SE.

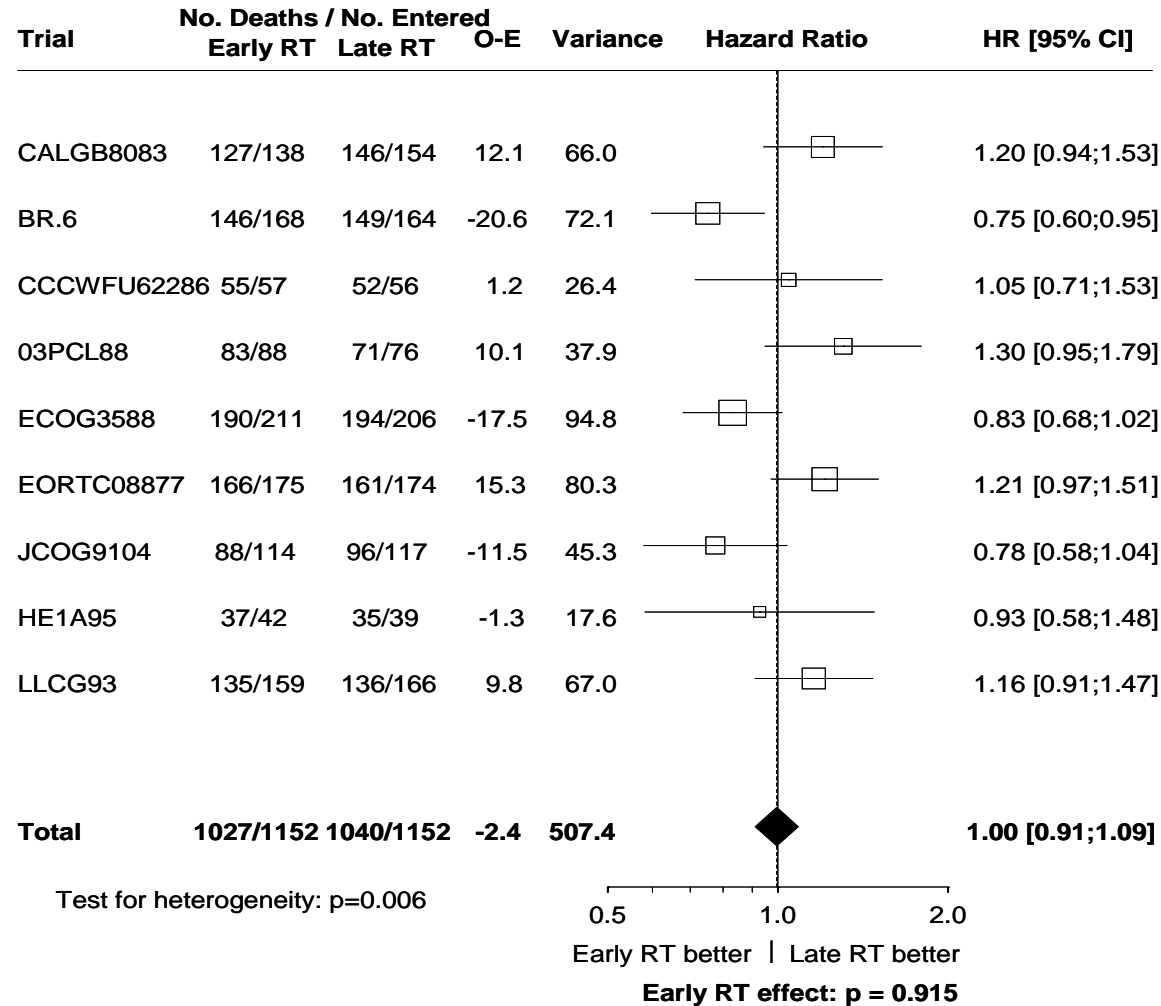
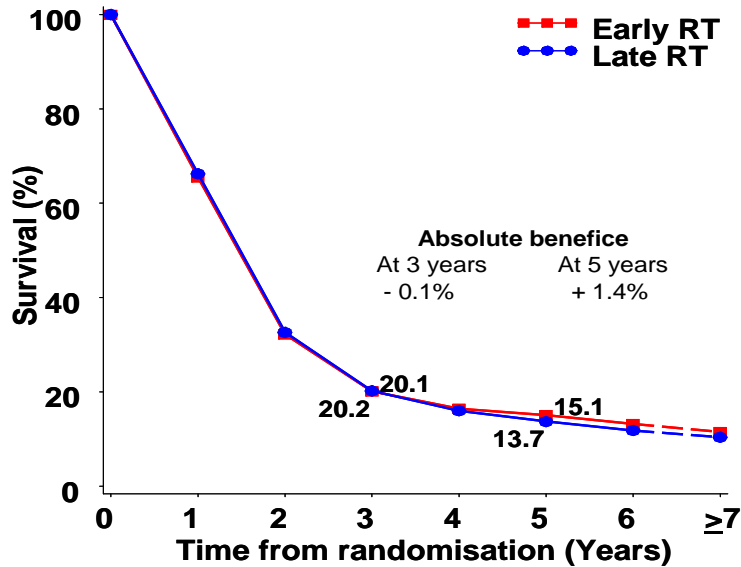
Overall duration of RT as well as timing to be considered

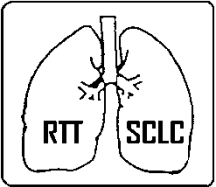
5 Year OS of 20% reached if SER < 30 days



