

# THE LANCET

---

## 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\**

CORP

6/11/14

Roger SUN

# Introduction

- Cancer pulmonaire à petite cellule :
  - 13% des cancers pulmonaires
  - Survie des stades étendus faible, et peu d'amélioration dans les dernières décénies
    - En 2000 : Survie à 2 ans <5%, TTP : 4-6 mois, survie médiane 7-11 mois
    - Doublet à base de cisplatine : 4-6 cycles
  - Intérêt de l'irradiation prophylactique cérébrale si réponse à la chimiothérapie :
    - Survie à 1 an : 27%vs 13% (Slotman B, NEJM 2007)

# Introduction

- Difficulté du contrôle tumoral intrathoracique
    - Tumeur persistante dans 75% des cas après chimiothérapie
    - 90% de progression intrathoracique dans l'année du diagnostic
  - Intérêt de la RT thoracique en cas de réponse tumorale à distance?
    - Un essai monocentrique, 2 analyses rétrospectives, et 1 essai de phase 2 non randomisé
- Objectif de l'étude :
    - Evaluer le rôle d'une radiothérapie thoracique
    - en plus de l'irradiation encéphalique
    - dans les cancers pulmonaires à petites cellules étendus
    - répondant à la chimiothérapie

# Méthode

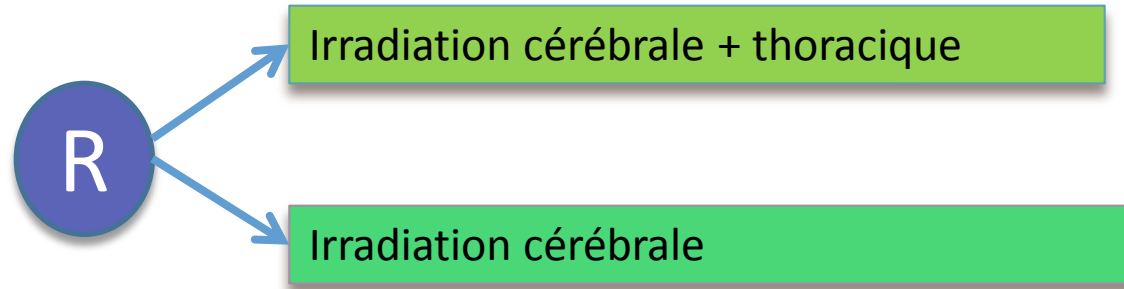
## Patients

- PS 0-2
- Cancer pulmonaire à petite cellule étendu
  - Atteinte dépassant l'hémithorax, les ADP hilaires, médiastinales et susclaviculaires
- Toute réponse après 4- 6 cycles
- Volume cible acceptable
- Moins de 6 semaines entre fin de chimio et randomisation
- Sans évidence clinique de métastase cérébrale, méningée, ou pleurale.

# Méthode

## Design

- Phase 3 randomisée, multicentrique
- 2009-2012



- Bilan : TDM TAP
- Suivi : S6, S12, puis /3 mois pdt 1 an, puis /6 mois
- Critère I : OS à 1 an. (+ analyse OS médiane, OS à 2 ans)
- Critères II :
  - contrôle intra-thoracique, type d'échec, Effet II, PFS

