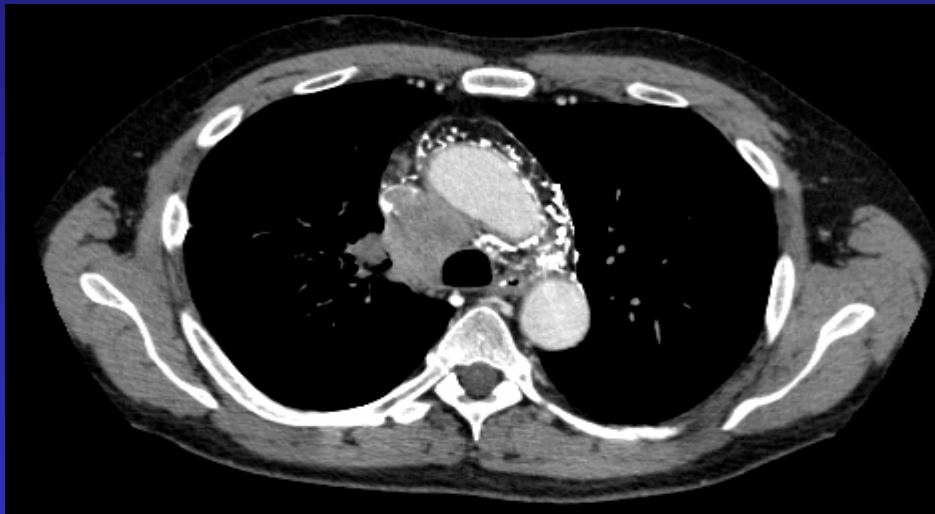


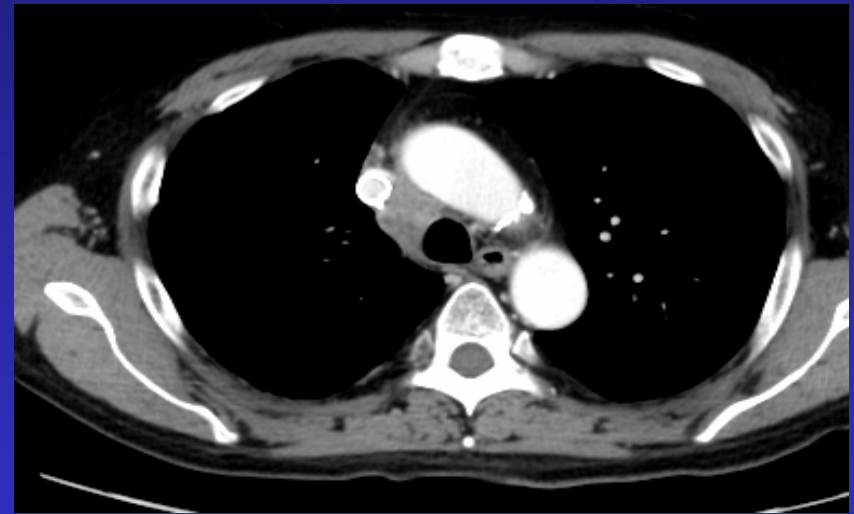
# Place de l'IPC dans les carcinomes bronchiques à petites cellules

Cécile Le Péchoux  
Département de radiothérapie  
Institut Gustave Roussy  
Beaune 2011

## Cas typique: M X agé de 65 ans consultant pour gêne respiratoire



15 Janvier 2009:  
scanner initial



1 mois apres debut  
traitement

# 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)

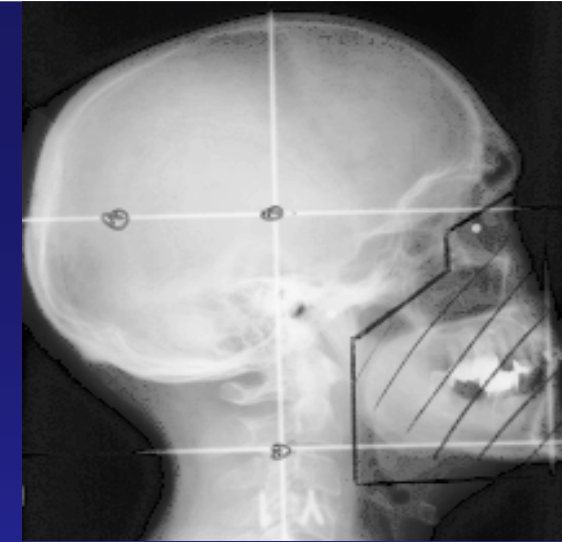
# Irradiation prophylactique cérébrale (IPC)



- ◆ Chimiothérapie peu efficace comme prophylaxie d'une dissémination cérébrale (barrière cérébro-méningée) mais efficace sur lésions objectivables (RO : 70 %)
- ◆ IPC : introduite dans les années 70 (Hansen) après résultats obtenus dans la LLA

## IPC Modalités de traitement

- ◆ Volume: Encéphale +/- C1C2
- ◆ Dose: Fractionnements les plus utilisés
  - ❖ 20 Gy/5séances
  - ❖ 24Gy/8 à 12 séances
  - ❖ 25 Gy/10 séances
  - ❖ 30 Gy/10 séances