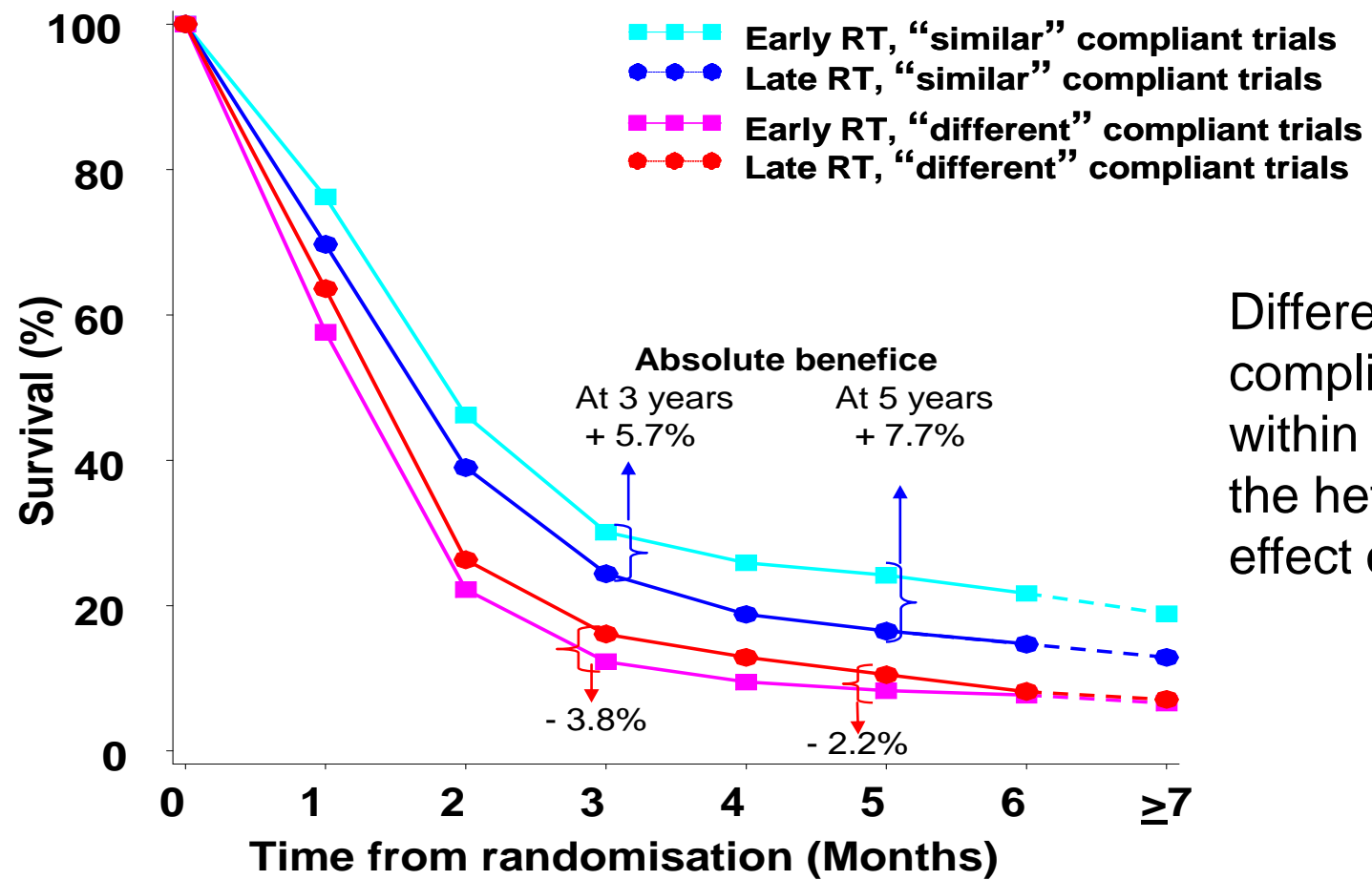
Meta analysis based on Individual data

Overall survival





Overall survival: Between arm CT compliance



Differences in CT compliance between arms within trials mostly explains the heterogeneity of the effect of early RT on OS

Benefit of early RT in terms of 5-yr survival only in trials where CT compliance is « similar » in both arms

CPC limité: Comment améliorer les traitements combinés

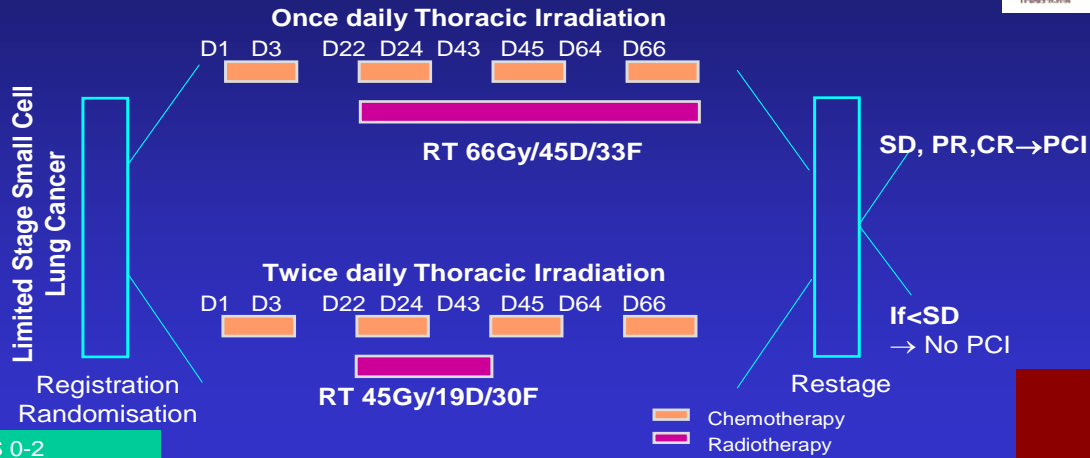
- ◆ Meilleure modalité d'association CT-RT (séquentielle, alternée, concomitante) ?
- ◆ Meilleur fractionnement de la RT? classique ou fractionné accéléré?
- ◆ Timing ?
- ◆ Dose optimale ?
- ◆ Nouvelles drogues associées?
- ◆ RT conformationnelle sans irradiation ganglionnaire prophylactique ?

