

Traitement des cancers bronchiques non à petites cellules locorégionaux. Recommandations de pratique clinique de l'European 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

M. Paesmans pour l'European Lung Cancer Working Party

RESUME

Les présentes recommandations de pratique clinique mises à jour pour le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) non résecables non métastatiques établies par l'European Lung Cancer Working Party (ELCWP) visent à répondre aux questions suivantes : 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 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 résecabilité (marginale résecables) ? 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 2014, les caractéristiques d'une irradiation adéquate ? 9) Quel traitement pour le patient inapte à recevoir un traitement multimodal radical à base de radiothérapie ? 10) Les thérapies ciblées ont-elles un rôle ? 11) Quelle indication pour l'irradiation cérébrale préventive (ICP) ?

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 140-4

ABSTRACT

The present updated guidelines on the management of unresectable non-metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) formulated by the ELCWP are designed to answer the following questions : 1) Is chest irradiation curative for NSCLC ? 2) What are the contra-indications (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 resectable 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 2014, what are the technical characteristics of an adequate radiotherapy ? 9) What treatment for the patient unfit to receive a radical multimodal treatment based on radiotherapy ? 10) Have targeted therapies a role ? 11) What indication for preventive brain irradiation (PCI) ?

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 140-4

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

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

Peu de données sont disponibles concernant le taux de survie à 5 ans pour des patients avec un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) de stade III, traités avec une technique moderne de radiothérapie. Dans une petite série de 80 patients âgés (70 ans et plus) avec un stade I ou II, traités par radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI), le taux de survie à 5 ans était de 25 %¹ mais ne peut être inféré aux stades III. Sur base d'études monocentriques², Jérémic rapporte un taux de survie à 5 ans de 7 % avec la radiothérapie seule. La méta-analyse de Mauguén³ a évalué, sur base de données individuelles, l'effet d'une radiothérapie hyperfractionnée accélérée comparée à une radiothérapie conventionnelle. Dix essais ont été inclus (populations de patients de stade I à III), certains incluant de la chimiothérapie dans la stratégie thérapeutique et d'autres non. Les résultats permettent de conclure à une supériorité de la radiothérapie hyperfractionnée (HR 0,88 ; IC 95 % 0,80-0,97 ; P = 0,009) mais sans que l'on puisse isoler le taux de survie à 5 ans pour les patients de stade III traités par radiothérapie seule.

Recommandations 2014

Le rôle curatif de la radiothérapie pour les CBNPC de stade III non résécables n'a pas été clairement établi par des séries incluant uniquement des stades III. L'irradiation conventionnelle ne peut guérir qu'un faible pourcentage de patients (niveau de preuve : analyses rétroactives d'études randomisées). L'irradiation thoracique doit être associée avec une chimiothérapie si le patient peut supporter le traitement bimodal.

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

Différentes études QUANTEC (*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic*) permettent d'établir des courbes de dose-réponse plausibles et de prédire les probabilités de complications en fonction de la dose et de l'organe irradié^{4,5}. L'European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) a également mis à jour des recommandations pour l'implémentation des nouvelles techniques de radiothérapie⁶.

Recommandations 2014

L'administration de la radiothérapie radicale doit être limitée aux tumeurs non métastatiques pourvu que les doses aux organes à risque soient dans les limites de la tolérance (histogrammes doses-volumes) (études QUANTEC...). Il faut 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 avec une expertise en oncologie thoracique.

