

Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules, non métastatiques et non résécables.

Recommandations de pratique clinique de l'*European Lung Cancer Working Party*

Management of unresectable non-metastatic non-small cell lung cancer.

Guidelines of clinical practice made by the European Lung Cancer Working Party

RESUME

Les recommandations présentes pour le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) non résécables non métastatiques ont été établies par l'European Lung Cancer Working Party (ELCWP) en octobre 2005. Elles visent à répondre aux huit questions suivantes : 1) L'irradiation thoracique est-elle curative dans les CBNCP ? 2) Quelles sont les contre-indications (anatomiques ou fonctionnelles) à l'irradiation thoracique ? 3) L'addition de chimiothérapie apporte-t-elle un avantage à la radiothérapie ? 4) L'addition de la radiothérapie apporte-t-elle un avantage à la chimiothérapie ? 5) L'irradiation est-elle aussi efficace que la chirurgie pour les stades III à la limite de la résécabilité ? 6) Comment combiner au mieux chimiothérapie et radiothérapie : de façon séquentielle, concomitante, en consolidation, en induction, en radiosensibilisation ? 7) En cas de maladie locorégionale trop avancée, y a-t-il un rôle pour un traitement local (chirurgie, radiothérapie) de rattrapage (consolidation) après chimiothérapie d'induction ? 8) Quelles sont en 2005 les caractéristiques d'une irradiation adéquate ?

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 152-61

ABSTRACT

The present guidelines on the management of unresectable non-metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) were formulated by the ELCWP in October 2005. They are designed to answer the following eight questions : 1) Is chest irradiation curative for NSCLC ? 2) What are the contraindications (anatomical or functional) to chest irradiation ? 3) Does the addition of chemotherapy add any advantage to radiotherapy ? 4) Does the addition of radiotherapy add any advantage to chemotherapy ? 5) In marginally respectable stage III is irradiation as effective as surgery ? 6) How to best combine chemotherapy with radiotherapy : sequentially, concomitantly, as consolidation, as induction, as radiosensitiser ? 7) In case of too advanced locoregional disease, is there a role for consolidation (salvage) local treatment (surgery, radiotherapy) after induction chemotherapy ? 8) In 2005, what are the technical characteristics of an adequate radiotherapy ?

Rev Med Brux 2006 ; 27 : 152-61

Key words : recommendations, non-small cell lung cancer, guidelines

Les recommandations présentes ont été formulées et approuvées par les membres suivants de l'*European Lung Cancer Working Party* (ELCWP) :

- C.G. Alexopoulos, Evangelismos General Hospital, Athènes, Grèce
- M.C. Berchier, Hôpital de Hayange, Hayange, France
- T. Berghmans, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- Y. Bonduelle, C.H. Peltzer-La Tourelle, Verviers
- B. Colinet, Clinique St-Joseph, Gilly
- T. Collon, C.H. Intercommunal, Le Raincy-Montfermeil, France
- D. Dequanter, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- A. Efremidis, Hellenic Cancer Institut, Sint-Savas Hospital, Athènes, Grèce
- C. El Khawad, C.H. Hornu-Frameries, Boussu
- M.C. Florin, C.H. de Douai, Douai, France
- V. Giner, Hospital de Sagunto, Valence, Espagne
- S. Holbrechts, C.H.U. Ambroise Paré, Mons
- G. Koumakis, Hellenic Cancer Institut, Sint-Savas Hospital, Athènes, Grèce
- J.J Lafitte, C.H.R.U. de Lille, Hôpital Albert Calmette, Lille, France
- J. Lecomte, C.H.U. de Charleroi, Charleroi
- J. Lemaitre, C.H.U. Ambroise Paré, Mons
- P. Lothaire, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- I. Louviaux, C.H. Peltzer-La Tourelle, Verviers
- E. Maetz, C.H. de Douai, Douai, France
- C. Mascaux, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- A.P. Meert, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- V. Ninane, C.H.U. Saint-Pierre, Bruxelles
- P. Ravez, RHMS, Hôpital de la Madeleine, Ath
- M. Roelandts, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- A. Scherpereel, C.H.R.U. de Lille, Hôpital Albert Calmette, Lille, France
- J.P. Sculier, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- P. Van Houtte, Institut Jules Bordet, Bruxelles
- M. Vaslamatzis, Evangelismos General Hospital, Athènes, Grèce
- P. Wackenier, C.H.U. Ambroise Paré, Mons

INTRODUCTION

Cet article constitue le second d'une série de cinq rapportant les recommandations de pratique clinique pour le traitement du cancer bronchique, formulées par l'*European Lung Cancer Working Party* (ELCWP) et disponibles sur le site www.elcwp.org. Ces articles présentent successivement le traitement recommandé pour les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) résécables, pour les CBNPC locorégionalement avancés, pour les CBNPC métastatiques et pour les cancers bronchiques à petites cellules de stades limité et étendu. Les raisons et la méthodologie de ces recommandations ont été précédemment rapportées¹.

TRAITEMENT DES CANCERS BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES, NON METASTATIQUES ET NON RESECABLES : HUIT QUESTIONS POUR LES RECOMMANDATIONS

Après une large discussion, un consensus a été atteint chez les membres du Groupe pour formuler des

recommandations de traitement pour les CBNPC non métastatiques non résécables à partir des huit questions essentielles : 1) L'irradiation thoracique est-elle curative dans les CBNPC ? 2) Quelles sont les contre-indications (anatomiques ou fonctionnelles) à l'irradiation thoracique ? 3) L'addition de chimiothérapie apporte-t-elle un avantage à la radiothérapie ? 4) L'addition de la radiothérapie apporte-t-elle un avantage à la chimiothérapie ? 5) L'irradiation est-elle aussi efficace que la chirurgie pour les stades III à la limite de la résécabilité ? 6) Comment combiner au mieux chimiothérapie et radiothérapie : de façon séquentielle, concomitante, en consolidation, en induction, en radiosensibilisation ? 7) En cas de maladie locorégionale trop avancée, y a-t-il un rôle pour un traitement local (chirurgie, radiothérapie) de rattrapage (consolidation) après chimiothérapie d'induction ? 8) Quelles sont en 2005 les caractéristiques d'une irradiation adéquate ?

