

## Etude CONVERT

(Concurrent ONce-daily VErsus Twice-daily Radiotherapy in LD SCLC)

Etude internationale multicentrique randomisée de phase III comparant une radiothérapie bi-fractionnée à une radiothérapie monofractionnée en association concomitante à la chimiothérapie chez des patients présentant un cancer bronchique à petites cellules limité au thorax et en bon état général

Résumé français du protocole anglais

Version N°9.1 du 30/06/09

<b><u>Coordonnateur international :</u></b>	Dr Corinne Faivre-Finn, Department Clinical Oncology, Christie Hospital NHS Trust, Manchester, GB
<b><u>Sponsor international</u></b>	Christie Hospital NHS Trust, Manchester, GB
<b><u>Promoteur France:</u></b>	CHU de Saint-Etienne, France
<b><u>Investigateur - Coordonnateur pour la France:</u></b>	Dr Pierre Fournel Département d'Oncologie Médicale, Institut de Cancérologie de la Loire
<b><u>Investigateurs référents pour la Radiothérapie:</u></b>	Dr Isabelle Martel-Lafay, Département de Radiothérapie, Centre Léon Bérard, Lyon Dr Olivier Chapet, Service de Radiothérapie, Centre Hospitalier Lyon-Sud
<b><u>CPP:</u></b>	Sud-Est 1 : avis favorable le 8 octobre 2007

<b><u>Titre de l'étude:</u></b>	Etude internationale multicentrique randomisée de phase III comparant une radiothérapie bi-fractionnée à une radiothérapie monofractionnée en association concomitante à la chimiothérapie chez des patients présentant un cancer bronchique à petites cellules limité au thorax et en bon état général
<b><u>Code de l'étude :</u></b>	CONVERT ( <b>C</b> oncurrent <b>O</b> nce-daily <b>V</b> ersus <b>T</b> wice-daily <b>R</b> adiotherapy in LD SCLC)
<b><u>Coordonnateur international :</u></b>	Dr Corinne Faivre-Finn, Department Clinical Oncology, Christie Hospital NHS Trust, Manchester, GB
<b><u>Sponsor international</u></b>	Christie Hospital NHS Trust, Manchester, GB
<b><u>Promoteur France:</u></b>	CHU de Saint-Etienne, France
<b><u>Pays participants :</u></b>	Grande-Bretagne, Irlande, France, Pays-Bas, Belgique, USA, Italie, Slovénie, Egypte
<b><u>Investigateur - Coordonnateur pour la France:</u></b>	Dr Pierre Fournel Département d'Oncologie Médicale, Institut de Cancérologie de la Loire
<b><u>Investigateurs référents pour la Radiothérapie:</u></b>	Dr Isabelle Martel-Lafay, Département de Radiothérapie, Centre Léon Bérard, Lyon Dr Olivier Chapet, Service de Radiothérapie, Centre Hospitalier Lyon-Sud
<b><u>CPP:</u></b>	Sud-Est 1 : avis favorable le 8 octobre 2007
<b><u>Comité de pilotage du projet :</u></b>	Dr Isabelle Martel Lafay Dr Olivier Chapet Dr Pierre Fournel
<b><u>Investigateurs associés :</u></b>	Centres du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) et de l'InterGroupe Francophone de Cancérologie (IFCT) Liste en page 14
<b><u>Méthodologie :</u></b>	Etude ouverte multicentrique randomisée de phase III.
<b><u>Statistiques Et traitements des données :</u></b>	Manchester Lung Cancer Group, Christie Hospital Cancer Trials Unit, Manchester, Grande-Bretagne
<b><u>Calendrier :</u></b>	Début des inclusions : 1 <sup>er</sup> janvier 2008 Fin des inclusions : 30 janvier 2012 Fin de l'étude : 31 juillet 2014 La durée maximale de l'étude pour un patient est de 2 ans et demi.
<b><u>Rationnel de l'étude :</u></b>	<p>Environ 28000 nouveaux cas de cancer bronchique sont diagnostiqués chaque année en France. Le carcinome bronchique à petites cellules représente 15 à 18% des cas, soit 4000 à 5000 nouveaux patients chaque année. Parmi ceux-ci 30% environ présentent une forme limitée au thorax selon la définition du « Veterans Administration Lung Cancer Study Group », c'est-à-dire sans dissémination métastatique, ni atteinte pleurale et pouvant être traitée par radiothérapie à visée curative. Malgré des progrès thérapeutiques réalisés ces 25 dernières années le pronostic reste mauvais avec selon les séries, une médiane de survie entre 16 et 24 mois et un taux de survie à 2 ans entre 30 et 40%.</p> <p><b><u>Rationnel pour la chimio-radiothérapie:</u></b></p> <p>Le traitement des formes limitées au thorax de carcinome bronchique à petites cellules (CPC) repose actuellement sur une <b>association radio-chimiothérapie</b>. En effet, si la chimiothérapie est indispensable pour cette tumeur à fort potentiel métastatique et permet d'obtenir des taux de réponse élevés (80-90%), la radiothérapie est indispensable pour <b>augmenter le contrôle local et même la survie</b></p>