Niveau de preuve : avis d'experts

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

Deux études par Dasgupta⁷ et Atagi⁸ ont été publiées après les méta-analyses ayant montré qu'une chimiothérapie à base de platine combinée avec l'irradiation thoracique radicale apporte un bénéfice de survie pour les CBNPC de stade III non résécables. La 1^{re} est une étude à 3 bras (radiothérapie seule *versus* radiochimiothérapie séquentielle *versus* radiochimiothérapie concomitante), portant sur 103 patients, montrant l'infériorité de la radiothérapie seule en termes de réponse et de temps jusqu'à la progression (taux de réponse objective de 50 % avec la radiothérapie seule *versus* 66 % - P < 0,05 - et 67 % - P < 0,02 - avec les traitements combinés, les temps jusqu'à la progression étaient, en médiane de 16 mois pour la radiothérapie seule *versus* 21 mois dans les 2 bras incluant de la chimiothérapie).

L'étude d'Atagi (N = 200) montre un bénéfice de survie pour une radiothérapie associée à une dose journalière de carboplatine par rapport à la radiothérapie seule chez des patients de 75 ans et plus (ou de 70 ans et plus en cas de comorbidité) (HR 0,68 ; IC 95 % 0,47-0,98).

Recommandations 2014

L'irradiation thoracique radicale ne doit pas 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 ?

Il n'y a pas de nouvelles données. La recommandation de 2006 reste inchangée.

Recommandations 2014

Une combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie doit être administrée plutôt que la seule chimiothérapie, pour le traitement des CBNPC 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 résécables) ?

(Cette question est également abordée dans la question 8 des RCP CBNPC de petits stades résécables).

Deux études randomisées ont comparé des traitements multimodaux avec ou sans chirurgie. Dans les deux cas, l'objectif primaire était de montrer la supériorité de l'approche incluant une chirurgie avec la survie globale comme critère d'évaluation principal. Dans la 1^{re} étude⁹, les patients, dont la tumeur devait être de stade IIIA N2 (sans confirmation pathologique systématique du statut ganglionnaire N2) et initialement non résécable, recevaient 3 cycles de chimiothérapie d'induction. Les patients répondeurs (N = 332) étaient randomisés entre chirurgie et radiothérapie. Dans l'autre étude¹⁰, les patients (N = 429) devaient avoir une tumeur techniquement résécable de stade IIIA N2 (documentation pathologique systématique de l'envahissement ganglionnaire N2). Ils étaient randomisés d'emblée pour recevoir un traitement combiné radio-chimiothérapie suivi de chirurgie ou de radiothérapie. Aucune différence de survie n'a pu être mise en évidence (HR 1,60 ; IC 95 % 0,84-1,35 ; P = 0,60⁹ ; HR 0,87 ; IC 95 % 0,70-1,10 ; P = 0,24¹⁰). Dans l'étude d'Albain, une analyse de sous-groupes suggère une supériorité de la chirurgie lorsque celle-ci consiste en une lobectomie.

Recommandations 2014

Le traitement des stades IIIA N2 doit être multimodal et comporter dans tous les cas de la chimiothérapie et un traitement local radical.

Niveau de preuve : deux essais cliniques randomisés

Pour le traitement local, si une résection complète semble possible sur base d'un re-staging, le choix entre chirurgie (+ radiothérapie) ou radiothérapie seule dépendra des capacités locales et du type d'intervention chirurgicale. En cas d'anticipation de lobectomie, la chirurgie pourra être préférée. En cas d'anticipation de pneumectomie, la radiothérapie pourra être préférée.

Niveau de preuve : analyses exploratoires de données d'études randomisées ; données rétrospectives

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

Dix essais randomisés ont été publiés depuis 2006 avec des schémas de traitement variés¹¹⁻²¹, en plus des cinq études randomisées déjà citées dans les recommandations de 2006. Ils sont résumés dans le tableau. Les études

Tableau : Résumé des dix essais randomisés portant sur des schémas de traitement variés, publiés après les recommandations de 2006.

