

52nd Annual meeting

ASTRO 2011:

Poumon



C. CHARGARI

Tour d'horizon

- 158 abstracts
 - 25 présentations orales
 - 133 posters
- Plusieurs phases I
- Quelques phases II
- Une étude de phase III
- De nombreuses études rétrospectives
- Mot-clé: Radiothérapie stéréotaxique (50%) Escalade de dose

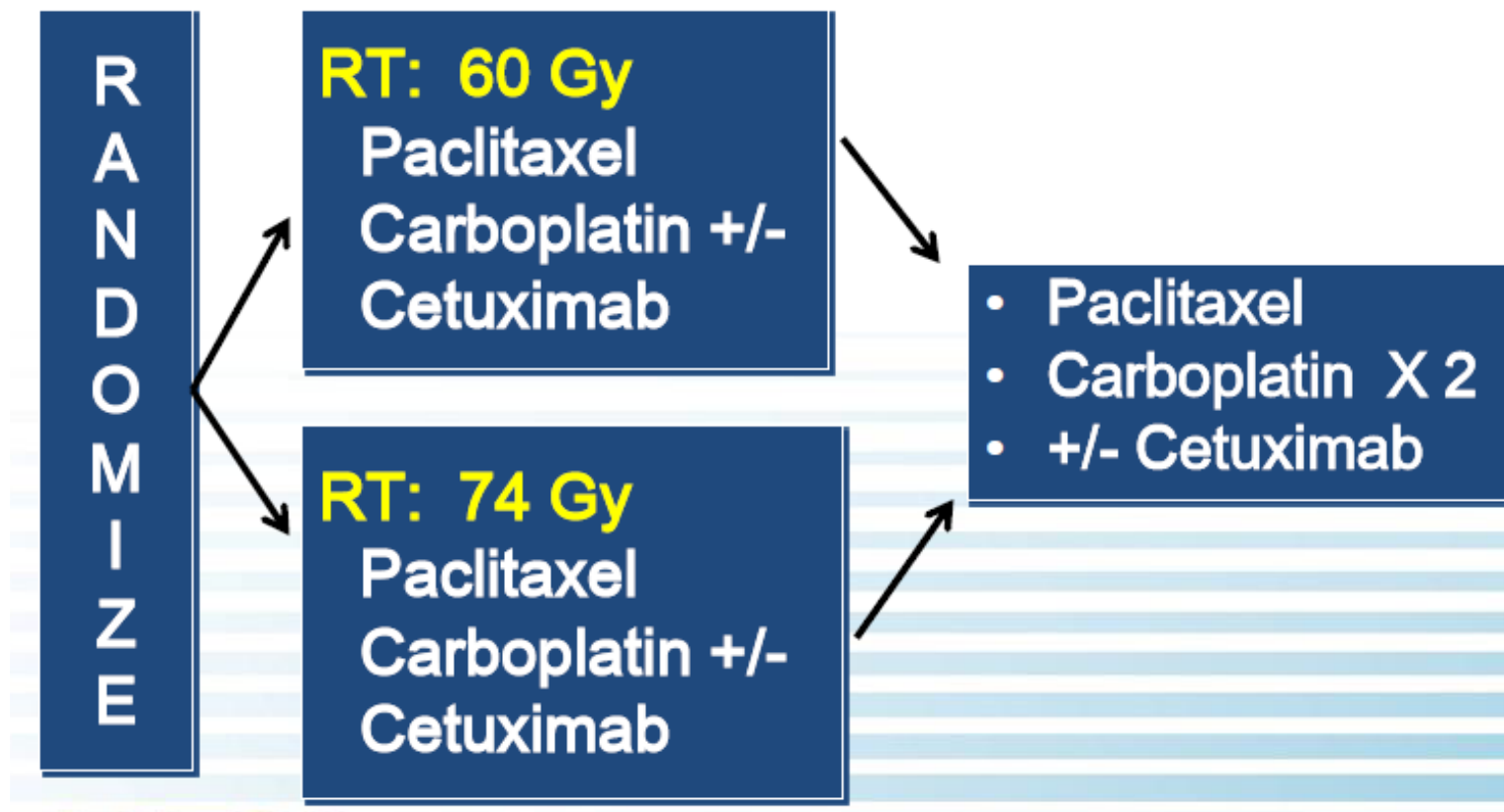


- **Late breaking #2** « *A Randomized Phase III Comparison of Standard-Dose (60 Gy) Versus High-dose (74 Gy) Conformal Chemoradiotherapy +/- Cetuximab for Stage IIIA/IIIB Non-small Cell Lung Cancer: Preliminary Findings on Radiation Dose in RTOG 0617* » Jeffrey Bradley et al., Saint Louis, Washington