	<p>comme l'ont montré deux méta-analyses (1-2). Le bénéfice de l'association chimio-radiothérapie en survie à 3 ans par rapport à la chimiothérapie seule est de 5%. La radio-chimiothérapie concomitante apparaît supérieure en terme de survie à l'association séquentielle des traitements (3-4).</p> <p>La question du « timing » de la radiothérapie est actuellement moins problématique : les études les plus intéressantes en terme de résultats incluent une <b>irradiation précoce, concomitante</b> de la 1<sup>ère</sup> ou de la 2<sup>ème</sup> cure de chimiothérapie (5-9). Ces études ont permis d'obtenir des médianes de survie de 18 à 24 mois et des survies globales de 40 à 50% à deux ans avec moins de 3% de mortalité liées à la toxicité du traitement. Il est donc prévu dans cette étude de réaliser l'irradiation thoracique de façon concomitante dès le début de la 2<sup>ème</sup> cure.</p> <p><b><u>Rationnel pour la comparaison en phase III : radiothérapie bi-fractionnée versus radiothérapie monofractionnée :</u></b></p> <p>L'utilisation d'une radiothérapie hyperfractionnée et accélérée, est potentiellement intéressante pour cette tumeur à croissance rapide (10-11). L'<b>hyperfractionnement</b> découle de l'observation des courbes de survie cellulaire de CPC après irradiation montrant l'absence d'épaule, c'est-à-dire une mortalité cellulaire élevée même pour des doses relativement faibles qui, au contraire épargnent les tissus à réponse tardive et les tissus sains. La croissance tumorale rapide des CPC suggère de plus un effet important de repopulation pendant la chimiothérapie et la radiothérapie, ce qui justifie de réduire la durée totale de traitement en accélérant la radiothérapie.</p> <p>L'étude publiée par A.Turrisi (12) montre qu'une radiothérapie bi-fractionnée, c'est-à-dire administrant 2 séances par jour 5 jours par semaine, permet d'augmenter de façon significative les taux de survie à 2 ans et 5 ans par rapport à la radiothérapie monofractionnée (47%/26% vs 41%/16% ; p=0,04). Le corollaire est représenté par une augmentation significative de la toxicité aiguë, notamment oesophagienne avec 27% d'oesophagites de grade 3 pour le schéma bi-fractionné contre 11% avec le schéma monofractionné (p&lt;0,001). Le taux d'oesophagite de grade 4 est identique dans les deux groupes (5%) et il n'a pas été observé de sténose tardive. Le taux de réponses (partielles et complètes) est de 87% quel que soit le type de radiothérapie effectuée avec cependant un taux de réponses complètes supérieur dans le bras accéléré et hyperfractionné (56% vs 49%). La principale critique apportée à cette étude repose sur la dose de radiothérapie probablement trop faible de 45 Grays (Gy) délivrée dans le bras monofractionné, ce qui explique un taux élevé de récurrences locales (52%).</p> <p>Une autre étude publiée par JA.Bonner (13) ne montre pas de bénéfice en faveur de la radiothérapie bi-fractionnée par rapport à la radiothérapie monofractionnée toujours en association concomitante à la chimiothérapie. Toutefois dans cette étude la radiothérapie était administrée en « split course » et tardivement (après le 3<sup>ème</sup> cycle).</p> <p>Bien que le schéma bi-fractionné (45 Gy) publié en 1999 par A.Turrisi (12) puisse être considéré comme un standard de traitement des patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules limité au thorax aux USA et en Europe, ses résultats n'ont jamais été reproduits et sa mise en œuvre reste difficile sur le plan de l'organisation des soins. D'autre part sa toxicité aiguë est un frein à son utilisation. Pour ces différentes raisons de nombreuses équipes en Europe et en particulier en France préfèrent utiliser une radiothérapie monofractionnée concomitante à la chimiothérapie. D'ailleurs, NC.Choi et R.Komaki ont montré qu'il était possible d'administrer chez ces patients une radiothérapie monofractionnée à la dose totale de 70 Gy sur 7 semaines ou de 61,8 Gy en 5 semaines en même temps qu'une chimiothérapie à pleine dose (14-15).</p> <p><b>Dans ces conditions, il apparaît nécessaire de comparer dans un essai randomisé de phase III, l'administration d'une radiothérapie bi-fractionnée et accélérée à l'administration d'une radiothérapie monofractionnée en association concomitante à une chimiothérapie comportant cisplatine et étoposide, en utilisant des doses équivalentes en terme de radiobiologie soit 45 Gy en 30 fractions sur 3 semaines pour le bi-fractionné et 66 Gy en 33 fractions sur 6,5 semaines pour le monofractionné.</b></p>
--	---

	<p>Il est également important pour cet essai d'administrer la radiothérapie précocement et en utilisant les nouvelles technologies permettant d'optimiser le traitement et de réduire les toxicités : dosimétrie 3D, conformation, contention personnalisée, etc... Le schéma monofractionné délivrant une dose de 66 Gy en 33 fractions sur 6,5 semaines a déjà été évalué avec une bonne tolérance et une bonne compliance par l'équipe de Manchester. Ce schéma est d'ailleurs largement utilisé en radiochimiothérapie dans les cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés (16).</p> <p><b><u>Justification de la radiothérapie cérébrale prophylactique:</u></b></p> <p>L'irradiation cérébrale prophylactique (IPC), réservée aux patients en réponse complète à l'issue du traitement d'induction, fait aujourd'hui partie intégrante de la prise en charge thérapeutique des patients présentant un cancer bronchique à petites cellules limité au thorax. La diminution de l'incidence des métastases cérébrales grâce à l'IPC est reconnue depuis longtemps, mais l'effet bénéfique sur la survie (survie globale et survie sans récurrence) a nécessité une méta-analyse pour être démontré (17). La tolérance de cette irradiation a été très améliorée par l'abandon des doses élevées par fraction (&gt;2 Gy) et de la chimiothérapie concomitante, ces 2 facteurs majorant la toxicité immédiate et retardée de façon importante.</p> <p><b><u>Rationnel pour le choix de la chimiothérapie:</u></b></p> <p>La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie thoracique ne doit pas comporter d'anthracycline pour des raisons de toxicité notamment cardiaque et le protocole le plus communément utilisé est l'association de <b>cisplatine et d'etoposide</b> à doses adaptées. Cette association a été confirmée par 2 méta-analyses récentes (18-19). L'association cisplatine-etoposide est devenue ces dernières années la chimiothérapie de choix lorsqu'elle est réalisée en même temps que la radiothérapie. Elle peut être administrée à pleine dose avec une toxicité acceptable (3, 5, 12). Les doses habituellement recommandées sont cisplatine 25 mg/m<sup>2</sup>/jour de J1 à J3 ou cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> à J1 et etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/jour de J1 à J3 selon des cycles tous les 21 jours (20). Aucune étude ne recommande d'utiliser des doses plus élevées (21). Lorsque l'état du patient le justifie, le carboplatine peut être administré à la place du cisplatine avec une AUC (« aire sous la courbe») cible de 5. Au moins 2 études ne montrent pas de différence en termes d'efficacité (22-23).</p> <p>Dans ce protocole, le choix est laissé aux investigateurs de faire entre 4 et 6 cycles de chimiothérapie en fonction de leurs pratiques habituelles. En effet, il s'agit d'un essai pragmatique où ce sont les modalités de la radiothérapie qui sont évaluées et non la chimiothérapie. En règle générale, les patients reçoivent au moins 4 cycles. Si leur état le permet, en particulier en termes de toxicité, il est possible d'administrer jusqu'à 6 cycles au maximum.</p> <p>Dans le protocole en anglais, les auteurs laissent le choix aux investigateurs, pour l'administration du cisplatine, entre une injection unique à J1 à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> ou bien trois injections à J1, J2 et J3 à la dose de 25 mg/m<sup>2</sup>/jour. <b>Pour les centres français, le schéma thérapeutique recommandé est une injection unique à J1 à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> par cycle, conformément aux pratiques habituelles.</b></p>
<p><b><u>Objectifs :</u></b></p>	<p><b><u>Principal :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie globale</li> </ul> <p><b><u>Secondaires :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Survie sans progression locale et/ou métastatique</li> <li>- Toxicités suivant les critères CTCAE v3.0</li> <li>- Taux de réponse suivant les critères RECIST</li> <li>- Intensité de dose de la chimiothérapie</li> <li>- Intensité de dose de la radiothérapie</li> </ul>