# IPC : nouvelle génération d'essais randomisés - Patients en RC

Auteur	Npts	Dose IPC	% MC		SM	
			IPC (-)	IPC (+)	IPC(-)	IPC(+)
Ohonoshi 1993	46	40/20	52 %	22 %	15 m	21 m
Arriagada 1995	300	24/8	67 %	40 %	21.5%	29%
Wagner 1996	31	25/10	50 %	20 %	8.8 m	15.3m
Gregor 1997	314	8/1 à 36/18	54 %	30 %	300 j	305 j
Laplanche 1998	211	24/8-30/10	51 %	44 %	22%	16%
Arriagada* 2002	511		59%	43%	15%	18%

(S à 5 ans)

## Avant la méta-analyse IPC à tous ?

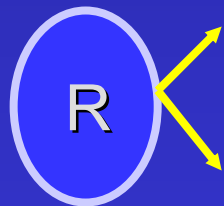
- ◆ Avec 1 'IPC , réduction significative (40 à 50%) de la survenue de métastases cérébrales. Confirmation dans de grandes études randomisées (Arriagada et al, 1995; Gregor et al, 1997)
- ◆ Mais sujet de controverse

# 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 )

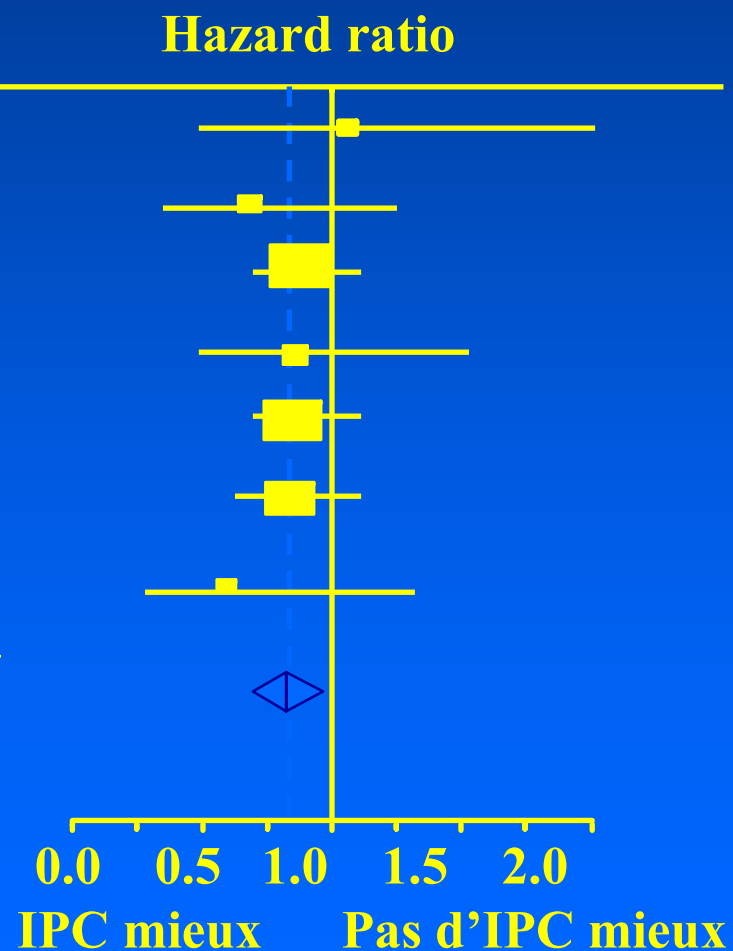
Pas d'IPC (461 pts)



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

# PCIO: Survie globale

Essai	Nb evts/Nb inclus	
	IPC	Pas d'IPC
UMCC	14/15	13/14
Okayama	21/23	21/23
PCI85	133/149	135/151
Danish	24/28	24/27
UKCCR/EORTC	154/194	106/120
PCI88	80/100	94/111
ECOG/RTOG	14/17	13/15
<b>Total</b>	<b>440/526</b>	<b>406/461</b>



**Test d'hétérogénéité p=0.95**  
**Effet positif de l'IPC p=0.01**  
**HR=0.84 (95%IC=0.73-0.97)**

# PCIO

# Méta-analyse

## 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 ( $p < 0.001$ )

# Controverse autour de l'IPC

## Neurotoxicité

### Facteurs pouvant intervenir dans la neurotoxicité

- ❖ Liés au traitement
  - Dose totale
  - Dose par fraction ( $\geq 3$  Gy)
  - Chimiothérapie concomitante
- ❖ Liés au patient et/ou tumeur
  - Tabagisme
  - Age  $\geq 60$  ans
  - Atteinte vasculaire
  - Syndrome dépressif réactionnel
  - Syndrome paranéoplasique
  - Métastases non diagnostiquées