- phase III
- CBNPC stades IIIa/b; PS 0-1; VEMS > 1,2 l/sec
- Exclusion si N+ hile controlatéral, susclav, perte de poids
- 4 bras:
 - 2 doses: 60 Gy vs 74 Gy
 - RCT: CARBO/TXL +/- C225
- Objectif : amélioration de la SM de 7 mois
- Objectif: 500 pts



- **Late breaking #2** « A Randomized Phase III Comparison of Standard-Dose (60 Gy) Versus High-dose (74 Gy) Conformal Chemoradiotherapy +/- Cetuximab for Stage IIIA/IIIB Non-small Cell Lung Cancer: Preliminary Findings on Radiation Dose in RTOG 0617 » Bradley et al.



- **Late breaking #2** « *A Randomized Phase III Comparison of Standard-Dose (60 Gy) Versus High-dose (74 Gy) Conformal Chemoradiotherapy +/- Cetuximab for Stage IIIA/IIIB Non-small Cell Lung Cancer: Preliminary Findings on Radiation Dose in RTOG 0617* » Bradley et al.
 - Analyse intermédiaire à 423 pts, âge médian = 64 ans, bras comparables
 - Pas de bénéfice en SG à 74 Gy (74% vs 81%)
 - Suivi médian de 11,7 mois dans le bras 60 Gy; 10 mois dans le bras 74 Gy
 - SG médiane: 21.7 mois versus 20.7 mois ($p=0.02$) dans le bras 60 Gy
 - Fermeture prématurée des deux bras 74 Gy
 - Cause principale: progression
 - 3 décès iatrogènes dans le bras 60 Gy; 7 dans le bras 74 Gy (NS)
 - Facteur pronostique péjoratif de SG: 1,48 pour la dose (IC95: 1 – 2,22, NS).

- **Late breaking #2** « *A Randomized Phase III Comparison of Standard-Dose (60 Gy) Versus High-dose (74 Gy) Conformal Chemoradiotherapy +/- Cetuximab for Stage IIIA/IIIB Non-small Cell Lung Cancer: Preliminary Findings on Radiation Dose in RTOG 0617* » Bradley et al.

Authors conclusions

- “High dose radiation arm was closed early for futility; there was no benefit to dose escalation. Trial is still open at 60 Gy arm to answer the cetuximab question. “
- “Toxicity was similar between the two arms.”
- “Factors predicting survival were standard radiation dose, smaller GTV and non-squamous histology.”
- “At this point there are no factors detected that could predict the causes for futility of the dose escalation.”

- **Late breaking #2** « *A Randomized Phase III Comparison of Standard-Dose (60 Gy) Versus High-dose (74 Gy) Conformal Chemoradiotherapy +/- Cetuximab for Stage IIIA/IIIB Non-small Cell Lung Cancer: Preliminary Findings on Radiation Dose in RTOG 0617* » Bradley et al.

