

Irradiation Prophylactique Cérébrale (IPC) dans le Carcinome à Petites Cellules (CPC) Situation en 2016

Dr Eric DANSIN

Pneumo-oncologue

Département de Cancérologie Générale, CLCC Lille

e-dansin@o-lambret.fr

Mardi 12 janvier 2016

Déclaration de liens d'intérêts

- **En lien avec le sujet abordé:**

- Aucun

- **Sans lien avec le sujet abordé:**

- Board d'experts : Lilly, BIF, PFO, Roche, Novartis, Pfizer, BMS, AZ
- Coordonnateur essais cliniques France : Pfizer, Roche, AZ
- Fonds de recherche : Roche
- Instances : ANSM, INCa

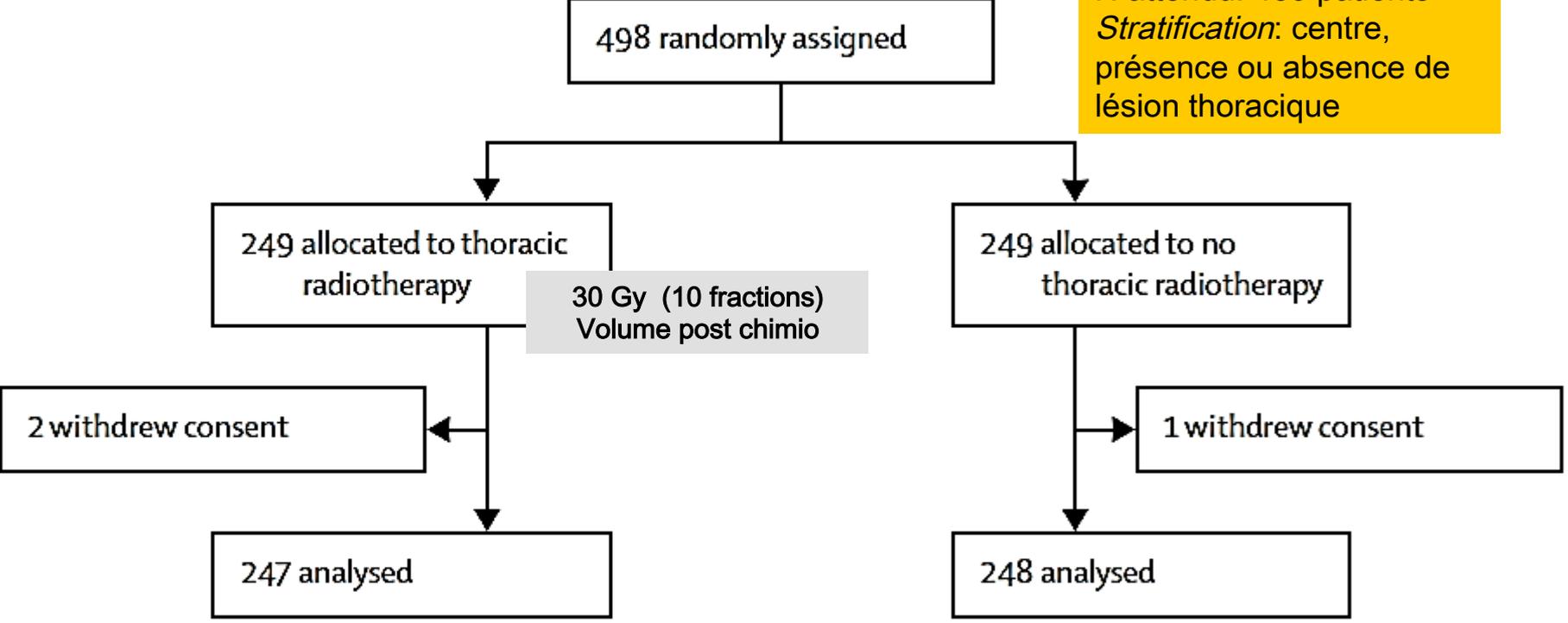
CPC. Evolutions récentes

- Stades limités:
 - Attente: CT-RT bifractionnée (45 Gy) vs monofractionnée (66 Gy) (essai CONVERT)
- Stades diffus
 - « succès » Amrubicine (phases II asiatiques non confirmées...)
 - Echec bevacizumab (Pujol JL. Ann Oncol. 2015 May;26(5):908-14)
 - Signal sunitinib en maintenance (Ready NE. JCO. 2015 May 20;33(15):1660-5)
 - RT thoracique chez les répondeurs (Slotman BJ. Lancet. 2015;385:36-42)

Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial

Ben J Slotman, Harm van Tinteren, John O Praag, Joost L Kneijens, Sherif Y El Sharouni, Matthew Hatton, Astrid Keijser, Corinne Faivre-Finn*, Suresh Senan*

