

1. RESUME

Titre de l'étude	Etude de phase II-III randomisée évaluant l'intérêt d'une redistribution de dose personnalisée chez des patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules inopérables et ayant une TEP-FDG positive à 42 Gy de la radiochimiothérapie pulmonaire à visée curative.
Titre abrégé	RTEP7-IFCT14.02
N° ID-RCB	2014-A01628-39
Version	Version 9 du 19 avril 2019
Type d'étude	Etude de phase II-III randomisée, multicentrique, en ouvert, comportant deux bras
Promoteur	Centre Henri Becquerel
Comité de coordination	<p>Prof. P.Vera, Prof. Ph.Giraud, Prof. Ph.Chaumet-Riffaud, Prof. M. Wislez, Prof. J.Trédaniel, Prof. G.Zalcman, Prof. F.Courbon, Prof. B.Dubray, Dr F.Morin, Mme A.Langlais, Mme E.Amour, Dr S.Thureau, Dr E.Giroux-Leprieur, Mr S.Hapdey, Mr R.Modzelewski, Dr LF.Pepin</p> <p>@ pierre.vera@chb.unicancer.fr; philippe.giraud@egp.aphp.fr; marie.wislez@tnn.aphp.fr; etienne.giroux-leprieur@apr.aphp.fr; jtredaniel@hpsj.fr; zalcman-g@chu-caen.fr; franck.morin@ifct.fr; bernard.dubray@chb.unicancer.fr; philippe.chaumet-riffaud@bct.aphp.fr; elodie.amour@ifct.fr; alexandra.langlais@ifct.fr; sebastien.hapdey@chb.unicancer.fr; romain.modzelewski@chb.unicancer.fr; courbon.frederic@claudiusregaud.fr; Louis-ferdinand.pepin@chb.unicancer.fr; sebastien.thureau@chb.unicancer.fr</p>
Comité de sécurité	<ul style="list-style-type: none"> Prof. P. Vera; Pr Ph. Giraud, Pr Ph. Chaumet-Riffaud, Pr F Kraeber-Bodere, Dr D. Lerouge, Pr J. Tredaniel, Dr S. Thureau <p>@ pierre.vera@chb.unicancer.fr, D.Lerouge@baclesse.unicancer.fr; philippe.chaumet-riffaud@aphp.fr, Françoise.kraeber-bodere@chu-nantes.fr, sebastien.thureau@chb.unicancer.fr</p>
Comité de surveillance indépendant	<ul style="list-style-type: none"> Prof. V.Grégoire (Radiation oncologist, MIRO, Brussels, past-president ESTRO), Prof. Dirk De Russcher (Radiation oncologist, KUL, Leuven, Belgium), Prof. F.Bodéré (Nuclear physician, Leader Labex IRON, Nantes, France), Prof. T.Berghmans (Pneumo-oncology, Institut Bordet, Brussels, Belgium), Dr C.Faivre Finn (Radiation Oncologist, Manchester, UK). <p>@ dirk.deruysscher@uzleuven.be; vincent.gregoire@uclouvain.be; francoise.bodere@chu-nantes.fr; Corinne.Finn@christie.nhs.uk; thierry.berghmans@bordet.be</p>
Rationnel	<p>Chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules (NSCLC) de stade III localement avancé, la probabilité d'un contrôle local reste faible (de l'ordre de 17% à 1 an, Ariagada IJROBP 1991, Wang PlosOne 2013). La radio-chimiothérapie concomitante (RCT) est le traitement standard (Aupérin JCO 2010). Une augmentation de la dose totale RT (66-74 Gy) a été proposée pour améliorer le contrôle local (Bradley JCO 2010; Fleckenstien IJROBP 2011), mais avec des résultats contradictoires (Bradley RTOG0617, ASCO 2013). Dans l'essai RTOG0617, la dose additionnelle de RT a été délivrée sur le volume tumoral cible déterminé sur la TDM pré-thérapeutique, peut-être un trop grand volume cible important entraînant une irradiation des organes sains à risque (OAR) et une durée de traitement excessive.</p> <p>Des images pertinentes au TEP FDG peuvent être réalisées pendant la radio-chimiothérapie (Van Baardwijk, R&O 2007; Kong JCO 2007; Aerts IJROBP 2008; Van Elmpt JNM 2012; Edet-Sanson R&O 2012), avec un impact pronostic démontré (Kong JCO 2007; Van Elmpt JNM 2012) et récemment dans une étude prospective multicentrique (Vera EJNMMI 2014). Une diminution de la fixation du 18F-FDG (FDG ; réponse métabolique) suggère que le volume cible de la RT pouvait être réduit pendant la RT (RT adaptative) en vue d'améliorer la tolérance sur les organes sains à risque (OAR). Parallèlement, une absence de réponse métabolique peut justifier une intensification thérapeutique (par exemple, augmentation de la dose totale RT, accélération du rythme de la RT) avant la fin de la RT. Notre hypothèse est que l'évaluation de l'hétérogénéité tumorale individuelle sur la TEP-FDG au cours de la RCT,</p>