<p><b><u>Méthodologie statistique et nombre de patients :</u></b></p>	<p>Le critère principal de jugement est la survie globale. Il paraît raisonnable d'espérer un bénéfice en survie à 2 ans de 12% avec la radiothérapie monofractionnée par rapport à la radiothérapie bi-fractionnée, en association concomitante à la chimiothérapie, ce qui ferait passer le taux de survie à 2 ans de 44% pour le bras contrôle à 56% pour le bras expérimental. Avec une erreur de première espèce de 5% et une puissance de 80%, il est nécessaire d'inclure 506 patients pour la totalité de l'étude. Si on admet qu'il y aura 5% de patients déclarés non éligibles, il faudra inclure au total 532 patients (24).</p> <p><b>Pour la France, le nombre d'inclusions prévues est de 150.</b></p> <p>Les données de l'étude seront revues au moins annuellement par un comité d'experts indépendants.</p> <p>Toutes les analyses seront réalisées en intention de traiter. Tous les patients randomisés seront inclus et leurs données seront analysés selon le groupe dans lequel ils ont été randomisés quel que soit le traitement réalisé.</p> <p>La randomisation sera faite selon un ratio 1:1, sera centralisée et stratifiée selon : le centre, le PS (0-1 vs 2), le taux de LDH, la natrémie, le taux de phosphatases alcalines.</p>
<p><b><u>Critères d'inclusion et de non-inclusion :</u></b></p>	<p><b><u>Critères d'inclusion :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age &gt;18 ans des deux sexes</li> <li>- Indice de performance (PS) ECOG 0 ou 1. Des patients dont le PS est à 2 peuvent être inclus si l'altération de l'indice de performance est liée au cancer et selon l'avis de l'investigateur.</li> <li>- Patients porteurs d'un cancer bronchique à petites cellules (CPC) prouvé histologiquement ou cytologiquement.</li> <li>- Absence d'antécédent de cancer dans les 5 dernières années (excepté les tumeurs non-mélanomateuses de la peau et les carcinomes in situ du col utérin). Les patients présentant un antécédent de cancer en rémission (excepté les cancers du sein) depuis au moins 5 ans peuvent être inclus.</li> <li>- Absence d'épanchement pleural ou péricardique prouvé malin.</li> <li>- Maladie limitée au thorax (selon la définition du « Veterans Administration Lung Cancer Study Group ») avec une masse tumorale jugée irradiable par le radiothérapeute :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- V20 &lt; 35%</li> <li>- Longueur d'œsophage irradié sur toute la circonférence à 40 Gy &lt; 13,5 cm et/ou V35 &lt; 50%</li> <li>- VEMS &gt; 1000 ml ou &gt; 40% de la valeur théorique, DLCO &gt; 40% de la valeur théorique)</li> </ul> </li> <li>- Biologie :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Polynucléaires neutrophiles (PNN)&gt;1,5 Giga/l</li> <li>- Plaquettes &gt; 100 Giga/l</li> <li>- Clearance de la créatinine calculée ≥ 50ml/min</li> <li>- ALAT/ASAT ≤ 2,5 fois la limite supérieure de la normale</li> <li>- Au maximum une des 2 anomalies suivantes :                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phosphatases alcalines &gt; 1,5 fois la limite supérieure de la normale</li> <li>- Natrémie &lt; limite inférieure de la normale</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>- Absence d'antécédent ou de pathologie intercurrente pouvant interférer avec le traitement (selon l'avis de l'investigateur).</li> <li>- Absence de résection de la tumeur primitive et de radiothérapie pour cancer du poumon.</li> <li>- Patient considéré comme capable de recevoir les traitements à l'étude.</li> <li>- Les femmes en âge de procréer doivent recevoir une contraception efficace. De même les hommes doivent recourir à une méthode de contraception.</li> <li>- Consentement signé.</li> <li>- Possibilité de suivi.</li> </ul>

	<p><b><u>Critères de non-inclusion :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients métastatiques</li> <li>- Patients PS <math>\geq</math> 2 si l'altération est liée à des co-morbidités.</li> <li>- Histologie mixte cancer à petites cellules – cancer non à petites cellules</li> <li>- Epanchement pleural, ou péricardique prouvé malin</li> <li>- Maladie intercurrente grave pouvant interférer avec les traitements à l'étude selon l'opinion de l'investigateur</li> <li>- Tumeur volumineuse jugée non irradiable en raison des risques de toxicité</li> <li>- Femme enceinte ou allaitante</li> </ul>
<p><b><u>Randomisation :</u></b></p>	<p>La randomisation sera effectuée de façon centralisée par le centre d'études cliniques du Christie Hospital. Les paramètres nécessaires à celle-ci sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de cycles prévus (4 ou 6)</li> <li>- Indice de performance (0/1, 2)</li> </ul> <p>La randomisation sera effectuée après confirmation que le patient est éligible pour l'étude et une fois le consentement éclairé signé.</p> <p>Elle sera faite :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soit par appel téléphonique au : <b>+44 (0)161 446 3311</b></li> <li>- soit par fax à l'aide du formulaire d'inclusion au : <b>+44 (0) 161 446 8148</b></li> </ul>
<p><b><u>Traitements :</u></b></p>	<p><b><u>Chimiothérapie :</u></b></p> <p>La chimiothérapie devra débuter dans les 2 semaines suivant la randomisation.</p> <p>Un cycle de chimiothérapie dure 3 semaines et associe :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> IV à J1 + Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup>/jour IV à J1, J2 et J3</li> </ul> <p>Une hyperhydratation sera assurée en fonction des habitudes de chaque centre. A chaque cycle, les doses de chaque produit seront adaptées en fonction des toxicités hématologiques, rénales, hépatiques et neurologiques survenues depuis le cycle précédent et définies selon les critères CTCAE vs3.0.</p> <p>Le Carboplatine pourra être utilisé en remplacement du cisplatine et sa posologie sera calculée selon la formule de Calvert avec comme cible une aire sous la courbe de 5 (AUC = 5) :</p> <p>Dose (mg) = 5 x (GFR + 25)</p> <p>La durée totale de la chimiothérapie ne dépassera pas 6 cycles, mais un minimum de 4 cycles sera administré.</p> <p>Un traitement anti-émétique sera administré selon les habitudes et devra comporter un sétron. Une antibiothérapie prophylactique par fluoroquinolones est recommandée à partir du J8 du premier cycle de chimiothérapie pendant 7 jours, afin de réduire le risque de sepsis et d'infection respiratoire. Sa poursuite au cours des cycles suivants sera fonction de la persistance d'une obstruction bronchique. La prescription de G-CSF sera faite selon les recommandations de l'ASCO 2006. L'utilisation d'érythropoïétine n'est pas autorisée.</p> <p><b><u>Radiothérapie thoracique :</u></b></p> <p>La radiothérapie thoracique débutera 3 semaines après le J1 du premier cycle de chimiothérapie soit à J22 (ce qui correspond également au J1 du second cycle). Les patients devront être traités à l'aide d'un accélérateur linéaire délivrant des photons X de 4 à 10 MV.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doses : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dans le bras contrôle BD (bi-fractionné) la dose totale sera de 45 Gy en 30 fractions 2 fois par jour de 1,5 Gy chacune, pendant 19 jours, 5 jours par semaine. L'intervalle entre 2 fractions sera d'au moins 6 à 8 heures.</li> </ul> </li> </ul>