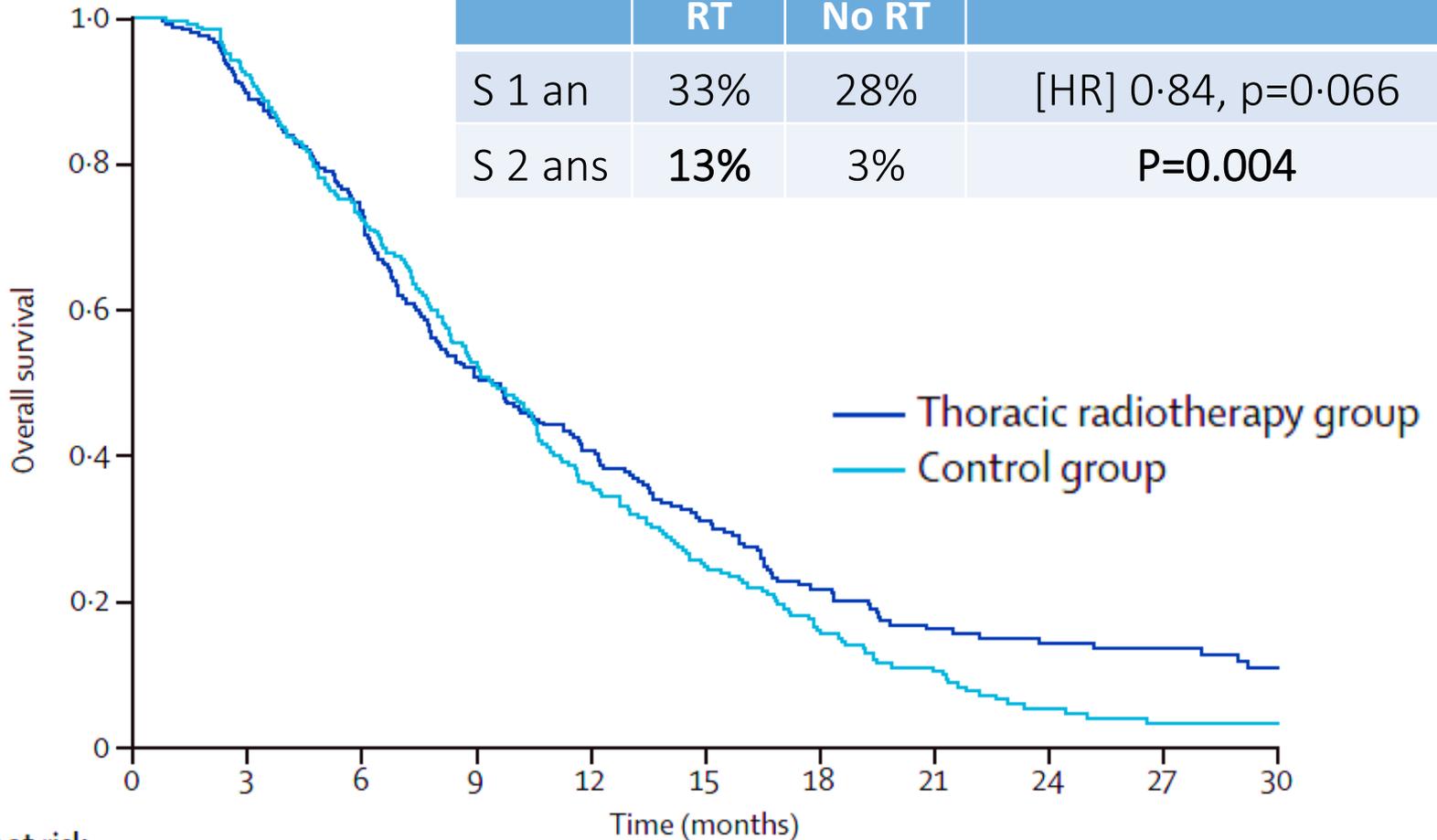
- Ph III randomisée, 42 centres (Europe Nord, 2009-2012)
- CPC diffus répondeurs
- IPC pour tous (20-30 Gy)



SG

Median follow-up was 24 months.

	RT	No RT	
S 1 an	33%	28%	[HR] 0.84, p=0.066
S 2 ans	13%	3%	P=0.004



Number at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Thoracic radiotherapy group	247	215	176	123	94	60	41	29	20	18	8
Control group	248	227	176	128	84	54	32	20	8	5	4

Rechutes

	Thoracic radiotherapy group (n=247)	Control group (n=248)
Any site	213 (86.2%)	223 (89.9%)
Thorax only	49 (19.8%)	114 (46.0%) p<0.0001
Thorax and brain	5 (2.0%)	3 (1.2%)
Thorax and other sites	50 (20.2%)	77 (31.0%)
Thorax, brain, and other sites	4 (1.6%)	4 (1.6%)
Brain only	10 (4.0%)	6 (2.4%)
Brain and other sites	5 (2.0%)	0 (0.0%)
Other sites only	90 (36.4%)	19 (7.6%)

Thorax : 1 ^{er} site de progression	103 (42%)	193 (78%) p=0.009
--	-----------	-------------------

Quid de l'IPC ???

Historique

Recommandations

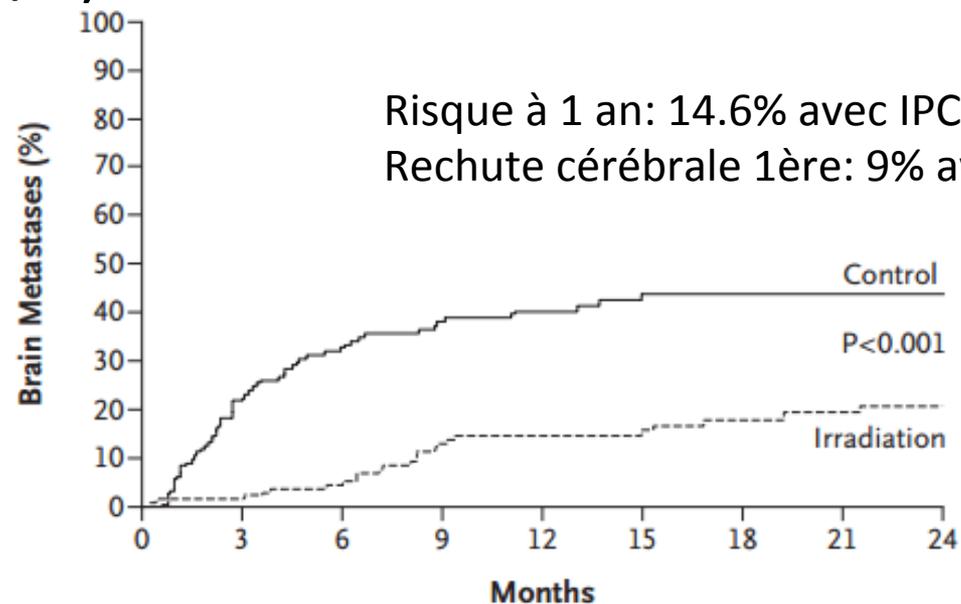
Débat

IPC, niveau de preuve

- Méta-analyse (7 essais, 987 patients [86% localisés] en RC après induction)
- Réduction du risque de MC de 54%
 - MC à 3 ans: avec IPC: 33% vs sans IPC: 59%
- Réduction du risque de décès
 - S à 3 ans: avec IPC: 21% vs sans IPC: 15%
- Bénéfice indépendant âge, PS, stades, type d'induction