# Controverse autour de l'IPC

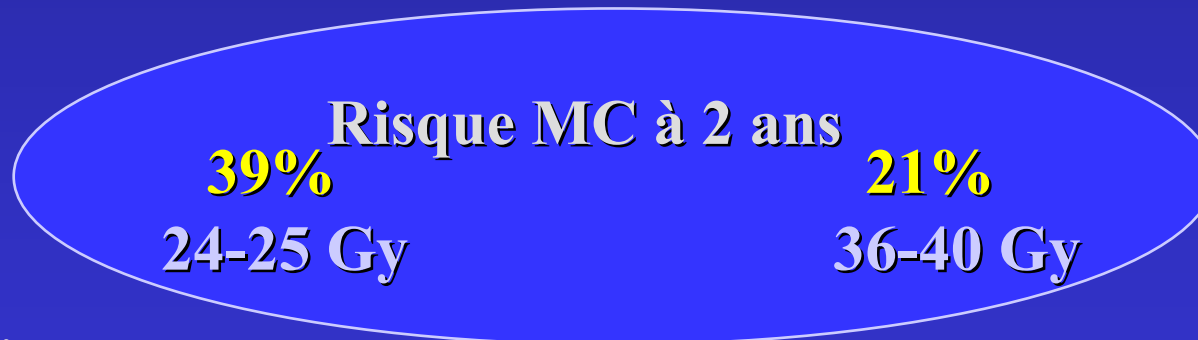
## Neurotoxicité?

- ◆ Non évaluation dans études rétrospectives des fonctions neuropsychologiques des pts avant IPC
  - ❖ Déficit chez 25 à 40% des pts avant IPC (Gregor et al) et atteignant 60% des pts (Arriagada et al)
- ◆ Pas de dégradation neurologique significative imputable à l'IPC avec le recul observé dans 2 essais prospectifs évaluant les fonctions neurologiques et neuropsychométriques

# PCIO

# Questions soulevées

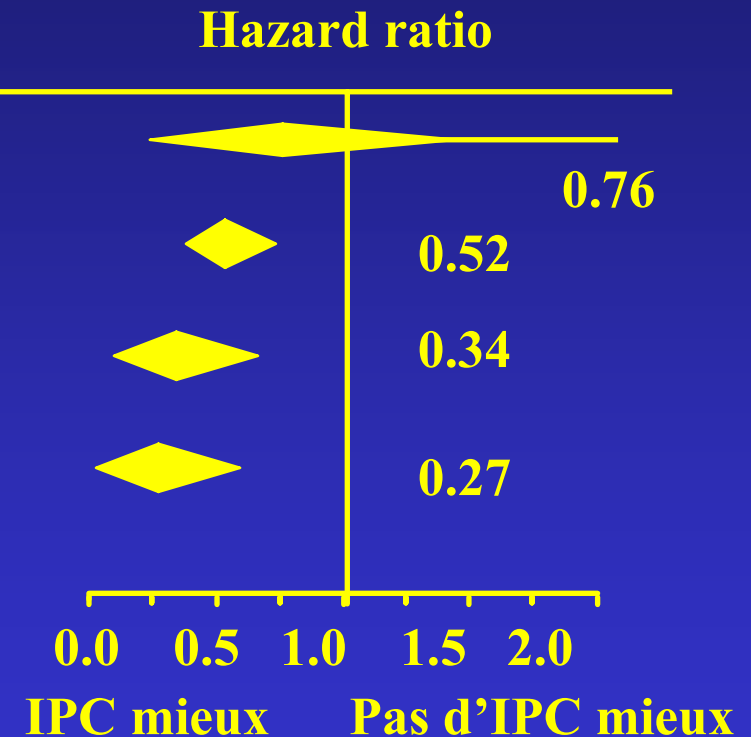
- ◆ Avec 1 'IPC, prévention de 1 'apparition de MC et non pas apparition retardée
- ◆ Mais peut-on optimiser ce traitement ?
  - ❖ Augmentation de la dose d 'IPC ?



- ❖ Timing précoce ?

## Incidence des métastases cérébrales selon la dose d'IPC

Categorie	Nb évts/Nb pts inclus	
	PCI	No PCI
8 Gy / 1 fr	9/26	7/16
24-25 Gy / 8-12 fr	105/329	172/338
30 Gy / 10 fr	21/118	32/80
36-40 Gy / 18-20 fr	8/51	31/59



