



Auteur

Jean-Philippe SPANO

MD PhD, oncologie médicale.

Expertise :

Oncologie sénologie, digestive, sujets âgés et VIH.

Déclaration publique d'intérêts :

Roche, Merck (MSD), Gilead, Vifor, Leopharma, Teva, Merck Serono, PFO.

Correspondance :

Département d'Oncologie Médicale, IUC/UPMC
GH Pitié Salpêtrière
84 Bd de l'Hôpital
75013 Paris
jean-philippe.spano@psl.aphp.fr

Cancer du poumon

Le stade III du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC localisé non résecable, non opérable) représente 30 % environ des patients porteurs d'un CBNPC.

Le traitement optimal en 2014 repose sur une association concomitante de radiothérapie et de chimiothérapie.

Les questions actuelles portent sur la dose de radiothérapie, la chimiothérapie optimale à associer à l'irradiation, l'utilisation ou non d'une thérapie ciblée. Par ailleurs, le « timing » de la chimio-radiothérapie concomitante, précédée ou suivie d'une chimiothérapie d'induction ou de consolidation, est un des points actuels en suspens.

L'année 2013 a été riche en événements permettant de répondre à ces questions, avec la tenue du Congrès Mondial de l'IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*) à Sydney en novembre 2013 (WCLC).



Auteur

Françoise MORNEX

MD PhD, oncologue radiothérapeute. IASLC Board of Directors.

Expertise :

Oncologie thoracique.

Déclaration publique d'intérêts :

Merck Sérono, Lilly, Roche.

Correspondance :

Département d'Oncologie Radiothérapie
Centre hospitalier Lyon-Sud
chemin du Grand Revoyeur
69495 Pierre Bénite
Hospices Civils de Lyon
Université Claude Bernard
Lyon 1
francoise.mornex@chu-lyon.fr

La question de l'induction ou de la consolidation par chimiothérapie

Cette question a été réglée, grâce à une méta-analyse qui montre que les deux stratégies sont équivalentes. Six essais comparant ces deux stratégies ont été menés. Les données de la méta-analyse « Chimiothérapie d'induction versus chimiothérapie de consolidation » concluent à l'absence de différence significative sur la survie globale et la survie sans progression (figure 1). Les deux stratégies sont donc possibles.

En pratique la chimiothérapie d'induction est plus souvent pratiquée, permettant une prise en charge initiale et rapide par chimiothérapie, permettant une réduction tumorale qui favorise la radiothérapie, et une évaluation précoce de la chimiosensibilité.

Cette induction permet aussi d'avoir du temps pour organiser la radiothérapie, parfois longue à mettre en place.

La question de la dose de radiothérapie

Il s'agit d'un élément important et les résultats de l'essai RTOG 0617 présenté à l'ASCO, à l'ASTRO et enfin à Sydney, permettent d'avancer.

Cet essai randomisé comparatif de phase III dans le CBNPC localement avancé (tableau 1) a pour but de répondre à deux questions.

Une augmentation de dose de radiothérapie de 60 à

74 Gy augmente-t-elle le contrôle de la maladie et la survie ? L'augmentation de la dose standard n'améliore pas la survie globale (figure 2) et s'avère à l'inverse délétère, avec majoration des toxicités cardiaque et pulmonaire. L'explication de ces résultats n'est pas facile, il pourrait y avoir un effet néfaste du facteur temps, une sous-estimation des toxicités cardiaques radio-induites, ou un mauvais équilibre de facteurs confondants non visibles, en défaveur du bras haute dose.