CPC localisé Radiothérapie Thoracique

- ◆ RT conventionnelle: 45 Gy à 60 Gy en 25 à 30 séances (Dose par séance 1.8 à 2 Gy)
- ◆ RT hyperfractionnée accélérée : 45 Gy/30 séances/3 semaines avec 2 séances de 1.5 Gy par jour à 6 h d'intervalle (schema validé par etude de Turrisi et Etudes Japonaises
 - ❖ Particulièrement adaptée à la cinétique tumorale rapide
- ◆ Effet dose mal connu mais 2 essais devraient pouvoir répondre

Optimal RT dose in SCLC

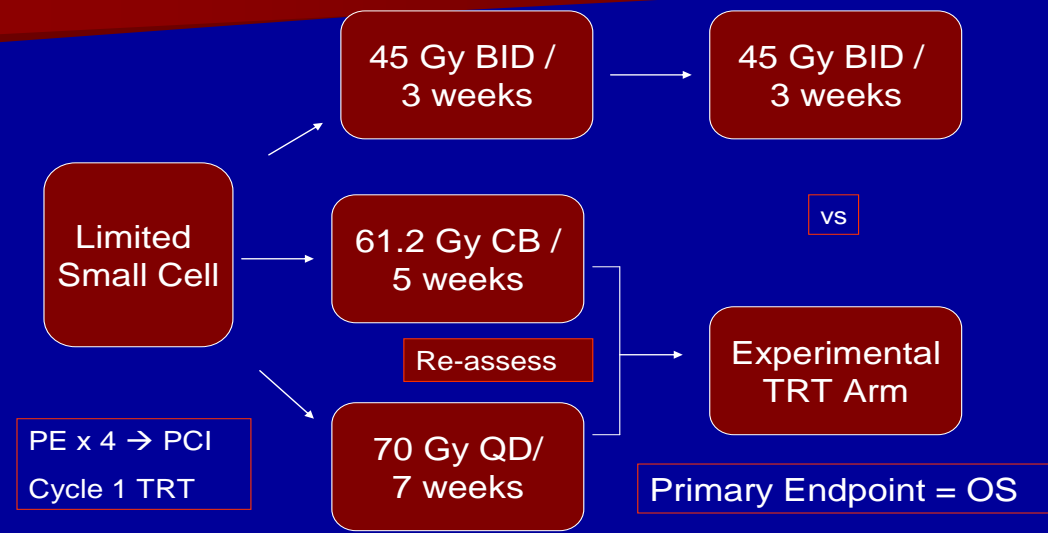
CONVERT STUDY



PS 0-2
No age limit

◆ Two ongoing trials: 1 in Europe and 1 in the US

Intergroup Phase III trial CALGB 30610-RTOG 0538



CPC limité: Comment améliorer les traitements combinés

- ◆ Meilleure modalité d'association CT-RT (séquentielle, alternée, concomitante) ?
- ◆ Meilleur fractionnement de la RT? classique ou fractionné accéléré?
- ◆ Timing ?
- ◆ Dose optimale ?
- ◆ Nouvelles drogues associées?
- ◆ RT conformationnelle sans irradiation ganglionnaire prophylactique ?

SCLC : New combinations RT-CT

Paclitaxel, Etoposide and CDDP or Carboplatin

Results	N	ORR/CR	OesopT	MST	S2A/S4A
Hainsworth					
PCE	15	93/40%		16 m	34/20%
PhdCE	41	98/71%	23%	20 m	40/24%
PCT	43	93/28%		NA	NA
TEP					
Bremnes	36	92/81%	13%	21 m	33%
Levitan	28	96/39%	13-16%	22.3 m	47%
ECOG	61	64/13%	3%	NR	63%(1yr-S)
RTOG	51	/78%	36%	>30 m	83%(1yr-S)

EP is still considered as standard treatment, additional tox with 3rd drug only

Irinotecan in Limited Small Cell Lung Cancer ?

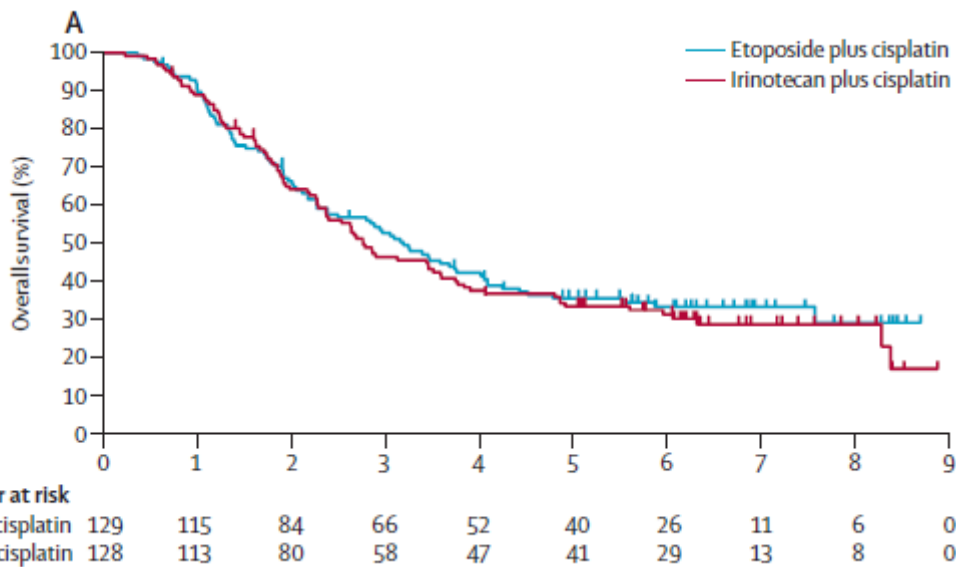
- ◆ Japanese Phase III trials in ED (Noda et al, NEJM 2002)
 - ❖ IP vs EP: Very significant improved survival rate
 - ❖ 2-Yr Survival Rate: 19,5% vs 5,2%
- ◆ JCOG 9903 (31 pts 99-00): EP and concomittant twice-daily TRT followed by IP (Kubota et al, Clin Cancer Res 2005)
 - ❖ EP (1 cycle) and cc HFRT (D1-D21) followed by 3 monthly IP (starting on D29)
 - ❖ 2 / 3 Yr Survival:41/38%
 - ❖ Gr 3 and 4 Toxicities: Haematol (++) and diarrhea (8%), emesis
 - ❖ Only 9 pts received the planned dose of IP
 - ❖ No isolated local recurrence, 2 pts had local and distant relapse
 - ❖ On-going Phase III trial JCOG 0202 (EP vs IP as consolidation)
 - ❖ IP and HFRT vs RT as phase I study in RTOG



Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study

Kubota et al, Lancet Oncol 2014

Kaoru Kubota, Toyooki Hida, Satoshi Ishikura, Junki Mizusawa, Makoto Nishio, Masaaki Kawahara, Akira Yokoyama, Fumio Imamura, Koji Takeda, Shunichi Negoro, Masao Harada, Hiroaki Okamoto, Nobuyuki Yamamoto, Tetsu Shinkai, Hiroshi Sakai, Kaoru Matsui, Kazuhiko Nakagawa, Taro Shibata, Nagahiro Saijo, Tomohide Tamura, on behalf of the Japan Clinical Oncology Group



◆ 1 cycle EP avec HFART

3 cyc EP

129 pts

5yS=35,8%

Ⓡ

3 cyc IP

129 pts

5yS=33,7%

p=0,7

Cc CT and HFRT based on 4 cycles of EP remains standard treatment

Irinotecan en induction suivi de Carbo Etoposide avec ccRT

J Thorac Oncol. 2013 January ; 8(1): 102–108. doi:10.1097/JTO.0b013e31827628e1.

Phase II study of induction cisplatin and irinotecan followed by concurrent carboplatin, etoposide, and thoracic radiotherapy for limited stage small cell lung cancer: CALGB 30206

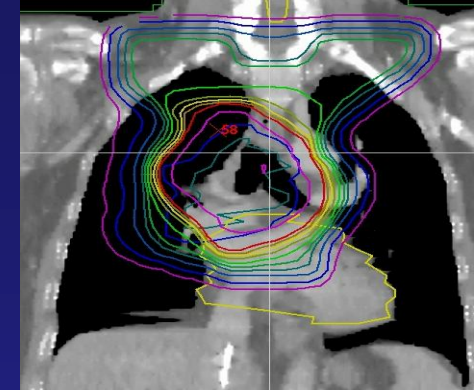
Michael J. Kelley, MD^{1,2}, Jeffrey A. Bogart, MD³, Lydia D. Hodgson, MS⁴, Rafat H. Ansari,

- ◆ Résultats decevants S2A: 31%
- ◆ EP ou CP reste le standard

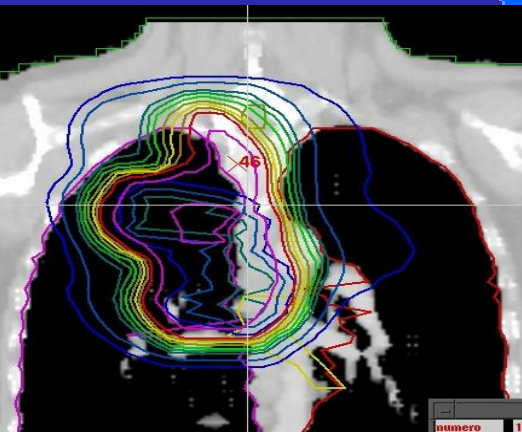
CPC limité: Comment améliorer les traitements combinés

- ◆ Meilleure modalité d'association CT-RT (séquentielle, alternée, concomitante) ?
- ◆ Meilleur fractionnement de la RT? classique ou fractionné accéléré?
- ◆ Timing ?
- ◆ Dose optimale ?
- ◆ Nouvelles drogues associées?
- ◆ RT conformationnelle sans irradiation ganglionnaire prophylactique ?

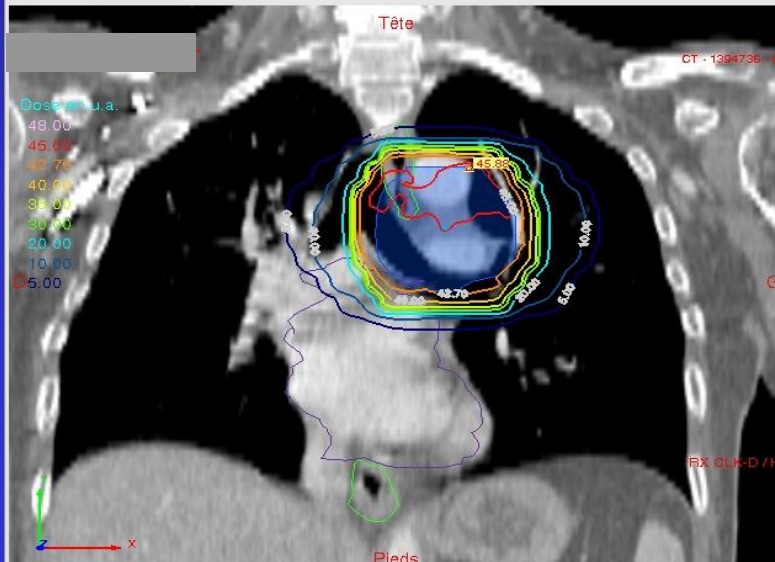
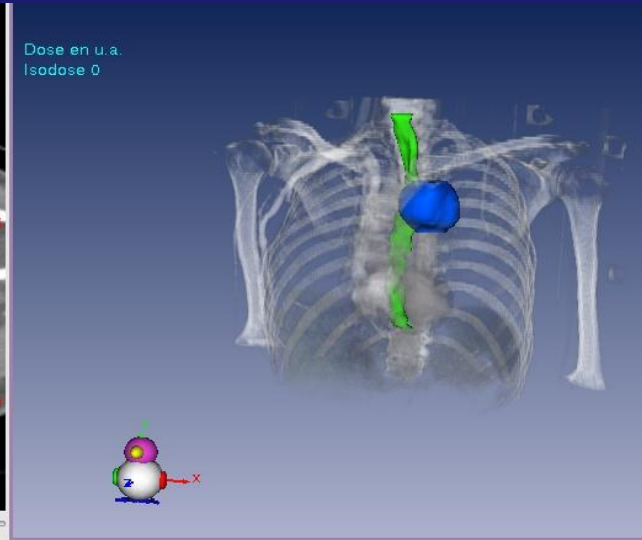
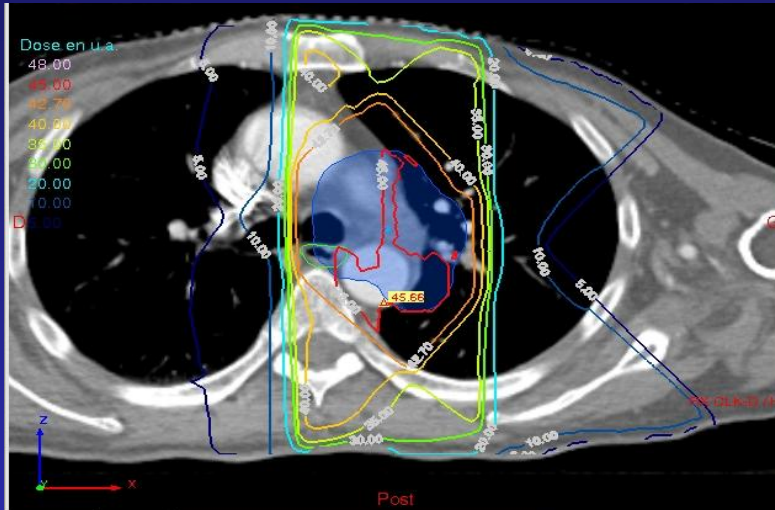
Optimal volume: Elective nodal irradiation or not?