	<p>permettra de réduire le volume à irradier et d'administrer une dose totale plus élevée sur la cible biologique (redistribution personnalisée de la dose).</p> <p>Quelques études non prospectives ont montré que de plus fortes doses de RT pouvaient être délivrées pendant la RCT. Gillham et al. (R&O2008) ont augmenté la dose de 50 à 60 Gy, laissant peu de marge pour un ajustement significatif. Feng et al. (IJROBP2009) ont augmenté la dose chez seulement 6 patients sur 14. Ding et al., (Asian Pac J Cancer Prev2012) n'ont pas décrit la délimitation des volumes cibles dans lesquels la dose a été augmentée de 60 à 78 Gy. Guckenberger et al. (Guckenberger IJROBP 2011) ont évalué l'intérêt d'adapter la RT de 3 à 5 semaines chez 13 patients avec un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé. Ce nouveau planning a diminué de $7.9 \pm 4.8\%$ la dose moyenne délivrée aux poumons sans compromettre l'irradiation du GTV. Parallèlement, la dose moyenne au GTV a augmenté de 66.8 ± 0.8 à 73.6 ± 3.8 Gy, la dose moyenne au poumon restant constante. Dans l'étude en cours RTOG1106/ACRIN6697 (Kong WCLC2013), la dose totale est augmenté au moyen de larges fractions quotidiennes, entraînant potentiellement une complication à long terme importante, sans sélection préalable des patients de faible pronostic.</p>
Objectif principal	Déterminer si une augmentation de la dose de RT à 74 Gy en 6.6 semaines peut améliorer le taux de contrôle locorégional de la maladie à 15 mois (1 an après la fin de la RCT) en adaptant le volume cible de RT à la réponse métabolique évaluée avec un PET/CT au FDG réalisé à 42 Gy pendant la RCT concomitante dans les cancers du poumon non à petites cellules de stade III et justifier une étude de phase III plus importante.
Objectifs secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Survie globale (OS) aux visites M9, M15, M27, M39 (6 mois, 1, 2 et 3 ans post-RCT) objectif primaire de la phase III (D1 est la date d'inclusion/randomisation), • Evaluation de la réponse locorégionale aux visites M9, M27, M39 (6 mois, 2 et 3 ans post-RCT), • Evaluation de la toxicité immédiate à M9 (6 mois post-RCT) et de la toxicité à long terme aux visites M15, M27, M39 (1, 2 et 3 ans post-RCT), • Survie sans progression aux visites M15, M27, M39 (1, 2 et à 3 ans post-RCT), • Valeur prédictive aux visites M9, M15, M27, M39 (6 mois, 1, 2 et 3 ans post-RCT) du ^{18}F-FDG PET réalisé à 42 Gy de RCT, • Impact de la variation de fixation du FDG (SUV max) et du volume fonctionnel entre la période pré et per-thérapeutique (42 Gy) en terme de contrôle locorégional aux visites de suivi M15, M27 et M39 (1, 2 et 3 ans après la fin de la RCT), • Impact de l'imagerie 4D (FDG PET/CT et CT) sur la délimitation du planning target volume (PTV).
Critère d'évaluation principal	Evaluation du taux de contrôle locorégional (réponse ou maladie stable) à 1 an après la fin de la RCT (visite M15). La progression de la maladie sera évaluée selon les critères RECIST 1.1 (Eisenhauer Eur J Cancer 2009).
Critères d'évaluation secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de contrôle locorégional selon les critères RECIST 1.1 aux visites M9, M27 et M39, • Délai avant la progression locorégionale (intervalle entre la date d'enregistrement et la date de la progression locale ou régionale), • Pourcentage de toxicité radio-induite sévère (grade 3 et plus selon les CTCAE v4) affectant les poumons et l'œsophage à la visite M9 (toxicité précoce) et aux visites M15, M27, M39 (toxicités tardives), • Pourcentage de patients dans le bras A pour qui la dose de RT pourrait être augmentée, • SUVmax et MTV du ^{18}F-FDG -PET₂ seront corrélés avec la survie globale et la survie sans progression à la visite M15 (1 an post-RCT), • Mesures du changement relatif du SUVmax et du volume métabolique tumoral (MTV) du ^{18}F-FDG -PET₁ (baseline) au ^{18}F-FDG -PET₂ à 42 Gy défini par $[(\text{PET}_2 - \text{PET}_1) / \text{PET}_1] \times 100\%$,

	<ul style="list-style-type: none"> • Probabilité de survie globale et de survie sans progression après les visites de suivi M9, M15, M27, M39, • Valeur pronostique des biomarqueurs.