	<p>La dose maximale à la moelle ne devra pas dépasser 42 Gy. Le volume de poumon recevant 20 Gy (V20) ne devra pas être supérieur à 35%. Le cœur pourra recevoir la dose totale sur moins de 30% de son volume ou moins de 50% de la dose totale si plus de 50% de son volume est concerné.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dans le bras expérimental OD (monofractionné) la dose totale sera de 66 Gy en 33 fractions quotidiennes de 2 Gy chacune, pendant 45 jours, 5 jours par semaine. La dose maximale à la moelle ne devra pas dépasser 48 Gy. Le volume de poumon recevant 20 Gy (V20) ne devra pas être supérieur à 35%. Le cœur pourra recevoir la dose totale sur moins de 30% de son volume ou moins de 50% de la dose totale si plus de 50% de son volume est concerné.</li> <li>▪ La dose sera prescrite au point ICRU et donnée selon les recommandations du groupe de radiothérapie de l'EORTC et de l'IRCU 50 (25, 26).</li> </ul> <p>- Position : les patients seront traités en position allongée sur le dos les bras relevés derrière la tête. Des systèmes de contention et d'immobilisation adaptés seront utilisés.</p> <p>- Acquisition des données patient : un scanner de dosimétrie sera réalisé en position de traitement. Les coupes devront concerner l'ensemble du volume pulmonaire (du cricoïde à L2). La radiothérapie devra débuter au plus tard 3 semaines après la dosimétrie.</p> <p>- Volumes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Le GTV (Gross Tumor Volume) correspond au volume tumoral macroscopique sur le bilan initial, c'est-à-dire la tumeur et les aires ganglionnaires macroscopiquement envahies (ganglions dont le plus petit diamètre est <math>\geq 1</math> cm sur le scanner). Si un PET-scan est réalisé au bilan initial, le GTV inclura les ganglions positifs.</li> <li>▪ Le CTV (Clinical Target Volume) comprend le GTV + une marge de 0,5 cm.</li> <li>▪ Le PTV (Planning Target Volume) comprend le CTV avec une marge de 1 cm en haut et en bas et de 0,8 cm latéralement.</li> <li>▪ Pas d'irradiation prophylactique des aires ganglionnaires non envahies</li> <li>▪ Les réductions du volume traité ne sont pas autorisées</li> </ul> <p>- Plan de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la forme des champs doit être adaptée à la forme de la tumeur pour tous les angles de tir grâce à l'utilisation de Beam eye's view (vue depuis la source) et utilisation soit de caches personnalisés, soit d'un collimateur multilames, afin de limiter le volume de parenchyme pulmonaire sain irradié</li> </ul> <p><b><u>Assurance qualité :</u></b></p> <p>Toutes les données patient, images portales, distribution de doses, histogramme dose-volume devront être disponibles pour une revue centralisée. Chaque centre participant à l'étude devra réaliser avant celle-ci un test d'assurance qualité auprès du Mount Vernon Hospital QA team. Les données du premier patient traité dans chaque centre seront systématiquement revues.</p> <p><b><u>Irradiation prophylactique cérébrale (IPC) :</u></b></p> <p>Une irradiation prophylactique cérébrale sera administrée 6 semaines au maximum après le dernier cycle de chimiothérapie, pour les patients considérés comme non-progressifs et sans évidence de métastase cérébrale. La dose totale et le fractionnement seront déterminés selon les habitudes de chaque investigateur avec</p>
--	--