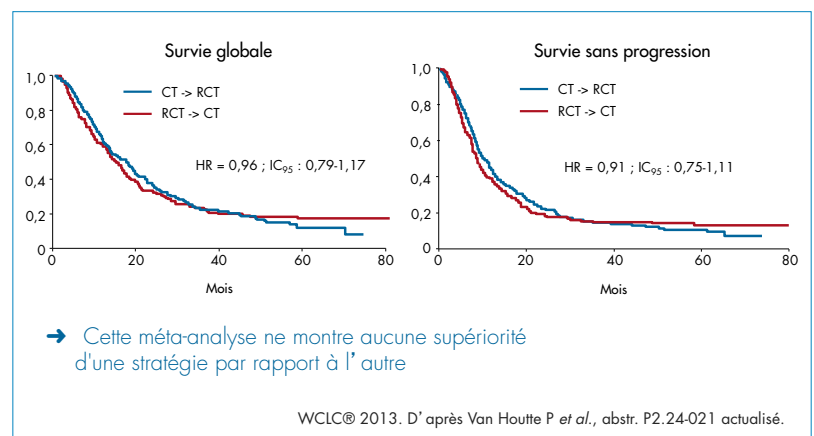


Figure 1 : Méta-analyse chimiothérapie d'induction versus chimiothérapie de consolidation. Actuellement, aucune étude ne permet de privilégier une stratégie. Le traitement standard reste la radiochimiothérapie concomitante exclusive. En pratique, les patients reçoivent souvent une chimiothérapie d'induction permettant d'organiser une radiothérapie optimale.

S T R A T I F Y	R A N D O M I Z E		Concurrent Treatment	Consolidation Treatment
	RT Technique 1. 3D-CRT 2. IMRT		Arm A Concurrent chemotherapy* RT to 60 Gy, 5 x per wk for 6 wks	Arm A Consolidation chemotherapy*
	Zubrod 1. 0 2. 1		Arm B Concurrent chemotherapy* RT to 74 Gy, 5 x per wk for 7.5 wks	Arm B Consolidation chemotherapy*
	PET Staging 1. No 2. Yes		Arm C Concurrent chemotherapy* and Cetuximab RT to 60 Gy, 5 x per wk for 6 wks	Arm C Consolidation chemotherapy* and Cetuximab
	Histology 1. Squamous 2. Non-Squamous		Arm D Concurrent chemotherapy* and Cetuximab RT to 74 Gy, 5 x per wk for 7.5 wks	Arm D Consolidation chemotherapy* and Cetuximab

*Carboplatin and paclitaxel

Tableau 1 : Essai RTOG 0617, A Randomized Phase III Comparison of Standard-Dose (60 Gy) Versus High-Dose (74 Gy) Conformal Radiotherapy with Concurrent and Consolidation Carboplatin/Paclitaxel +/- Cetuximab In Patients with Stage IIIA/IIIB Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC).

La question de l'ajout d'une thérapie ciblée

Une réponse a été apportée au travers de l'essai RTOG 0617 : l'ajout de cétuximab à la radiochimiothérapie n'améliore pas la survie globale et la survie sans progression (figure 3) et majore la toxicité non hématologique (tableau 2).

Le standard demeure la radiochimiothérapie seule, combinant une dose de 60 Gy et une chimiothérapie à

base de platine, aucune molécule pour l'instant n'a fait la preuve de sa supériorité. Au total, la chimio-radiothérapie concomitante précédée ou suivie d'une chimiothérapie d'induction ou de consolidation reste le traitement standard à proposer au patient. Cependant, il faut garder en mémoire le fait que l'âge moyen de ces patients est de 71 ans, qu'ils présentent, du fait du tabagisme, de nombreuses comorbidités, et que moins d'un sur deux sera en état de recevoir une chimio-radiothérapie concomitante. La dose d'irradiation recommandée est de 66 à 70 Gy en France, prescrite au point ICRU. La chimiothérapie à associer à cette dose d'irradiation consiste en un doublet à base de sels de platine. Aucune thérapie ciblée ne peut être utilisée en routine. Les pistes d'étude pour le futur concernent la dose d'irradiation, la technique d'irradiation, les nouvelles molécules de chimiothérapie et l'utilisation des thérapies ciblées. L'impact du PETscan et de l'imagerie métabolique en général est important pour évaluer la réponse au traitement et probablement pour prédire une éventuelle intensification thérapeutique d'une partie de la tumeur, potentiellement hypoxique donc radiorésistante.