- ◆ No evidence to support ENI in NSCLC (Phase III trial Yuan 2007)
- ◆ Few studies
- ◆ On-going randomized studies with no ENI
- ◆ PET-CT can help avoid geographic misses when using an involved-field approach (3% vs 11% isolated nodal failures)
- ◆ Baas 16% nodal failures



No elective Nodal Irradiation



Site de rechute

- ◆ Rechute locale en general en plein volume de RT
- ◆ RT 3D
 - ❖ Etude randomisée de Hu(85 pts): taux de RL: 36% dans les 2 bras volume pré-CT ou volume post 2 cycles CT
 - Gds volumes: 0.8cm de marges au CTV et 1.5 cm au PTV
 - Pour les ganglions irradiés, meme si RC ds vol post CT
 - ❖ 2.4% des pts rechute hors champs toujours dans la region sus-claviculaire homolaterale
 - ❖ Risque de tox pulm gr 2-3: 16% vs 3% (NS)

IPC dans les CPC

Introduction

- ◆ Risque de rechute cérébrale : problème majeur dans les carcinomes à petites cellules (CPC)

45% à 2 ans chez des pts mis en RC

- ◆ Survie médiane après découverte de métastases cérébrales (MC) malgré traitement : 4.5 mois

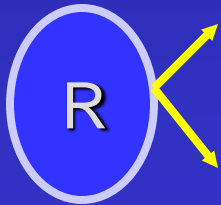
(Arriagada et al, JNCI 1995)

Controverse autour de l'IPC Survie

- ◆ Le «Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group» a entrepris une **méta-analyse** pour déterminer si l'IPC pouvait conduire à une amélioration modérée de la survie globale

- ◆ 7 essais (987 patients en RC)

Pas d'IPC (461 pts)



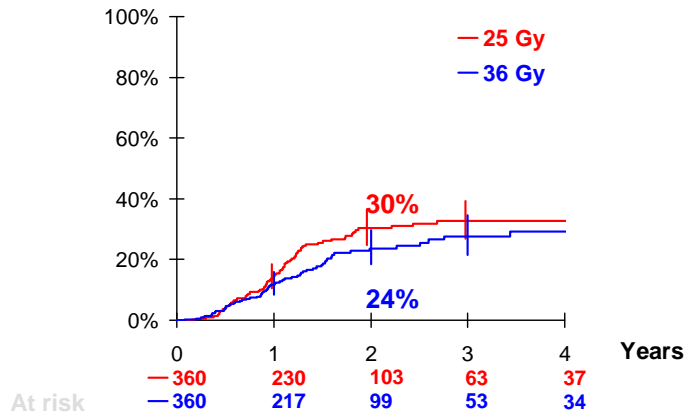
IPC (526 pts): Doses **8 Gy/1 fr** à **40 Gy/20 fr**

Résultats (Aupérin et al, NEJM 1999;341:476)

- ◆ Diminution du taux cumulé de MC à 3 ans
58.6% versus 33.3% dans le bras IPC ($p<0.001$)
- ◆ Amélioration de la survie globale à 3 ans (5.4%)
15.3% versus 20.7% dans le bras IPC ($p=0.01$)
- ◆ Amélioration de la survie sans récurrence à 3 ans
13.5% versus 22.3% dans le bras IPC ($p<0.001$)

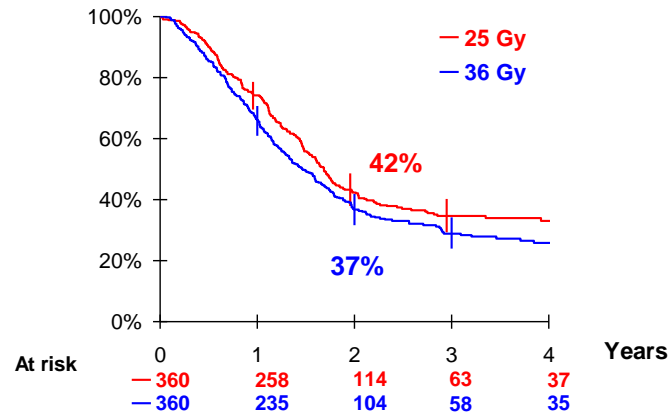
Dose optimale IPC: 25 Gy/10 fr

Brain metastasis incidence



143 brain metastases observed before March 1st 2007
HR of brain metastasis in 36 Gy versus 25 Gy: 0.77 (0.55-1.08), p=0.13