	des photons de 4 à 10 MV.												
<b><u>Evénements indésirables :</u></b>	<p><b><u>Définitions :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evènement indésirable grave (EIG)            Dans le cadre de cet essai, un évènement indésirable grave est un évènement :           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ qui entraîne une oesophagite radique de grade 3 ou 4</li> <li>▪ qui entraîne une pneumopathie radique de grade 3 ou 4</li> <li>▪ dont l'évolution est fatale,</li> <li>▪ qui est susceptible de mettre la vie en danger,</li> <li>▪ qui entraîne une invalidité ou une incapacité,</li> <li>▪ qui provoque une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation.</li> <li>▪ qui est responsable d'une anomalie congénitale</li> </ul> </li> <li>- L'expression "susceptible de mettre la vie en danger" est réservée à une menace vitale immédiate, au moment de l'évènement indésirable, et ce indépendamment des conséquences qu'aurait une thérapeutique correctrice ou palliative. Les termes "invalidité" et "incapacité" correspondent à tout handicap cliniquement significatif, temporaire ou permanent. Les décès, quelle que soit leur cause, sauf lorsqu'ils correspondent à une progression de la maladie, sont considérés comme des évènements graves.</li> <li>- Les EIG suivants ne sont pas à déclarer :           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les hospitalisations pour soins palliatifs, chimiothérapie ou radiothérapie, pour une pathologie préexistante avant l'inclusion</li> <li>▪ Progression de leur maladie</li> <li>▪ Décès suite à la progression de leur maladie</li> </ul>           Bien entendu, ces évènements seront tous dans le cahier d'observation.         </li> <li>- Evènement inattendu :            Est considéré comme évènement inattendu tout évènement non mentionné ou différent de part sa nature, son intensité ou sa fréquence par rapport à la "brochure investigateur" ou au résumé des caractéristiques du produit pour les médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché.</li> </ul> <p>Il est à noter que les œsophagites radiques de grade 3 ou 4 et les pneumopathies radiques de grade 3 ou 4 sont considérés comme des EIG attendus.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Critère d'imputabilité :            La relation de causalité entre l'évènement d'une part et le traitement étudié d'autre part, sera appréciée selon les critères suivants:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="558 1579 1476 2020"> <thead> <tr> <th data-bbox="558 1579 710 1624"><b>Relation</b></th> <th data-bbox="710 1579 1348 1624"><b>Description</b></th> <th data-bbox="1348 1579 1476 1624"><b>Response</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="558 1624 710 1702">Relation nulle</td> <td data-bbox="710 1624 1348 1702">Il n'y a aucune évidence de relation</td> <td data-bbox="1348 1624 1476 1702">Oui ou non</td> </tr> <tr> <td data-bbox="558 1702 710 1848">Improbable</td> <td data-bbox="710 1702 1348 1848">La relation entre l'évènement et le traitement paraît très peu vraisemblable; elle ne peut cependant être totalement exclue. Il existe une autre cause possible à l'évènement (co-morbidité, traitement concomitant)</td> <td data-bbox="1348 1702 1476 1848">Oui ou non</td> </tr> <tr> <td data-bbox="558 1848 710 2020">Possible</td> <td data-bbox="710 1848 1348 2020">L'évènement survient dans une séquence chronologique plausible par rapport à l'administration du traitement et/ou il s'agit d'un effet connu du traitement à l'essai, bien qu'il puisse être aussi lié à d'autres facteurs tels que l'état clinique du patient, l'administration</td> <td data-bbox="1348 1848 1476 2020">Oui ou non</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Relation</b>	<b>Description</b>	<b>Response</b>	Relation nulle	Il n'y a aucune évidence de relation	Oui ou non	Improbable	La relation entre l'évènement et le traitement paraît très peu vraisemblable; elle ne peut cependant être totalement exclue. Il existe une autre cause possible à l'évènement (co-morbidité, traitement concomitant)	Oui ou non	Possible	L'évènement survient dans une séquence chronologique plausible par rapport à l'administration du traitement et/ou il s'agit d'un effet connu du traitement à l'essai, bien qu'il puisse être aussi lié à d'autres facteurs tels que l'état clinique du patient, l'administration	Oui ou non
<b>Relation</b>	<b>Description</b>	<b>Response</b>											
Relation nulle	Il n'y a aucune évidence de relation	Oui ou non											
Improbable	La relation entre l'évènement et le traitement paraît très peu vraisemblable; elle ne peut cependant être totalement exclue. Il existe une autre cause possible à l'évènement (co-morbidité, traitement concomitant)	Oui ou non											
Possible	L'évènement survient dans une séquence chronologique plausible par rapport à l'administration du traitement et/ou il s'agit d'un effet connu du traitement à l'essai, bien qu'il puisse être aussi lié à d'autres facteurs tels que l'état clinique du patient, l'administration	Oui ou non											