Ces questions ont été débattues lors d'une réunion organisée à Bruxelles en avril 2005. Le présent consensus a été définitivement approuvé par le Groupe au cours d'une réunion à Bruges en octobre 2005.

METHODOLOGIE

Les recommandations ont été établies en se basant sur les diverses données publiées dans la littérature : essais cliniques, revues systématiques et méta-analyses, recommandations de sociétés ou de groupes médicaux. Les publications ont été identifiées et analysées par le groupe de médecine factuelle de l'ELCWP. La qualité des recommandations publiées a été évaluée grâce à l'instrument AGREE^{2,3}, ce qui a permis d'éliminer celles de mauvaise qualité méthodologique et d'utiliser les meilleures disponibles pour l'établissement de nos propres recommandations. Ont été sélectionnées les recommandations des sociétés suivantes : ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)^{4,5}, BTS (*British Thoracic Society*)⁶, *Cancer Care Ontario Practice Guidelines*⁷, *Royal College of Radiologists*⁸, *American College of Chest Physicians* (ACCP)⁹ et FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer)¹⁰. La sélection s'est basée sur l'évaluation antérieure de la littérature réalisée par l'ACCP¹¹ et celle-ci a été complétée par l'analyse avec l'instrument AGREE des autres recommandations qui n'avaient pas été prises en considération. Cette approche a permis d'ajouter à la liste les recommandations de la FNCLCC et de l'ACCP.

Question 1 : L'irradiation thoracique est-elle curative dans les CBNPC ?

Il n'y a pas de série publiée sur des patients avec un CBNPC de stade locorégional non résécable, traités par une radiothérapie radicale comme seule modalité et pour lesquels la guérison (plus de 5 ans de survie sans rechute) a été documentée. Il n'y a que des données indirectes, essentiellement dérivées des bras contrôles des essais randomisés dont le traitement était la seule radiothérapie ou par extrapolation à partir de

séries de patients inopérables avec un CBNPC résécable (stades I et II).

D'un point de vue historique, le premier rapport de cancer pulmonaire traité par radiothérapie (rayons X de basse énergie) a été présenté en 1915 par Cole du Memorial Sloan Kettering Cancer Centre à New York¹². En 1942, Leddy à la Mayo Clinic à Rochester a décrit un taux de 4 % de survie à 5 ans dans une série de 125 patients traités par irradiation (énergie de 135-200 kV). Le mégavoltage a été introduit au Canada à la fin des années 1940. En 1968, les données du Mémorial à New York ont été revues pour la période allant de 1949 à 1960. Un total de 1.047 patients ont été traités par radiothérapie externe et on n'a observé que deux survivants à 5 ans.

Dans la méta-analyse du NSCLC Collaborative Group¹³, il y a un total de 893 patients dans les bras contrôles des essais testant la radiothérapie avec ou sans chimiothérapie ; 25 patients sont en vie et suivis pendant 5 ans mais aucune information n'est disponible sur le statut du cancer et l'administration simultanée ou ultérieure d'autres traitements. Dans une revue de la littérature sur le rôle curatif de la radiothérapie, Damstrup et Poulsen ont trouvé plusieurs études non contrôlées sur des patients inopérables ou avec des tumeurs non résécables, rapportant des survies à 1 an de 29 à 58 % et à 5 ans de 4 à 10 %¹⁴. Les données n'ont pas été analysées selon le stade. Une revue systématique sur la radiothérapie radicale pour des patients avec un CBNPC de stade I/II, fonctionnellement inopérables ou ayant refusé la chirurgie, a été réalisée par Rowell et Williams¹⁵. Ces auteurs ont identifié deux études randomisées (dont l'essai CHART¹⁶ comparant deux schémas de fractionnement de la radiothérapie) et 35 non randomisées, pour un total de plus de 2.000 malades. La survie à 5 ans s'étalait de 0 à 42 %. Ces données ont été complètement analysées également dans les recommandations de la FNCLCC¹⁷ pour le traitement des CBNPC de stades I et II traités par la seule radiothérapie.

Recommandation de l'ELCWP

Le rôle curatif de la radiothérapie pour les CBNPC de stade III non résécables n'est pas établi. L'irradiation conventionnelle peut probablement guérir moins de 5 % de ces patients (niveau de preuve : séries non contrôlées de patients). Cette recommandation devra être revue quand des données avec les nouvelles techniques modernes de radiothérapie seront disponibles. Actuellement, dans ces situations, l'irradiation thoracique doit être associée avec une chimiothérapie.

Question 2 : Quelles sont les contre-indications (anatomiques ou fonctionnelles) à l'irradiation thoracique ?

L'ASCO, l'ACCP, la FNCLCC et l'*Ontario Cancer Care Practice* recommandent certaines contre-

indications à l'irradiation thoracique sans mentionner les données pour supporter leurs affirmations. Ces contre-indications sont un mauvais indice de performance (ECOG 2-3), une perte de poids supérieure à 5 à 10 %, une mauvaise fonction pulmonaire et une atteinte métastatique intrathoracique. En fait, certaines sont relatives et d'autres absolues. Elles sont liées à l'état général du patient et à l'existence de comorbidités, à la présence d'affections pulmonaires compromettant la fonction des poumons et à l'extension de la tumeur.