DISCUSSION

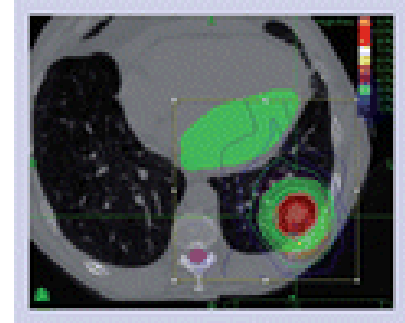
- Pas de niveau de preuve I d'un bénéfice à l'escalade de dose dans CBNPC
- SG à 1 an supérieure dans les deux bras à celle du bras RCT du RTOG 94-10: 81% à 60 Gy, 70% à 74 Gy, versus 62% dans le RTOG (amélioration des techniques?)
- Différence en toxicité NS, mais 2x plus de grade 5 à 74 Gy
- Bien que NS, davantage de patients avec SCC dans le bras 74 Gy et davantage de petites tumeurs
- Pas de donnée sur: statut fumeur ou autres comorbidités.
- Hétérogénéité de distribution de dose au PTV: 93%-125%
- Caractéristiques des rechutes incertaines



Toujours l'escalade de dose

- **Oral 230** « *First results of a Phase II trial investigating Individualized Dose-escalation based on normal tissue constraints in concurrent chemoradiation for locally advanced NSCLC* » Van Baardwijk A et al. (seq: voir JCO 2010)
 - CBNPC stades III, 137 pts: 35,8% IIIA, 60,8% IIIB
 - Prescription faite sur contraintes de doses: RT 4D + TEP TEP/CT
 - BED: Dmoy poumon HL: 19 Gy; Dmax moelle: 54 Gy; Dmax plexus: 66 Gy
 - Dose prescrite moy: 65 Gy +/- 6 Gy (bifrac jusqu'à 45 Gy; EQD2: 74 Gy)
 - Tox: dysphagie grade 3 = 24%; dyspnée grade 3 et 4 = 2,2 % et 0,7%
 - Suivi médian 20,9 mois: SG = 22,3 mois (95IC 10,4 -34,2)
 - Résultats encourageants, mais... assez comparable aux résultats du RTOG 0617...

Facteurs pronostiques après SBRT



- **Oral 30** « *Substantial Dose-response relationship with clinical outcome for lung stereotactic body radiotherapy (SBRT) delivered via online guidance* » Kestin LL et al.
 - 382 pts, 404 tumeurs T1-T2N0M0
 - SBRT protocoles variés (18-20 Gy x 3; 12 Gy x 4-5; 12,5 Gy x 3; 7,5 Gy x 8)
 - RL 2 ans: 9%
 - Analyse multivariée: Dose PTV médian ($p < 0,001$) et taille du GTV ($p = 0,04$) = facteurs de survie sans RL et SSM; neg pour SG
- **Oral 31** « *A collaborative analysis of lung SBRT outcomes for stage I NSCLC using daily online CBCT-IGRT* » Grills IS et al.
 - 434 tumeurs T1-T2N0M0
 - Dose médiane: 54 Gy (20-64 Gy) en 3 fr (1-15)
 - A 2 ans: RL: 8%; RLR: 13%; Meta: 26%
 - Facteurs pronostiques: BED_{10} (>105 Gy) et taille (SSR), non SCC (DM)

Chirurgie ou SBRT?

- **Oral 32** « *Outcomes after SBRT or anatomic surgical resection (ASR) or clinical stage I NSCLC* » Robinson CG et al.
 - 321 pts, analyse rétrospective: SBRT (n = 75) ou ASR (n = 246)
 - SBRT: 54 Gy (40-54 Gy) en 3 fr (3-6); ASR: surtout lobectomie (n = 226)
 - ASR: patients + jeunes, meilleur OMS, meilleure VEMS/DLCO, davantage de T2
 - 21% de CT adjuvante après ASR (0% après SBRT)
 - A 4 ans: CL = 91% vs 86%, NS; SG = **57% (ASR)** vs 33% (p = 0,028)

- **Poster 1088** « *lobectomy, wedge resection or SBRT for stage I NSCLC: which treatment yields the best outcome?* » Welsh R et al.