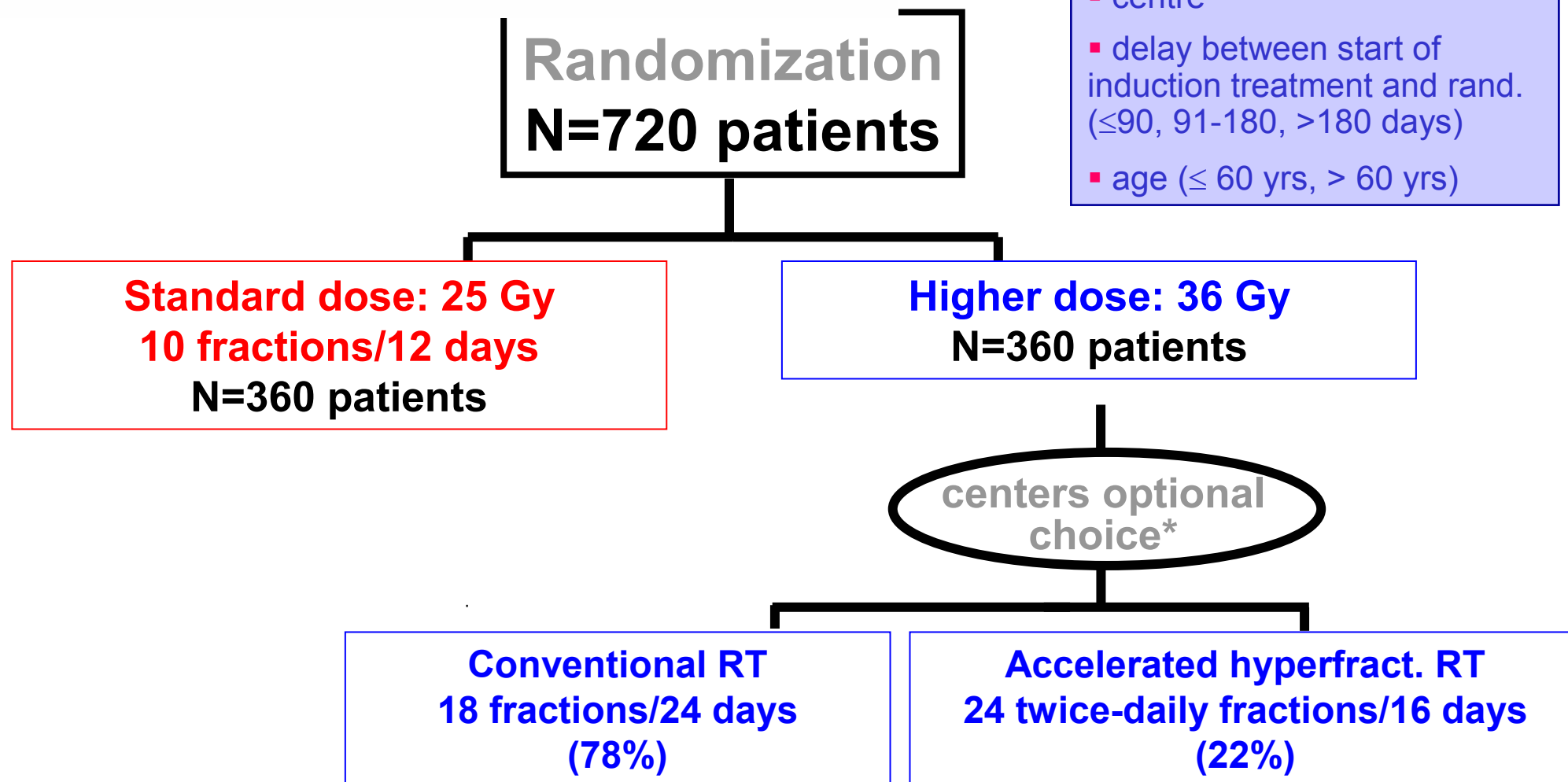
**Test d'interaction**      **p=0.11**  
**Trend test**                **p=0.02**

Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial



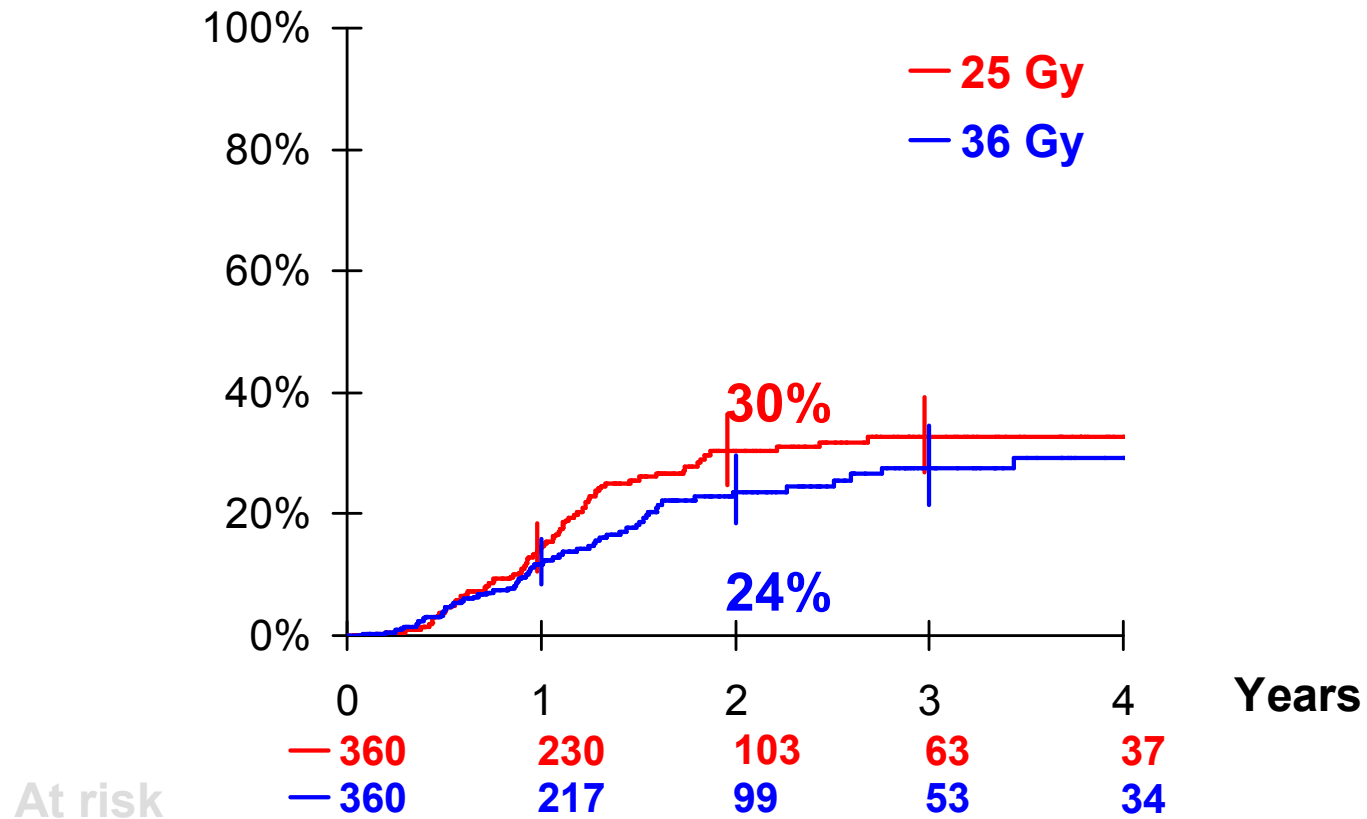
**Stratification factors:**

- centre
- delay between start of induction treatment and rand. ( $\leq 90$ , 91-180,  $> 180$  days)
- age ( $\leq 60$  yrs,  $> 60$  yrs)



\* except in the US, where it is randomized

# Incidence de métas cérébrales selon Dose IPC 25 Gy vs 36 Gy



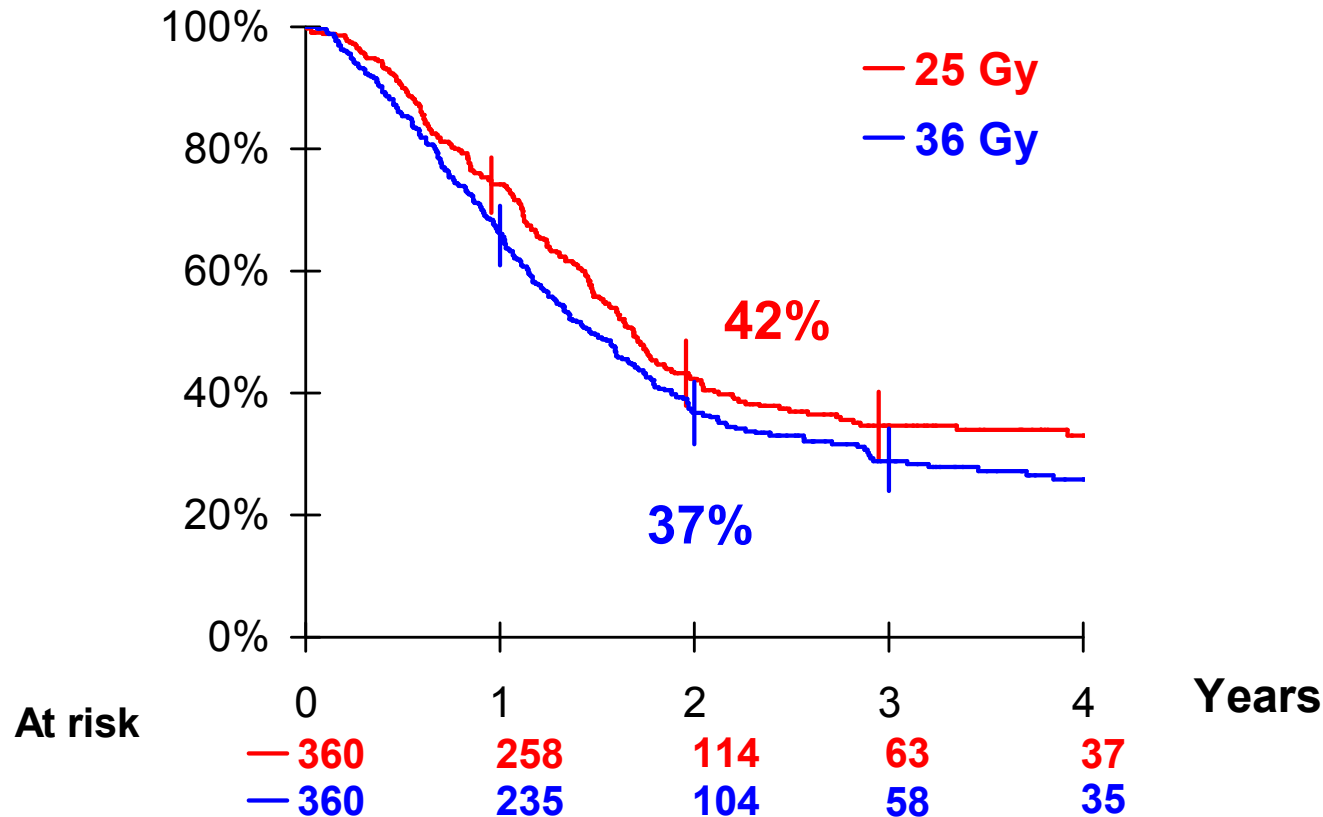
143 brain metastases observed before March 1<sup>st</sup> 2007