IPC, niveau de preuve

- Essai randomisé: 286 patients diffus, répondeurs après induction
- Résultats (1/2) : **Réduction des MC**

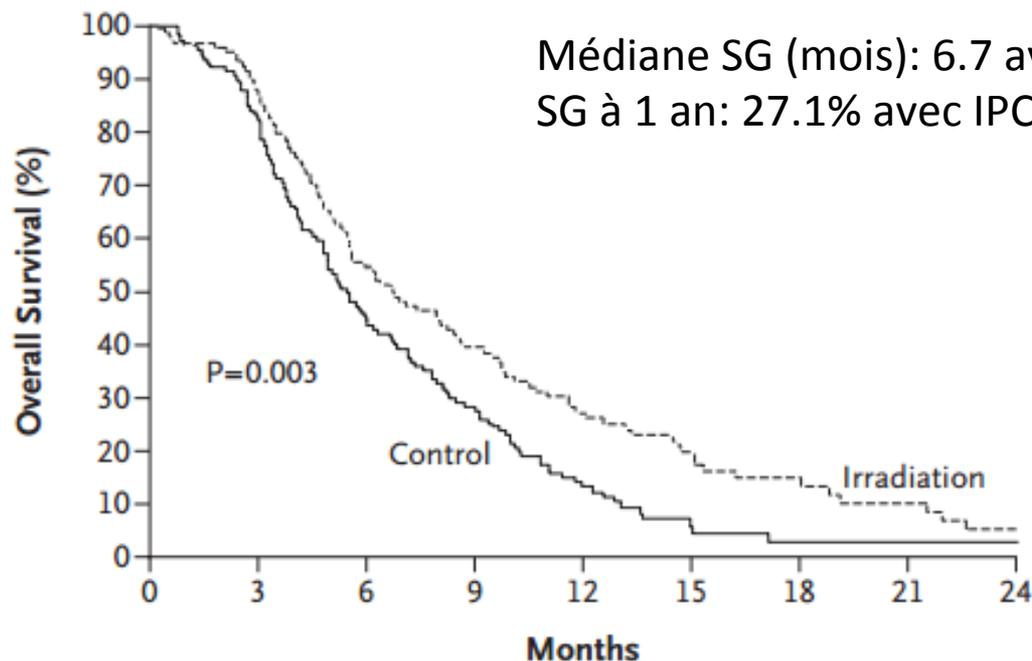


No. at Risk

Control	143	94	48	29	11	2	1	1
Irradiation	143	119	66	38	24	16	10	5

IPC, niveau de preuve

- Essai randomisé: 286 patients de stade IV, répondeurs après induction
- Résultats (2/2) : **bénéfice en survie**



En pratique,

- IPC dose recommandée: 25 Gy en 10 fractions (Le Péchoux C. Lancet Oncol. 2009 May;10(5):467-74)
 - en cas de M+: RT in toto 30 Gy en 10 fractions
- Pas de chimio concomitante à l'IPC
- Pas d'IPC en cas de PS \geq 2 et/ou si troubles neurocognitifs
- Dose corrélée à la mortalité et à la neuro-toxicité
- Apparition neuro-toxicité 6 à 24 mois après PCI (Crossen JR JCO 1994;12:627-42)
- Neuro-toxicité (plan cognitif) corrélée aussi à l'âge