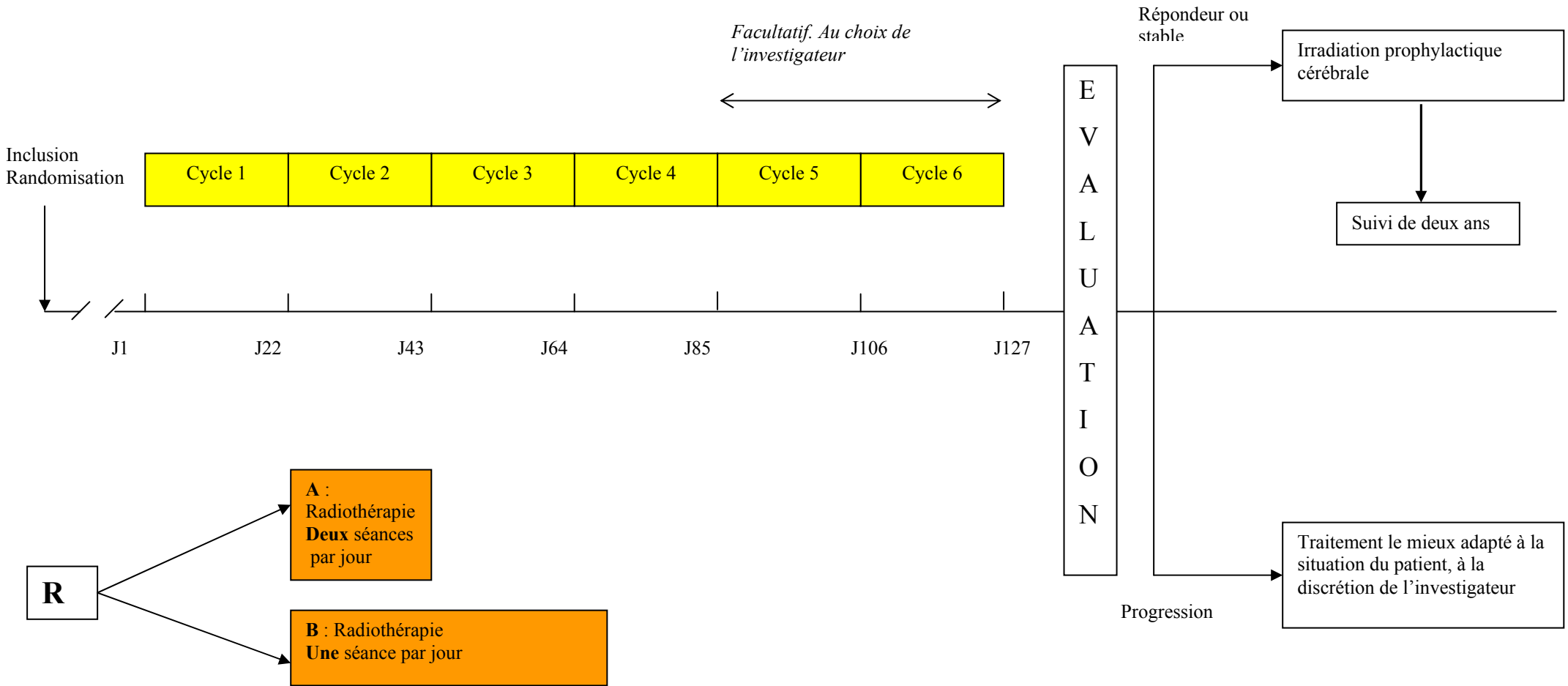
	concomitante d'autres traitements.	
Probable	Il y a des arguments forts pour relier l'évènement au traitement et l'influence d'autres facteurs paraît peu probable	Oui ou non
Définitive	La relation entre l'évènement et le traitement est clairement établie et l'intervention d'autres facteurs ne peut pas être retenue	Oui ou non
Non évaluable	Il n'y a pas assez d'élément permettant de définir une relation de cause à effet	Oui ou non
<p>L'investigateur devra également se prononcer sur la relation de causalité entre l'évènement et la recherche dans sa globalité, par exemple lié à une absence de traitement, évènement lié à un examen complémentaire demandé dans le cadre de la recherche.</p> <p><b><u>Recueil des données :</u></b></p> <p>Tout évènement intercurrent, clinique ou biologique, grave ou non, qu'il soit lié ou non à la recherche, doit être noté dans le cahier d'observation aux pages prévues à cet effet. L'investigateur notera pour chaque évènement sa description précise, si l'évènement est grave ou non, sa durée, les mesures entreprises concernant notamment le traitement étudié, l'évolution et la relation de causalité entre l'évènement et le produit à l'essai ou une autre pathologie.</p> <p><b><u>Conduite à tenir en cas d'évènement grave:</u></b></p> <p>En cas de survenue d'un évènement intercurrent grave, l'investigateur doit en informer le promoteur par téléphone ou fax dans les 24 heures suivant sa constatation. Seront informés simultanément :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le CHU de Saint-Etienne promoteur de l'étude pour la France au : <b>04 77 12 78 20</b></li> <li>- Le coordonnateur pour l'étude internationale. Dr Corinne Faivre-Finn au : <b>+44 (0) 161 446 8148</b></li> </ul> <p>L'investigateur doit remplir la page prévue dans le cahier d'observation pour les évènements intercurrents, et le formulaire "rapport d'évènement grave survenant au cours d'essais cliniques" annexé au cahier d'observation. Parallèlement au formulaire, l'investigateur préparera si nécessaire un rapport écrit sur cet évènement grave et sur les conséquences qui en découlent.</p> <p><b><u>Déclaration des évènements graves :</u></b></p> <p>Conformément à l'article L.209-12 de la Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 et de ses textes subséquents et des recommandations relatives à la déclaration des évènements graves susceptibles d'être dus à une recherche biomédicale menée sur un médicament ou un produit assimilé, le promoteur déclarera à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) les décès et les évènements susceptibles de mettre la vie en danger, au plus tard dans les 7 jours calendaires consécutifs à la date à laquelle il a été informé, pour la première fois, et au plus tard, dans les quinze jours calendaires pour les autres cas. Le cas échéant, seront également informés le coordonnateur de l'essai, les différents investigateurs, le Comité de Surveillance de l'essai, le CPP.</p>		
<b><u>Déroulement de l'étude :</u></b> cf page 13	Lors de la confirmation clinique et histologique de son cancer bronchique à petites cellules, l'investigateur proposera au patient de participer à l'étude s'il correspond	