Un prérequis à l'administration d'une radiothérapie radicale est la possibilité de traiter toute la maladie dans un seul champ d'irradiation (incluant la tumeur primitive et les ganglions atteints). La présence de métastases intra- ou extra-thoraciques (y compris l'atteinte pleurale) est une contre-indication absolue à l'irradiation curative. La taille du champ est limitée pour la tolérance des tissus normaux, particulièrement pour la toxicité pulmonaire (pneumonie radique). Diverses tentatives ont été faites pour définir des paramètres dérivés des histogrammes dose-volume afin de prédire la toxicité et pour définir la possibilité de réaliser l'irradiation thoracique¹⁸. Ces paramètres comprennent la Vdose (pourcentage du volume total pulmonaire défini à la TDM et recevant plus qu'une dose seuil comme 20, 25 ou 30 Gy), la dose moyenne pulmonaire (MLP : *mean lung dose*) ou la probabilité de complication des tissus normaux (NTCP : *normal time complication probability*). Malgré le fait que ces paramètres soient cumulés dans le risque de développer une pneumonie radique, leur précision est insuffisante pour recommander leur utilisation en routine.

Recommandation de l'ELCWP

L'administration de la radiothérapie radicale doit être limitée aux tumeurs non-métastatiques qui peuvent être traitées dans un champ unique, pourvu que la fonction pulmonaire soit adéquate, qu'il n'y ait pas de comorbidité importante et que l'état général du patient soit acceptable. Tous ces paramètres doivent être évalués par un radiothérapeute expérimenté (niveau de preuve : avis d'experts).

Question 3 : L'addition de chimiothérapie apporte-t-elle un avantage à la radiothérapie ?

Actuellement, aucune des sociétés scientifiques, ASCO, ACCP, FNCLCC, *Ontario Cancer Care Practice*, ne recommande l'irradiation thoracique radicale isolément. En effet, elles recommandent toutes de l'associer avec une chimiothérapie à base de sels de platine.

Les faits établissant le bénéfice de l'association de la chimiothérapie à l'irradiation viennent de multiples essais randomisés (Tableaux 1 et 2) et de méta-analyses (Tableau 3). Des études randomisées ont comparé à la seule radiothérapie, la chimiothérapie d'induction suivie d'irradiation ou la radiosensibilisation avec des agents cytotoxiques, essentiellement des

Tableau 1 : Etudes randomisées comparant la chimioradiothérapie séquentielle à la radiothérapie seule. RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; mo : mois ; pts : patients ; CPA : cyclophosphamide ; ADR : adriamycine ; CDDP : cisplatine ; RT : radiothérapie ; MTX : méthotrexate ; VDS : vindésine ; Ifo : ifosfamide ; MMC : mitomycine C ; ND : non disponible ; S : significatif ; NS : non significatif ; VBL : vinblastine.

Référence	Traitement	N patients	RO (%)	SM (mo)	Survie à 2 ans	p
Mattson, 1988 ¹⁹	1. CPA-ADR-CDDP (2 x) puis RT (55 Gy)	76	49	ND	ND	S
	2. RT (55 Gy)	78	44	ND	ND	
Dillman, 1990 ^{20,21}	1. CDDP-VBL (2 x) puis RT (60 Gy)	78	46	13,8	26 %	S
	2. RT (60 Gy)	77	35	9,7	13 %	
Morton, 1991 ²²	1. MTX-ADR-CPA-CCNU (2 x) puis RT (60 Gy)	56	55	10	21 %	NS
	2. RT (60 Gy)	58	64	10	16 %	
Le Chevalier, 1991 ^{23,24}	1. VDS-CPA-CDDP-CCNU (3 x) puis RT (65 Gy)	176	31	12	21 %	S
	2. RT (65 Gy)	177	35	10	14 %	
Gregor, 1993 ²⁵	1. CDDP-VDS (2 x) puis RT (50 Gy)	39	62	12,1	ND	NS
	2. RT (50 Gy)	39	42	12,4	ND	
Crino, 1993 ²⁶	1. CDDP-VP16 (3 x) puis RT (56 Gy)	29	53	12,1	28 %	NS
	2. RT (56 Gy)	32	32	8,4	14 %	
Wolf, 1997 ²⁷	1. Ifo-VDS (2 x) puis RT (50 Gy)	37	57	13,7	24 %	S
	2. RT (50 Gy)	41	41	9	12 %	
Sause, 1995 ^{28,29}	1. CDDP-VBL (2 x) puis RT (60 Gy)	164	ND	13,8	ND	S
	2. RT (60 Gy)	163	ND	11,4	ND	
	3. bifractionated RT (69,6 Gy)	163	ND	12,3	ND	
Planting, 1996 ³⁰	1. CDDP-VDS (2 x) puis RT (55 Gy)	37	41	12,0	ND	NS
	2. RT (55 Gy)	33	55	12,0	ND	
Brodin, 1996 ³¹	1. CDDP-VP16 (2 x) puis RT (56 Gy)	163	26	11	21 %	NS
	2. RT (56 Gy)	164	25	10,5	17 %	
Cullen, 1999 ³²	1. MMC-Ifo-CDDP puis RT	223	54	12	ND	NS
	2. RT	223		10	ND	
Mattson, 2003 ³³	1. Docetaxel (x 3) puis RT	134	28	14,8	ND	NS
	2. RT	140		12,6	ND	

dérivés du platine. On compte 12 essais “ modernes ” ayant évalué la chimiothérapie d’induction dans cette indication¹⁹⁻³³. Ils sont résumés dans le Tableau 1. Cinq montrent un avantage statistiquement significatif de survie pour le traitement combiné, avantage confirmé dans une méta-analyse spécifique³⁴. En ce qui concerne la radiosensibilisation avec des agents chimiothérapeutiques, dix essais randomisés, résumés dans le Tableau 2, sont disponibles³⁵⁻⁴⁴. Quatre montrent un avantage significatif en termes de survie, avantage confirmé par deux méta-analyses spécifiques^{34,45} (Tableau 3).

Recommandation de l’ELCWP

L’irradiation thoracique radicale ne doit plus être administrée comme seule modalité thérapeutique pour les CBNPC de stade III non résécables. Elle doit être combinée avec une chimiothérapie à base de platine (niveau de preuve : multiples essais randomisés et méta-analyses).

Question 4 : L’addition de radiothérapie apporte-t-elle un avantage à la chimiothérapie ?