Overall survival



466 deaths observed before March, 1st 2007
HR of death in 36 Gy versus 25 Gy: 1.22 (1.02-1.47), p=0.03

**PCI with a total dose of 25 Gy
remains the standard of care
in limited-stage SCLC.**

Le Pechoux et al, Lancet Oncol 2009

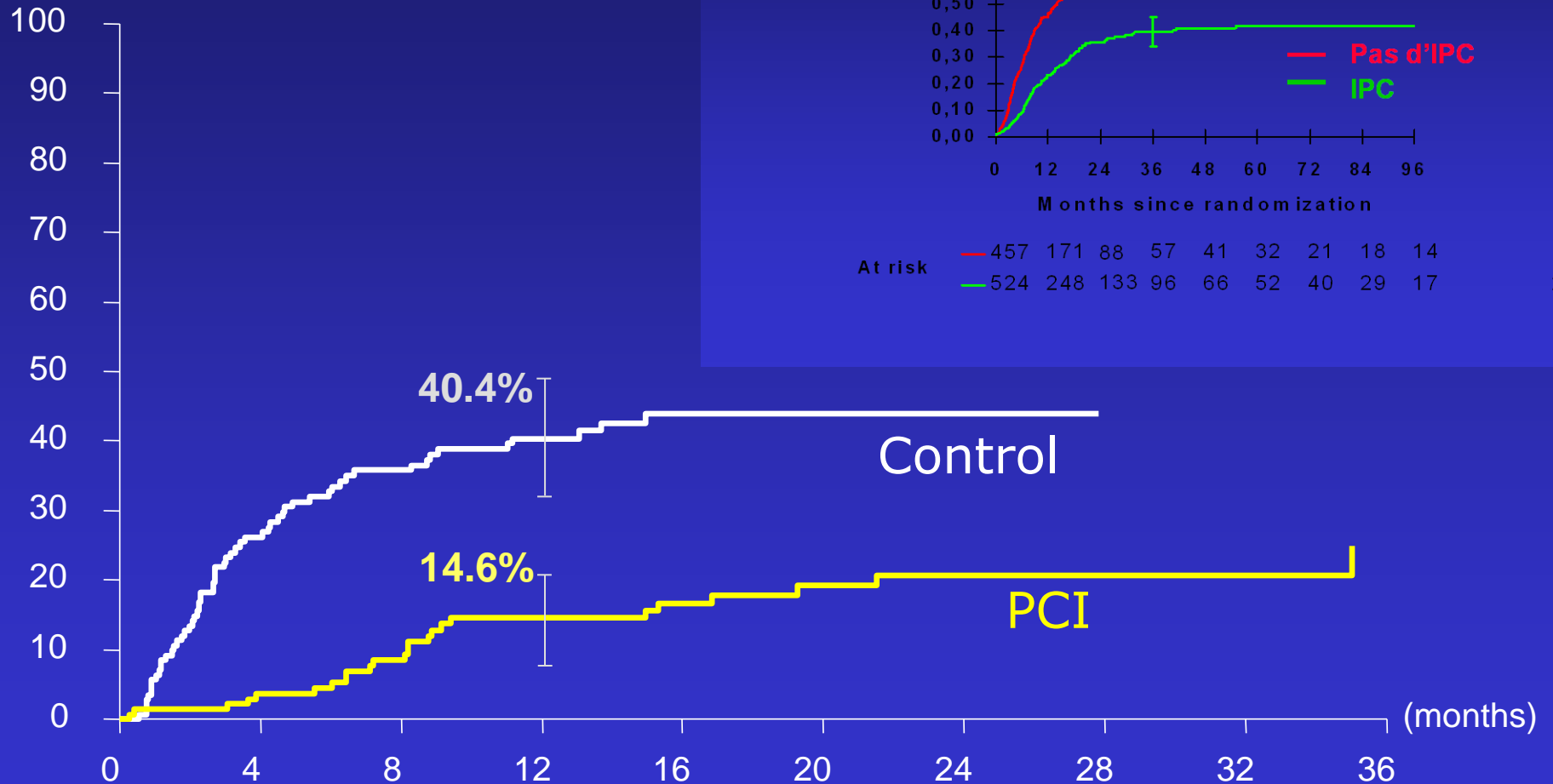
PCI in extensive disease small cell lung cancer (EORTC 08993-22993)



Stratification: WHO and Institute

Symptomatic I

Survenue de métas cérébrales



Slotman et al, PASC0 2007



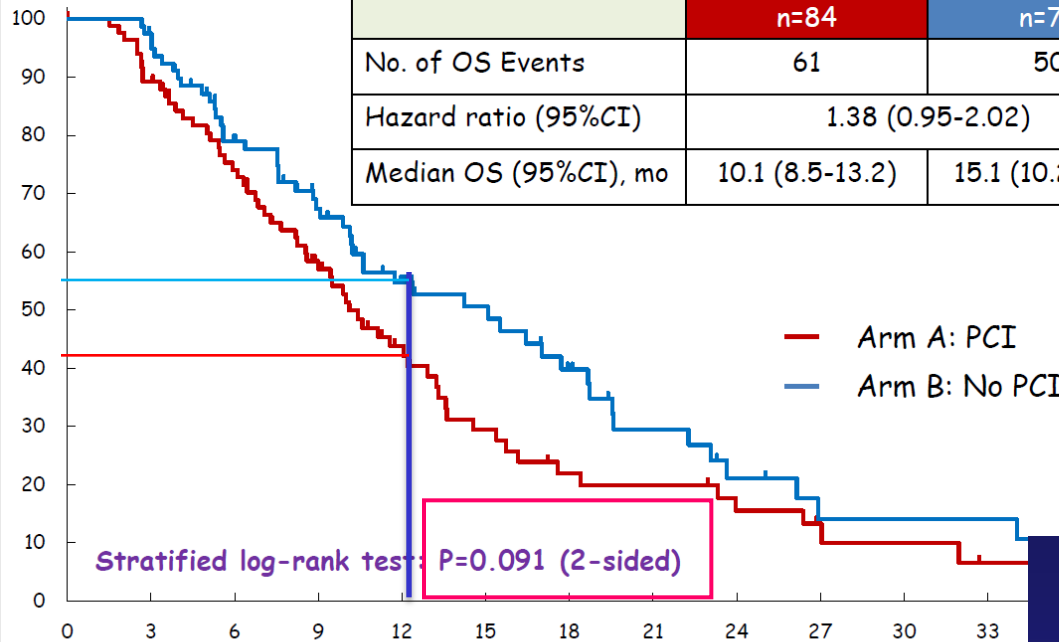
American Society of Clinical Oncology
Making a world of difference in cancer care

