

SYNOPSIS DU PROTOCOLE Lung ART N°CSET 2006/1202

Essai de phase III comparant une radiothérapie médiastinale conformationnelle post-opératoire à l'absence de radiothérapie après chirurgie complète chez des patients présentant un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec envahissement médiastinal N2.

Participating groups:

GR (Gustave Roussy), IFCT (Intergroupe Franco Cancérologie Thoracique), NCRN (National Cancer Research Network group, UK), SAKK

Version 10.0 – 12/12/2016

AUTORITE COMPETENTE	- Direction Générale de la Santé (DGS) - ANSN	Date d'enregistrement par la DGS: 08/08/2006
COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES	- CCPPRB KREMLIN-BICETRE - CPP IDF VII	- Date d'approbation: 22/06/2006
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Docteur Cécile Le Péchoux Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant 94805 VILLEJUIF cedex Tél : + 33.1.42.11.47.57 / Fax : + 33.1.42.11.52.53 E-mail : cecile.lepechoux@gustaveroussy.fr	
COMITE DE REDACTION	A. Dunant, C. Le Péchoux, J.P. Pignon, D. De Ruyscher, R. Arriagada, E. Bardet, I. Barillot, P. Bonette, E. Deutch, I. Ferreira, P. Fouret, P. Girard, P. Giraud, D. Grunenwald, C. Hennequin, T. Le Chevalier, F. Mornex, S. Senan.	

PROMOTEUR	Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant 94805 VILLEJUIF cedex
------------------	--

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

NUMERO DE CODE DU PROTOCOLE PROMOTEUR : IGR 2006/1202

VERSION ET DATE : Version 10.0 - 12/12/2016

TITRE DE L'ESSAI : Essai de phase III comparant une radiothérapie médiastinale conformationnelle post-opératoire à l'absence de radiothérapie après chirurgie complète chez des patients présentant un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec envahissement médiastinal N2.

TITRE ABRÉGÉ : Lung ART (Lung Adjuvant Radiotherapy Trial)

COORDONNATEUR :

Dr Cécile Le Péchoux,

Gustave Roussy, Villejuif

Tél : 01.42.11.47.57 ; fax : 01.42.11.52.53 ; courriel : cecile.lepechoux@gustaveroussy.fr

NOMBRE DE CENTRES ESTIMES :

91 centres dont 51 en France

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

NOM DE L'ORGANISME : Gustave Roussy

PERSONNE A CONTACTER :

Gilles VASSAL

114 rue Edouard Vaillant

94805 VILLEJUIF cedex

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

INDICATION : Carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec preuve histologique ou cytologique d'envahissement ganglionnaire médiastinal N2.

METHODOLOGIE : Phase III multicentrique

OBJECTIF PRINCIPAL : Evaluation de l'impact de la radiothérapie médiastinale conformationnelle sur la survie sans récurrence comparé à l'absence de radiothérapie.

OBJECTIF(S) SECONDAIRE(S) :

- Toxicité cardio-pulmonaire du traitement (avec recherche de facteurs sanguins prédictifs de toxicité pulmonaire),
- Récidives locales,
- Modalités de récurrence,
- Survie globale,
- Deuxièmes cancers,
- Analyse coût/efficacité.

CRITERES D'INCLUSION :

1. Cancer bronchique non à petites cellules histologiquement prouvé,
2. Résection chirurgicale complète par lobectomie, bilobectomie ou pneumonectomie (les patients avec une marge positive ou une extension extra-capsulaire d'un ganglion retiré de façon séparée en cas de sampling ou une extension extra-capsulaire venant à la surface du prélèvement ganglionnaire sont exclus).
3. Exploration médiastinale (un curage ou un sampling ganglionnaire des stations 2, 4, et 7 en cas de cancer bronchique lobaire supérieur/moyen droit ; 4, 7, 8 et 9 en cas de cancer bronchique lobaire inférieur droit ; 5, 6 et 7 en cas de cancer bronchique lobaire supérieur gauche ; 7, 8 et 9 en cas de cancer bronchique lobaire inférieur gauche est recommandé).
4. Envahissement ganglionnaire médiastinal N2 histologiquement (ou cytologiquement) prouvé en précisant les niveaux atteints selon la classification de l'AJCC et UICC, soit à l'intervention en l'absence de chimiothérapie pré-opératoire, soit avant la chimiothérapie préopératoire ; les patients cliniquement N2 sans documentation histologique ou cytologique de l'envahissement ganglionnaire médiastinal avant la chimiothérapie préopératoire peuvent être inclus dans l'étude, si et seulement si, ils ont confirmé histologiquement leur statut N2 lors de la chirurgie.
5. Chimiothérapie antérieure autorisée (pré-opératoire, post-opératoire ou les deux),
6. Age supérieur ou égal à 18 ans,
7. OMS ≤ 2 ,
8. Etat du patient satisfaisant pour recevoir une radiothérapie curative
9. Fonction pulmonaire adéquate (VEMS prévu post-opératoire $> 1 \text{ l}$ ou $\geq 35 \%$ de la valeur théorique
10. Information du patient et consentement éclairé signé.