	<p>aux critères d'inclusion et de non-inclusion. Après un délai de réflexion de 7 jours maximum, le patient remettra à son consentement signé à l'investigateur lors d'une consultation en vue de la planification de son traitement. A cette occasion, le patient sera randomisé. Le traitement commencera dans les deux semaines suivantes.</p> <p>Le traitement consiste en de la chimiothérapie et de la radiothérapie.</p> <p>A J1, le patient est hospitalisé et reçoit le premier cycle de chimiothérapie (Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> à J1 + Etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> à J1, J2 et J3. Suivant son état clinique et hématologique, le patient regagne son domicile à la fin du J3.</p> <p>A partir du J22, le patient recevra de 3 à 5 cycles supplémentaires de chimiothérapie. Le patient sera hospitalisé les trois premiers jours de chaque cycle. Les cycles sont administrés tous les 21 jours.</p> <p>De façon concomitante, à J22, le patient réalisera sa radiothérapie selon son groupe alloué par randomisation.</p> <p><b>Groupe BD bi-fractionné:</b> le patient recevra en même temps que ses cycles de chimiothérapie une irradiation thoracique de 45 grays en 30 séances, à raison de deux séances par jour, sur une période de 19 jours (du lundi au vendredi). Ces séances durent une quinzaine de minutes. Aucune hospitalisation n'est nécessaire pour la radiothérapie (sauf lors de l'administration de la chimiothérapie les J1, J2 et J3 de chaque cycle).</p> <p><b>Groupe OD monofractionné:</b> le patient recevra en même temps que ses cycles de chimiothérapie une irradiation thoracique de 66 grays en 33 séances, à raison d'une séance par jour, sur une période de 45 jours (du lundi au vendredi). Ces séances durent une quinzaine de minutes. Aucune hospitalisation n'est nécessaire pour la radiothérapie (sauf lors de l'administration de la chimiothérapie les J1, J2 et J3 de chaque cycle).</p> <p>A la fin des cycles de chimiothérapie (4, 5 ou 6 cycles selon le cas) et de la radiothérapie thoracique, une évaluation de sa maladie sera réalisée.</p> <p>En cas de maladie progressive, le patient recevra, à la discrétion de l'investigateur, le traitement le mieux adapté</p> <p>En cas de réponse partielle ou complète ou de stabilisation, le patient recevra dans un délai de 6 semaines maximum, une irradiation prophylactique cérébrale, suivant les habitudes de chaque centre.</p> <p><b><i>ATTENTION : contrairement à ce qui est écrit dans le protocole anglais, la France ne participe pas pour le moment aux études d'analyses biomoléculaires et génétiques. Il n'y a donc pas de prélèvements supplémentaires au cours de l'étude, ni de création de sérothèque et tumorothèque spécifique.</i></b></p>
<p><b><u>Bilans :</u></b></p>	<p><b>Dans les 4 semaines précédant l'inclusion (bilan pré-randomisation) conformément à la pratique habituelle :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ATCD et examen clinique</li> <li>- PS et score de dyspnée</li> <li>- Radiographie thoracique</li> <li>- Fibroscopie bronchique ou biopsie guidée sur la TDM</li> <li>- TDM thorax et haut abdomen</li> <li>- TDM ou IRM cérébrale</li> <li>- Cytologie pleurale si épanchement</li> <li>- EFR avec DLCO</li> <li>- Biologie + LDH</li> <li>- Evaluation fonction rénale</li> <li>- ECG</li> <li>- Scintigraphie osseuse si indication clinique</li> <li>- Test de grossesse si applicable</li> <li>- TEP ou PET-Scan si disponible. Les centres qui décident de faire ce type d'examen doivent le faire pour tous leurs patients inclus</li> </ul> <p><b>Durant le traitement, à chaque cycle:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Examen clinique</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PS et score de dyspnée</li> <li>- Biologie (NFS, biochimie, clairance de la créatinine)</li> <li>- Radiographie thoracique</li> <li>- Notification des toxicités de la radiothérapie (sauf pour le cycle 1)</li> <li>- Notification des toxicités de la chimiothérapie et des EIG</li> </ul> <p><b>Bilans de suivis :</b></p> <p>Une TDM thoracique et du haut abdomen sera réalisée dans un délai de 4 semaines après le quatrième cycle (même si 6 cycles sont prévus) et 6 mois après la randomisation.</p> <p>Après la fin du traitement, les patients seront vus toutes les semaines jusqu'à ce que les effets secondaires aigus soient résolus, puis tous les 3 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois par la suite avec à chaque fois examen clinique, évaluation du PS, biologie, radiographie thoracique et évaluation des toxicités résiduelles et tardives.</p>
<p><b>Références :</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al.: A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. <i>N Engl J Med</i>, 1992, 327(23): 1618-24.</li> <li>2. Warde P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. <i>J Clin Oncol</i> , 1992; 10 (6): 890-5.</li> <li>3. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination with Cisplatin and Etoposide for Limited-Stage Small Cell Lung Cancer : The Japan Clinical Oncology Group Study 9104. <i>J Clin Oncol</i> 2002; 20 (14): 3054-60.</li> <li>4. Gregor A, Drings P, Burghouts J et al. Randomised trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited disease patients with small cell lung cancer: a EORTC Lung Cancer Cooperative Group study. <i>J Clin Oncol</i> 1997; 15: 2840-9.</li> <li>5. Murray N, Coy P, Pater JL, et al.: Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. <i>J Clin Oncol</i> 1993; 11: 336-44.</li> <li>6. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. <i>J Clin Oncol</i> 1997; 15 (3): 893-900.</li> <li>7. Work E, Nielson OS, Bentzen SM et al. Randomised study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited stage small cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> 1997; 15: 3030-7.</li> <li>8. Fried B, Morris D, Hensing T et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited stage small-cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2004; 22: 4785-93</li> <li>9. Pijls-Johannesma MCG et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. The Cochrane Database of Systematic Reviews; Issue 4. Art. No: CD004700, 2004.</li> <li>10. Turrisi AT: Incorporation of radiotherapy fractionation in the combined-modality treatment of limited small-cell lung cancer. <i>Chest</i> 1993; 103 (4 Suppl): 418S-422S</li> <li>11. Turrisi AT, Glover DJ: Thoracic radiotherapy variables: influence on local control in small cell lung cancer limited disease. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 1990; 19 : 1473-9</li> <li>12. Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al.: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. <i>N Engl J Med</i> 1999; 340 : 265-7</li> <li>13. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG et al: Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small cell lung carcinoma. <i>J Clin oncol</i> 1999; 17: 2681-91</li> </ol>

	<p>14. Choi NC, Herndon III JE, Rosenman J et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyper-fractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small cell lung cancer. <i>J Clin Oncol</i> 1998; 16: 3528-37</p> <p>15. Komaki R, Swann RS, Ettinger DS, et al. Phase I study of thoracic radiation dose escalation with concurrent chemotherapy for patients with limited small-cell lung cancer: Report of Radiation Therapy Oncology. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2005; 62(2): 342-50</p> <p>16. P.Fournel, G.Robinet, P.Thomas, et al for the GLOT and the GFPC. A randomized phase III trial of sequential chemo-radiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced non small cell lung cancer (GLOT-GFPC NPC 95-01 study). <i>J Clin Oncol</i> 2005 ; 23 : 5910-7</p> <p>17. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, et al.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. <i>N Engl J Med</i> 1999; 341: 476-84</p> <p>18. Masciaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, Meert AP, Vermeylen P and Sculier JP. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. <i>Lung Cancer</i> 2000; 30: 23-36</p> <p>19. Pujol J-L, Carestia L and Daures J-P. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomised trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. <i>Br J Cancer</i> 2000; 83: 8-15</p> <p>20. Laurie SA, Logan D, Markman BR, Mackay JA, Evans WK. Practice guidelines for the role of combination chemotherapy in the initial management of limited-stage small cell lung cancer. <i>Lung Cancer</i> 2004; 43: 223-40</p> <p>21. Johnson DH, Carbone DP. Increased dose-intensity in small-cell lung cancer: a failed strategy? <i>J Clin Oncol</i> 1999; 17: 2297-9</p> <p>22. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilas G, Angelidou M, Palamidas P, Mylonakis N, Provata A, Papadakis E, Klouvas G. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs etoposide-carboplatin and irradiation in small cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. <i>Ann Oncol</i> 1994; 5(7): 601-7</p> <p>23. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, Shibata T, Kunitoh H, Tamura T, Saijo N. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer: JCOG 9702. <i>Br J Cancer</i> 2007; 97(2): 162-9</p> <p>24. Royston P, and Babiker A. A menu-driven facility for complex sample size calculation in randomized controlled trials with a survival or a binary outcome. <i>Stata Journal</i> 2002; 2: 151-63</p> <p>25. Senan, S., et al., Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. <i>Radiother Oncol</i> 2004; 71(2): 139-46.</p> <p>26. ICRU (The International Commission on Radiation Units and Measurements) Report 50: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. Landberg T, Chavandra J, Dobbs HJ, Hanks G, Johansson KA, Muller R, Purdy J. 1993. ICRU Publications, Bethesda.</p>
--	--