Prophylactic cranial irradiation has a detrimental effect on the overall survival of patients with extensive disease small cell lung cancer: Results of a Japanese randomized phase III trial

Takashi Seto, Toshiaki Takahashi, Takeharu Yamanaka,
Hideyuki Harada, Hiroshi Nokihara, Hideo Saka, Makoto Nishio,
Kazuhiko Nakagawa, Koichi Takayama, Osamu Ishimoto, Koji Takeda,
Hiroshige Yoshioka, Motoko Tachihara, Hiroshi Sakai, Koichi Goto,
and Nobuyuki Yamamoto

Overall Survival

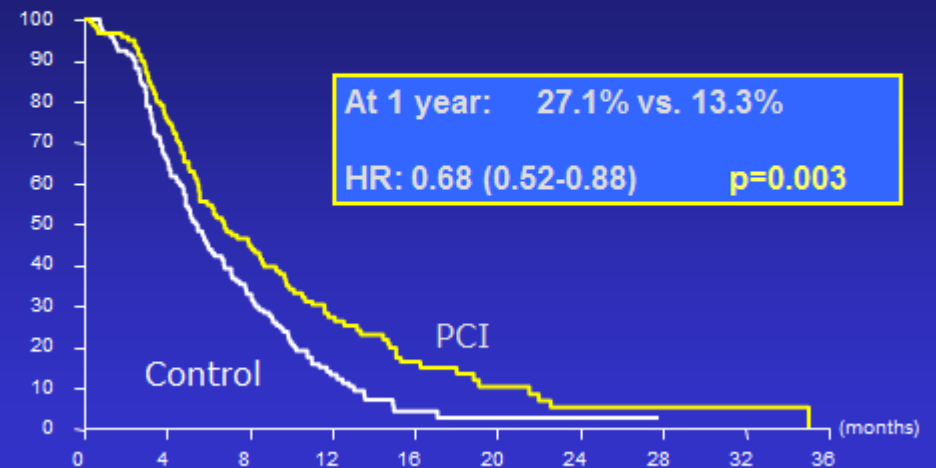
	Arm A: PCI n=84	Arm B: no PCI n=79
No. of OS Events	61	50
Hazard ratio (95%CI)	1.38 (0.95-2.02)	
Median OS (95%CI), mo	10.1 (8.5-13.2)	15.1 (10.2-18.7)