Schéma de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients seront stratifiés par centre (selon la RT par IMRT vs bifractionnée), • L'étude comportera deux bras de traitement, la date d'enregistrement (D0) est la date d'inclusion/randomisation, le D1 est la date du C1J1, les visites M9, M15, M27 et M39 correspondent à 6 mois, 1, 2 et 3 ans après la fin de la RCT. • Les patients éligibles seront alloués à l'un des 2 bras de traitement : <ul style="list-style-type: none"> ○ Bras A (bras expérimental) : patients recevront une prescription de RT individualisée jusqu'à une dose totale de 74 Gy administrée en 6.6 semaines s'ils ont une PET-FDG à 42 Gy positif (il est attendu qu'environ les deux tiers des patients seront positifs ie 50/75; Vera, EJNMMI2014) ○ Bras B (bras standard) : les patients recevront une seule prescription de 66 Gy en 33 fractions sur 6.6 semaines, avec des fractions de 2 Gy une fois par jour, 5 jours par semaine, sans réduction ou adaptation du volume cible (quel que soit le résultat du PET-FDG). • Dans les deux bras, tous les patients recevront 2 cycles de chimiothérapie d'induction (à base de sels de platine) et une RCT à visée curative. La dose totale sera prescrite de façon à ce que la dose moyenne aux poumons soit ≤ 20 Gy et le V20 < 30%, et les doses aux autres organes à risque (œsophage, cœur et moelle épinière) soient dans les limites standards. L'asservissement respiratoire et l'IMRT sont optionnels. Une étude biologique ancillaire (RTEP7 bio) sera réalisée (chap.17).
Traitements, produits, équipements utilisés	<ul style="list-style-type: none"> • Radiothérapie conformationnelle avec correction d'hétérogénéité (radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI) et asservissement respiratoire possible) • La réalisation des FDG-PET/CT avant (baseline FDG-PET₁) et pendant RCT (FDG-PET₂) en position de traitement est fortement recommandée (ou au moins un co-enregistrement du PET/CT et du CT scan en position de traitement est obligatoire). PET/CT avec FDG pré-RCT (l'injection de produit de contraste peut être faite selon les pratiques locales). • 4D PET et 4D CT sont fortement recommandés.
Complément de dose	De 66 Gy à 74 Gy dans le bras expérimental (50/75 patients dans le bras A). La dose totale sera prescrite pour que la dose moyenne aux poumons soit ≤ 20 Gy et le V20 < 30%.
Etude biologique ancillaire (RTEP7)	Objectif : Rechercher des marqueurs biologiques ou moléculaires pré-thérapeutiques associés à la persistance d'un marquage positif sur le PET-FDG à 42 Gy et à la

bio)	<p>progression de la maladie après radiochimiothérapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Association entre la transition épithéliale mésenchymateuse (TEM) et les cellules souches cancéreuses, et la résistance à la radiothérapie. • Valeurs prédictives et pronostiques de la TEM, des voies de signalisation cellulaire, et du métabolisme du glucose (expression de GLUT1) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Prédiction de la résistance à la radiochimiothérapie en comparant l'expression de Shh, Gli1, Gli2, PDGFRβ et Vimentine (en immunohistochimie) à la réponse tumorale 15 mois (1 an post-RCT) après le traitement (contrôle local versus progression), ○ Idem avec le SUVmax et le MTV des PET-FDG séquentiels et l'expression de GLUT1 sur le specimen initial, ○ L'expression de tous les biomarqueurs sus-mentionnés sera corrélée avec la survie globale. <p>Equipement : Sept lames de microscopies seront envoyées à température ambiante au laboratoire Theroscan GRC n°4 pour une analyse en immunohistochimie (vimentin, PDGFRβ, Gli1, Gli2, Shh, GLUT1, et une lame pour le contrôle HES). Un échantillon de sang (1 tube de 10 mL sur EDTA) sera également prélevé au moment de l'inclusion, à la fin de la radiothérapie, et à 15 mois avec isolation et stockage du plasma pour les patients inclus dans l'étude RTEP7, afin de réaliser des dosages d'ADN plasmatique circulant et de miRNA par plasma assay.</p>
Analyse statistique	<p>L'objectif principal de cette étude est de déterminer si une dose augmentée de RT à 74 Gy en 6.6 semaines peut avoir une activité suffisante contre la maladie pour permettre une étude de plus grande envergure.</p> <p>L'analyse FAS (full analyse set) comprendra tous les patients randomisés dans l'étude. Les patients seront classifiés selon leur bras traitement attribué par la randomisation et seront analysés en attention de traiter.