

Essai GFPC RT-CT 01-14
SYNOPSIS

Radio-chimiothérapie concomitante combinée à une radiothérapie stéréotaxique pulmonaire pour les carcinomes bronchiques non à petites cellules de stade III non-résécables présentant une tumeur primitive périphérique

RATIONNEL :

La radio-chimiothérapie (RT-CT) concomitante est le traitement standard des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) de stades III non-résécables (1-3). Une des chimiothérapies présentant le meilleur rapport bénéfices/risques est l'association cisplatine-vinorelbine. La possibilité d'utiliser la vinorelbine orale (Navelbine[®]) à la dose de 40 mg/m² à J1 et J8 couplée au Cisplatine (80 mg/m² à J1) pendant la radiothérapie conformationnelle a été démontrée dans l'essai VINCR (4). Dans cette étude de phase II la médiane de survie globale est de 20,8 mois, c'est-à-dire comparable aux résultats des études récentes et le taux de réponse objective après RT-CT est de 41%. Le contrôle locorégional demeure insuffisant.

De plus, la toxicité limitante en particulier pulmonaire de la radiothérapie ne permet pas de traiter de façon optimale les grands volumes tumoraux, ce qui est le cas des patients présentant un envahissement ganglionnaire médiastinal **et** une tumeur primitive périphérique. La radiothérapie stéréotaxique (Stereotactic Body Radiation Therapy SBRT) permet d'irradier à forte dose des lésions de taille limitée avec un contrôle local avoisinant 80-90% et avec un faible taux de toxicité.

Nous proposons de réaliser une RT-CT concomitante classique pour l'irradiation médiastinale et de combiner ce traitement avec une RT stéréotaxique pour la tumeur primitive périphérique.

L'imagerie par TEP (Tomographie par Emission de Positron) est devenue un standard pour la définition des volumes à irradier, notamment au niveau médiastinal. Cette imagerie apparaît également prometteuse dans l'évaluation de la réponse après RT-CT, dans la mesure où elle permet de s'affranchir des difficultés d'analyse des images de fibrose post-radique, très fréquentes après RT-CT concomitante.

Enfin, une évaluation médico-économique de cette stratégie thérapeutique sera réalisée.

PROMOTEUR :

Centre Léon Bérard (Lyon).

COORDONNATEUR DE L'ETUDE :

Docteur Isabelle Martel-Lafay

Centre Léon Bérard
Service de Radiothérapie
28 rue Laennec
69373 LYON CEDEX8
isabelle.martel@lyon.unicancer.fr

COMITE DE REDACTION DU PROTOCOLE :

Dr Isabelle Martel-Lafay, Centre Léon Bérard, Lyon
Dr Pierre Fournel, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, Saint-Etienne
Dr Nicolas Pourel, Institut Sainte-Catherine, Avignon
Dr Dominique Arpin, CH de Macon

INVESTIGATEURS :

Centres du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC)
Président :
Oncologie Thoracique
Institut de Cancérologie et d'Hématologie
CHU Morvan
Avenue Foch
29200 BREST
gilles.robinet@chu-brest.fr

OBJECTIF DE L'ESSAI :

Evaluer en termes de contrôle local l'adjonction d'une radiothérapie stéréotaxique après chimio-radiothérapie concomitante médiastinale dans le traitement des CBNPC de stade III non-résécables présentant une tumeur primitive périphérique.

CRITERES D'EVALUATION :

- critère principal : taux de contrôle local à 6 mois
- critères secondaires : survie globale et survie sans récurrence, toxicité, analyse médico-économique,

BILAN INITIAL :

- Fibroscopie bronchique
- Scanner TAP
- IRM cérébrale
- TEP
- EFR avec DLCO
- Bilan biologique (NFP, créatininémie et clairance de la créatinine, ionogramme sanguin, bilan hépatique.
- ECG

CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION :

- Critères d'inclusion :
 - Patient \geq 18 ans
 - CBNPC avec un diagnostic histologique ou cytologique
 - Maladie non métastatique (T1 ou T2 ou T3 et N2 ou N3)
 - Hémoglobine $>$ 10g/l
 - Polynucléaires neutrophiles $>$ 1,5 G/l
 - Plaquettes $>$ 100 G/l
 - Clairance de la créatinine $>$ 60 ml/min (formule de cockroft)
 - Fonction hépatique normale
 - VEMS \geq 1 litre ou \geq 30% de la valeur théorique
 - Patient affilié à un régime d'assurance maladie
 - Consentement éclairé signé

- Critères de non inclusion
 - CPC ou carcinome neuroendocrine à grandes cellules
 - Maladie métastatique
 - Tumeur primitive périphérique $<$ 1 cm ou $>$ 3 cm
 - Critères biologiques inadéquats
 - VEMS $<$ 1 litre ou $<$ 30% de la valeur théorique
 - Patients ne pouvant être suivis
 - Patients privés de liberté

TRAITEMENTS :

• Radiochimiothérapie concomitante :