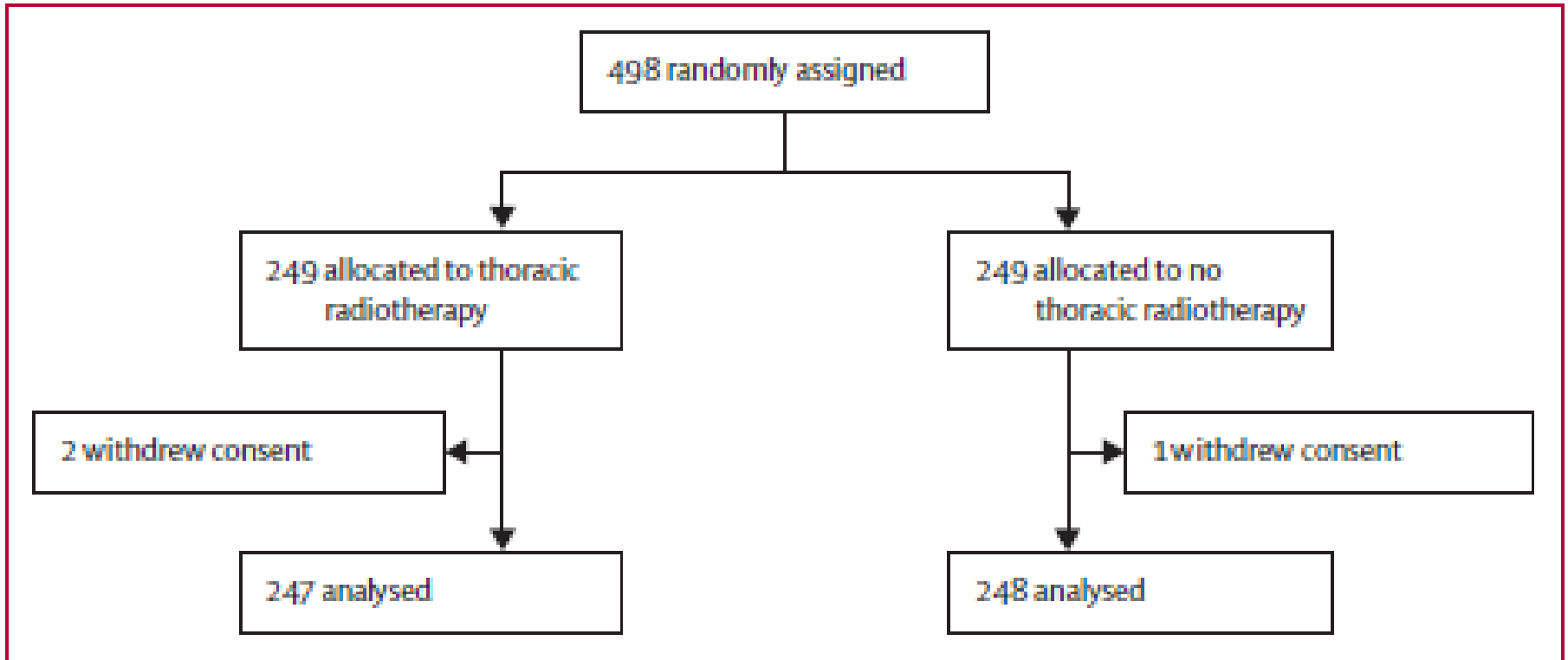
# Méthode

## Intervention

- Irradiation cérébrale :
  - 20Gy/5, 25Gy/10 ou 30Gy/12
  - 2 champs latéraux
- Irradiation thoracique :
  - 30Gy/10
  - PTV : volume post chimio + marge 15mm
  - Inclusion des ggl hilaires et médiastinaux supposés envahis en pré-chimio
- Début entre 2 et 6 semaines après la chimiothérapie
- Hypothèses : amélioration de 10% de l'OS à 1 an (basé sur 27% de l'étude EORTC irradiation cérébrale)

# Résultats

## Population



- Suivi médian : 24 mois
- Délai entre fin chimio et RT : 32 jours en moyenne
- Imagerie cérébrale réalisée chez 13% des patients asymptoto

# Résultats

## Population

	Thoracic radiotherapy group (n=247)	Control group (n=248)
Median age (IQR, years)	63 (58-69)	63 (57-69)
Age 70-75 years	233 (94%)	226 (91%)
Age >75 years	16 (6%)	23 (9%)
Median time to diagnosis (IQR, months)	3.7 (3.2-4.4)	3.7 (3.2-4.4)
Sex		
Men	135 (55%)	136 (55%)
Women	112 (45%)	112 (45%)
WHO performance score		
0	97 (39%)	70 (28%)
1	121 (49%)	155 (63%)
2	23 (9%)	23 (9%)
Response after chemotherapy		
Complete response	12 (5%)	13 (5%)
Partial response	180 (73%)	170 (69%)
Good response	55 (22%)	65 (26%)
Persistent intrathoracic disease	215 (87%)	219 (88%)

Data are median (IQR) or n (%). Data are unavailable for smoking status.

Métastases à distance : 76% patients

Platine + VP16 : 99% patients



# Résultats

## Intervention

- Irradiation cérébrale prophylactique :
  - 20Gy/5 : 62%
- Chronologie de l'irradiation cérébrale et thoracique
  - 88% des patients : en même temps
  - 2% : thorax une semaine avant crâne
  - 5% : thorax dans la semaine après le crâne