HR of brain metastasis in 36 Gy versus 25 Gy: 0.77 (0.55-1.08), p=0.13

Le Pechoux, Lancet Oncol 2009

# Survie globale selon Dose IPC

## 25 Gy vs 36 Gy



466 deaths observed before March, 1<sup>st</sup> 2007

HR of death in 36 Gy versus 25 Gy: 1.22 (1.02-1.47), p=0.03

Le Pechoux, Lancet Oncol 2009

# IPC chez les pts TxNxM0

**IPC avec une dose totale de 25 Gy  
reste le traitement standard dans les  
CPC non métastatiques**

## IPC dans les CPC diffus ?

- ◆ Dans la méta-analyse, 15% de pts avec CPC diffus sans MC initialement, mis en RC ont été inclus
  - ❖ Intérêt de l'IPC dans cette population également
- ◆ Etude EORTC en cours pour évaluer intérêt de l'IPC chez des patients en RC ou RP après traitement systémique

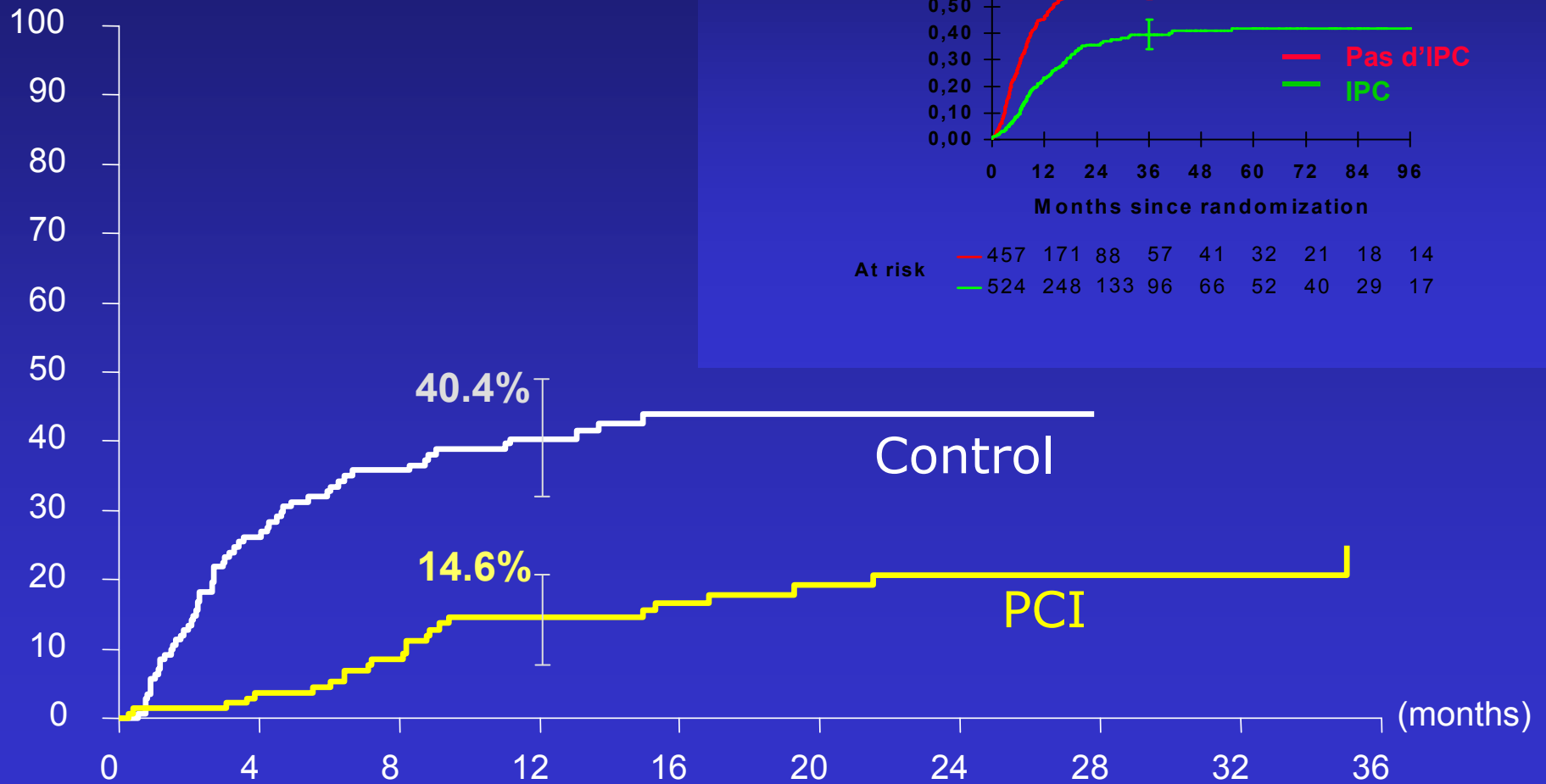
# IPC chez les patients métastatiques? (EORTC 08993-22993)