- La chimiothérapie comprendra :
 - une cure d'induction avec Cisplatine 80 mg/m² à J1 et Navelbine[°] orale 60 mg/m² à J1 et J8
 - puis trois cures pendant l'irradiation avec Cisplatine 80 mg/m² à J1, J21 et J42 et Navelbine[°] orale 40 mg/m² à J1, J8, J29, J36, J42 et J49.
- Radiothérapie conformationnelle 3D délivrant 66 Gy en 33 fractions (2 Gy par séance) en 6,5 semaines sur l'atteinte ganglionnaire médiastinale **sans traiter la tumeur périphérique.**

Scanner de dosimétrie injecté en position de traitement, 4D fortement recommandé

GTV ou ITV si scanner dosimétrique 4D = aires ganglionnaires hypermétaboliques en TEP

PTV = GTV + 15 mm ou ITV + 5 mm

Contraintes sur les organes à risques (OAR) :

- Poumons : V20 ≤ 35% et dose moyenne pulmonaire (DMP) < 20 Gy
- Coeur : V40 <
- Moelle épinière : D max < 46 Gy
- Oesophage : L 40 < 15 cm

• SBRT :

54 Gy en 3 fractions, J1-J3-J5

Délai max 2 semaines après la fin de la RT-CT

Scan 4D

ITV = GTV

PTV = ITV + 3 mm axial et 5 mm crânio-caudal

EVALUATION ET SUIVI :

- Cotation de la toxicité avec l'échelle NCI-CTCAE V4.0
- Evaluations :
 - TEP + IRM cérébrale à 2 mois et à 6 mois
 - EFR à 6 mois
 - TDM TAP + IRM cérébrale tous les 3 mois pendant 2 ans

CONSIDERATIONS STATISTIQUES :

Dans la littérature, le taux de contrôle local à 6 mois après RT-CT concomitante est de 46% sur plus de 1000 patients (5)

En formulant l'hypothèse d'avoir un taux de réponse à 6 mois de 55% et une stratégie thérapeutique jugée inefficace si le taux de réponse à 6 mois est $\leq 40\%$, le nombre de patients nécessaire est de 70.

ANALYSE STATISTIQUE :

UBET, Centre Léon Bérard ou Département de Santé Publique

FAISABILITE :

Le GFPC ou Groupe Français de Pneumo-Cancérologie rassemble plus de 80 équipes d'Oncologie Thoracique sur le territoire français et a une très forte expérience depuis 1995 dans le domaine des essais de chimio-radiothérapie des CBNPC localement avancés. Dans l'étude VINCR GFPC 05-03 56 patients présentant un CBNPC de stade III ont été inclus en 14 mois par 20 centres. Dans l'étude GFPC 08-03 d'évaluation du Cetuximab associé à la RT-CT concomitante, 90 patients ont été inclus et 65 randomisés en 19 mois par 25 centres. L'analyse des files actives des différents centres du GFPC permettrait d'inclure les 70 patients prévus en 3 ans.

Tous les centres ne possèdent par la SBRT. Un recensement des centres permettant de faire cette technique sera nécessaire dans chaque région. La première partie du traitement (RT-CT conventionnelle) pourra être réalisée dans les centres investigateurs habituels et la deuxième partie devra être faite dans les centres bénéficiant de la SBRT.

FINANCEMENT :

Institut Pierre Fabre Oncologie

REFERENCES :

1. P.Fournel, G.Robinet, P.Thomas, P.J.Souquet, H.Lena, A.Vergnenègre, J.Y.Delhoume, J.Le Treut, J.A.Silvani, E.Dansin, M.C.Bozonnat, J.P.Daurés, F.Mornex and M.Pérol 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). *J Clin Oncol* 2005; 23: 5910-7.

2. A.Aupérin, C.Le Péchoux, E.Rolland, WJ.Curran, K.Furuse, P.Fournel, J.Belderbos, G.Clamon, HC.Hulutin, R.Paulus, T.Yamanaka, MC.Bozonnat, A.Uitterhoeve, X.Wang, L.Stewart, R.Arriagada, S.Burdett, JP.Pignon. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (13): 2181-90.
3. P.Fournel. RTOG 94-10: keenly awaited results validating the best therapeutic strategy for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Ntl Cancer Inst* 2011; 103(19): 1425-7.
4. R.Descourt, A.Vergnenegre, F.Barlesi, H.Lena, P.Fournel, L.Falchero, H.Berard, J.Hureaux, H.Le Caer, JM.Chavaillon, L.Gerinire, I.Monnet, S.Chouabe, G.Robinet and the GFPC VINCR Team. Oral vinorelbine and cisplatin with concurrent radiotherapy after induction chemotherapy with cisplatin and docetaxel for patients with locally advanced non-small cell lung cancer. The GFPC 05-03 study. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 351-7
5. M.Machtay, R.Paulus, J.Moughan, R.Komaki, J.Bradley, H.Choy, K.Albain, B.Movsas, WT.Sause, WJ.Curran. Defining local regional control and its importance in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 716-22.