Seto, ASCO 2014

	Arm A:PCI	Arm B:no PCI	p
Median OS	5,4 mo	6,7mo	<0,003

Overall survival

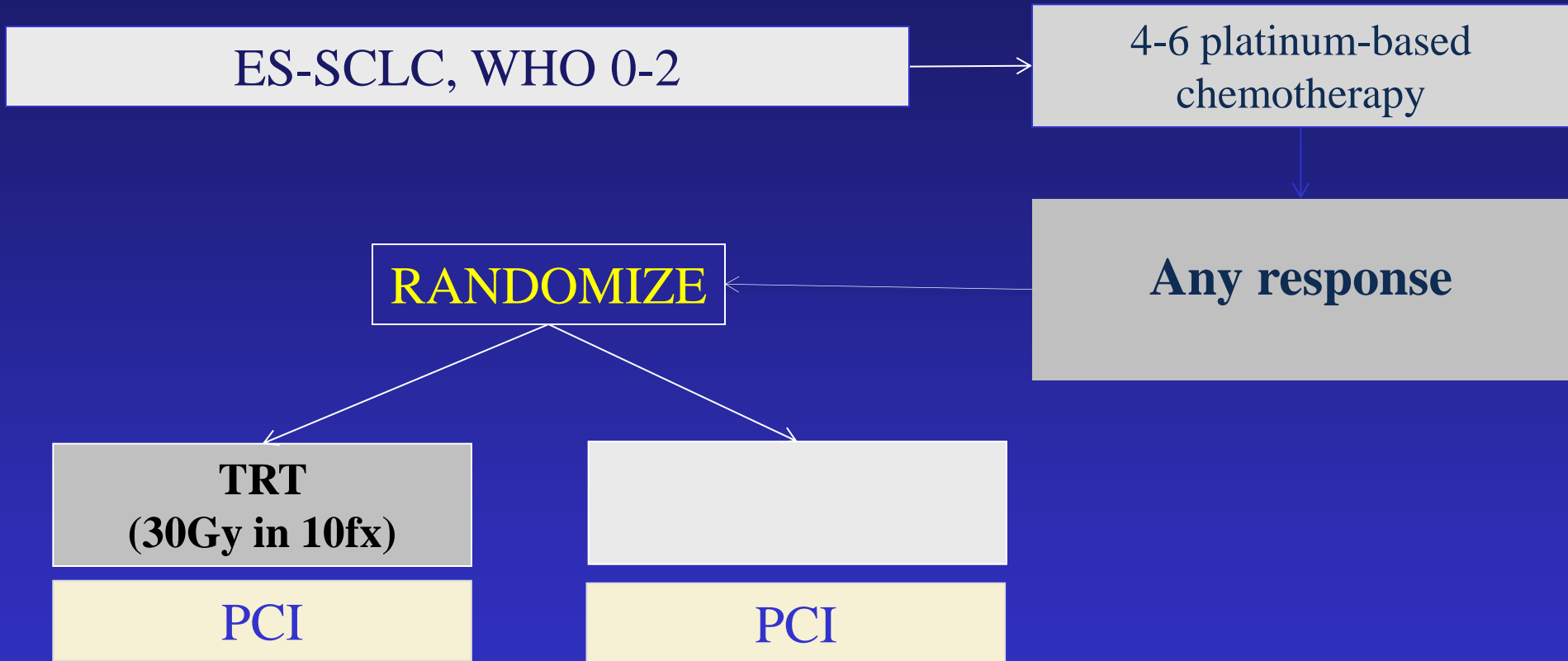


Slotman, NEJM 2007

Summary

- This study was early terminated because of futility based on the results of 1st interim analysis.
 - Bayesian predictive probability of showing superiority of PCI over no PCI was < 0.1%
- PCI significantly reduced the risk of BM.
 - 32.4% vs 58.0% at 12 months in the PCI and no PCI arms
- PFS was comparable between the two arms.
 - The median was 2.2 vs. 2.4 months. HR=1.12 (0.82-1.54)
- Increase of AEs greater than Gr 2 was not observed in PCI arm except anorexia and malaise.

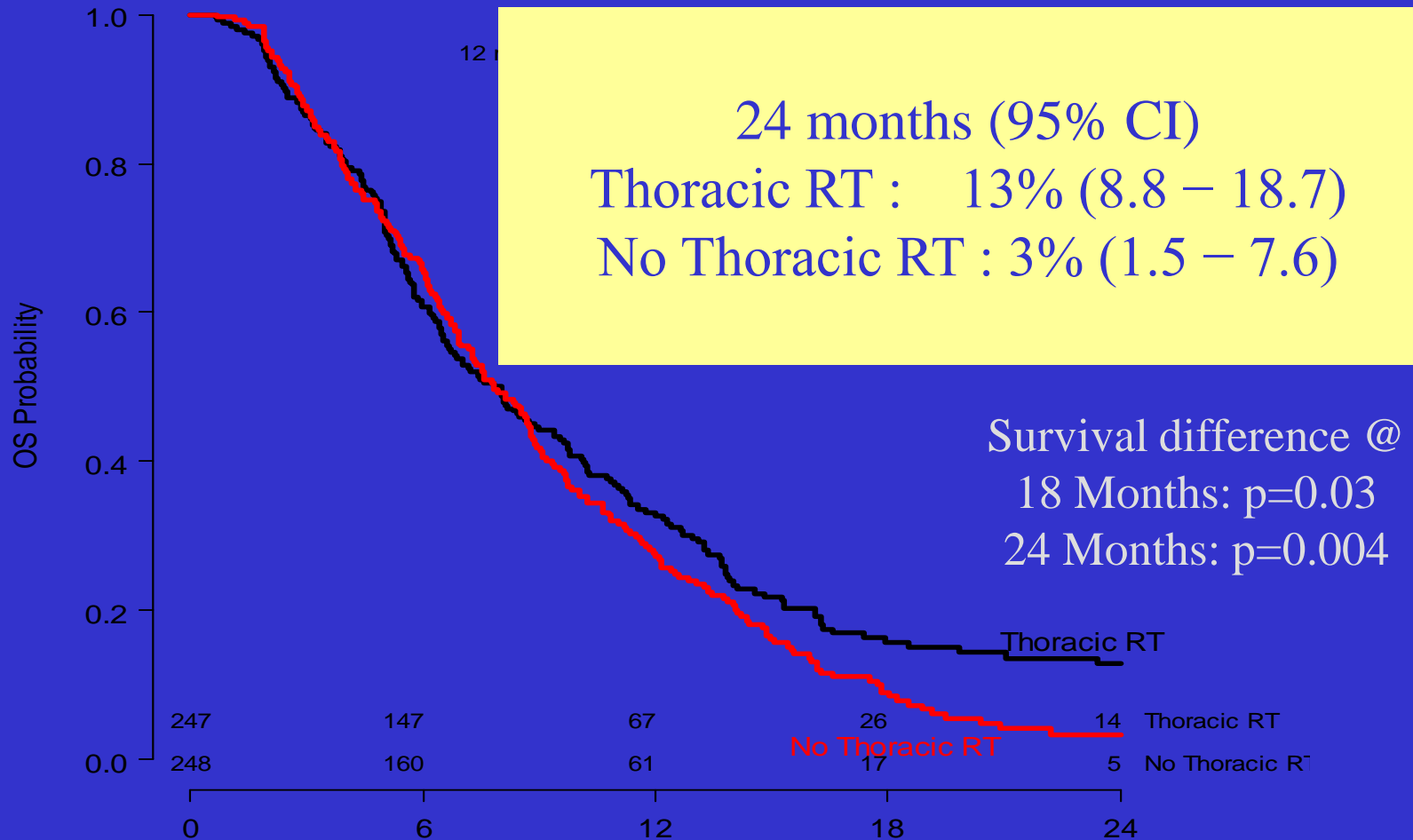
CREST Trial Design



Stratification:

- ◆ Institute
- ◆ Presence of intrathoracic disease

Overall survival



CPC limité: Associations RT-CT

- Association RT-CT : Amélioration de survie de 5% (9% CT seule vs 14% CT-RT)
- RT thoracique doit être plutôt précoce
- RT-CT concomitante ou RT-CT alternée > RT-CT séquentielle
- RT accélérée hyperfractionnée accélérée n'est pas standard
- CT optimale ? Nouvelles approches ?
- Toxicité ++ avec nouvelles drogues sans effet sur la survie

IPC

Conclusions

- ◆ IPC Diminution significative du taux de MC et amélioration de la qualité de vie (Rosenman et al)
- ◆ Nécessité d'une méta-analyse pour montrer une amélioration de la survie de 5% à 3 ans après IPC (15% à 20%)
- ◆ Partie intégrante du traitement standard des pts bonne réponse et de moins de 70 ans
- ◆ Neurotoxicité liée a age
- ◆ Dose optimale: 25 Gy en 10 séances dans les CPC limités, 20 Gy en 5 seances dans les CPC diffus en general