# Résultats

## Résultat principal

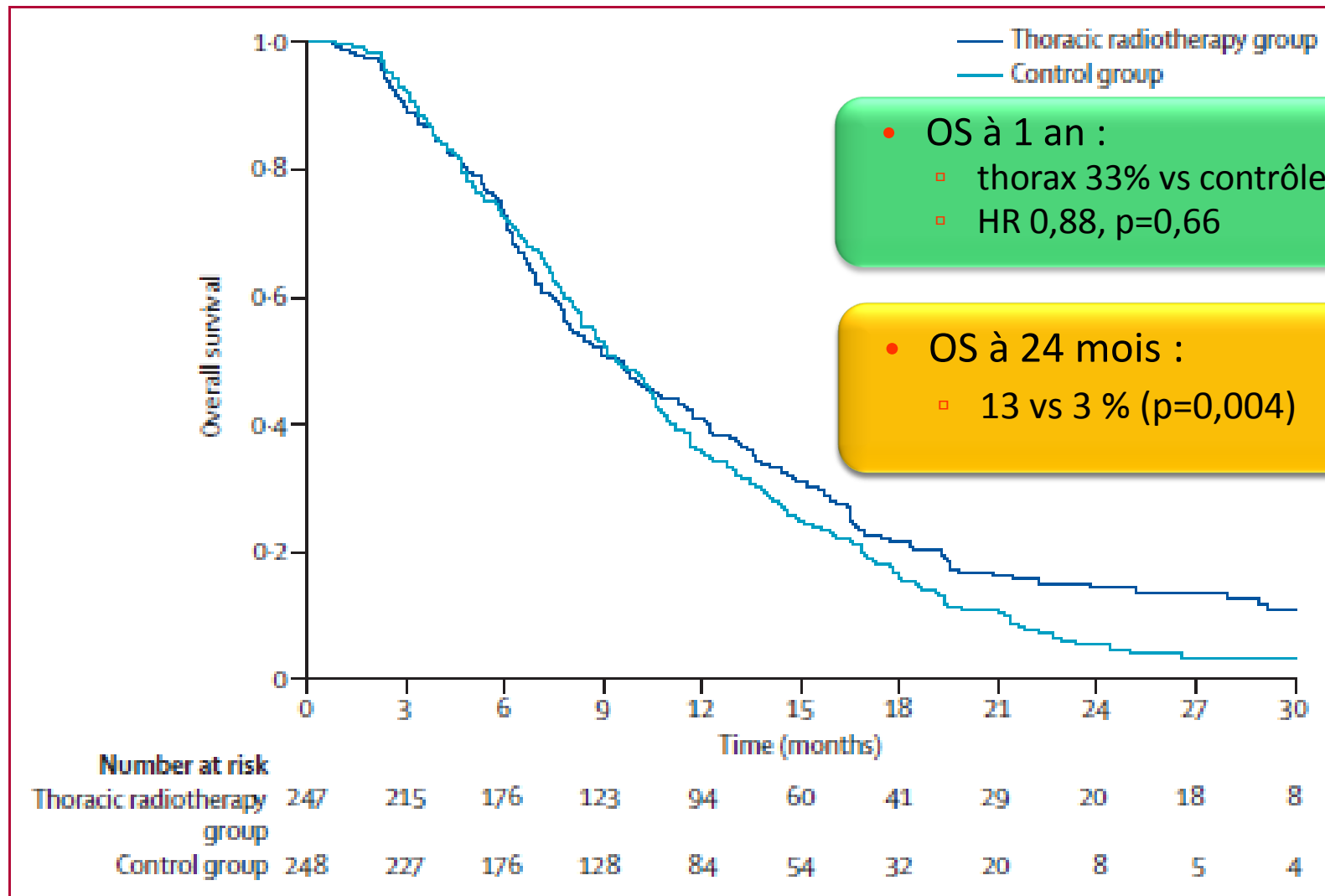