Conclusions

Quel impact sur les connaissances ?

Dans le CBNPC de stade III la séquence de chimiothérapie avant ou après la radiochimiothérapie ne change rien. L'augmentation de la dose standard de radiothérapie, de même que l'ajout de cétuximab n'ont pas d'impact sur la survie et altèrent la qualité de vie.

Quel impact sur les pratiques ?

Le traitement recommandé reste le traitement standard. Le changement de thérapeutique ne doit pas s'effectuer en dehors de protocoles d'essais cliniques.

Quel impact pour les patients ?

Ils doivent recevoir exclusivement les traitements standards lesquels représentent à ce jour la meilleure stratégie en termes d'efficacité et de tolérance.

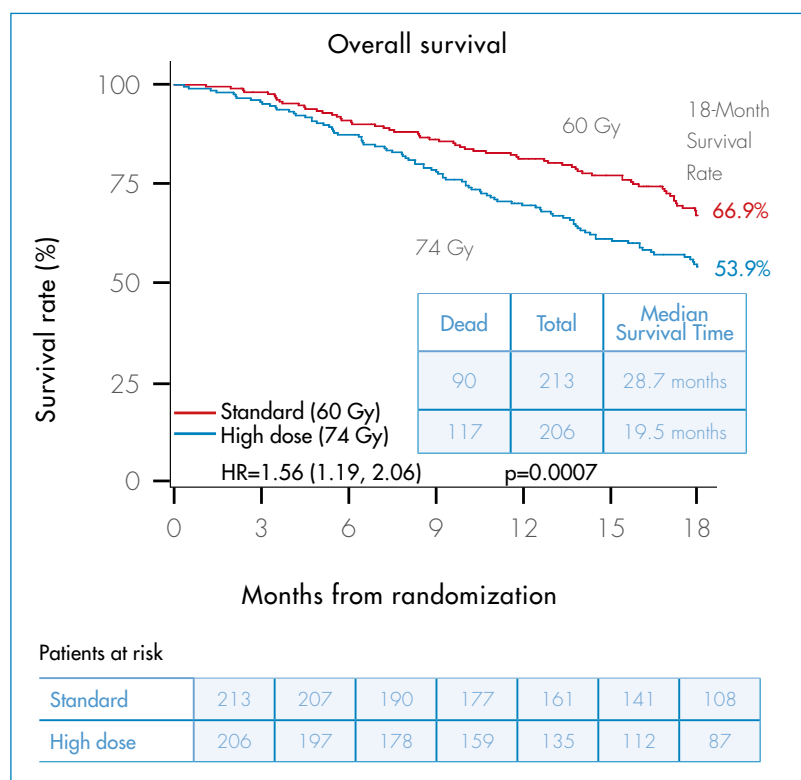


Figure 2 : Essai RTOG 0617 : l'augmentation de la dose standard n'améliore pas la survie globale.