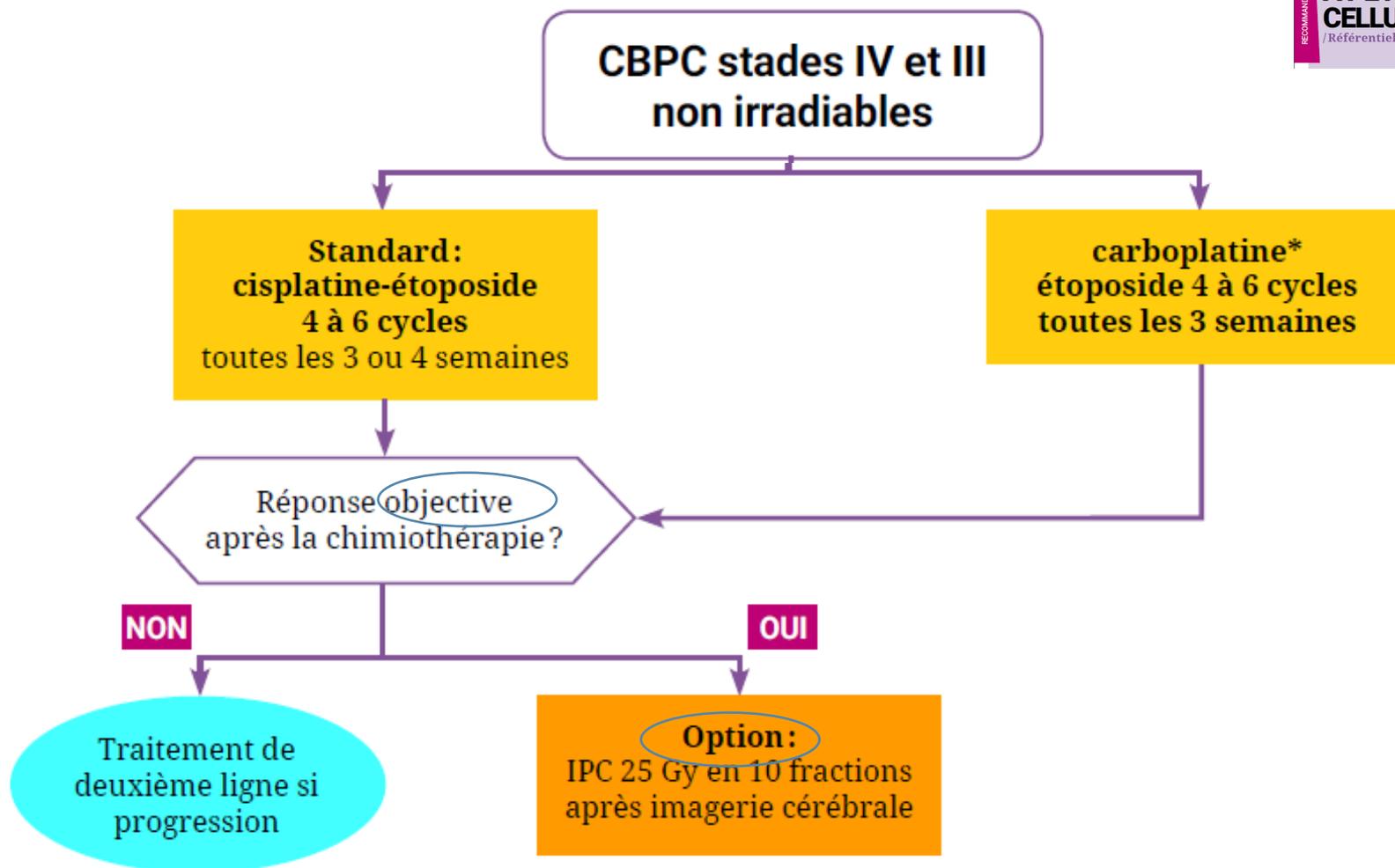
Neuro-toxicité

The Incidence of Neurologic Deterioration and Chronic Neurotoxicity** at 12 months

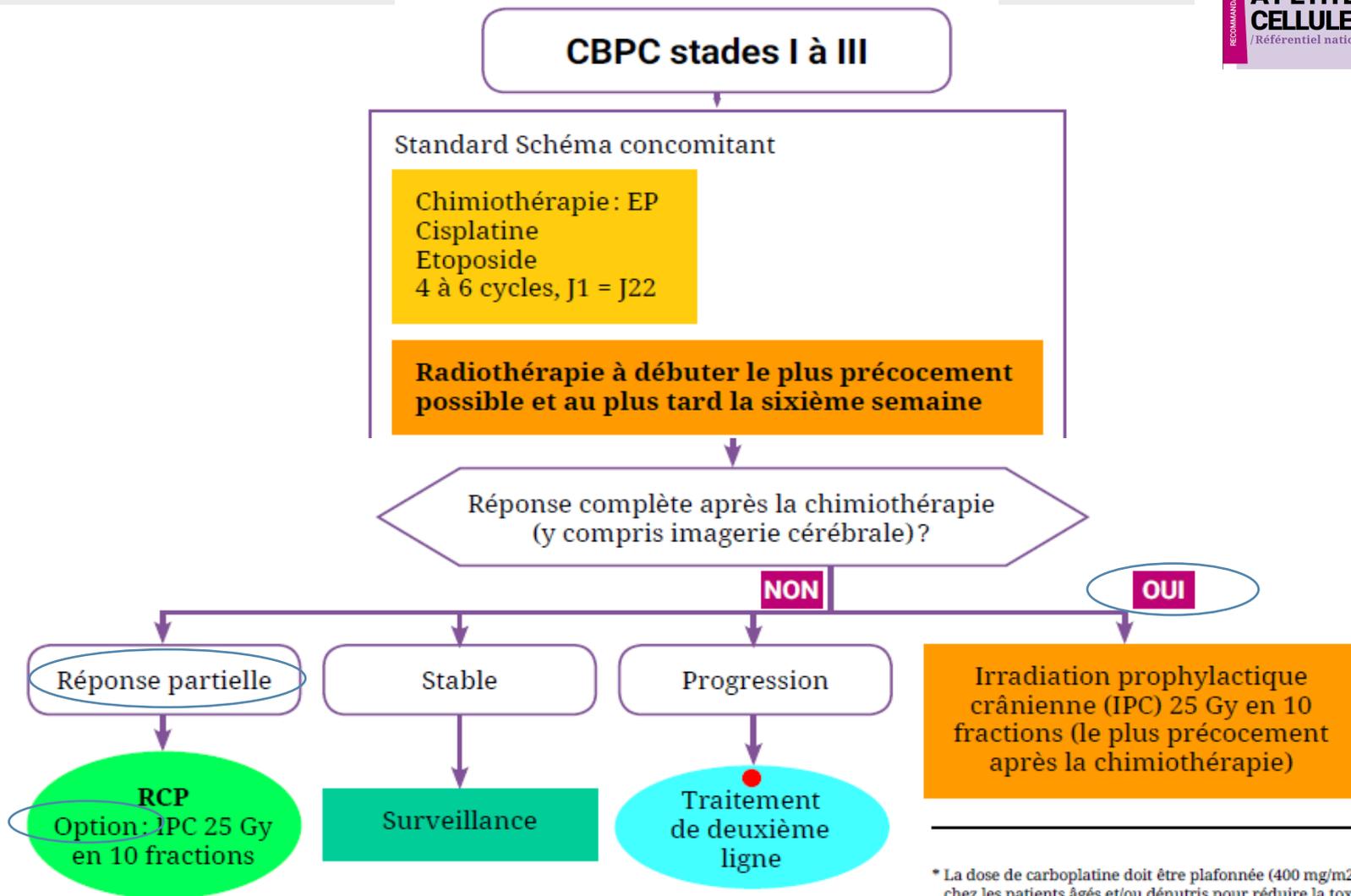
Variable	Category	No Chronic Neurotoxicity		Chronic Neurotoxicity		95% CI of Chronic Neurotoxicity	p-value [†]
		n	%	n	%		
Treatment Arm	2.5 Gy × 10	18	40	27	60	(48, 72)	0.02
	2.0 Gy × 18	3	15	17	85	(72, 98)	
	1.5 Gy × 24	2	11	17	89	(78, 100)	
Gender	Male	13	28	33	72	(61, 83)	0.84
	Female	10	26	28	74	(62, 85)	
Education Level	≤ High School	11	34	21	66	(52, 79)	0.20
	> High School	9	21	34	79	(69, 89)	
Marital Status	Married/Living as married	14	28	36	72	(62, 82)	0.83
	Single/Divorced/Widowed	8	26	23	74	(61, 87)	
Age	≤ 60 years	14	44	18	56	(42, 71)	0.009
	>60 years	9	17	43	83	(74, 91)	