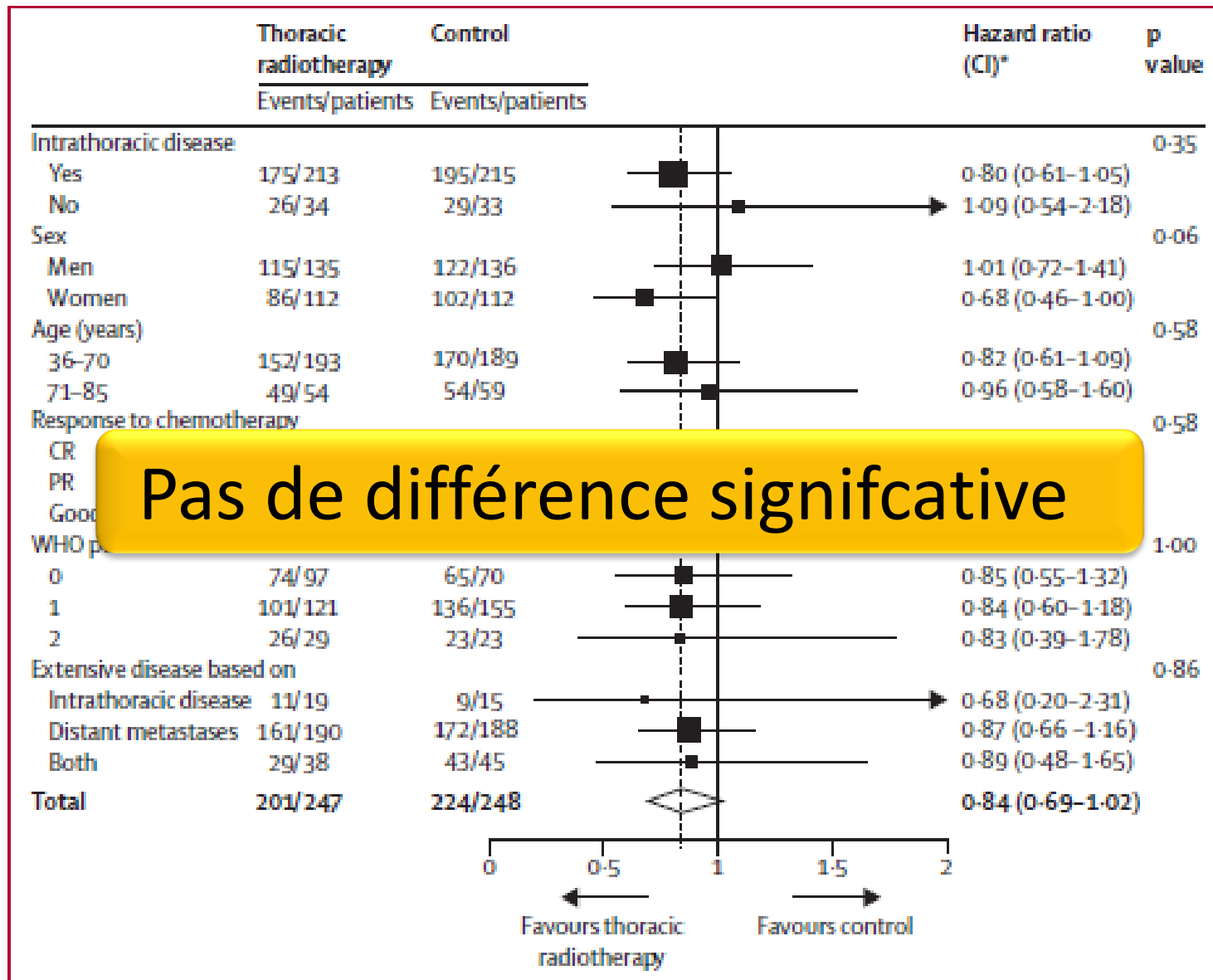