Les données disponibles sont trop limitées pour

répondre adéquatement à cette question. En effet, dans presque tous les essais randomisés, c’est un traitement de radiothérapie qui est choisi comme bras contrôle. Seuls trois essais, résumés dans le Tableau 4, ont testé la chimiothérapie avec ou sans radiothérapie thoracique⁴⁶⁻⁴⁸. L’essai de Johnson⁴⁶ n’a pas mis en évidence de différence significative de survie entre des traitements par vindésine, radiothérapie ou la combinaison des deux. Cette étude est hautement critiquable parce que tant la chimiothérapie que les techniques de radiothérapie utilisées sont obsolètes. Dans l’essai de Kubota, l’addition d’une irradiation thoracique radicale après deux cycles de chimiothérapie à base de cisplatine a démontré une amélioration significative de la survie⁴⁷. L’ELCWP, comparant chez les répondeurs à trois cycles de chimiothérapie par MIP, trois nouveaux cycles de cette chimiothérapie à l’addition de la radiothérapie radicale, a démontré un bénéfice significatif en termes de contrôle local de la tumeur avec l’approche combinée⁴⁸. Une étude scandinave ayant comparé, à l’irradiation thoracique (40 Gy), la chimiothérapie (cisplatine + étoposide) n’a pas mis en évidence de différence significative de survie mais dans cette étude, la dose utilisée pour l’irradiation était palliative sans visée curative⁴⁹.

Tableau 2 : Etudes randomisées comparant l'irradiation avec ou sans radiosensibilisation par chimiothérapie. RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; mo : mois ; pts : patients ; sem : semaine ; j : jour ; CDDP : cisplatine ; RT : radiothérapie ; CBDCA : carbopla-tine ; VBL : vinblastine ; NS : non significatif.

Référence	RT thoracique	Chimiothérapie	N patients	SM	Survie à 2 ans	p
Chaake-Koning, 1992 ⁴⁴	30 Gy/10 x + 25 Gy/10 x (<i>split</i>)	I. -	108		13 %	0,04
		II. CDDP (30 mg/m ² /sem)	98		19 %	
		III. CDDP (6 mg/m ² /j)	102		26 %	
Trovo, 1992 ³⁵	45 Gy/15 x	I. -	88	10,3 mo		NS
		II. CDDP (6 mg/m ² /j)	85	10,0 mo		
Blanke, 1993 ³⁶	60-65 Gy	I. -	111	46 sem	13 %	NS
		II. CDDP (70 mg/m ² /3 sem)	104	43 sem	18 %	
Jeremic, 1995 ³⁷	64,8 Gy (bifractionné)	I. -	61	8 mo	25 %	0,002
		II. 1 x/sem CBDCA (100 mg j1,2) + VP 16 (100 mg j1,2,3)	52	18 mo	35 %	
		III. 1 x/2 sem CBDCA (20 mg j1,2) + VP16 (100 mg j1-5)	56	13 mo	27 %	
Jeremic, 1996 ³⁸	69,6 Gy (bifractionné)	I. -	65	14 mo	26 %	0,02
		II. CBDCA (50 mg/j) + VP16 (50 mg/j)	65	21 mo	43 %	
Bonner, 1998 ³⁹	60 Gy	I. -	33			NS
		II. CDDP (30 x 3) - VP16 (100 x 3) x 2	32			
Ball, 1999 ⁴⁰	60 Gy 1 x/j	I. -	53			NS
		II. CBDCA (70 j1-5)	54			
	60 Gy 2 x/j	III. -	46			
		IV. CBDCA (70 j1-5)	51			
Clamon, 1999 ⁴¹	60 Gy j50 après 2 cycles d'induction par CDDP-VBL	I. -	120	13 mo		NS
		II. CBDCA 100 mg/m ² /sem	130	13 mo		
Groen, 2004 ⁴²	60 Gy (2 Gy/j 5 x/sem)	I. -	78	11,7 mo	28 %	NS
		II. CBDCA 20 mg/m ² /j	82	11,8 mo	20 %	
Cakir, 2004 ⁴³	64 Gy (2 Gy/j 5 x/sem)	I. -	88		2 % (3 ans)	0,000
		II. CDDP (20 j1-5)	88		10 % (3 ans)	2

Tableau 3 : Méta-analyses des essais randomisés réalisés avec des CBNPC irrésécables. S : significatif ; NS : non significatif ; MAI : méta-analyse isolée ; MADI : méta-analyse basée sur les données individuelles des essais ; MARSLS : méta-analyse réalisée dans le contexte d'une revue systématique de la littérature.

Référence	Méthodologie	Critère de jugement	N essais	N patients	Résultats
Addition de la chimiothérapie à radiothérapie					
Collaborative Group,	1995 ¹³ MADI	Survie globale	22	3.033	S
Marino, 1995 ⁶²	MARSLS	Survie à 1 et 2 ans	14	1.887	S (cisplatine)
Pritchard, 1996 ⁶³	IMA	Survie à 1, 2 et 3 ans	14	2.589	S
Chimiothérapie d'induction avant radiothérapie radicale					
Sculier, 2001 ³⁴	MARSLS	Survie globale	12	2.274	S
Chimiothérapie radiosensibilisant la radiothérapie radicale					
Sculier, 2001 ³⁴	MARSLS	Survie globale	8	1.360	S
Rakovitch, 2004 ⁴⁵	IMA	Survie à 1, 2 et 3 ans	10	1.802	S

Tableau 4 : Essais randomisés comparant la chimiothérapie à la radiothérapie. RO : réponse objective ; NC : stable ; SM : survie médiane ; mo : mois ; sem : semaine ; j : jour ; pts : patients ; CDDP : cisplatine ; VDS : vindésine ; lfo : ifosfamide ; MMC : mitomycine C ; RT : radiothérapie ; S : significatif ; NS : non significatif.