Stratification: WHO and Institute

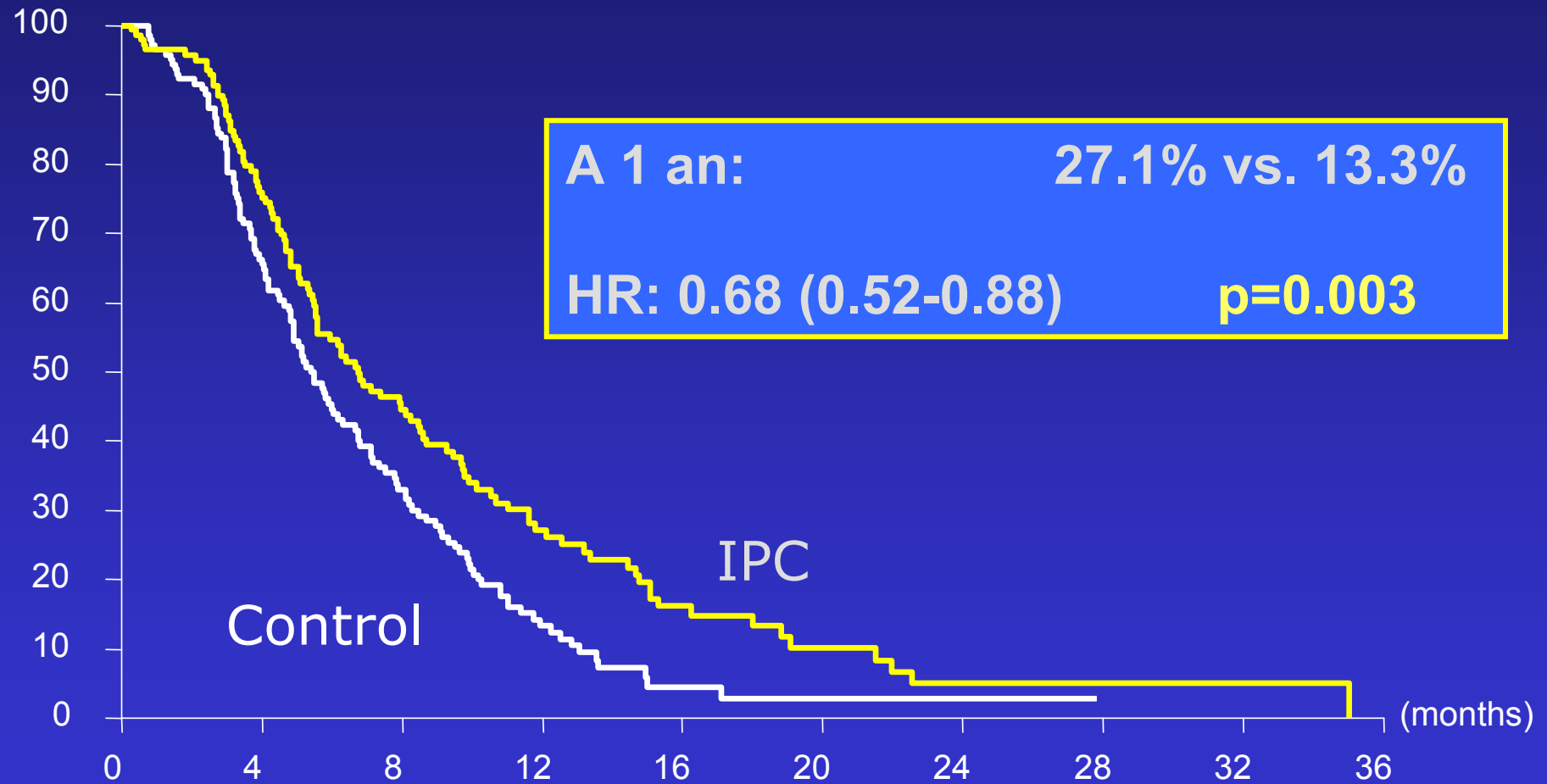
# Incidence de symptomati

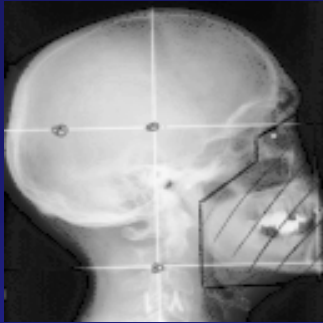
## Survenue de métas cérébrales



Slotman et al, PASC0 2007

# Survie Globale IPC dans les CPC métastatiques





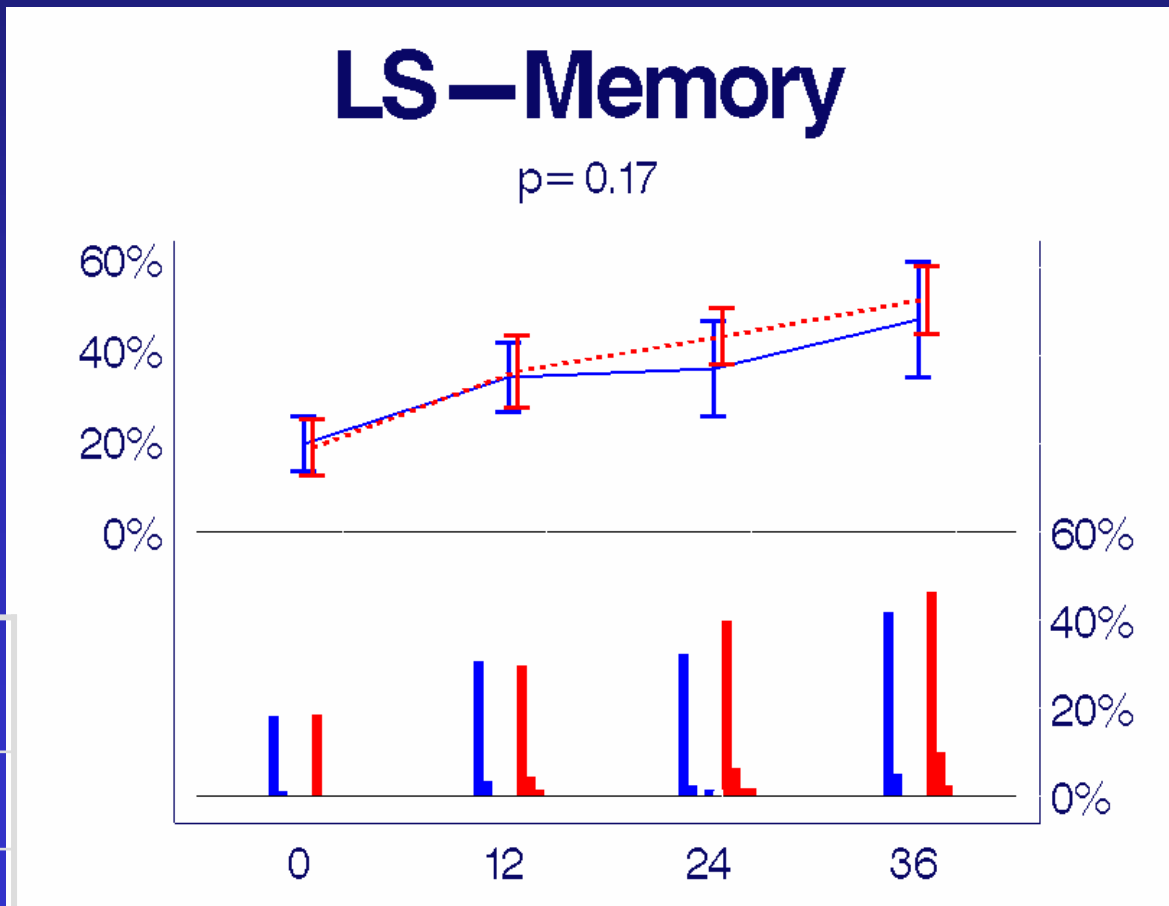
# Questions ?

- ◆ IPC pour tous si répondeurs?
  - ◆ Comment évaluer la réponse « complète »??
    - RP seule? (comme dans les essais randomisés)
    - Scanner thoracique (mais évaluation difficile surtout si RTCT cc)
  - ◆ IPC proposée aux (bons) répondeurs
- ◆ Y a-t-il des patients à risque de toxicité??

# Evolution de la memoire dans le temps par bras (36 Gy vs 25 Gy)

Gr 0	No problem
Gr 1	Decreased short term, difficulty with learning
Gr 2	Decreased long term, loss of short term
Gr 3	Loss of short and long term
Gr 4	<b>Complete disorientation</b>

Pts with no memory problem	T0	T12	T24	T36
25 Gy	81%	66%	64%	53%
<b>36 Gy</b>	<b>81%</b>	<b>65%</b>	<b>51%</b>	<b>41%</b>



# Suivi neurocognitif des patients

- ◆ Peu de patients avec détérioration des fonctions neurocognitives sur 3 ans.
- ◆ Pas de différence significative entre les deux bras : 25 Gy et 36 Gy en terme de QoL évaluation selon échelle SOMA-LENT
- ◆ Avec le temps, troubles de la mémoire et troubles neurocognitifs modérés
- ◆ Pts à risque: diabète, épilepsie, ATCD cerebrovasculaires age (pts>65)

## IPC

## Conclusions

- ◆ Amélioration de la survie de 5% à 3 ans après IPC (15% à 20%)
- ◆ Partie intégrante du traitement standard des pts répondeurs
- ◆ Dose optimale: 25 Gy en 10 séances dans les CPC limités, 20 Gy en 5 séances dans les CPC diffus en general
- ◆ Toxicité surajoutée en cas de CT cc
- ◆ Neurotoxicité potentielle (modérée) à mettre en balance avec bénéfice

# Recommandations

- ◆ IPC chez les répondeurs (I,A)
- ◆ Dose chez les patients M0 (IA)
- ◆ Pas de CT concomitante a l'IPC (IVA)