Figure 2: Kaplan-Meier curves for overall survival

# Résultats

## OS à 1 an : Analyse de sous-groupe



# Résultats

## Résultats secondaires

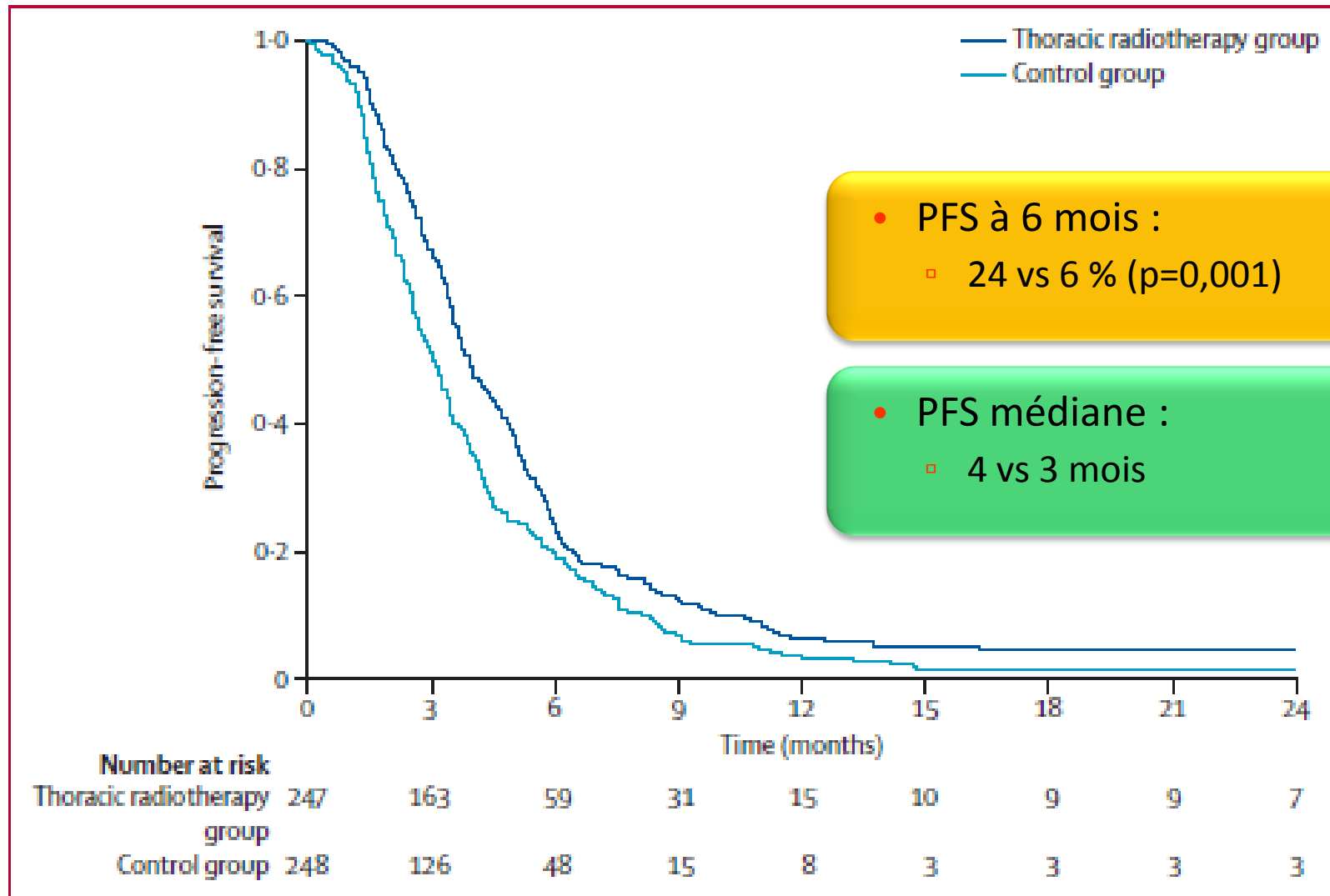


Figure 4: Kaplan-Meier curves for progression-free survival

# Résultats

## Effets secondaires

	Thoracic radiotherapy group (n=247)	Control group (n=248)
Cough (grade 3)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Dysphagia (grade 3)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Dyspnoea (grade 3)	3 (1.2%)	4 (1.6%)
Oesophagitis (grade 3)	4 (1.6%)	0 (0.0%)
Fatigue (grade 3)	11 (4.5%)	8 (3.2%)
Fatigue (grade 4)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Insomnia (grade 3)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
Nausea or vomiting (grade 3)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Headache (grade 3)	3 (1.2%)	2 (0.8%)

**Table 2: Grade 3 and higher toxic effects**

Grade 3 : 26 patients (10,5%) vs 18 (7,2%)  
(p=0,28)

# Résultats

## Progression

	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%)
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%)

43,7%

79,8%

Progression occurring at different organ sites within 30 days was considered as occurring simultaneously.

**Table 3: Recurrences**

# Discussion

- Pas d'amélioration de l'OS à 1 ans
  - Mais PFS, et OS à 2 ans : significatifs
- Réduction de 50% des récurrences intra-thoraciques
  - ↳ Analogie avec CBNPC (méta-analyse Auperin, JCO 2010)
- Bonne tolérance de l'irradiation thoracique, compliance 95%
- Résultats du groupe contrôle concordant à ceux de l'EORTC pour l'OS à 1 ans (27,1% vs 27,6%) (avec 8% de >75ans)
- Concordance à la littérature :
  - Jeremic B, JCO 1999 : 56GY/36fr, 2fr/j : OS à 5 ans 9 vs 4 %

# Discussion

- CT de planification que pour les Tumeurs de grande taille
- Pas forcément d'évaluation TAP après chimiothérapie
- 40% de récurrence intra-thoracique : dose?
- Intérêt de l'irradiation des sites extra-thoraciques?
  - [Phase 2 RTOG NCT01055197](#)



Merci !