Chronic neurotoxicity is defined as the deterioration in at least one of the following without development of brain metastasis at 12 months: HVLT-recall, HVLT-recognition, HVLT-delayed recall, COWAT, TMT - A, or TMT - B

IPC dans les stades diffus

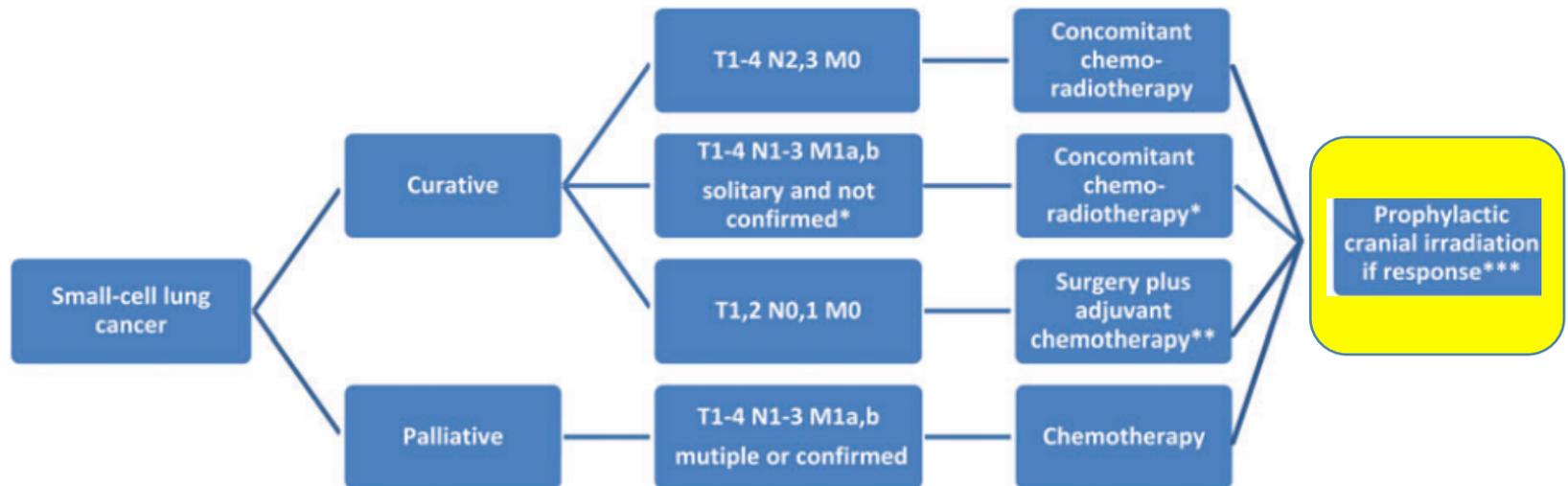


IPC dans les stades localisés



Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]