Référence	Phase	Modalité	Traitement	Stade	N pts	RO %	SM	S	p
Huber, 2006 ¹¹	III	CT -> RTCT <i>versus</i> CT -> RT	CBDCA-TXL -> RT 60 Gy TXL CBDCA-TXL -> RT 60 Gy	IIIA/IIIB	99 113	46 % 39 %	18,7 mois 14,1 mois	NR NR	0,09
Scagliotti, 2006 ¹²	II	CT -> RTCT <i>versus</i> CT -> RT	CDDP-DOC -> RT 60 Gy DOC CDDP-DOC -> RT 60 Gy	IIIA/IIIB	43 46	58 % 48 %	14,9 mois 14,0 mois	1 an : 55,8 % 1 an : 58,7 %	NR (NS)
Belderbos, 2007 ¹³	III	CTRT <i>versus</i> CT -> RT	CDDP RT 66 Gy CDDP-Gemci -> RT 66 Gy	Inopérable I-IIIB	80 78	61 % 70 %	16,5 mois 16,2 mois	1 an : 56 % 1 an : 68 %	NR (NS)
Vokes, 2007 ¹⁴	III	CT -> CTRT <i>versus</i> CTRT	CBDCA-TXL -> CBDCA-TXL RT 66 Gy CBDCA-TXL RT 66 Gy	IIIA/IIIB	170 161	NR NR	14 mois 12 mois	NR NR	0,20
Hanna, 2008 ¹⁵	III	CTRT -> CT <i>versus</i> CTRT	CDDP-VP16 RT 59,4 Gy -> DOC CDDP-VP16 RT 59,4 Gy	IIIA/IIIB	82 84	NR NR	21,2 mois 23,2 mois	3 ans : 27,1 % 3 ans : 26,1 %	0,88
Jalal*, 2012 ¹⁶	III	CTRT -> CT <i>versus</i> CTRT	CDDP-VP16 RT 59,4 Gy -> DOC CDDP-VP16 RT 59,4 Gy	IIIA/IIIB	73 74	NR NR	24,2 mois 26,1 mois	5 ans : 16,4 % 5 ans : 23,8 %	0,75
Berghmans, 2009 ¹⁷	III	CT -> CTRT <i>versus</i> CTRT -> RT	CDDP-Gemci-VNR -> CDDP VNR RT 66 Gy CDDP VNR RT 66 Gy -> CDDP-Gemci-VNR	Inopérable I-IIIB	28 21	79 % 57 %	23,9 mois 17,0 mois	NR NR	0,19
Senan, 2011 ¹⁸	II	CT -> CTRT <i>versus</i> CTRT -> CT	CDDP-DOC -> CDDP-DOC RT 66 Gy CDDP-DOC RT 66 Gy -> CDDP-DOC	IIIA/IIIB	36 34	NA NA	17,5 mois Non atteinte	1 an : 63,2 % 1 an : 65,5 %	NR (NS)
Garrido, 2013 ¹⁹	II	CT -> CTRT <i>versus</i> CTRT -> RT	Gemci-DOC -> CBDCA-DOC RT 60 Gy DBDCA-DOC RT 60 Gy -> Gemci-DOC	IIIA/IIIB	69 70	57 % 56 %	13,8 mois 13,0 mois	1 an : 59 % 1 an : 54 %	0,14
Nyman, 2009 ²⁰	II	CT -> CTRT	CBDCA-TXL -> CBDCA-TXL 1 cycle RT 64,6 Gy 4,5 sem. TXL journalier RT 60 Gy 6 sem TXL hebdomadaire RT 60 Gy 6 sem.	IIIA/IIIB	49 50 52	33 % 70 % 45 %	17,7 mois 17,7 mois 20,6 mois	1 an : 61 % 1 an : 61 % 1 an : 62 %	0,77
Segawa, 2010 ²¹	III	CTRT	CDDP-MMC-VDS RT 60 Gy CDDP-DOC RT 60 Gy	IIIA/IIIB	101 99	70 % 79 %	23,7 mois 26,8 mois	2 ans : 48 % 2 ans : 60 %	0,06

CT : chemotherapy ; RT : radiotherapy ; RTCT : concurrent chemoradiotherapy ; CBDCA : carboplatine ; CDDP : cisplatine ; DOC : docétaxel ; Gemci : gemcitabine ; MMC : mitomycine ; TXL : paclitaxel ; VDS : vindésine ; VNR : vinorelbine ; VP16 : étoposide ; Pts : patients ; RO : réponse objective ; SM : survie médiane ; S : survie ; NR : non rapporté ; NS : non significatif.