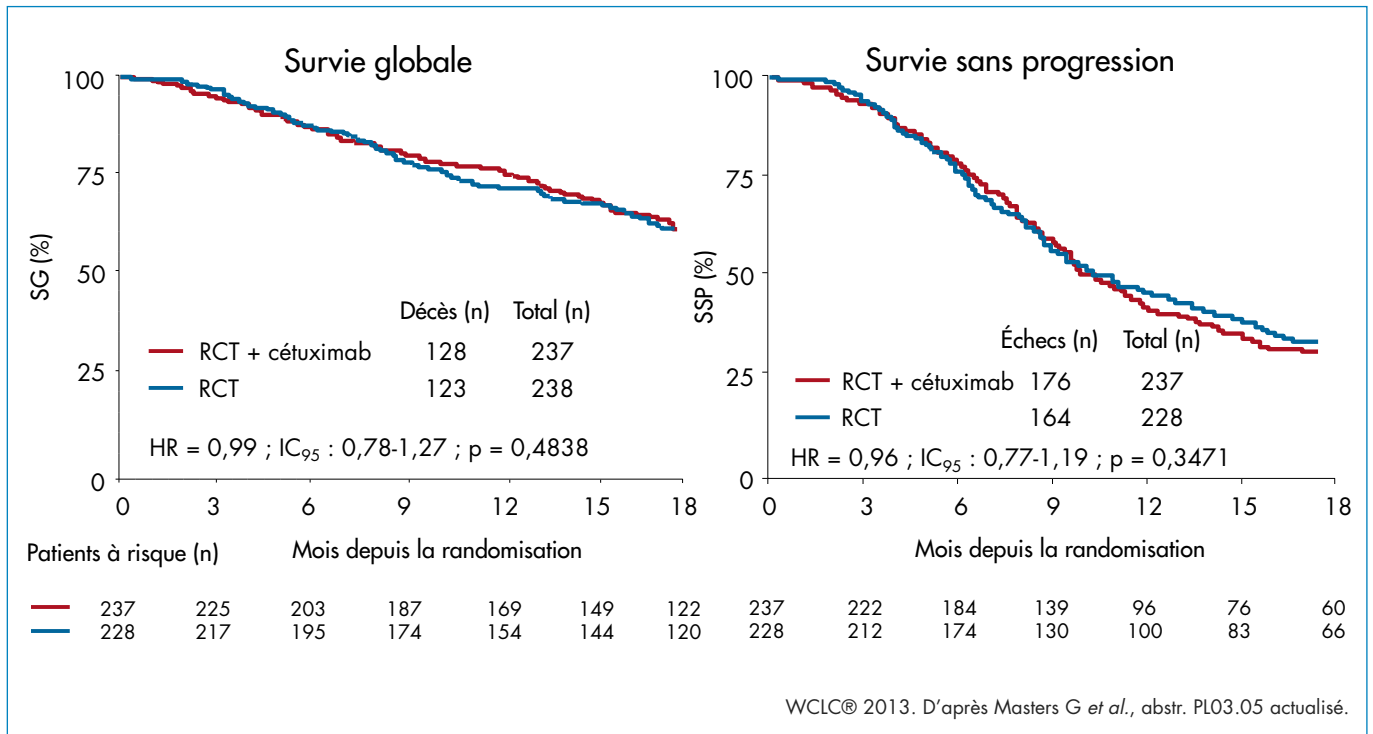


Figure 3 : Étude RTOG 06-17 : radiochimiothérapie avec ou sans cétuximab dans les CBNPC localement avancés.

Toxicités

	RCT + cétuximab (n = 237)			RCT (n = 238)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Toxicités non hématologiques, n (%)	130 (54,9)	26 (11)	11 (4,6)	91 (40,1)	18 (7,9)	6 (2,6)
Total, n (%)	167 (70,5)			115 (50,7)		
Toxicités globales, n (%)	117 (49,4)	74 (31,2)	11 (4,6)	93 (41,0)	57 (25,1)	7 (3,1)
Total, n (%)	202 (85,2)			157 (69,2)		

- Le cétuximab associé à la RCT n'augmente ni la SG ni la SSP
- L'adjonction de cétuximab augmente les toxicités non hématologiques

WCLC® 2013. D'après Masters G *et al.*, abstr. PL03.05 actualisé.

Tableau 2 : Étude RTOG 06-17 : radiochimiothérapie avec ou sans cétuximab dans les CBNPC localement avancés. Cette étude est négative aussi bien pour l'augmentation de dose à 74 Gy que pour l'adjonction du cétuximab. Le standard de traitement des patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules de stade III non résecable reste la radiochimiothérapie concomitante à base de platine et délivrant une dose de 60 à 66 Gy.