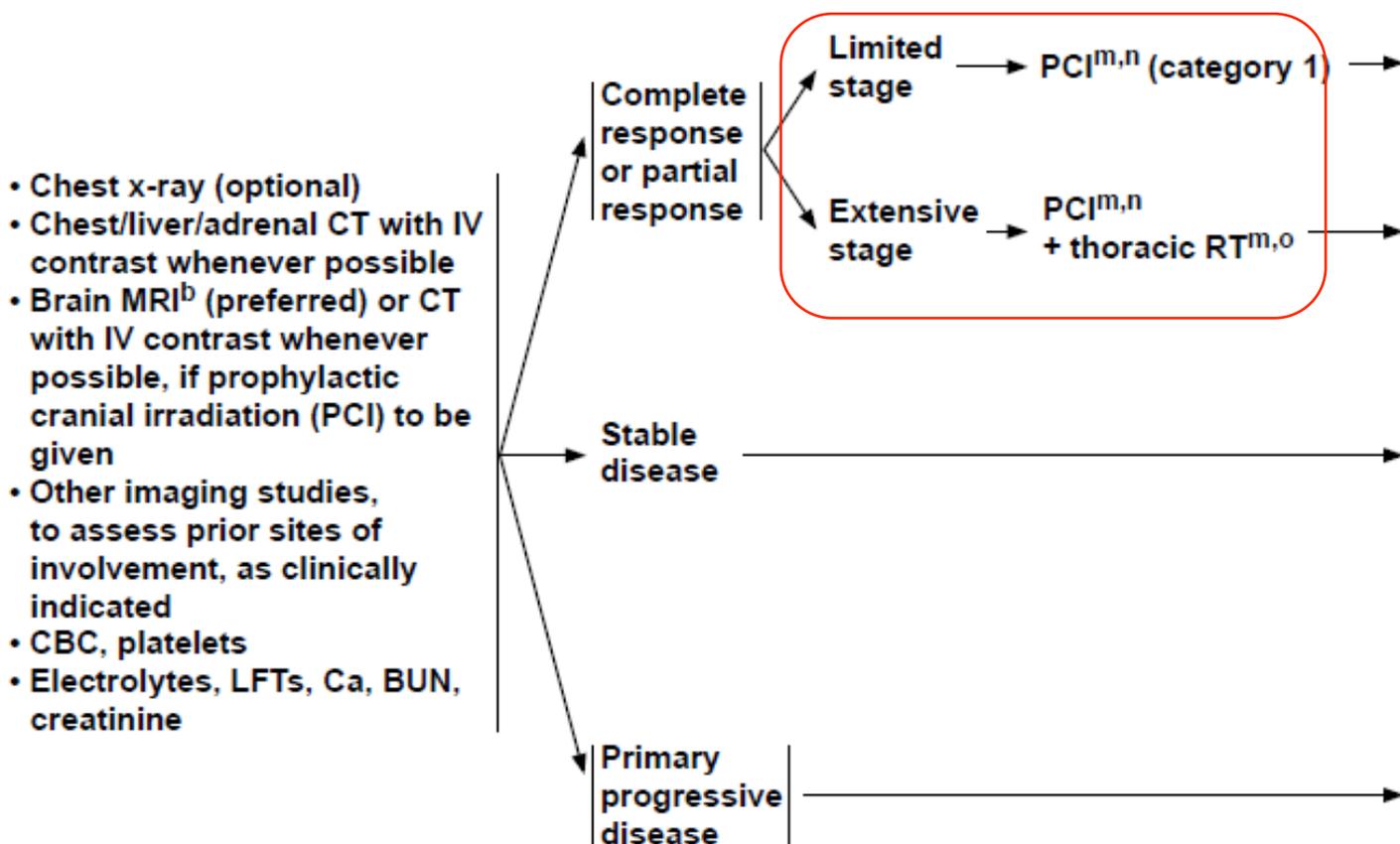
M. Früh¹, D. De Ruysscher², S. Popat³, L. Crinò⁴, S. Peters⁵ & E. Felip⁶, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group^{*}



***if no confirmation of solitary metastasis is obtained, radiotherapy may be added after first response evaluation and is omitted in case of obvious metastatic involvement**

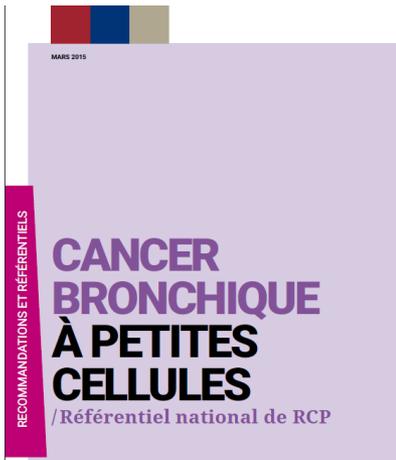
**** concomitant chemoradiotherapy as an alternative option**

***** or stable disease in case of localised disease**

RESPONSE ASSESSMENT FOLLOWING
INITIAL THERAPYADJUVANT
TREATMENT^bBrain MRI is more sensitive than CT for identifying brain metastases and is preferred over CT.^mSee [Principles of Radiation Therapy \(SCL-D\)](#).ⁿNot recommended in patients with poor performance status or impaired neurocognitive function.^oSequential radiotherapy to thorax in selected patients with low-bulk metastatic disease and complete response (CR) or near CR after systemic therapy.

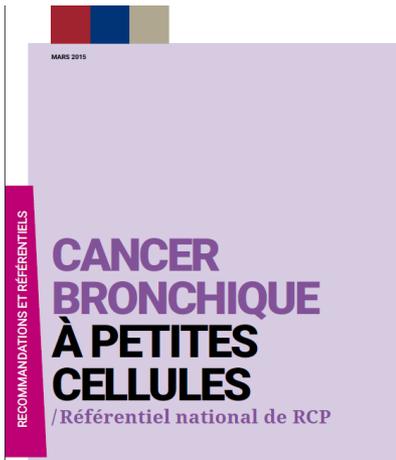
IPC. Recommandations

	Réponse Complète			Réponse Partielle			STABLE		
	INCA	ESMO	NCCN	INCA	ESMO	NCCN	INCA	ESMO	NCCN
Diffus	OPTION	OUI		OPTION	OUI		NON		
Limités	OUI			OPTION	OUI		NON	OUI	NON



IPC. Recommandations

	Réponse Complète			Réponse Partielle			STABLE		
	INCA	ESMO	NCCN	INCA	ESMO	NCCN	INCA	ESMO	NCCN
Diffus	OPTION	OUI		OPTION	OUI		NON		
Limités	OUI			OPTION	OUI		NON	OUI	NON



IPC. La remise en cause ?