TOTAL: 181 pts	L (63)	W (59)	RS (65)	p
Homme	60%	40%	37	0,03
Fumeurs	77%	100%	100%	<0,001
VEMS	2,1	1,4	1,3	<0,001
DLCO	16,4	12	9,9	<0,001
T1N0	51%	75%	73%	<0,001
Taille	2,5cm	1,7cm	2,6cm	<0,001
SSRL 2 ans	98%	80%	96%	<0,001
SSM 2 ans	96%	85%	88%	0,04
SG 2ans	85%	91%	72%	NS

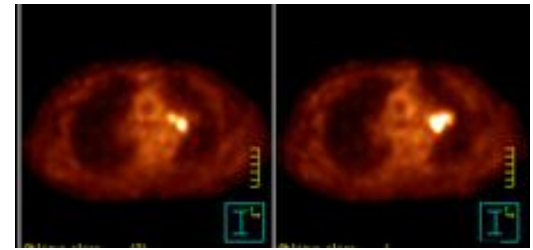
Traitements de l'échec local

- **Oral 72** « *FDG uptake quantified with PET 10-12 days after RT or CRT in lung carcinoma is molecular-biomarker capable for predicting therapy outcome and identifying pts in need for salvage therapy* » Choi et al. (Boston)
 - Stades I-III inopérables, 66 pts
 - Objectif: déterminer la corrélation entre TEP à 10-12 j et probabilité de récurrence locale à 12 mois
 - TEP FDG 10-12 j, 3m, 6m, et 12m après RT
 - Relation inverse entre SUV et probabilité de CL à 12 mois
 - Bonne VVP
- **Oral 231** « *Safety and toxicity of Linac-based stereotactic body radiotherapy (SBRT) boost to residual disease in locally advanced Non-small cell lung Cancer: A feasibility study* » Feddock J, et al.
 - NSCLC II/III (n = 19); Evaluation TEP à un mois post RCT
 - Inclusion si métabolisme résiduel T: 10 Gy x 2
 - Suivi médian: 11,3 mois: 1 seule tox de grade 3 (PNP)
 - Pas de donnée d'efficacité???

Essais de phase précoce

- **Abst 2666** « *Pemetrexed and cisplatin in concurrent combination with high dose of thoracic irradiation after induction CT in pts with locally advanced NSCLC* » Mornex et al.
 - Phase I 10 pts
 - Faisabilité de l'ALIMTA à doses complètes 500 mg/m² pour futurs essais cliniques
 - 9 pts évaluables pour efficacité: 1 RC, 4 RP, 2 SD, 1 inconnu, 1 PD (RECIST)
- **Abst 32** « *A phase II trial of SBRT combined with erlotinib for patients with recurrent NSCLC* »
 - 15 pts, CBNPC récidivant, ≤ 6 sites extracraniens
 - 30 lésions traitées en SBRT, 31,5 Gy en 3 fr
 - Erlotonib concomitant 150mg/j, débuté 1-4 semaines avant, puis maintenance
 - SSP 6 mois: 55%; SG 6 mois: 77%