CRITERES DE NON INCLUSION :

1. Métastases documentées, (excepté pour les nodules ipsilatéraux dans un lobe différent après pneumonectomie ou bi-lobectomie)
2. Epanchement pleural ou péricardique malin majeur,
3. Cancer bronchique controlatéral synchrone,
4. Progression clinique documentée au cours de la chimiothérapie adjuvante,
5. Antécédent de radiothérapie thoracique
6. Prévision de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie thoracique,
7. Perte de poids dans les 6 mois avant l'intervention supérieure ou égale à 10%,
8. Maladie systémique associée grave selon l'appréciation de l'investigateur
9. Maladie cardiaque et/ou pulmonaire sévère récente (moins de 6 mois)
10. Néoplasie en cours ou antécédent de néoplasie autre que le CBNPC à l'exception des :
 - épithélioma baso-cellulaire,
 - carcinome in situ du col de l'utérus,
 - autre cancer traité qui n'a pas récidivé dans les 5 ans qui précèdent l'entrée dans l'essai,
11. Grossesse ou allaitement ou contraception inadaptée pendant la durée du traitement.
12. Impossibilité de se soumettre à un suivi médical prolongé pour des raisons familiales, sociales, géographiques ou psychiques. Incapacité de se soumettre à des contrôles réguliers,
13. Personne privée de liberté ou sous tutelle (y compris curatelle).

D) DESCRIPTION DU TRAITEMENT

SCHEMA THERAPEUTIQUE :

Tous les patients éligibles seront randomisés entre

- Bras expérimental : RT thoracique conformationnelle à la dose de 54 Gy / 27 à 30 séances
- Bras contrôle : Pas de radiothérapie thoracique
 - *La chimiothérapie concomitante n'est pas autorisée*
 - *La chimiothérapie pré-opératoire et/ou post-opératoire adjuvante est autorisée*

Timing de la randomisation/chirurgie et chimiothérapie (le cas échéant)

- Si le patient ne reçoit pas de chimiothérapie post-opératoire, *la randomisation sera faite dès que possible après obtention du résultat histologique de la pièce opératoire*. Ce tirage au sort sera réalisé dans les **6 semaines** suivant la chirurgie.
- Si le patient reçoit de la chimiothérapie post-opératoire, *le tirage au sort se fera aussitôt que possible après la dernière administration de chimiothérapie (dans les 3 semaines)* et dans les 6 mois suivant la chirurgie.

Timing de la radiothérapie

La radiothérapie thoracique pour les patients appartenant au bras expérimental devra débuter :

- En absence de chimiothérapie postopératoire : Au plus tôt 4 semaines après la chirurgie (et pas plus tard que 8 semaines suivant la chirurgie) **ou**
- En cas de chimiothérapie postopératoire : Au plus tôt 2 semaines après la dernière administration de chimiothérapie (et pas plus tard que 6 semaines après la dernière administration de chimiothérapie)
- Et, au plus tard, 3 semaines après le tirage au sort.

RYTHME DE CROISSANCE DES DOSES : Non applicable

DUREE DE TRAITEMENT : 6 semaines si le patient est randomisé dans le bras radiothérapie

E) ANALYSE STATISTIQUE

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

D'après la littérature, le taux de survie sans récurrence à 3 ans est de 30% après exérèse complète d'un CBNPC avec envahissement médiastinal (pN2 chirurgical en l'absence de traitement d'induction ou N2 prouvé histologiquement avant chimiothérapie pré-opératoire). Pour mettre en évidence une différence de 12 % en terme de survie sans récurrence à 3 ans avec une radiothérapie conformationnelle post-opératoire, il faut inclure un total de 500 patients (test bilatéral, puissance de 80%, $\alpha=5\%$; analyse avec une médiane de suivi de 4 ans)

Il est prévu 3 à 5 ans d'inclusion avec

- analyse de la survie sans récurrence 4,5 ou 5,5 ans après l'inclusion du premier patient
- analyse de la survie globale 6,5 à 7,5 ans après l'inclusion du premier patient

CRITERES D'ANALYSE STATISTIQUE :

Modèle de Cox ajusté sur les facteurs de stratification utilisés lors de la randomisation : centre hospitalier, modalités de chimiothérapie (pré-opératoire seule versus postopératoire versus pas de chimiothérapie), du nombre de sites ganglionnaires envahis (0 versus 1 versus 2 ou plus), type histologique (carcinome épidermoïde vs les autres types histologiques), PET-scan avant traitement ou pas.

F) DUREE DE L'ESSAI

PERIODE D'INCLUSION : 10 ANS

PERIODE DE TRAITEMENT : 6 SEMAINES

PERIODE DE SUIVI : JUSQU'A 10 ANS

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI : JUSQU'A 15 ANS