- Essai japonais, 41 centres
- Résultats préliminaires prévus
- Objectif principal: SG

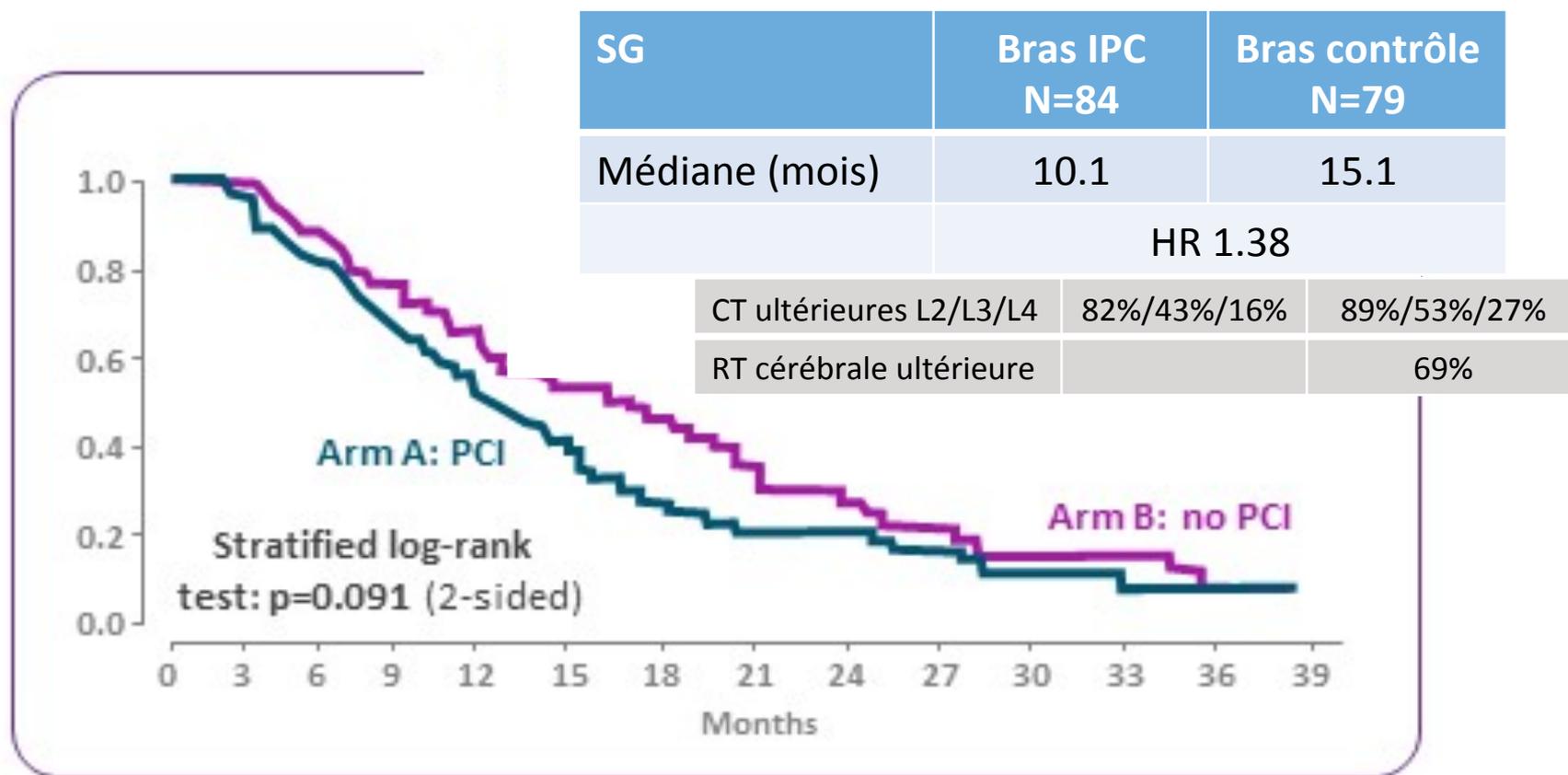


- Résultat:

	PCI n=84	OBS n=79	<i>p</i>
Risque de méta. cérébrales à 12 mois	32,4%	58%	<0,01

IPC. La remise en cause ?

- Résultat : SG



Analyse

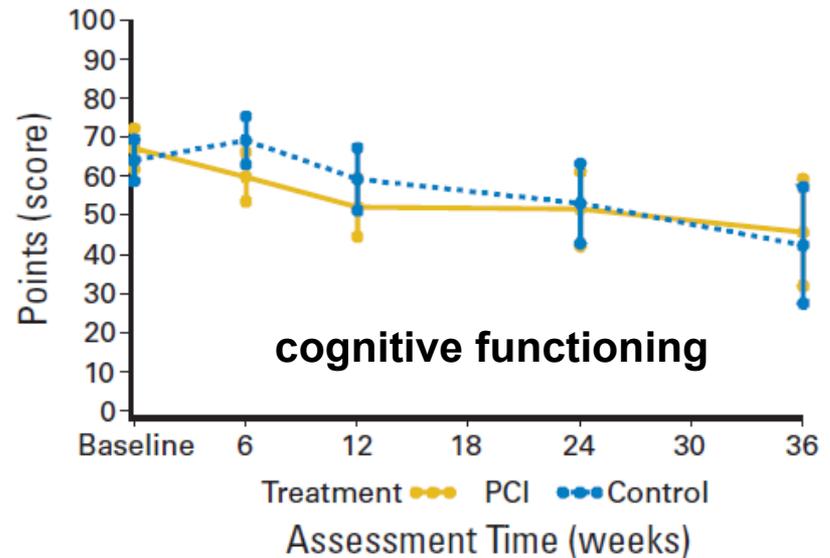
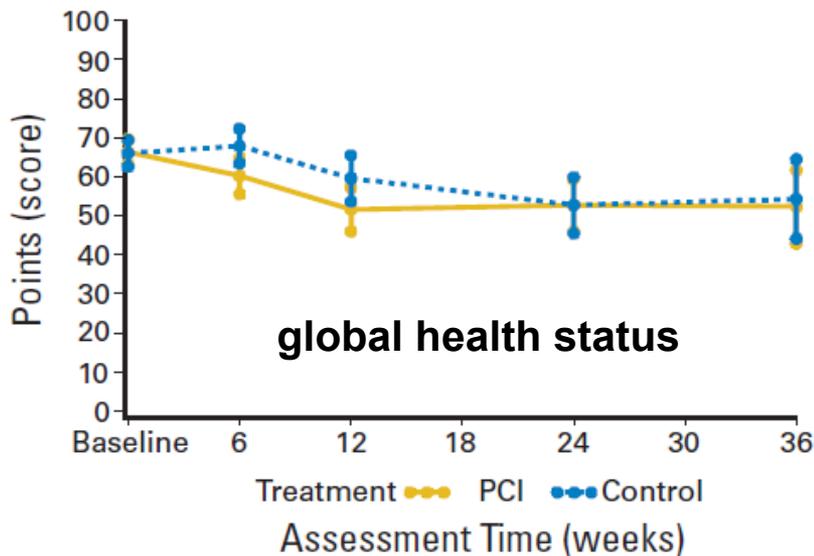
	Slotman	Seto
Réduction risque MC	oui	oui
Bénéfice en SG	oui	non
année	2007	2014
publication	NEJM	Abstract
N	286	163 sur 330 prévus
Stades diffus	exclusivement	exclusivement
Type de réponse	« répondeurs » sans déf.	RO et MS
Type d'induction	+/- platine	+ platine
Dose IPC	Variable (20 à 30 Gy)	Fixe (25 Gy)
Imagerie cérébrale	CT ou IRM	IRM
Imagerie systématique à inclusion	non	oui
Suivi systématique	En cas de SF	oui (IRM/3 mois)