Référence	Traitement	Stade	N patients	% RO	SM	Survie à 3 ans (%)	p
Johnson, 1990 ⁴⁶	I. VDS	Irrésécable	106	10	10,1 mo	7	NS
	II. RT (60 Gy)		106	30	8,6 mo	5	
	III. RT + VDS		107	34	9,4 mo	7	
Kubota, 1994 ⁴⁷	RO ou NC après 2 cycles CDDP-VDS (± MMC ± VP16)	III					S
	I. -		32	50	447 j	3	
	II. RT (50-60 Gy)		31	52	461 j	29	
Sculier, 1999 ⁴⁸	RO après 3 cycles MMC-lfo-CDDP	III			(2 ans)		NS
	I. 3 cures supplémentaires de chimiothérapie		60		42 sem	18	
	II. RT (60 Gy)		55		54 sem	22	

Recommandation de l'ELCWP

Une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie doit être administrée plutôt que la seule chimiothérapie, pour le traitement des CBNCP de stade III non résécables (niveau de preuve : deux essais randomisés).

Question 5 : L'irradiation est-elle aussi efficace que la chirurgie pour les stades III à la limite de la résécabilité (marginale ment résécables) ?

Le choix du traitement local pour les stades IIIA N2 est un sujet de controverse. La chirurgie, la radiothérapie ou l'association des deux ont été proposées. La limite entre une maladie résécable et une maladie non résécable diffère d'un chirurgien à l'autre et il n'y a pas d'études randomisées publiées sur ce sujet, excepté un petit essai de faisabilité⁵⁰. Très récemment, en 2005, à l'ASCO et à la Conférence Mondiale sur le Cancer Pulmonaire (*World Conference on Lung Cancer*), deux grands essais ont été présentés sur le rôle de la chirurgie dans les CBNCP de stade IIIA N2.

Dans l'essai américain INT 0139, des patients avec une atteinte N2 considérée comme initialement résécable ont été randomisés entre un traitement bimodal (chimiothérapie par cisplatine - étoposide + radiothérapie) ou trimodal (idem + chirurgie). Un total de 396 malades éligibles ont été enrôlés et il n'y a pas de différence significative de survie entre les deux bras. La chirurgie est cependant associée à une meilleure survie sans progression. De plus, la pneumectomie, surtout si elle est complexe, c'est-à-dire intrapéricardique, s'est avérée associée à une mortalité particulièrement élevée (22 % si ordinaire et 29 % si complexe) tandis que la lobectomie avait un taux faible de mortalité (1 %). Il est donc possible que la chirurgie soit bénéfique, si une pneumectomie n'est pas requise. Dans l'essai 08941 de l'EORTC, les patients enrôlés devaient avoir un CBNCP de stade IIIA N2 pathologiquement démontré et considéré comme non résécable par le chirurgien. Trois cycles de

chimiothérapie à base de platine ont été administrés et en cas de réponse, les patients ont été randomisés entre chirurgie (avec la radiothérapie postopératoire en option) ou l'irradiation thoracique. Sur 577 malades enregistrés, 333 ont été tirés au sort. Il n'y a pas eu de différence significative de survie entre les deux approches avec des survies médianes et à 5 ans respectivement de 16,4 mois et 15,7 % pour la chirurgie et 17,5 mois et 14 % pour la radiothérapie. La mortalité postopératoire a été de 4 %.

Recommandation de l'ELCWP

Le traitement des CBNCP de stade IIIA N2 marginalement résécables doit être multimodal et comprendre dans tous les cas de la chimiothérapie. Le choix du traitement local (chirurgie, radiothérapie thoracique, les deux) doit se baser sur la possibilité d'obtenir une résection complète (RO) après chimiothérapie, celle de délivrer une dose de 66 Gy ou biologiquement équivalente et sur les capacités locales du centre. L'inclusion de ces patients dans les essais cliniques est hautement recommandée (niveau de preuve : essais randomisés non publiés et avis d'experts).

Question 6 : Comment combiner au mieux chimiothérapie et radiothérapie : de façon séquentielle, concomitante, en consolidation, en induction, en radiosensibilisation ?

Dans ses recommandations, la FNCLCC propose l'approche séquentielle (chimiothérapie d'induction suivie d'une radiothérapie thoracique) et l'ACCP, pour les stades IIIB, une radiochimiothérapie concomitante.

Les faits établis par les essais randomisés sont limités. Deux études randomisées de phase II^{51,52} et trois de phase III⁵³⁻⁵⁵ ont été publiées sur la comparaison des approches concomitantes et séquentielles (Tableau 5). Toutes ont donné des résultats en faveur de l'abord concomitant avec des

Tableau 5 : Essais randomisés comparant radiochimiothérapies concomitantes et séquentielles. RO : réponse objective ; NC stable ; SM : survie médiane ; mo : mois ; sem : semaine ; j : jour ; pts : patients ; CDDP : cisplatine ; CBDCA : carboplatine ; VDS : vindésine ; MMC : mitomycine C ; VBL : vinblastine ; VNR : vinorelbine ; RT : radiothérapie.

Référence	Traitement	Stade	N patients	OR %	SM à 5 ans	Survie	p
Furuse, 1999 ⁵³	I. Concomitant : CDDP-MMC-VDS x 2 + RT (56 Gy j2)	IIIA/B	156	89	16,5 mo	15,8 %	0,04
	II. Séquentiel : CDDP-MMC-VDS x 2 puis RT (56 Gy)		158	66	13,3 mo	8,9 %	
Komaki, 2002 ⁵¹	I. Concomitant : CDDP-VP16 + RT (69,6 Gy j1 2 x/j)		81	71	15,5 mo	15,5 %	
	II. Séquentiel : 2 x CDDP-VBL puis RT (63 Gy J50) sensibilisée par CDDP		81	73	16,4 mo	13 %	
Zatloukal, 2004 ⁵⁴	I. Concomitant : CDDP-VNR (4 cycles) + RT (60 Gy J4 cycle 2)	IIIA/B	52	80	16,6 mo		0,023
	II. Séquentiel : CDDP-VNR x 4 puis RT (60 Gy)		50	47	12,9 mo		
Fournel, 2005 ⁵⁵	I. Concomitant : CDDP-VP16 + RT (66 Gy J1) puis 2 x CDDP-VNR	IIIA/B	100	40	16,3 mo		0,24
	II. Séquentiel : CDDP-VNR x 3 puis RT 66 Gy		101	50	14,5 mo		
Belani, 2005 ⁵²	I. Paclitaxel-CBDCA x 2 puis RT 63 Gy	IIIA/B	91		13,0 mo		
	II. Paclitaxel-CBDCA x 2 puis RT 63 Gy avec paclitaxel-CBDCA hebdomadaire		74		12,7 mo		
	III. RT 63 Gy avec paclitaxel-CBDCA hebdomadaire puis paclitaxel-CBDCA x 2		92		16,3 mo		