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les données démographiques, caractéristiques de la maladie à la baseline et les données préexistantes seront décrites par bras de traitement. Les données catégoriques seront exprimées en fréquence et pourcentage. Les données continues seront exprimées en moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum. • L'analyse primaire sera effectuée quand tous les patients enrôlés dans la phase II de l'étude auront accompli leur visite M15 (un an après la RCT) ou cessé. L'analyse primaire comparera la proportion du taux de contrôle loco-régional de la maladie à la visite M15 (évalué par les critères RECIST 1.1) et sera faite sur le sous-ensemble FAS des patients éligibles. Le z-test sera utilisé pour déterminer si l'hypothèse de différence entre les proportions de population diffère significativement des différences d'échantillon observés. • La survie globale et la survie sans progression seront calculées par la méthode de Kaplan-Meier. Le test du Log Rank sera utilisé pour analyser les différences entre les bras de traitement. • La durée d'exposition à la radiothérapie, la dose cumulative, l'intensité de dose actuelle seront évalués par bras de traitement. Le nombre de patients avec des changements/interruptions de dose seront présentés par bras de traitement avec les raisons de ces changements/interruptions. • L'analyse de sécurité comprend tous les patients qui ont reçu au moins une dose de radiothérapie et ont au moins un bilan de sécurité post-baseline. Les patients seront classés selon le bras de traitement alloué lors de la randomisation. Pour ne pas exposer les patients à une toxicité excessive la décision de continuer ou non l'étude sera prise en fonction des analyses intermédiaires tous les 14 patients (pas plus de 3 patients présentant des réactions indésirables de grade 3-4-5 reliés aux traitements hormis les événements hématologiques, nausées et vomissements par groupe de 14 patients).
Nombre de patients	150 patients
Nombre de centre	33 centres en France et 1 centre en Belgique
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Homme ou femme, • Agé de plus de 18 ans et de moins de 80 ans • Bon état général: WHO performance status \leq 1,

	<ul style="list-style-type: none"> • Preuve histologique de cancer bronchique non à petites cellules, • Tumeur mesurable selon les critères d'évaluation RECIST 1.1, • Dans le cas d'un PET N2/N3 : une médiastinoscopie ou une échographie endobronchique doit prouver le stade histologique N2/N3 ; dans le cas d'une PET montrant le stade N2 bulky ou T4 : le traitement de radio-chimiothérapie à visée curative doit être validé durant la RCP • Patient candidat à une radio-chimiothérapie thoracique à visée curatrice <ul style="list-style-type: none"> - Absence d'atteinte pleurale, de localisation métastatique pulmonaire ou extra-thoracique - Absence de co-morbidité contre-indiquant une radio-chimiothérapie • Fonction respiratoire : VEMS \geq 40% de la valeur théorique et PaO₂ \geq 60 mm Hg. • Fixation tumorale supérieure au bruit de fond médiastinal sur la TEP/TDM au FDG en pré-thérapeutique, • Fonction hématologique : <ul style="list-style-type: none"> - Polynucléaires neutrophiles $>$ 1.5.10⁹/L et plaquettes $>$ 100.10⁹/L - Hémoglobine $>$ 9 g/dl • Dosimétrie prévisionnelle confirmant que les objectifs (dose minimale de 62.7 Gy (95% de la dose prescrite) dans 98% des volumes cible et 70.3 Gy pour le volume « boosté » à 74 Gy) et les contraintes de dose (poumons, moelle épinière) sont respectés (ICRU83). • Inclusion après 1 cycle d'induction de chimiothérapie autorisée • Une clairance estimée de la créatinine $>$ 45 ml/min • Consentement éclairé signé • Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de protection sociale
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Histologie autre que cancer bronchique primitif non à petites cellules, • Absence de fixation sur les examens TEP-FDG avant la chimiothérapie d'induction, • Patients pour lesquels une radiothérapie à visée curative n'est pas indiquée (extension tumorale, métastases, état général, co-morbidités) • Maladie interstitielle significative sur le CT scan, • Antécédents de maladie néoplasique de moins de 5 ans ou évolutive (à l'exception des carcinomes basocellulaires de la peau et des carcinomes in situ du col de l'utérus), • Antécédents de radiothérapie thoracique, • Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique, • Femme enceinte, susceptible de l'être ou en cours d'allaitement, • Majeurs protégés (sous tutelle ou sous curatelle), • Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'étude (pour des raisons géographiques, sociales ou physiques), • Diabète mal équilibré avec glycémie \geq 10 mmol/L, • Hypersensibilité au FDG ou à l'un des excipients, • Patients en incapacité de comprendre l'étude (problème de langue ...).
Calendrier prévisionnel	<p>Durée 5 ans; inclusion 4 ans, suivi 3 ans.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Début des inclusions: Novembre 2015 • Fin des inclusions: Novembre 2019 • Fin de l'étude: Mars 2023