Alors IPC ou
pas ?...



Balance B/R

- Analyse QDV avec et sans IPC (stades diffus répondeurs)
- Résultats:
 - Altération chez **20% à 35% des patients IPC vs 10% à 25% sans IPC**
 - impacts (alopécie, QDV et cognitif à 6 et 12 sem) mais **transitoire**

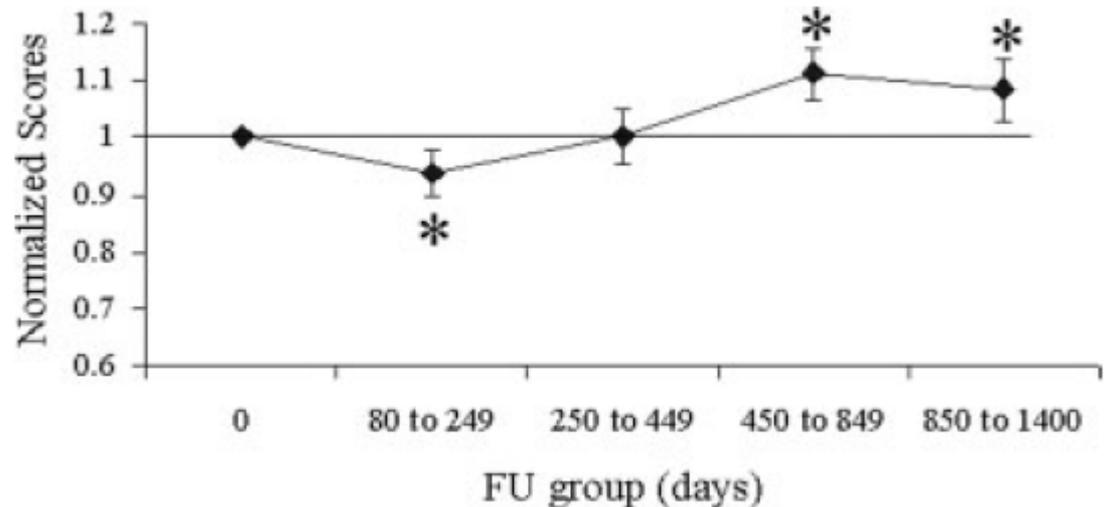


EORTC-QLQ-C30 five functioning scales (physical, role, emotional, cognitive, and social), three symptom scales (fatigue, nausea/vomiting, and pain), six single-item scales (dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, diarrhea, and financial impact), and the overall HRQOL-scale.

EORTC-QLQ-BN20 assessing visual disorders, motor dysfunction, communication deficit, various disease symptoms (eg, headaches and seizures), treatment toxicities (eg, hair loss), and future uncertainty.

Balance B/R

- Effets neuro-cognitifs à 2 ans après IPC (25 Gy)
- Comparatifs AVANT et APRES IPC
 - Avant IPC: altération chez 47% des patients
 - Après IPC: altération transitoire mais sans déclin persistant significatif



Testing focused on

learning and memory (Verbal Selective Reminding Test and Bent
executive function (Wisconsin Card Sorting, number of persever
verbal and visual reasoning (Similarities and Block Design subtes
attention (Digit Span and Arithmetic subtests of the WAIS-R15),
processing speed (Digit Symbol subtest of the WAIS-R and Trail Making Test Part A14,15),
Expressive and receptive language (Controlled Oral Word Association and Token Test16),
motor coordination (grip strength, grooved pegboard test, and finger tapping14).

Conclusion

- Demeure un standard pour les patients localisés en RO
- Remise en cause pour les stades diffus répondeurs
 - Intégrer niveau de réponse : RC vs RP
 - Considérer encore plus les éléments « freinants »: âge, co-morbidités, état cognitif préalable
 - Privilégier IRM en baseline
- Evaluation cognitive systématique avant IPC ?
 - Renforcer la collaboration avec neuro-oncologues
 - Discuter balance B/R individuelle...
- Optimisation RT: protection hippocampe systématique ?
- Rôle de la RTS à la place de l'IPC ou après IPC ?
- Défi = toujours le traitement systémique...