Tableau 6 : Essais randomisés comparant différentes chimiothérapies d'induction. RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; mo : mois ; pts : patients ; RT : radiothérapie ; NS : non significatif ; CDDP : cisplatine ; gemci : gemcitabine ; lfo : ifosfamide ; MMC : mitomycine C.

Référence	Modalité	Chimiothérapie	N pts	RO	SM	Survie à 2 ans	p
Vokes, 2002 ⁵⁶	Chimiothérapie d'induction suivie de radiochimiothérapie de consolidation	I. CDDP-gemci puis RT-CDDP-gemci	62	40 %	18,3 mo	37 %	
		II. CDDP-paclitaxel puis RT-CDDP-paclitaxel	58	33 %	14,8 mo	29 %	
		III. CDDP-vinorelbine puis RT-CDDP-vinorelbine	55	45 %	17,7 mo	40 %	
Sculier, 2004 ⁵⁷	Chimiothérapie d'induction suivie de radiothérapie de consolidation (60 Gy)	I. MIP : MMC (6 mg/m ²) + lfo (3 g/m ²) + CDDP (50 mg/m ²)	176	35 %	12,5 mo		NS
		II. SuperMIP : MMC (6 mg/m ²) + lfo (4,5 g/m ²) + CDDP (60 mg/m ²) + carboplatine (200 mg/m ²)	175	46 %	11,2 mo		

améliorations statistiquement significatives de la survie pour deux des essais de phase III. La chimiothérapie utilisée dans ces études était à base de dérivé du platine. Il n'y a que deux essais randomisés comparant différentes associations à base de platine dans cette indication (Tableau 6). Le premier est un essai contrôlé de phase II⁵⁶ et le second de phase III⁵⁷ ne montrant pas de meilleurs résultats en cas de chimiothérapie d'induction à doses accrues.

Recommandation de l'ELCWP

Si une radiochimiothérapie doit être administrée, l'approche concomitante doit être préférée à la

séquentielle. La chimiothérapie doit être à base de cisplatine (niveau de preuve : trois essais randomisés de phase III). Il n'y a pas de données convaincantes pour proposer la radiochimiothérapie en début (induction) plutôt qu'en fin (consolidation) de traitement, ni pour recourir à une radiosensibilisation à base de dérivés du platine plutôt que d'administrer une radiochimiothérapie à pleine dose de chimiothérapie. Cette recommandation plus avancée que celle proposée avec la dernière méta-analyse Cochrane (Rowell, NP, O'Roark, VP, Cochrane Database of systematic review 3, 2005), est supportée par les résultats des essais très récemment publiés.

Question 7 : En cas de maladie locorégionale trop avancée, y a-t-il un rôle pour un traitement local (chirurgie, radiothérapie) de rattrapage (consolidation) après chimiothérapie d'induction ?

Il n'y a pas de données valables sur ce sujet, malgré le fait que l'administration d'un traitement local en cas de réponse semble logique.

Recommandation de l'ELCWP

Cette question mérite d'être le sujet d'investigations cliniques.

Question 8 : Quelles sont en 2005 les caractéristiques d'une irradiation adéquate?

Les recommandations publiées ne proposent pas de lignes de conduites très claires pour les aspects techniques de la radiothérapie. Pour l'ASCO, le dosage ne doit pas être inférieur à l'équivalent biologique de 60 Gy, avec des fractions de 1,8 à 2,0 Gy. Pour l'ACCP, il n'y a pas de données convaincantes pour affirmer que la radiothérapie hyperfractionnée est supérieure à l'irradiation conventionnelle quotidienne. Pour la FNCLCC, une dose minimale de 60 Gy avec un fractionnement conventionnel et une dose hebdomadaire de 10 Gy doit être délivrée. La technique de " *split course* " ne doit pas être utilisée. Le traitement doit consister en photons délivrés par un accélérateur linéaire de haute énergie. Les aspects techniques doivent se conformer aux recommandations de l'*International Commission on Radiation Units* (ICRU : rapports 29, 50 et 62) et de programmes d'assurance-qualité (comme ceux de la Société Française de Radiothérapie). Pour le *Cancer Care Ontario Practice*, l'irradiation thoracique doit aussi être donnée à la dose de 60 Gy en 30 fractions sur une période de 6 semaines. L'irradiation hyperfractionnée accélérée ne doit être réalisée que dans le contexte d'un essai clinique. L'hyperfractionnement ou le *split course* ne doivent être utilisés qu'à des fins palliatives.

Le niveau de preuve se base essentiellement sur les avis des experts et un essai randomisé prématurément fermé⁵⁸. Dans ce dernier, une chimiothérapie d'induction par paclitaxel et carboplatine a été suivie soit d'une irradiation conventionnelle, soit d'une radiothérapie hyperfractionnée accélérée (57,6 Gy ; 1,5 Gy 3 x/j en 2,5 semaines). La signification statistique n'a pas été atteinte et l'essai a été prématurément clôturé.

Il n'y a pas d'essai contrôlé publié ayant testé les aspects techniques de la radiothérapie (comme l'hyperfractionnement ou la délimitation du volume irradié sur base de la TEP) dans le contexte d'un traitement combiné avec la chimiothérapie pour les CBNPC au stade III.