Diverse études



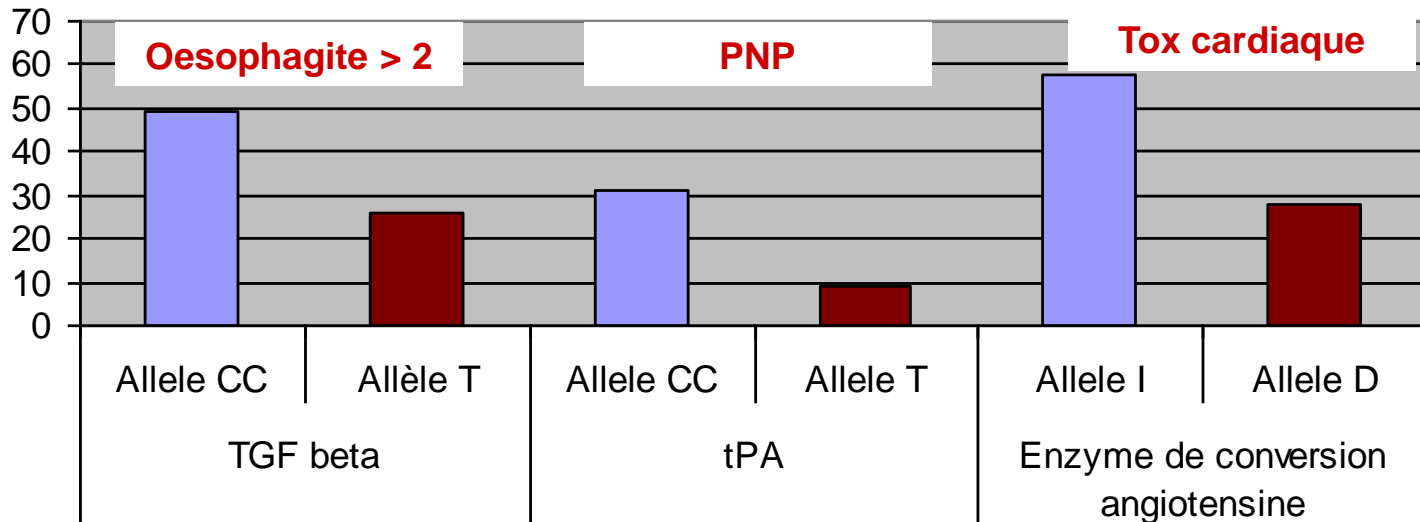
- **Oral 35** « *Poor pulmonary function is not correlated with increased rates of toxicity or decreased OS after SBRT* » Guckenberger M et al.
 - 411 pts cT1-T3N0, âge médian = 74 ans
 - Suivi médian 12 mois
 - Pas de relation entre DLCO moy ou VEMS et toxicité ou survie en analyse multivariée
- **Oral 70** « *Time interval between FDG PET and initiation of SBRT impacts the risk of recurrence and metastasis in NSCLC* » Belderbos J et al.
 - 411 pts cT1-T2N0 1998-2009; 84%: évalués par FDG-PET
 - SG 2ans: 62% vs 44% si pas d'évaluation TEP
 - Pas de DS en CL, évolution méta: 37% vs 22%, p=0,007
 - Délai supérieur à 8,5 semaines entre TEP et SBRT, risque de progression métastatique doublé

Evaluation des pratiques

- **Abst 1141** « *Respiration-gated RT in a large prospective Lung cancer study: dosimetric and clinical benefits* » Garcia R et al.
 - STIC français radiothérapie asservie à la respiration
 - Evaluation prospective de la RAR et comparaison à la RT 3D
 - 401 pts 2004-2007: 45% RT3D et 55% RAR (inspiration forcée ou synchronisation)
 - Diminution
 - Dmax cœur: 51,5 vs 55,3 Gy ($p < 0,0001$)
 - Dmean cœur: 10,9 vs 13,1 Gy ($p < 0,0001$)
 - Dmax œsophage: 58,4 vs 59,1 Gy ($p < 0,0001$)
 - Dmoy œsophage: 22,5 vs 24,4 Gy ($p < 0,0001$)
 - Toxicités pulmonaires tardives: 95% vs 85% ($p = 0,05$)
 - Toxicités pulmonaires tardives de grade >2: 28,4% vs 20,4% ($p = 0,03$)
 - Pas de donnée rapportée sur contrôle ou survie

Un peu de biologie...

- **Oral 75** « Genetic variation in TGFbeta1, tPA and ACE may predict radiation-induced thoracic toxicity in patients with NSCLC » Yuan S et al.
 - 80 pts stade I-III traités par RCT 66 Gy
 - Analyse des polymorphismes constitutionnels isolés (leucocytes circulants)
 - Facteurs de toxicité:
 - Genotype TGFbeta1 de type CC: FDR d'oesophagite de grade 2 (p=0,035)
 - Genotype tPA: FDR tox pulmonaire (p=0,036)
 - Genotype ECA: FDR tox cardiaque (p=0,049)



- **Oral 76** «*KRAS mutations is associated with decreased OS after thoracic RT in pts with advanced NSCLC*» Mak RH et al.

- Mutations activatrices KRAS: facteur prédictif de mauvaise réponse à la CT adjuvante et aux anti-EGFR (C225, iressa)
- 44 pts CBNPC stade II-IIIb, 50 Gy (45-74), non SCC
- KRAS mutations (cod 12 et 13): 16%
- Suivi médian de 17,6 mois:
 - SG à 1 an: 63% si mutation KRAS vs 97% (p=0,01)
 - Pas de DS en RL ou RLR
 - Facteur indépendant de SG