*Même étude que Hanna mais avec un suivi plus long.

différent au niveau de la manière de combiner radiothérapie et chimiothérapie, de la question posée (cela peut être la combinaison de radiothérapie et chimiothérapie elle-même mais aussi le type de fractionnement de la radiothérapie ou encore le choix du régime de chimiothérapie), du moment de la randomisation (randomisation d'emblée ou randomisation des patients sans maladie progressive après traitement d'induction) ou du critère d'évaluation primaire. Ces études sont généralement de petite taille (médiane de 151 patients, entre 49 et 331 patients), l'une d'elles a été fermée pour futilité et deux autres ont été clôturées par manque de recrutement. Aucune ne montre d'avantage statistiquement significatif en termes de survie pour une des modalités testées. Deux méta-analyses de données individuelles effectuées par le même groupe sont également disponibles. La première (1.764 patients)²² a confirmé la supériorité d'un traitement combiné radio-chimiothérapie (chimiothérapie à base de platine) *versus* une radiothérapie seule. La seconde (1.205 patients)²³ confirme un avantage de survie à administrer la radiothérapie et la chimiothérapie de manière concomitante plutôt que séquentielle, avantage obtenu vraisemblablement grâce à un meilleur contrôle locorégional

(HR 0,84 ; IC 95 % 0,74-0,95 ; P = 0,004). La toxicité œsophagienne aiguë de grades 3 et 4 est toutefois augmentée (RR 4,90 ; IC 95 % 3,10-7,80 ; P < 0,001).

Recommandations 2014

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.

Niveau de preuve : études randomisées et méta-analyses

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 une chimiothérapie d'induction ?

Il n'y a pas de nouvelles données permettant de

répondre à cette question.

Recommandations 2014

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

Question 8 : Quelles sont, en 2014, les caractéristiques d'une irradiation adéquate ?

Les recommandations du groupe de radiothérapie EORTC (*European Organisation for the Research and Treatment of Cancer*) ont été mises à jour⁶ et constituent le principal document de référence.

Par ailleurs, une analyse rétrospective²⁴ de patients traités par le RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) montre un avantage à augmenter la dose biologique (HR 0,96 ; IC 95 % 0,95-0,97 pour une augmentation de 1 Gy) ainsi que la dose biologique ajustée pour le temps de traitement (HR 0,96 ; IC 95 % 0,95-0,98). L'étude de Baumann (CHARTWEL)²⁵ n'a pu montrer un avantage de survie avec le schéma 60 Gy / 40 fractions / 2,5 semaines en comparaison avec le schéma 66 Gy / 33 fractions / 6,5 semaines. La méta-analyse de Mauguen³ suggère un avantage à donner une radiothérapie hyperfractionnée mais cette méta-analyse n'est ni spécifique aux CBNPC ni aux patients dont la tumeur est de stade III (HR 0,88 ; IC 95 % 0,80-0,97 ; P = 0,009). De plus, certaines études incluaient de la chimiothérapie à la stratégie thérapeutique (concomitante ou non). Le rôle de la radiothérapie hyperfractionnée devrait être étudié pour les CBNPC de stade III dans des études intégrant la chimiothérapie dans le schéma thérapeutique.

Recommandations 2014

Les recommandations du Groupe Radiothérapie de l'EORTC (2010) doivent être respectées pour la planification et l'exécution de la radiothérapie. Une dose biologique minimale équivalente à 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy devrait être délivrée.