**Schéma de l'étude :**



## Etude CONVERT

## Liste des investigateurs associés des centres français

Investigateurs associés	Pôle d'activité ou service	Etablissement de Santé	Numéro d'inscription à l'ordre des médecins
Dr Isabelle Martel-Lafay	Radiothérapie	Centre Léon Bérard - Lyon	69/11862
Dr. Christian Carrie	Radiothérapie		69/9085
Dr. Line Claude	Radiothérapie		69/19004
Dr. Gérard Chatté	Oncologie		69/11250
Dr. Jérôme Fayette	Oncologie		69/20175
Dr. Paul Rebattu	Oncologie		69/6430
Dr Olivier Chapet	Radiothérapie	HCL – Centre Hospitalier Lyon Sud	69/13044
Pr Françoise Mornex	Radiothérapie		69/8356
Dr Pierre-Jean Souquet	Pneumologie		69/8058
Dr. Emilie Perrot	Pneumologie		69/16034
Dr. Laurence Gérinière	Pneumologie		69/11575
Dr Maurice Pérol	Pneumologie	HCL – Hôpital de la Croix Rousse	69/9881
Dr. Dominique Arpin	Pneumologie		69/11202
Dr. Luc Odier	Pneumologie		69/21454
Dr. Pierre Fournel	Pneumologie	Institut de Cancérologie de la Loire	42/2555
Dr. Jean-Noël Talabard	Radiothérapie		42/2445
Dr. Nagib Remini	Radiothérapie		42/4103
Pr Alain Vergnenégre	Pneumologie	CHU Limoges	87/2157
Pr. Boris Melloni	Pneumologie		87/2223
Dr. Chantal Decroisette	Pneumologie		87/3225
Dr. Magali Dupuy-Grasset	Pneumologie		87/3314
Pr. Pierre Clavere	Radiothérapie		87/2075
Dr Pascal Thomas	Pneumologie	CH Gap	05/1106
Dr Abdellatif Zribi	Radiothérapie		05/900
Dr Lionel Falchero	Pneumologie	CH Villefranche sur Saône	69/12423
Dr. Christine Dussopt	Pneumologie		69/11572
Dr. Sonia Blandin	Pneumologie		69/13770
Dr Jean-Marc Vernejoux	Pneumologie	CHU Bordeaux	33/9404
Dr. Renaud Trouette	Radiothérapie		33/9646
Pr Jean François Muir	Pneumologie	CHU Rouen	76/3691
Dr. Dominique Paillotin	Pneumologie		76/79109
Pr. Bernard Dubray	Radiothérapie	Centre Henri Becquerel - Rouen	76/10510
Dr Radj Gervais	Oncologie	Centre François Baclesse - Caen	14/3678
Dr. Alain Rivière	Oncologie		14/2046
Dr Delphine Lerouge	Radiothérapie		14/4553
Dr. Bernard Géry	Radiothérapie		14/3555
Dr. Carmen Florescu	Radiothérapie		14/4810
Dr Jacques Le Treut	Pneumologie	CH Aix en Provence	13/1984
Dr. Senouci-Amine Benyoub	Radiothérapie	Centre de Radiothérapie du Pays d'Aix	13/8396
Dr Nicolas Pourel	Radiothérapie	Institut Sainte-Catherine Avignon	84/4746
Dr François Reboul	Radiothérapie		84/1044
Dr Werner Hilgers	Oncologie		84/4688
Dr. Alice Mege	Radiothérapie		84/4962
Dr. Robert Hervé	Oncologie		84/4734
Dr Isabelle Monnet	Pneumologie	CHI Créteil	94/8233
Dr. Laurence Jabot-Lestang	Pneumologie		94/11542
Dr. Cécile Durand-Matringe	Pneumologie		94/15149

Dr. Michel Martin	Radiothérapie		94/3078
Dr. Emmanuelle Malaurie-Agostini	Radiothérapie		94/9773
Pr Christos Chouaid	Pneumologie	Hôpital Saint-Antoine Paris	75/66449
Pr. Emmanuel Touboul	Radiothérapie	Hôpital Tenon - Paris	75/41501
Dr Monique Noirclerc	Radiothérapie	CH Mulhouse	68/3735
Dr Pierre Bombaron	Pneumologie		68/3572
Dr Henri Bérard	Pneumologie	HIA Ste Anne Toulon Naval	NA
Dr. Jean-Claude Pietra	Radiothérapie	Centre de radiothérapie - Toulon	83/2342
Dr. Gilles Robinet	Oncologie	CHU de Brest	29/2985
Dr. Sylvie Gouva	Oncologie		29/2317
Dr. Renaud Descourt	Oncologie		29/5261
Pr. Olivier Pradier	Radiothérapie		29/5372
Dr. Michel Lapeyre	Radiothérapie	Centre Jean Perrin – Clermont-Ferrand	63/5333
Dr Aurélie Béllière	Radiothérapie		63/5588
Dr. Jean-Pierre Ferriere	Radiothérapie		63/2334
Pr. Henri Janicot	Pneumologie	CHU de Clermont-Ferrand	63/3709
Pr. Patrick Merle	Pneumologie		63/4901
Dr. Gaëlle Jeannin	Pneumologie		63/5454
Dr. Mathieu Bosset	Radiothérapie	CHU de Besançon	25/4025
Pr. Cécile Lepechoux	Radiothérapie	Institut Gustave Roussy – Villejuif	94/10155
Dr. Jean-Jacques Bretel	Radiothérapie		94/11658
Dr. Benjamin Besse	Oncologie		94/14746
Pr. Joël Guigay	Oncologie		94/14836
Pr. Jean-Charles Soria	Oncologie		94/13114
Dr. David Planchard	Oncologie		94/15186
Dr. Bruno Coudert	Oncologie	Centre Georges-François Leclerc - Dijon	21/2477
Dr. Laure Favier	Oncologie		21/4481
Dr. Gilles Crehange	Radiothérapie		21/4515
Dr. Karine Peignaux	Radiothérapie		21/4289
Pr. Philippe Astoul	Pneumologie	Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille	13/14030
Dr. Frabrice Barlesi	Pneumologie		13/18311
Dr. Laurent Greillier	Pneumologie		13/21039
Pr. Didier Cowen	Radiothérapie		13/18179
Dr. Caroline Guerder	Radiothérapie		13/21378
Dr. Laetitia Padovani	Radiothérapie		13/20072
Dr. Hervé LENA	Pneumologie	CHU de Rennes	35/4342
Dr. Romain CORRE	Pneumologie		35/6044
Dr. Chantal BELLEGUIC	Pneumologie		35/4818
Dr. Mohamed BENCHALAL	Radiothérapie	Centre Eugène Marquis - Rennes	35/5925