Le groupe radiothérapie de l'EORTC a publié en 2004 des recommandations, sur base de la littérature, pour le planning du traitement et l'administration de la

radiothérapie radicale pour le cancer bronchique⁵⁹. Ces recommandations concernent la position du patient, la TDM de simulation (en utilisant la TDM spiralée), la prise en considération des mouvements de la tumeur, la définition des volumes cibles, la planification du traitement qui doit être tridimensionnelle, la délivrance de la radiothérapie et l'évaluation de la réponse et la toxicité. Le volume cible doit répondre aux définitions ICRU 50⁶⁰ pour le volume tumoral GTV (*gross tumour volume*), le volume cible clinique CTV (*clinical target volume*) et le volume cible planifié PTV (*planning target volume*). Il n'y pas de données suffisantes pour recommander l'irradiation modale élective. La TEP est supérieure à la TDM pour le *staging* des ganglions médiastinaux et l'incorporation des résultats des examens TEP dans la TDM de simulation entraînent des changements de plan de radiothérapie dans une proportion significative des malades⁶¹.

Recommandation de l'ELCWP

Un dosage standard avec traitement quotidien et au moins 60 Gy en 6 semaines est recommandé pour la routine. Les recommandations du Groupe Radiothérapie de l'EORTC doivent être respectées pour le planning et l'exécution de la radiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules et résecables. Recommandations de pratique clinique de l'*European Lung Cancer working Party*. Rev Med Brux 2006 ; 27 : 29-38
2. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines : the AGREE project. Qual Saf Health Care 2003 ; 12 : 18-23
3. Burgers JS, Fervers B, Haugh M *et al* : International assessment of the quality of clinical practice guidelines in oncology using the Appraisal of Guidelines and Research and Evaluation Instrument. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 2000-7
4. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 2996-3018
5. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG *et al* : American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline : update 2003. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 330-53
6. BTS guidelines : guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. Thorax 2001 ; 56 : 89-108
7. Levine M, Browman G, Newman T, Cowan DH : The Ontario Cancer Treatment Practice Guidelines Initiative. Oncology (Huntingt) 1996 ; 10 (Suppl 11) : 19-22
8. The Royal College of Radiologists Clinical Oncology Information Network : Guidelines on the non-surgical management of lung cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1999 ; 11 : S1-S3
9. Alberts WM : Lung Cancer Guidelines. Introduction. Chest 2003 ; 123 : 1S-2S
10. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al* : Standards, Options et Recommandations 2000 pour la prise en charge des patients atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (rapport abrégé). Bull Cancer 2003 ; 90 : 151-66
11. McCrory DC, Colice GL, Lewis SZ, Alberts WM, Parker S :

- Overview of methodology for lung cancer evidence review and guideline development. *Chest* 2003 ; 123 (Suppl 1) : 3S-6S
12. Mittal BB, Gruhn JG, Brand WN : Radiotherapy in lung cancer : a perspective from Roentgen to current concepts. In : Gruhn JG, Rosen ST, eds. *Lung Cancer. The evolution of concepts. Volume II.* New York, Field and Wood, 1989 : 55-72
 13. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group : Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995 ; 311 : 899-909
 14. Damstrup L, Poulsen HS : Review of the curative role of radiotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994 ; 11 : 153-78
 15. Rowell NP, Williams CJ : Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable) : a systematic review. *Thorax* 2001 ; 56 : 628-38
 16. Saunders M, Dische S, Barrett A, Harvey A, Griffiths G, Palmar M : Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) *versus* conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee [In Process Citation]. *Radiother Oncol* 1999 ; 52 : 137-48
 17. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S *et al* : Standards, Options and Recommendations for the management of non-small cell lung carcinoma patients. *Br J Cancer* 2003 ; 89 (Suppl 1) : S35-49
 18. Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, Yu E, Van Dyk J : Prediction of radiation pneumonitis by dose - volume histogram parameters in lung cancer - a systematic review. *Radiother Oncol* 2004 ; 71 : 127-38
 19. Mattson K, Holsti LR, Holsti P *et al* : Inoperable non-small cell lung cancer: radiation with or without chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988 ; 24 : 477-82
 20. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ *et al* : A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation *versus* radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 940-5
 21. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WLJ, Green MR : Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer : seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 : 1210-5
 22. Morton RF, Jett JR, McGinnis WL *et al* : Thoracic radiation therapy alone compared with combined chemoradiotherapy for locally unresectable non-small cell lung cancer. A randomized, phase III trial. *Ann Intern Med* 1991 ; 115 : 681-6
 23. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E *et al* : Radiotherapy alone *versus* combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer : first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991 ; 83 : 417-23
 24. Le Chevalier T, Arriagada R, Tarayre M *et al* : Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992 ; 84 : 58
 25. Gregor A, Macbeth FR, Paul J, Cram L, Hansen HH : Radical radiotherapy and chemotherapy in localized inoperable non-small cell lung cancer : a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85 : 997-9
 26. Crino L, Latini P, Meacci M *et al* : Induction chemotherapy plus high-dose radiotherapy *versus* radiotherapy alone in locally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 1993 ; 4 : 847-51
 27. Wolf M, Hans K, Becker H *et al* : Radiotherapy alone *versus* chemotherapy with ifosfamide/vindesine followed by radiotherapy in unresectable locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1994 ; 21 (3 Suppl 4) : 42-7
 28. Sause WT, Scott C, Taylor S *et al* : Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588 : preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87 : 198-205
 29. Sause W, Kolesar P, Taylor S *et al* : Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer : Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000 ; 117 : 358-64
 30. Planting A, Helle P, Drings P *et al* : A randomized study of high-dose split course radiotherapy preceded by high-dose chemotherapy *versus* high-dose radiotherapy only in locally advanced non-small cell lung cancer. An EORTC Lung Cancer Cooperative Group trial. *Ann Oncol* 1996 ; 7 : 139-44
 31. Brodin O, Nou E, Mercke C *et al* : Comparison of induction chemotherapy before radiotherapy with radiotherapy only in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the lung. The Swedish Lung Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 1996 ; 32A : 1893-900
 32. Cullen MH, Billingham LJ, Woodroffe CM *et al* : Mitomycin, Ifosfamide, and Cisplatin in Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer : Effects on Survival and Quality of Life. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3188-94
 33. Mattson KV, Abratt RP, Ten Velde G, Krofta K : Docetaxel as neoadjuvant therapy for radically treatable stage III non-small cell lung cancer : a multinational randomised phase III study. *Ann Oncol* 2003 ; 14 : 116-22
 34. Sculier JP, Berghmans T, Paesmans M *et al* : La place de la chimiothérapie dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules non métastatiques. *Rev Med Brux* 2001 ; 22 : 477-87
 35. Trovo MG, Minatel E, Franchin G *et al* : Radiotherapy *versus* radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 24 : 11-5
 36. Blanke C, Ansari R, Mantravadi R *et al* : Phase III trial of thoracic irradiation with or without cisplatin for locally advanced unresectable non-small cell lung cancer : a Hoosier Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1425-9
 37. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Djuric L : Randomized trial of hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 452-8
 38. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S : Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small cell lung cancer : a randomized study. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1065-70
 39. Bonner JA, McGinnis WL, Stella PJ *et al* : The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced non small-cell lung carcinoma : results of a North Central Cancer Treatment Group Phase III Study. *Cancer* 1998 ; 82 : 1037-48
 40. Ball D, Bishop J, Smith J *et al* : A randomised phase III study of accelerated or standard fraction radiotherapy with or without concurrent carboplatin in inoperable non-small cell lung cancer : final report of an Australian multi-centre trial. *Radiother Oncol* 1999 ; 52 : 129-36
 41. Clamon G, Herndon J, Cooper R, Chang AY, Rosenman J, Green MR : Radiosensitization with carboplatin for patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer : a phase III