De plus, l'irradiation thoracique radicale ne doit pas 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 9 : Quel traitement pour le patient inapte à recevoir un traitement multimodal radical à base de radiothérapie ?

L'*European Respiratory Society* (ERS)²⁶ a publié des recommandations pour évaluer les possibilités pour un patient atteint d'un cancer bronchique de supporter un traitement radical, de chirurgie ou de radiochimiothérapie. Elles ne proposent toutefois pas de traitement substitutif à la radiothérapie radicale.

Recommandations 2014

L'absence de données ne permet pas de recommandation. La question mérite d'être investiguée.

Question 10 : Les thérapies ciblées ont-elles un rôle ?

Une étude randomisée²⁷ a posé la question de l'administration du géfitinib chez des patients inopérables avec un CBNPC de stade IIIA ou IIIB. Les patients recevaient une radiochimiothérapie concomitante (cisplatine-étoposide, RT 61 Gy) suivie d'une chimiothérapie de consolidation (3 cycles de docétaxel) en l'absence de progression. Les patients toujours sans progression à l'issue de la chimiothérapie de consolidation étaient randomisés entre géfitinib et placebo. La taille d'échantillon planifiée était de 840 patients. L'étude a été arrêtée précocement à la suite d'une analyse intermédiaire non planifiée justifiée par l'échec de l'étude ISEL²⁸. 620 patients avaient été inclus. Avec une durée médiane de suivi de 27 mois, la survie médiane était significativement meilleure dans le bras placebo (35 mois

versus 23 mois, HR 0,63 ; IC 95 % 0,44-0,91 ; P = 0,01).

Recommandations 2014

En l'absence de données suggérant un avantage pour les thérapies ciblées, elles n'ont pas de rôle en routine clinique dans les formes non métastatiques.

Question 11 : Quelle indication pour l'irradiation cérébrale préventive (ICP) ?

Deux essais randomisés ont été publiés.

Dans le premier essai²⁹, des patients opérables avec une tumeur de stade IIIA étaient randomisés entre chirurgie plus radiothérapie thoracique versus chimiothérapie d'induction suivie de radiochimiothérapie concomitante suivie de chirurgie et enfin d'ICP (30 Gy, 15 fractions). L'étude a inclus 112 patients et a également été fermée par manque de recrutement. Elle n'a pas montré d'impact sur la survie mais une réduction des métastases cérébrales comme 1^{er} site de rechute.

Dans le second^{30,31}, des patients de stade IIIA/IIIB sans progression après traitement ont été randomisés dans un bras consistant en une ICP (30 Gy, 15 fractions) ou en une observation. L'objectif primaire était de montrer une amélioration de la survie. La taille d'échantillon planifiée était de 1.058 patients. L'étude a été fermée précocement par manque de recrutement après 356 patients. Elle n'a pas pu mettre en évidence de différence de survie mais une réduction de l'incidence des métastases cérébrales au prix d'un impact négatif sur la mémoire. A noter que les patients n'avaient pas d'IRM cérébrale systématique au diagnostic initial.

Recommandations 2014

En l'absence de données suggérant un bénéfice en survie, l'irradiation cérébrale préventive ne peut être recommandée en routine clinique.

Niveau de preuves : 2 essais randomisés de faible puissance

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Yu HM, Liu YF, Yu JM, Liu J, Zhao Y, Hou M : Involved-field radiotherapy is effective for patients 70 years old or more with early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2008 ; 87 : 29-34
2. Jeremic B, Milicic B, Milisavljevic S : Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) nonsmall cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy : single-Institution Experience in 600 Patients. *Cancer* 2011 ; 117 : 2995-3003
3. Mauguen A, Le PC, Saunders MI *et al.* : Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer : an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2788-97
4. Jackson A, Marks LB, Bentzen SM *et al.* : The lessons of QUANTEC : recommendations for reporting and gathering data on dose-volume dependencies of treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 76 (3 Suppl) : S155-S60
5. Wedenberg M : Assessing the uncertainty in QUANTEC's dose-response relation of lung and spinal cord with a bootstrap analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013 ; 87 : 795-801
6. De Ruysscher D, Faivre-Finn C, Nestle U *et al.* : European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 5301-10
7. Dasgupta A, Dasgupta C, Basu S, Majumdar A : A prospective and randomized study of radiotherapy, sequential chemotherapy radiotherapy and concomitant chemotherapy-radiotherapy in unresectable non small cell carcinoma of the lung. *J Cancer Res Ther* 2006 ; 2 : 47-51
8. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A *et al.* : Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer : a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 671-8

9. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE *et al.* : Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 442-50
10. Albain KS, Swann RS, Rusch VW *et al.* : Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer : a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 374 : 379-86
11. Huber RM, Flentje M, Schmidt M *et al.* : Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer : study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4397-404
12. Scagliotti GV, Szczesna A, Ramlau R *et al.* : Docetaxel-based induction therapy prior to radiotherapy with or without docetaxel for non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006 ; 94 : 1375-82
13. Belderbos J, Uitterhoeve L, van ZN *et al.* : Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *Eur J Cancer* 2007 ; 43 : 114-21
14. Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ *et al.* : Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer : Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1698-704
15. Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C *et al.* : Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer : the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5755-60
16. Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A *et al.* : Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel : analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 1730-8
17. Berghmans T, Van HP, Paesmans M *et al.* : A phase III randomised study comparing concomitant radiochemotherapy as induction versus consolidation treatment in patients with locally advanced unresectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009 ; 64 : 187-93
18. Senan S, Cardenal F, Vansteenkiste J *et al.* : A randomized phase II study comparing induction or consolidation chemotherapy with cisplatin-docetaxel, plus radical concurrent chemoradiotherapy with cisplatin-docetaxel, in patients with unresectable locally advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 553-8
19. Garrido P, Rosell R, Arellano A *et al.* : Randomized phase II trial of non-platinum induction or consolidation chemotherapy plus concomitant chemoradiation in stage III NSCLC patients : mature results of the Spanish Lung Cancer Group 0008 study. *Lung Cancer* 2013 ; 81 : 84-90
20. Nyman J, Friesland S, Hallqvist A *et al.* : How to improve loco-regional control in stages IIIa-b NSCLC ? Results of a three-armed randomized trial from the Swedish Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer* 2009 ; 65 : 62-7
21. Segawa Y, Kiura K, Takigawa N *et al.* : Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer : OLCSG 0007. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3299-306
22. Auperin A, Le PC, Pignon JP *et al.* : Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 473-83
23. Auperin A, Le PC, Rolland E *et al.* : Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2181-90
24. Machtay M, Bae K, Movsas B *et al.* : Higher biologically effective dose of radiotherapy is associated with improved outcomes for locally advanced non-small cell lung carcinoma treated with chemoradiation : an analysis of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 82 : 425-34
25. Baumann M, Herrmann T, Koch R *et al.* : Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 2011 ; 100 : 76-85
26. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT *et al.* : ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009 ; 34 : 17-41
27. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE *et al.* : Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer : SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2450-6
28. Thatcher N, Chang A, Parikh P *et al.* : Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer : results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005 ; 366 : 1527-37
29. Pottgen C, Eberhardt W, Grannass A *et al.* : Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy : results from a German multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 4987-92
30. Sun A, Bae K, Gore EM *et al.* : Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer : neurocognitive and quality-of-life analysis. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 279-86
31. Gore EM, Bae K, Wong SJ *et al.* : Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer : primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 272-8

Correspondance et tirés à part :

T. BERGHMANS
 Institut Jules Bordet
 Rue Héger-Bordet 1
 1000 Bruxelles
 E-mail : thierry.berghmans@bordet.be

Travail reçu le 9 avril 2014 ; accepté dans sa version définitive le 9 mai 2014.