- trial of the Cancer and Leukemia Group B and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 4-11
42. Groen HJ, Van Der Leest AH, Fokkema E *et al* : Continuously infused carboplatin used as radiosensitizer in locally unresectable non-small cell lung cancer : a multicenter phase III study. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 427-32
 43. Cakir S, Egehan I : A randomised clinical trial of radiotherapy plus cisplatin *versus* radiotherapy alone in stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004 ; 43 : 318
 44. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O *et al* : Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 524-30
 45. Rakovitch E, Tsao M, Ung Y, Pignol JP, Cheung P, Chow E : Comparison of the efficacy and acute toxicity of weekly *versus* daily chemoradiotherapy for non-small cell lung cancer : a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 58 : 196-203
 46. Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A *et al* : Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 1990 ; 113 : 33-8
 47. Kubota K, Furuse K, Kawahara M *et al* : Role of radiotherapy in combined modality treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 1547-52
 48. Sculier JP, Paesmans M, Lafitte JJ *et al* : A randomised phase III trial comparing consolidation treatment with further chemotherapy to chest irradiation in patients with initially unresectable locoregional non-small cell lung cancer responding to induction chemotherapy. *European Lung Cancer Working Party. Ann Oncol* 1999 ; 10 : 295-303
 49. Kaasa S, Thorud E, Host H, Lien HH, Lund E, Sjolie I : A randomized study evaluating : radiotherapy *versus* chemotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 1988 ; 11 : 7-13
 50. Johnstone DW, Byhardt RW, Ettinger D, Scott CB : Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2) ; final report of RTOG 89-01. *Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 54 : 365-9
 51. Komaki R, Seiferheld W, Ettinger D, Lee JS, Movsas B, Sause W : Randomized phase II chemotherapy and radiotherapy trial for patients with locally advanced inoperable non-small cell lung cancer : long-term follow-up of RTOG 92-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 53 : 548-57
 52. Belani CP, Choy H, Bonomi P *et al* : Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small cell lung cancer : a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5883-91
 53. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M *et al* : Phase III study of concurrent *versus* sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2692
 54. Zatloukal P, Petruzalka L, Zemanova M *et al* : Concurrent *versus* sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer : a randomized study. *Lung Cancer* 2004 ; 46 : 87-98
 55. Fournel P, Robinet G, Thomas P *et al* : Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer : Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5910-7
 56. Vokes EE, Herndon JE, Crawford J *et al* : Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small cell lung cancer : cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4191-8
 57. Sculier JP, Lafitte JJ, Berghmans T *et al* : A phase III randomised study comparing two different dose-intensity regimens as induction chemotherapy followed by thoracic irradiation in patients with advanced locoregional non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004 ; 5 : 399-409
 58. Belani CP, Wang W, Johnson DH *et al* : Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597) : induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3760-7
 59. Senan S, De Ruyscher D, Giraud P, Mirimanoff R, Budach V : Literature-based recommendations for treatment planning and execution in high-dose radiotherapy for lung cancer. *Radiother Oncol* 2004 ; 71 : 139-46
 60. Armstrong JG : Target volume definition for three-dimensional conformal radiation therapy of lung cancer. *Br J Radiol* 1998 ; 71 : 587-94
 61. Bradley JD, Scott CB, Paris KJ *et al* : A phase III comparison of radiation therapy with or without recombinant beta-interferon for poor-risk patients with locally advanced non-small cell lung cancer (RTOG 93-04). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 52 : 1173-9
 62. Marino P, Preatoni A, Cantoni A : Randomized trials of radiotherapy alone *versus* combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995 ; 76 : 593-601
 63. Pritchard RS, Anthony SP : Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable, non-small cell lung cancer. A meta-analysis [published erratum appears in *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 670]. *Ann Intern Med* 1996 ; 125 : 723-9

Correspondance et tirés à part :

J.P. SCULIER
 Institut Jules Bordet
 Service des Soins Intensifs et d'Oncologie Thoracique
 Rue Héger-Bordet 1
 1000 Bruxelles

Travail reçu le 9 janvier 2006 ; accepté dans sa version définitive le 9 mars 2006.